(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7646626号
(P7646626)

(45)発行日　令和7年3月17日(2025.3.17)

(24)登録日　令和7年3月7日(2025.3.7)

(51)国際特許分類

C07D 417/14 (2006.01)	C07D	417/14		CSP
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	111	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00		ZNA
A61P 35/02 (2006.01)	A61P	35/02		
A61K 45/00 (2006.01)	A61K	45/00		

FI

請求項の数　47　（全459頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-505602(P2022-505602)
(86)(22)出願日　令和2年7月28日(2020.7.28)
(65)公表番号　特表2022-542937(P2022-542937A)
(43)公表日　令和4年10月7日(2022.10.7)
(86)国際出願番号　PCT/EP2020/071179
(87)国際公開番号　WO2021/018857
(87)国際公開日　令和3年2月4日(2021.2.4)
審査請求日　令和5年7月6日(2023.7.6)
(31)優先権主張番号　19188747.0
(32)優先日　令和1年7月29日(2019.7.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　500287019
レ ラボラトワール セルヴィエ
Ｌｅｓ Ｌａｂｏｒａｔｏｉｒｅｓ Ｓｅｒｖｉｅｒ
フランス国、エフ－９２２８４ シュレスネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェルダン ３５
(73)特許権者　514185839
ヴァーナリス・（アール・アンド・ディ）・リミテッド
ＶＥＲＮＡＬＩＳ（Ｒ＆Ｄ）ＬＴＤ
イギリス国、シービー２１ ６ジービー、ケンブリッジ、グランタ・パーク
(74)代理人　110001508
弁理士法人 津国

最終頁に続く

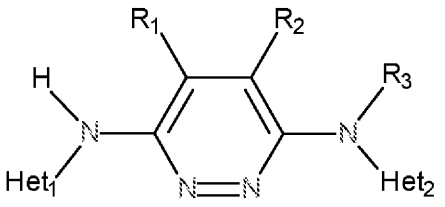
(54)【発明の名称】　３，６－ジアミノ－ピリダジン－３－イル誘導体、それを含有する医薬組成物及びアポトーシス促進剤としてのその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）：

【化１】



(I)

［式中、

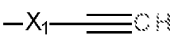
Ｒ１及びＲ２は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシルもしくはＣ１－Ｃ６アルコキシ基により場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、トリフルオロメチル、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ヘテロシクロアルキルから選択される基を表わし、ここで、ヘテロシクロアルキル基は、直鎖もしくは分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル基により場合により置換されており、

又はＲ１及びＲ２は、それらを有する炭素原子と共に、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキレン基を形成しており、

Ｒ３は、水素、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、直鎖又は分枝鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｘ１

－ＮＲａＲｂ、－Ｘ１－Ｎ＋ＲａＲｂＲｃ、－Ｘ１－Ｏ－Ｒｃ、－Ｘ１－ＣＯＯＲｃ、－Ｘ１－ＰＯ（ＯＨ）２、－Ｘ１－ＳＯ２（ＯＨ）、－Ｘ１－Ｎ３及び

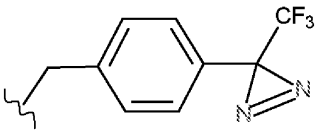
【化２】



から選択される基を表わし、

ＲａおよびＲｂは、それぞれ独立して、水素、ヘテロシクロアルキル、－ＳＯ２－フェニル（ここで、該フェニルは、直鎖又は分枝鎖Ｃ１－Ｃ６アルキルにより置換されていることができる）、１つもしくは２つのヒドロキシル基により場合により置換されている直鎖もしくは分枝鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＳＯ２ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＳＯ２Ｏ－、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＣＯＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＰＯ（ＯＨ）２、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＮＲｄＲｅ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－Ｎ＋ＲｄＲｅＲｆ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－フェニル（ここで、該フェニルは、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基により置換されていることができる）、基：

【化３】



から選択される基を表わし、

又はＲａおよびＲｂは、それらを有する窒素原子と共に、環Ｂ１を形成しており、

又はＲａ、ＲｂおよびＲｃは、それらを有する窒素原子と共に、架橋されたＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルを形成しており、

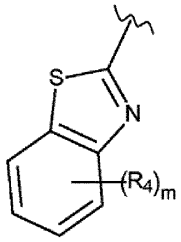
Ｒｃ、Ｒｄ、Ｒｅ、Ｒｆは、それぞれ独立して、水素又は直鎖もしくは分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表わし、

又はＲｄおよびＲｅは、それらを有する窒素原子と共に、環Ｂ２を形成しており、

又はＲｄ、ＲｅおよびＲｆは、それらを有する窒素原子と共に、架橋されたＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルを形成しており、

Ｈｅｔ１は、下記の基：

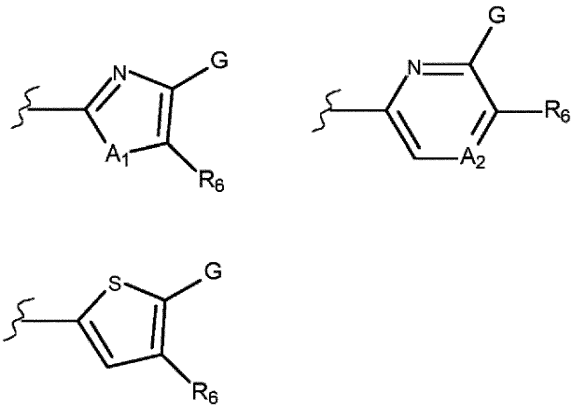
【化４】



を表わし、

Ｈｅｔ２は、下記：

【化５】



から選択される基を表わし、

A_1は、－ＮＨ－、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、

A_2は、Ｎ、ＣＨ又はＣ（R_5）であり、

Ｇは、－Ｃ（Ｏ）OR_{G3}、－Ｃ（Ｏ）$NR_{G1}R_{G2}$、－Ｃ（Ｏ）R_{G2}、及び－NR_{G1}Ｃ（Ｏ）R_{G2}からなる群より選択され、ここで、

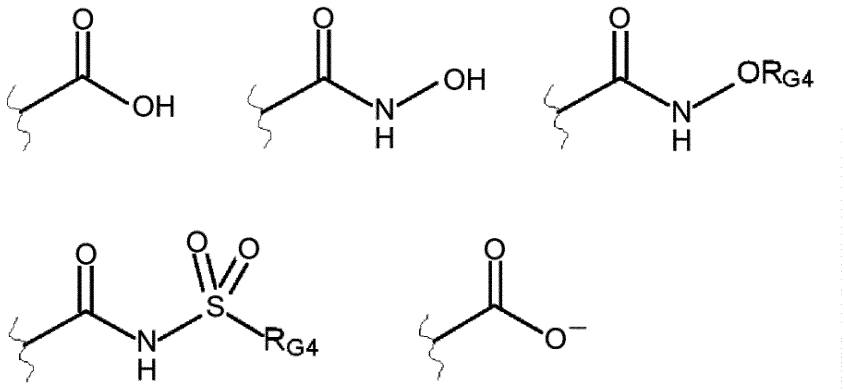
R_{G1}及びR_{G2}は、それぞれ独立して、水素、１～３個のハロゲン原子により場合により置換されているC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_6シクロアルキル、フェニル及び－（CH_2）$_{1-4}$－フェニルからなる群より選択され、

R_{G3}は、１～３個のハロゲン原子により場合により置換されているC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_6シクロアルキル、フェニル及び－（CH_2）$_{1-4}$－フェニルからなる群より選択され、

又はR_{G1}及びR_{G2}は、それぞれが付着している原子と共に、C_3－C_8ヘテロシクロアルキルを形成するように結合されており、

又は代替的には、Ｇは、

【化６】



［式中、R_{G4}は、１～３個のハロゲン原子により場合により置換されているC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル及びC_3－C_6シクロアルキルから選択される］

からなる群より選択され、

R_4は、水素、フッ素、塩素もしくは臭素原子、メチル、ヒドロキシル又はメトキシ基を表わし、

R_5は、１～３個のハロゲン原子により場合により置換されているC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、ハロゲン又は－ＣＮから選択される基を表わし、

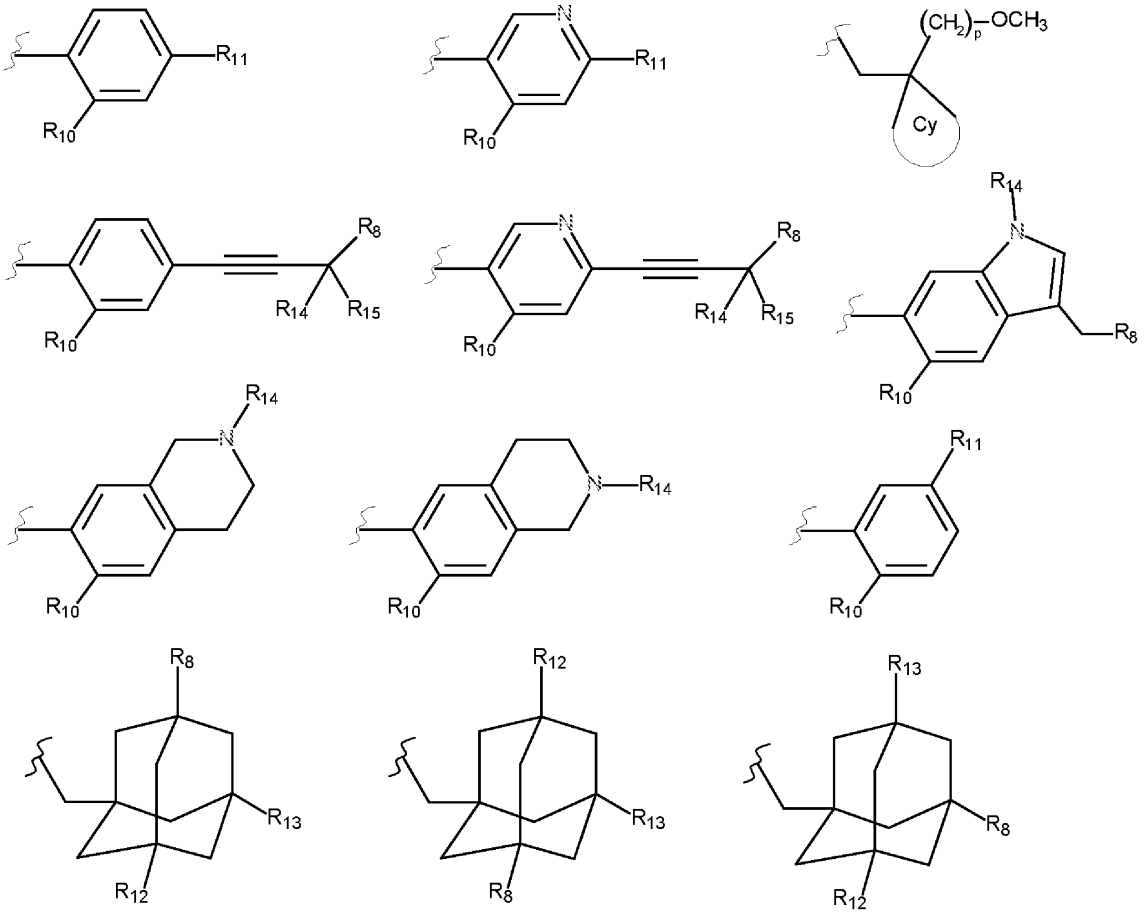
R_6は、水素、－C_2－C_6アルケニル、－X_2－Ｏ－R_7、

【化７】

、－Ｘ２－ＮＳＯ２－Ｒ７、－Ｃ＝Ｃ（Ｒ９）－Ｙ１－Ｏ－Ｒ７、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、ヒドロキシル基により場合により置換されているＣ３－Ｃ６ヘテロシクロアルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキレン－Ｙ２－Ｒ７、Ｃ３－Ｃ６ヘテロシクロアルキレン－Ｙ２－Ｒ７基、直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル基により場合により置換されているヘテロアリーレン－Ｒ７基から選択される基を表わし、

Ｒ７は、直鎖もしくは分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル基、（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキレン－Ｒ８又は

【化８】

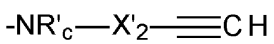


［式中、Ｃｙは、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルを表わす］

から選択される基を表わし、

Ｒ８は、水素、直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、－ＮＲ’ａＲ’ｂ、－ＮＲ’ａ－ＣＯ－ＯＲ’ｃ、－ＮＲ’ａ－ＣＯ－Ｒ’ｃ、－Ｎ＋Ｒ’ａＲ’ｂＲ’ｃ、－Ｏ－Ｒ’ｃ、－ＮＨ－Ｘ’２－Ｎ＋Ｒ’ａＲ’ｂＲ’ｃ、－Ｏ－Ｘ’２－ＮＲ’ａＲ’ｂ、－Ｘ’２－ＮＲ’ａＲ’ｂ、－ＮＲ’ｃ－Ｘ’２－Ｎ３及び

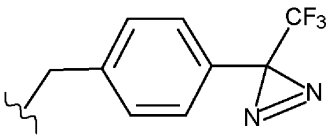
【化９】



から選択される基を表わし、

Ｒ９は、直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルコキシから選択される基を表わし、

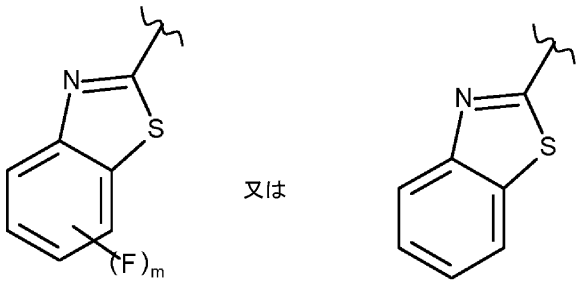
R_{10}は、水素、フッ素、塩素、臭素、－CF_3及びメチルから選択される基を表わし、
R_{11}は、水素、C_1－C_3アルキレン－R_8、－O－C_1－C_3アルキレン－R_8、－CO－NR_hR_i及び－CH＝CH－C_1－C_4アルキレン－NR_hR_i、－CH＝CH－CHO、C_3－C_8シクロアルキレン－CH_2－R_8、C_3－C_8ヘテロシクロアルキレン－CH_2－R_8から選択される基を表わし、
R_{12}及びR_{13}は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表わし、
R_{14}及びR_{15}は、それぞれ独立して、水素もしくはメチル基を表わし、
又はR_{14}及びR_{15}は、それらを有する炭素原子と共に、シクロヘキシルを形成しており、
R_h及びR_iは、それぞれ独立して、水素又は直鎖もしくは分岐鎖C_1－C_6アルキル基を表わし、
X_1及びX_2は、それぞれ独立して、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシから選択される１つ又は２つの基により場合により置換されている直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキレン基を表わし、
X'_2は、直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキレンを表わし、
R'_a及びR'_bは、それぞれ独立して、水素、ヘテロシクロアルキル、－SO_2－フェニル（ここで、該フェニルは、直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキルにより置換されていることができる）、１つ又は２つのヒドロキシル又はC_1－C_6アルコキシ基により場合により置換されている直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルキレン－SO_2OH、C_1－C_6アルキレン－SO_2O^-、C_1－C_6アルキレン－COOH、C_1－C_6アルキレン－PO（OH）$_2$、C_1－C_6アルキレン－$NR'_dR'_e$、C_1－C_6アルキレン－$N^+R'_dR'_eR'_f$、C_1－C_6アルキレン－O－C_1－C_6アルキレン－OH、C_1－C_6アルキレン－フェニル（ここで、該フェニルは、ヒドロキシル又はC_1－C_6アルコキシ基により置換されていることができる）、基：
【化１０】



から選択される基を表わし、
又はR'_a及びR'_bは、それらを有する窒素原子と共に、環B_3を形成しており、
又はR'_a、R'_b及びR'_cは、それらを有する窒素原子と共に、架橋されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキルを形成しており、
R'_c、R'_d、R'_e、R'_fは、それぞれ独立して、水素又は直鎖もしくは分岐鎖C_1－C_6アルキル基を表わし、
又はR'_d及びR'_eは、それらを有する窒素原子と共に、環B_4を形成しており、
又はR'_d、R'_e及びR'_fは、それらを有する窒素原子と共に、架橋されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキルを形成しており、
Y_1は、直鎖又は分岐鎖C_1－C_4アルキレンを表わし、
Y_2は、結合、－O－、－O－CH_2－、－O－CO－、－O－SO_2－、－CH_2－、－CH_2－O、－CH_2－CO－、－CH_2－SO_2－、－C_2H_5－、－CO－、－CO－O－、－CO－CH_2－、－CO－NH－CH_2－、－SO_2－、－SO_2－CH_2－、－NH－CO－、－NH－SO_2－を表わし、
m＝０、１又は２であり、
ｐ＝１、２、３又は４であり、
B_1、B_2、B_3及びB_4は、それぞれ独立して、C_3－C_8ヘテロシクロアルキル基を表わし、該基は、（ｉ）単環式もしくは二環式基であることができ、ここで、二環式基は、縮合、架橋又はスピロ環系を含み、（ii）窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含有することができ、（iii）フッ素、臭

素、塩素、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシル、－ＮＨ２、オキソ又はピペリジニルから選択される１つ又は２つの基により置換されていることができる］
で示される化合物、そのエナンチオマー及びジアステレオ異性体、並びに薬学的に許容し得る酸又は塩基とのそれらの付加塩。

【請求項２】
Ｈｅｔ１が、
【化１１】



を表わす、請求項１記載の化合物。

【請求項３】
Ｒ１が、メチル基を表わし、Ｒ２が、水素原子を表わす、請求項１又は２記載の化合物。

【請求項４】
Ｒ１及びＲ２がそれぞれ、メチル基又は水素原子を表わす、請求項１又は２記載の化合物。

【請求項５】
Ｒ１又はＲ２が、ヒドロキシル又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基により場合により置換されている直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキルを表わす、請求項１又は２記載の化合物。

【請求項６】
Ｒ１又はＲ２が、メチル、メトキシメチル、ヒドロキシメチル、エチル及びプロパ－２－イルから選択される基を表わす、請求項５記載の化合物。

【請求項７】
Ｒ１又はＲ２が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルを表わす、請求項１又は２記載の化合物。

【請求項８】
Ｒ１又はＲ２が、シクロプロピル基を表わす、請求項７記載の化合物。

【請求項９】
Ｒ１が、トリフルオロメチル基を表わす、請求項１又は２記載の化合物。

【請求項１０】
Ｒ２が、直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ヘテロシクロアルキルを表わす、請求項１又は２記載の化合物。

【請求項１１】
Ｒ２が、（４－メチル－ピペラジン－１－イル）プロピル基を表わす、請求項１０記載の化合物。

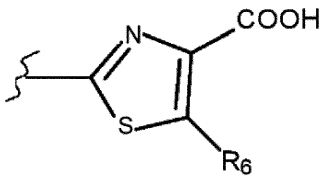
【請求項１２】
Ｒ１及びＲ２が、それらを有する炭素原子と共に、シクロヘキセン基又はシクロペンテン基を形成している、請求項１又は２記載の化合物。

【請求項１３】
Ｒ３が、水素原子又はメチル基を表わす、請求項１～１２のいずれか一項記載の化合物。

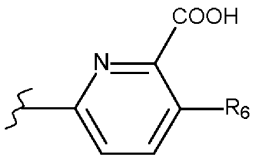
【請求項１４】
Ｒ３が、－Ｘ１－ＰＯ（ＯＨ）２、－Ｘ１－ＳＯ２（ＯＨ）、－Ｘ１－ＮＲａＲｂ、－Ｘ１－Ｎ＋ＲａＲｂＲｃを表わし、ここで、ＲａもしくはＲｂ又はそれらの両方が、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＳＯ２ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＳＯ２Ｏ－及びＣ１－Ｃ６アルキレン－ＰＯ（ＯＨ）２から選択される基を表わす、請求項１～１２のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１５】
R^8が、－ＮＲ’$_a$Ｒ’$_b$、－Ｎ$^+$Ｒ’$_a$Ｒ’$_b$Ｒ’$_c$、－ＮＨ－Ｘ’$_2$－Ｎ$^+$Ｒ’$_a$Ｒ’$_b$Ｒ’$_c$を表わし、ここで、Ｒ’$_a$もしくはＲ’$_b$又はそれらの両方が、C_1－C_6アルキレン－SO_2ＯＨ及びC_1－C_6アルキレン－ＰＯ（ＯＨ）$_2$から選択される基を表わす、請求項１～１２のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１６】
R^3が、下記：
エチル、プロピル、２－メトキシ－エチル、２－（モルホリン－４－イル）エチル、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、３－ジエチルアミノ－プロピル、３－メトキシ－プロピル、３－ヒドロキシ－プロピル、３，４－ジヒドロキシ－ブチル、４－メトキシ－３－ヒドロキシ－ブチル、４－ヒドロキシ－３－メトキシ－ブチル、２，３－ジヒドロキシ－プロピル、４，５－ジヒドロキシ－ペンチル、４－ヒドロキシ－ブチル、３－ヒドロキシ－２－モルホリノ－プロピル、５－ヒドロキシ－４－メトキシ－ペンチル、５－モルホリノ－４－ヒドロキシ－ペンチル、３－ヒドロキシ－２－メトキシ－プロピル、５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル、５－ヒドロキシ－ペンチル、５－メトキシ－４－ヒドロキシ－ペンチル、５－（ジメチルアミノ）－４－ヒドロキシ－ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル、５－［３－スルホナート－プロピル－ジメチル－アンモニオ］－４－ヒドロキシ－ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（メチルアミノ）ペンチル、３－カルボキシ－プロピル、５－［メチル（４－ピペリジル）アミノ］ペンチル、５－（２－モルホリノエチルアミノ）ペンチル、５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ）ペンチル、４－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ）ブチル、４－ヒドロキシ－５－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ペンチル、５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル、５－（４－アミノ－１－ピペリジル）－４－ヒドロキシ－ペンチル、４－ヒドロキシ－５－ピペラジン－１－イル－ペンチル、５－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ペンチル、４－（４－アミノ－１－ピペリジル）ブチル、４－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ブチル、５－（４－アミノ－１－ピペリジル）ペンチル、４－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ブチル、４－（２－モルホリノエチルアミノ）ブチル、４－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ）ブチル、４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］ブチル、５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ペンチル、４－ピペラジン－１－イルブチル、４－（メチルアミノ）ブチル、５－ピペラジン－１－イルペンチル、５－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル、５－アミノペンチル、４－アミノブチル、５－（メチルアミノ）ペンチル、５－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピルアミノ］ペンチル、４－ヒドロキシ－５－［メチル（２－ホスホノエチル）アミノ］ペンチル、６－（ジメチルアミノ）ヘキシル、３－（ジメチルアミノ）プロピル、２－（トリメチルアンモニオ）エチル、３－（トリメチルアンモニオ）プロピル、２－（ジメチルアミノ）エチル、４－（ジメチルアミノ）ブチル、５－［３－スルホナート－プロピル－ジメチル－アンモニオ］ペンチル、４－（トリメチルアンモニオ）ブチル、４－ヒドロキシ－５－キヌクリジン－１－イウム－１－イル－ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（１－アザ－４－アゾニアビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（４－メチルモルホリン－４－イウム－４－イル）ペンチル、５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（１－メチルピペリジン－１－イウム－１－イル）ペンチル、５－（１，４－ジメチルピペラジン－１－イウム－１－イル）－４－ヒドロキシ－ペンチル、６－（トリメチルアンモニオ）ヘキシル、５－［３－ヒドロキシプロピル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル、５－［２－ヒドロキシエチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル、５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル、５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル、３－ホスホノプロピル、３－［３－スルホナート－プロピル－ジメチル－アンモニオ］プロピル、３－スルホプロピル、４－スルホブチル、４－ホスホノブチル、４－カルボキシブチル、３－アミ

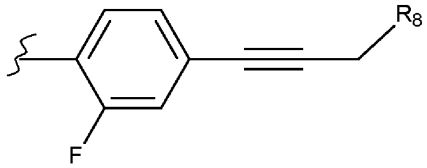
ノプロピル、３－アジドプロピル、ペンター４－イン－１－イル、４－アミノブチル、４－アジドブチル、ヘキサー５－イン－１－イル、５－アジドペンチル
から選択される基を表わす、請求項１～１２のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１７】
Het_2が、
【化１２】



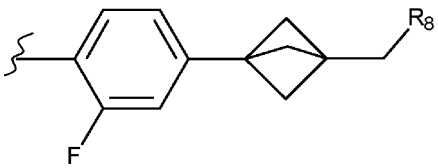
を表わす、請求項１～１６のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１８】
Het_2が、
【化１３】



を表わす、請求項１～１６のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１９】
R_6が、水素原子を表わす、請求項１７又は１８記載の化合物。
【請求項２０】
R_6が、$-X_2-O-R^7$基を表わし、ここで、X_2が、プロピレン基を表わす、請求項１７記載の化合物。
【請求項２１】
R_7が、下記基：
【化１４】



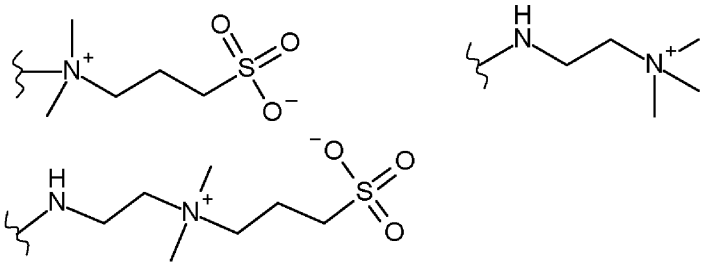
を表わす、請求項２０記載の化合物。
【請求項２２】
R_7が、下記基：
【化１５】



を表わす、請求項２０記載の化合物。
【請求項２３】
R_8が、ジメチルアミノ、メチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ

、４－モルホリニル、ピロリジン－１－イル、１－ピペリジル、［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ、ヒドロキシル、ビス（３－スルホプロピル）アミノ、３－スルホプロピルアミノ、メチル（３－スルホプロピル）アミノ、メチル（ｐ－トリルスルホニル）アミノ、（４－メトキシフェニル）メチル－メチル－アミノ、２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ及び：

【化１６】



から選択される基を表わす、請求項２１又は２２記載の化合物。

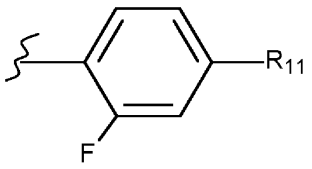
【請求項２４】

R_8が、３－ピペラジン－１－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、３－ヒドロキシプロピル（メチル）アミノ、［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］－メチル－アミノ、３－ヒドロキシプロピルアミノ、［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノ、４－ヒドロキシブチル（メチル）アミノ、［（３Ｒ）－３，４－ジヒドロキシブチル］－メチル－アミノ、４－ヒドロキシブチルアミノ、［（３Ｒ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノから選択される基を表わす、請求項２１又は２２記載の化合物。

【請求項２５】

R_7が、

【化１７】



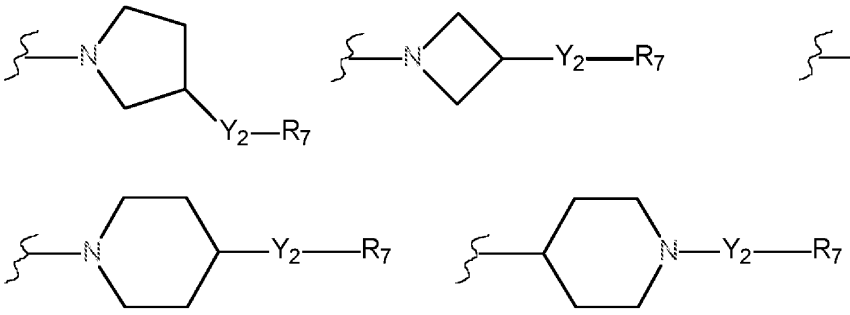
［式中、R_{11}が、ジメチルカルバモイル、３－（ジメチルアミノ）プロピル、３－（メチルアミノ）プロピル、３－（メチルアミノ）プロピルから選択される］

を表わす、請求項２０記載の化合物。

【請求項２６】

R_6が、C_3－C_6ヘテロシクロアルキレン－Y_2－R_7基を表わし、ここで、ヘテロシクロアルキレン基が、

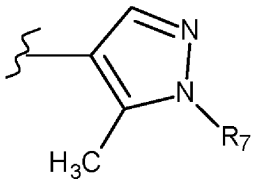
【化１８】



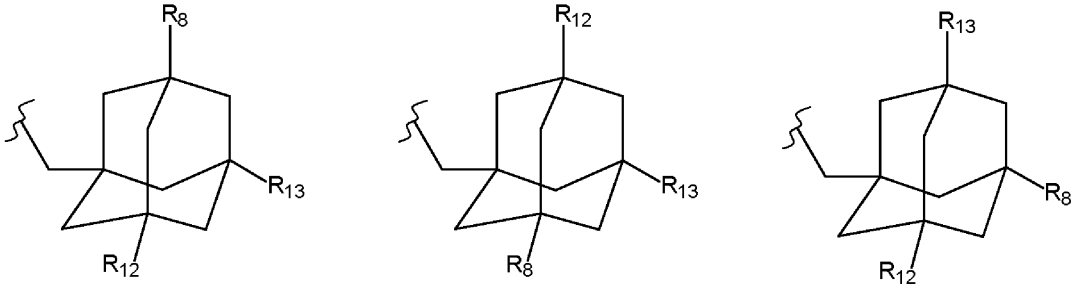
から選択される、請求項１７記載の化合物。

【請求項２７】

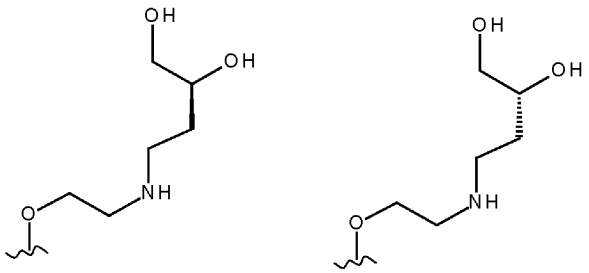
Ｒ$_7$が、メチル、メチルエチル、tert－ブチル、２－メチルプロピル及びフェニルから選択される、請求項２６記載の化合物。
【請求項２８】
Ｒ$_7$が、フェニルである、請求項２７記載の化合物。
【請求項２９】
Ｒ$_6$が、－Ｃ＝Ｃ（Ｒ$_9$）－Ｙ$_1$－Ｏ－Ｒ$_7$を表わし、ここで、Ｙ$_1$が、メチレン基である、請求項１７又は１８記載の化合物。
【請求項３０】
Ｒ$_6$が、
【化１９】



を表わす、請求項１７又は１８記載の化合物。
【請求項３１】
Ｒ$_7$が、
【化２０】

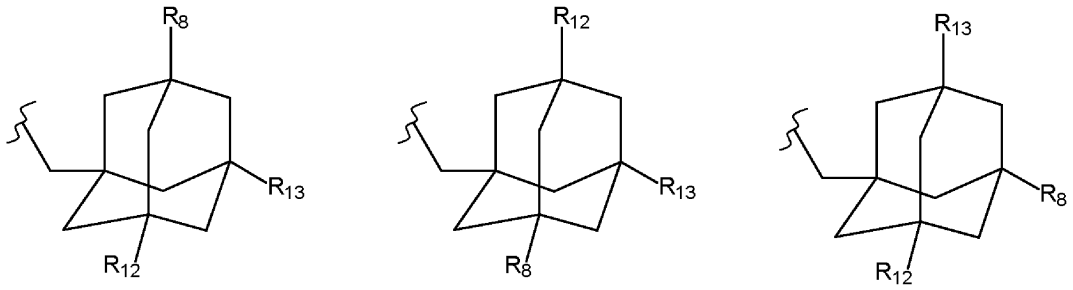


[式中、Ｒ$_8$が、水素、２－（メチルアミノ）エトキシ及び
【化２１】



から選択される基を表わす]
から選択される基を表わす、請求項３０記載の化合物。
【請求項３２】
Ｒ$_7$が、

【化２２】



［式中、Ｒ８が、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－［（２－スルホエチル）アミノ］エトキシ、２－［メチル（２－スルホエチル）アミノ］エトキシ、２－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）エトキシ、２－（３－メトキシプロピルアミノ）エトキシ、２－モルホリノエトキシ、２－（２－カルボキシエチルアミノ）エトキシ、２－［（３－ヒドロキシフェニル）メチルアミノ］エトキシ、２－（メチルアミノ）エトキシ、２－ピロリジン－１－イルエトキシ、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ、２－（４－ヒドロキシブチルアミノ）エトキシ、２－ピペラジン－１－イルエトキシ、２－［３－ヒドロキシプロピル（メチル）アミノ］エトキシ、２－［４－ヒドロキシブチル（メチル）アミノ］エトキシ、２－［［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロピル］アミノ］エトキシ、２－［ビス（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］エトキシから選択される基を表わす］
から選択される基を表わす、請求項３０記載の化合物。

【請求項３３】

下記群：

－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－ヒドロキシブチル）アミノ）－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、

－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、

－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、

－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、

－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－ブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、

－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、

－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４，５－ジヒドロキシペンチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾ

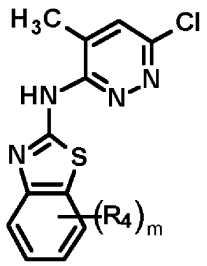
ール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－　３－［［５－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－カルボキシ－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－ペンチル］－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［メチル（３－スルホプロピル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－ピペラジン－１－イル－ペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（２Ｓ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［４－アミノブチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、

－２－［５－アミノペンチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）ブタ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－３－［２－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニルアミノ］エチル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（４－メチルモルホリン－４－イウム－４－イル）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－２－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニルアミノ］エチル－トリメチル－アンモニウム、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［６－（トリメチルアンモニオ）ヘキシル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－ヒドロキシエチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－３－［［５－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－カルボキシ－５－［３－［２－フルオロ－４－［（Ｅ）－３－オキソプロパ－１－エニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－ペンチル］－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［１－［（ジメチルアミノ）メチル］－３－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－

４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ホスホノプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－カルボキシプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－ホスホノプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－スルホプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－スルホブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－ホスホノブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－カルボキシブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（ペンタ－４－イン－１－イル）アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－｛メチル［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［５－アジドペンチル－［６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
から選択される請求項１記載の化合物、そのエナンチオマー及びジアステレオ異性体、並

びに薬学的に許容し得る酸又は塩基とのそれらの付加塩。
【請求項３４】
下記群：
－ ６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－［１－（｛３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチルアダマンタン－１－イル｝メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－ ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－ ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（３－メトキシプロピルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－ ６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－（１－｛［３－（２－｛［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノ｝エトキシ）－５，７－ジメチルアダマンタン－１－イル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸、
－ ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３，５－ジメチル－７－（２－モルホリノエトキシ）－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－ ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（２－カルボキシエチルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－ ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－［（３－ヒドロキシフェニル）メチルアミノ］エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－ ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－ ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－ ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（３－ピロリジン－１－イルプロパ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
から選択される請求項１記載の化合物、そのエナンチオマー及びジアステレオ異性体、並びに薬学的に許容し得る酸又は塩基とのそれらの付加塩。
【請求項３５】
１種以上の薬学的に許容し得る賦形剤と組み合わせて、請求項１～３４のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得る酸もしくは塩基とのその付加塩を含む、医薬組成物。
【請求項３６】
アポトーシス促進剤として使用するための、請求項３５記載の医薬組成物。
【請求項３７】
ガン、自己免疫疾患又は免疫系疾患の処置に使用するための、請求項３５記載の医薬組

成物。
【請求項３８】
ガンが、血液学的悪性腫瘍又は固形腫瘍である、請求項３７記載の医薬組成物。
【請求項３９】
血液学的悪性腫瘍が、骨髄腫、リンパ腫、又は白血病である、請求項３８記載の医薬組成物。
【請求項４０】
固形腫瘍が、膀胱ガン、脳ガン、乳ガン、子宮ガン、食道ガン、肝臓ガン、結腸直腸ガン、腎臓ガン、メラノーマ、卵巣ガン、前立腺ガン、膵臓ガン及び肺ガンから選択される、請求項３８記載の医薬組成物。
【請求項４１】
骨髄腫、リンパ腫、白血病、膀胱ガン、脳ガン、乳ガン、子宮ガン、食道ガン、肝臓ガン、結腸直腸ガン、腎臓ガン、メラノーマ、卵巣ガン、前立腺ガン、膵臓ガン及び肺ガンから選択されるガンの処置に使用するための、請求項１～３４のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得る酸もしくは塩基とのその付加塩。
【請求項４２】
遺伝毒性物質、有糸分裂毒、代謝拮抗剤、プロテアソーム阻害剤、キナーゼ阻害剤及び抗体から選択される抗ガン剤と組み合わせて使用するための、請求項１～３４のいずれか一項記載の化合物。
【請求項４３】
請求項１～３４のいずれか一項記載の化合物；
遺伝毒性物質、有糸分裂毒、代謝拮抗剤、プロテアソーム阻害剤、キナーゼ阻害剤及び抗体から選択される抗ガン剤；並びに
１種以上の薬学的に許容し得る賦形剤
を含む、ガンの処置に使用するための医薬組成物。
【請求項４４】
放射線療法を必要とするガンの処置に使用するための、請求項１～３４のいずれか一項記載の化合物。
【請求項４５】
血小板の過剰又はデレギュレーションされた活性を特徴とする疾患又は状態の処置に使用するための、請求項３５記載の医薬組成物。
【請求項４６】
【化２３】



［式中、R_4及びｍは、請求項１記載の一般式（Ｉ）で定義されたとおりである］
である、
合成中間体。
【請求項４７】
R_4は、水素原子を表わす、請求項４６記載の合成中間体。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野

本発明は、３，６－ジアミノ－ピリダジン－３－イル誘導体、それを含有する医薬組成物及びアポトーシス促進剤としてのその使用に関する。本発明の化合物は、Ｂｃｌ－ｘＬタンパク質の活性を阻害し、ガン、免疫疾患及び自己免疫疾患の処置において興味深いものであることができる。

【０００２】

発明の背景

アポトーシス（プログラム細胞死）は、組織のホメオスタシス、発生及び損傷細胞の除去に必須の進化的に保存された経路である。アポトーシスのデレギュレーションは、悪性腫瘍、神経変性障害、免疫系の疾患及び自己免疫疾患を含むヒト疾患に寄与する（Hanahan and Weinberg, Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74；Marsden and Strasser, Annu Rev Immunol. 2003;21:71-105；Vaux and Flavell, Curr Opin Immunol. 2000 Dec;12(6):719-24）。アポトーシスの回避は、ガンの特徴として認識されており、腫瘍の進行及び持続的拡大並びに抗ガン処置に対する抵抗性に関与している（Hanahan and Weinberg, Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70）。

【０００３】

Ｂｃｌ－２タンパク質ファミリーは、細胞生存の重要なレギュレーターを含み、これは、アポトーシスをサプレッションし（例えば、Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ、Ｍｃｌ－１）又は促進する（例えば、Ｂａｄ、Ｂａｘ）ことができる（Gross et al., Genes Dev. 1999 Aug 1;13(15):1899-911、Youle and Strasser, Nat. Rev. Mol. Cell Biol.2008 Jan;9(1):47-59）。ストレス刺激に直面すると、細胞が生存するか又はアポトーシスを受けるかは、細胞の生存を促進するファミリーメンバーと共に細胞死を促進するＢｃｌ－２ファミリーメンバー間の対合の程度により決まる。ほとんどの場合、これらの相互作用は、アポトーシス促進性ファミリーメンバーのＢｃｌ－２相同性３（ＢＨ３）ドメインが生存促進性メンバーの表面上の溝にドッキングすることが関与する。Ｂｃｌ－２相同性（ＢＨ）ドメインの存在は、Ｂｃｌ－２ファミリーのメンバーシップを規定し、これは、タンパク質内に存在する特定のＢＨドメインに応じて、３つの主要なグループに分けられる。生存促進性メンバー、例えば、Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ及びＭｃｌ－１は、ＢＨドメイン１～４を含有し、一方、アポトーシス時のミトコンドリア外膜透過性のアポトーシス促進エフェクターであるＢａｘ及びＢａｋは、ＢＨドメイン１～３を含有する（Youle and Strasser, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008 Jan;9(1):47-59）。

【０００４】

Ｂｃｌ－２ファミリーの生存促進性メンバーの過剰発現は、ガンの特徴であり、これらのタンパク質が腫瘍発生、維持及び抗ガン療法に対する抵抗性において重要な役割を果たすことが示されている（Czabotar et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014 Jan;15(1):49-63）。Ｂｃｌ－ｘＬ（ＢＣＬ２様１からＢＣＬ２Ｌ１とも呼ばれる）は、ガンにおいて高頻度に増幅され（Beroukhim et al., Nature 2010 Feb 18;463(7283):899-905）、その発現が１２０以上の抗ガン療法分子に対する感受性と逆相関することが、ガン細胞系統（ＮＣＩ－６０）の代表的なパネルで示されている（Amundson et al., Cancer Res. 2000 Nov 1;60(21):6101-10）。

【０００５】

加えて、トランスジェニックノックアウトマウスモデル及びＢｃｌ－２ファミリーメンバーのトランスジェニック過剰発現を使用した幾つかの研究から、免疫系の疾患及び自己免疫疾患におけるこれらのタンパク質の重要性が強調された（レビューについては、Merino et al., Apoptosis 2009 Apr;14(4):570-83. doi: 10.1007/s10495-008-0308-4.PMID:19172396を参照のこと）。Ｔ細胞区画内のＢｃｌ－ｘＬのトランスジェニック過剰発現により、グルココルチコイド、ｇ－放射線及びＣＤ３架橋により誘引されるアポトーシスに対する抵抗性がもたらされる。これは、トランスジェニックＢｃｌ－ｘＬ過剰発現により、休止Ｔ細胞及び活性化Ｔ細胞におけるアポトーシスが減少する場合があること（Droin et al., Biochim Biophys Acta 2004 Mar 1;1644(2-3):179-88. doi: 10.1016/j.bbamcr.2003.10.011.PMID: 14996502）を示唆している。患者サンプルに

おいて、抗アポトーシス性Ｂｃｌ－２ファミリータンパク質の持続的又は高発現が観察されている（Pope et al., Nat Rev Immunol. 2002 Jul;2(7):527-35. doi: 10.1038/nri846.PMID: 12094227）。特に、関節リウマチ患者の関節から単離されたＴ細胞は、Ｂｃｌ－ｘＬ発現の増加を示し、自発アポトーシスに抵抗性であった（Salmon et al., J Clin Invest. 1997 Feb 1;99(3):439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077）。また、ＢＨ３模倣剤の使用も、免疫系の疾患及び自己免疫疾患の前臨床モデルにおいて有益性が示されている。ＡＢＴ－７３７（Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ及びＢｃｌ－ｗ阻害剤）による処置により、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでリンパ球増殖の強力な阻害がもたらされた。重要なことに、関節炎及びループスの動物モデルにおいて、ＡＢＴ－７３７で処置されたマウスは、疾患重症度の顕著な低下を示した（Bardwell et al., J Clin Invest. 1997 Feb 1;99(3):439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077）。加えて、ＡＢＴ－７３７により、in vitroでの同種Ｔ細胞活性化、増殖及び細胞傷害が妨害され、リンパ球様細胞に高選択性で皮膚移植した後の同種Ｔ細胞及びＢ細胞反応が阻害されることが示されている（Cippa et al., .Transpl Int. 2011 Jul;24(7):722-32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01272.x. Epub 2011 May 25.PMID: 21615547）。

【０００６】

これらの知見から、ＢＨ３模倣物と呼ばれる新たなクラスの薬剤の発見及び開発が動機付けられた。これらの分子は、Ｂｃｌ－２ファミリーのアポトーシス促進性メンバーと抗アポトーシス性メンバーとの間の相互作用を破壊することができ、アポトーシスの強力な誘導因子である。この新たなクラスの薬剤は、Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ、Ｂｃｌ－ｗ及びＭｃｌ－１の阻害剤を含む。最初に記載されたＢＨ３模倣物は、Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ及びＢｃｌ－ｗをターゲットとするＡＢＴ－７３７及びＡＢＴ－２６３であった（Park et al., J. Med. Chem. 2008 Nov 13;51(21):6902-15；Roberts et al., J. Clin. Oncol. 2012 Feb 10;30(5):488-96）。その後、Ｂｃｌ－２の選択的阻害剤（ＡＢＴ－１９９及びＳ５５７４６－Souers et al., Nat Med. 2013 Feb;19(2):202-8；Casara et al., Oncotarget 2018 Apr 13;9(28):20075-20088）、Ｂｃｌ－ｘＬの選択的阻害剤（Ａ－１１５５４６３及びＡ－１３３１８５２－Tao et al., ACS Med Chem Lett. 2014 Aug 26;5(10):1088-93；Leverson et al., Sci Transl Med. 2015 Mar 18;7(279):279ra40）及びＭｃｌ－１の選択的阻害剤（Ａ－１２１０４７７、Ｓ６３８４５、Ｓ６４３１５、ＡＭＧ－１７６及びＡＺＤ－５９９１－Leverson et al., Cell Death Dis. 2015 Jan 15;6:e1590.；Kotschy et al., Nature 2016, 538, 477-482；Maragno et al., AACR 2019, Poster #4482；Kotschy et al., ＷＯ第２０１５／０９７１２３号；Caenepeel et al., Cancer Discov. 2018 Dec;8(12):1582-1597；Tron et al., Nat. Commun. 2018 Dec 17;9(1):5341）も発見された。選択的Ｂｃｌ－２阻害剤であるＡＢＴ－１９９は、現在、併用療法において、ＣＬＬ及びＡＭＬを有する患者の処置に承認されているが、他の阻害剤は、依然として前臨床又は臨床開発段階にある。前臨床モデルにおいて、ＡＢＴ－２６３は、幾つかの血液学的悪性腫瘍及び固形腫瘍において活性を示している（Shoemaker et al., Clin. Cancer Res. 2008 Jun 1;14(11):3268-77；Ackler et al., Cancer Chemother. Pharmacol.2010 Oct;66(5):869-80；Chen et al., Mol. Cancer Ther. 2011 Dec;10(12):2340-9）。臨床試験において、ＡＢＴ－２６３は、リンパ系悪性腫瘍において目的の抗腫瘍活性を示し（Wilson et al., Lancet Oncol. 2010 Dec;11(12):1149-59；Roberts et al., J. Clin. Oncol. 2012 Feb 10;30(5):488-96）、その活性は、固形腫瘍において、幾つかの治療法との組み合わせで検討されている。選択的Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤であるＡ－１１５５４６３又はＡ－１３３１８５２は、Ｔ－ＡＬＬ（Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病）及び異なるタイプの固形腫瘍の前臨床モデルにおいて、in vivo活性を示した（Tao et al., ACS Med. Chem. Lett. 2014 Aug 26;5(10):1088-93；Leverson et al., Sci. Transl. Med. 2015 Mar 18;7(279):279ra40）。Ｍｃｌ－１選択的阻害剤は、前臨床モデルにおいて、幾つかのタイプの血液学的細胞悪性腫瘍で有望なin vivo活性を示しており、そのうちの３種類、Ｓ６４３１５、ＡＭＧ１７６及びＡＺＤ５９９１は、現在、臨床試験で検討されている（Yang et

al., Eur. J. Med. Chem. 2019 May 8;177:63-75）。したがって、ＢＨ３模倣物は、腫瘍学並びに免疫疾患及び自己免疫疾患の分野における新規な治療法の開発のための非常に魅力的なアプローチを表わす。特に、Ｂｃｌ－ｘＬタンパク質を選択的に阻害する小分子が必要である。本発明は、この必要性を満たす。

【０００７】

発明の概要

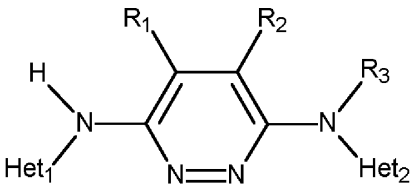
本発明は、以下に定義される式（Ｉ）で示される強力な選択的Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤を提供する。本発明者らは、これらの化合物がin vivoでガン細胞のアポトーシスを誘引し、マウスにおいて腫瘍退行を誘発することが可能であることを示した。それらのアポトーシス促進特性に基づいて、本発明の化合物は、アポトーシスにおけるデレギュレーションが関与する病理、例えば、ガン、自己免疫疾患及び免疫系の疾患等の処置に興味深いものであることができる。加えて、これらの化合物は、マウスにおいて忍容性が良好であり、有効用量による処置で臨床的に関連する体重減少は認められなかった。これは、ガンの処置におけるこれらのＢｃｌ－ｘＬをターゲットとする小分子の使用に対する治療マージンの可能性を示す。血小板寿命のレギュレーションにおける以前に記載されたＢｃｌ－ｘＬの役割（Zhang et al., Cell Death Differ. 2007 May;14(5):943-51；Mason et al., Cell. 2007 Mar 23;128(6):1173-86）と一致して、これらの阻害剤によるマウスの処置後の循環血小板数の減少と、処置中止後に回復が観察された。血小板生存におけるこの効果を考慮すると、本発明のＢｃｌ－ｘＬ阻害剤を、血小板の過剰又はデレギュレーションされた活性を特徴とする疾患又は状態、例えば、血栓形成促進状態等を処置するのにも使用することができる。

【０００８】

発明の詳細な説明

第１の実施態様（Ｅ１）では、本発明は、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

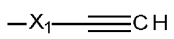
［式中、

R_1及びR_2は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシルもしくはC_1－C_6アルコキシ基により場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖C_1－C_6アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、トリフルオロメチル、直鎖もしくは分枝鎖C_1－C_6アルキレン－ヘテロシクロアルキルから選択される基を表わし、ここで、ヘテロシクロアルキル基は、直鎖もしくは分岐鎖C_1－C_6アルキル基により場合により置換されており、

又はR_1及びR_2は、それらを有する炭素原子と共に、C_3－C_6シクロアルキレン基を形成しており、

R_3は、水素、C_3－C_6シクロアルキル、直鎖又は分枝鎖C_1－C_6アルキル、－X_1－NR_aR_b、－X_1－$N^+R_aR_bR_c$、－X_1－O－R_c、－X_1－$COOR_c$、－X_1－$PO(OH)_2$、－X_1－$SO_2(OH)$、－X_1－N_3及び

【化２】

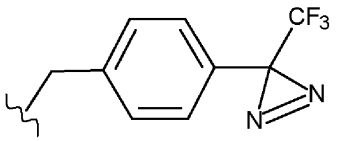


から選択される基を表わし、

R_a及びR_bは、それぞれ独立して、水素、ヘテロシクロアルキル、－SO_2－フェニル（ここで、該フェニルは、直鎖又は分枝鎖C_1－C_6アルキルにより置換されていることができる）、１つもしくは２つのヒドロキシル基により場合により置換されている直鎖もしくは分枝鎖C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルキレン－SO_2OH、C_1－C_6アルキ

レン－SO_2O^-、C_1－C_6アルキレン－COOH、C_1－C_6アルキレン－PO（OH）$_2$、C_1－C_6アルキレン－NR_dR_e、C_1－C_6アルキレン－$N^+R_dR_eR_f$、C_1－C_6アルキレン－フェニル（ここで、該フェニルは、C_1－C_6アルコキシ基により置換されていることができる）、基：

【化３】



から選択される基を表わし、

又はR_a及びR_bは、それらを有する窒素原子と共に、環B_1を形成しており、

又はR_a、R_b及びR_cは、それらを有する窒素原子と共に、架橋されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキルを形成しており、

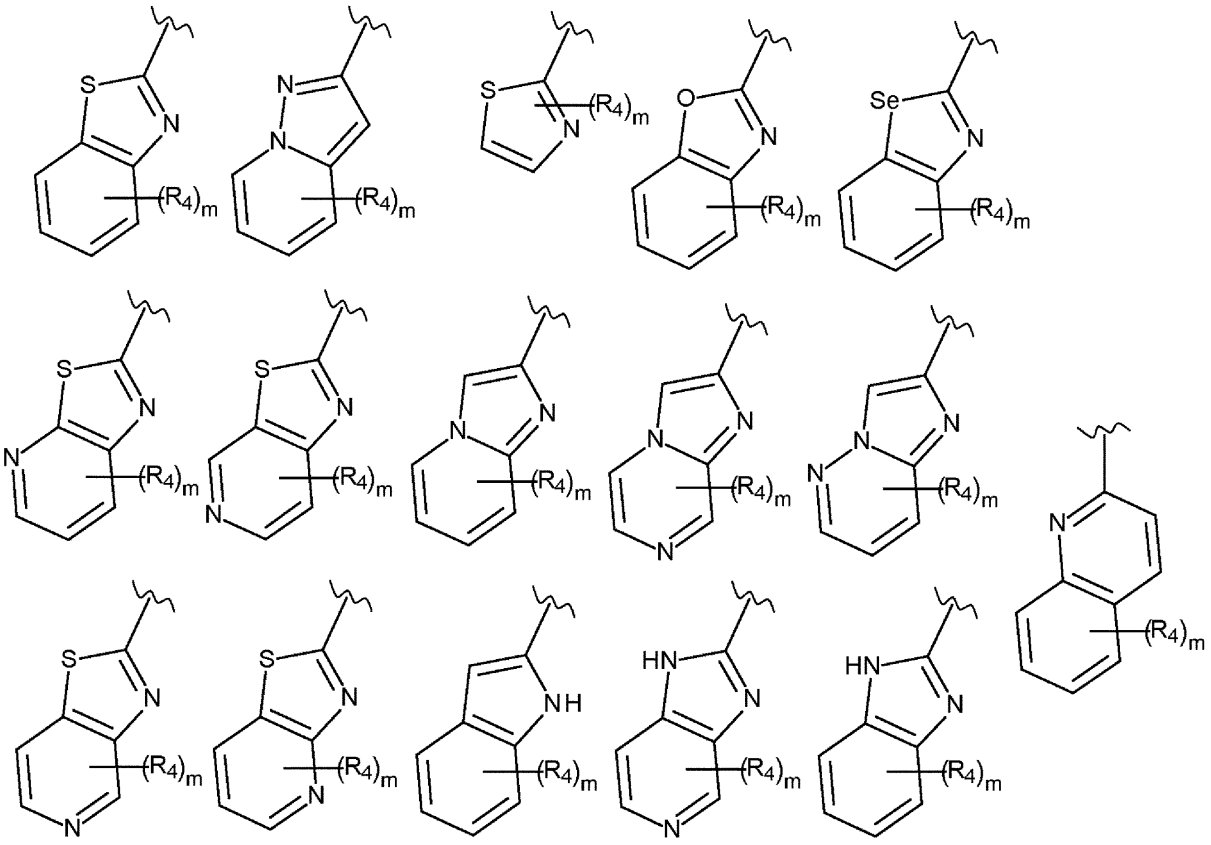
R_c、R_d、R_e、R_fは、それぞれ独立して、水素又は直鎖もしくは分岐鎖C_1－C_6アルキル基を表わし、

又はR_d及びR_eは、それらを有する窒素原子と共に、環B_2を形成しており、

又はR_d、R_e及びR_fは、それらを有する窒素原子と共に、架橋されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキルを形成しており、

Het_1は、下記：

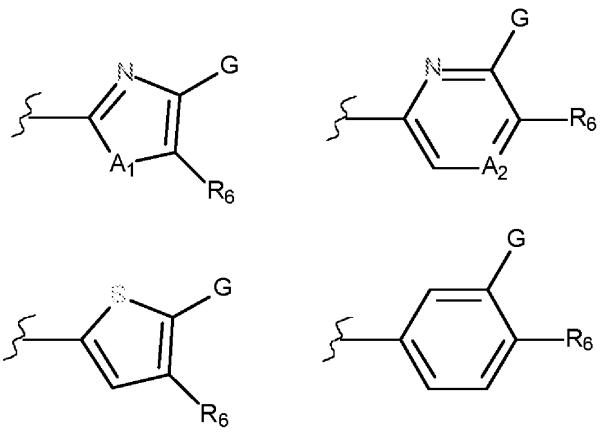
【化４】



から選択される基を表わし、

Het_2は、下記：

【化５】



から選択される基を表わし、

A_1は、－ＮＨ－、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、

A_2は、Ｎ、ＣＨ又はＣ（R_5）であり、

Ｇは、－Ｃ（Ｏ）OR_{G3}、－Ｃ（Ｏ）$NR_{G1}R_{G2}$、－Ｃ（Ｏ）R_{G2}、－NR_{G1}Ｃ（Ｏ）R_{G2}、－NR_{G1}Ｃ（Ｏ）$NR_{G1}R_{G2}$、－ＯＣ（Ｏ）$NR_{G1}R_{G2}$、－NR_{G1}Ｃ（Ｏ）OR_{G3}、－Ｃ（＝ＮOR_{G1}）$NR_{G1}R_{G2}$、－NR_{G1}Ｃ（＝ＮＣＮ）$NR_{G1}R_{G2}$、－NR_{G1}Ｓ（Ｏ）$_2NR_{G1}R_{G2}$、－Ｓ（Ｏ）$_2R_{G3}$、－Ｓ（Ｏ）$_2NR_{G1}R_{G2}$、－NR_{G1}Ｓ（Ｏ）$_2R_{G2}$、－NR_{G1}Ｃ（＝NR_{G2}）$NR_{G1}R_{G2}$、－Ｃ（＝Ｓ）$NR_{G1}R_{G2}$、－Ｃ（＝NR_{G1}）$NR_{G1}R_{G2}$、ハロゲン、－NO_2及び－ＣＮからなる群より選択され、ここで、

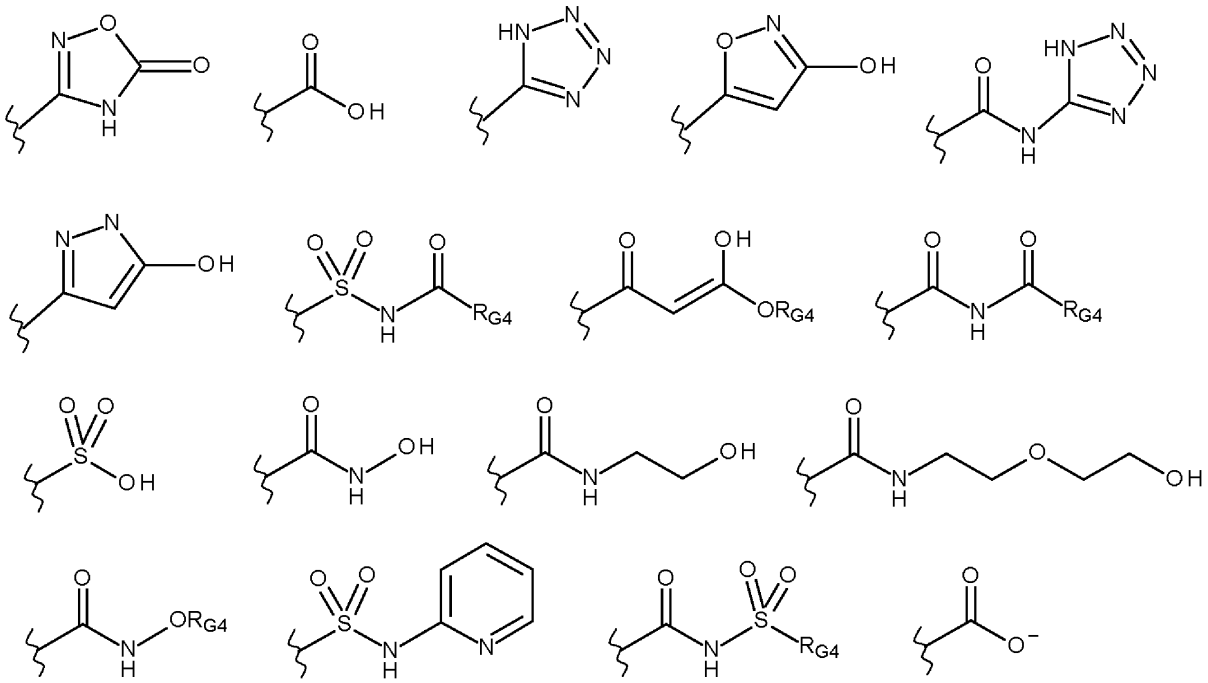
R_{G1}及びR_{G2}は、それぞれ独立して、水素、１～３個のハロゲン原子により場合により置換されているC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_6シクロアルキル、フェニル及び－（CH_2）$_{1-4}$－フェニルからなる群より選択され、

R_{G3}は、１～３個のハロゲン原子により場合により置換されているC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_6シクロアルキル、フェニル及び－（CH_2）$_{1-4}$－フェニルからなる群より選択され、

又はR_{G1}及びR_{G2}は、それぞれが付着している原子と共に、C_3－C_8ヘテロシクロアルキルを形成するように結合されており、

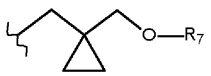
又は代替的には、Ｇは、

【化６】



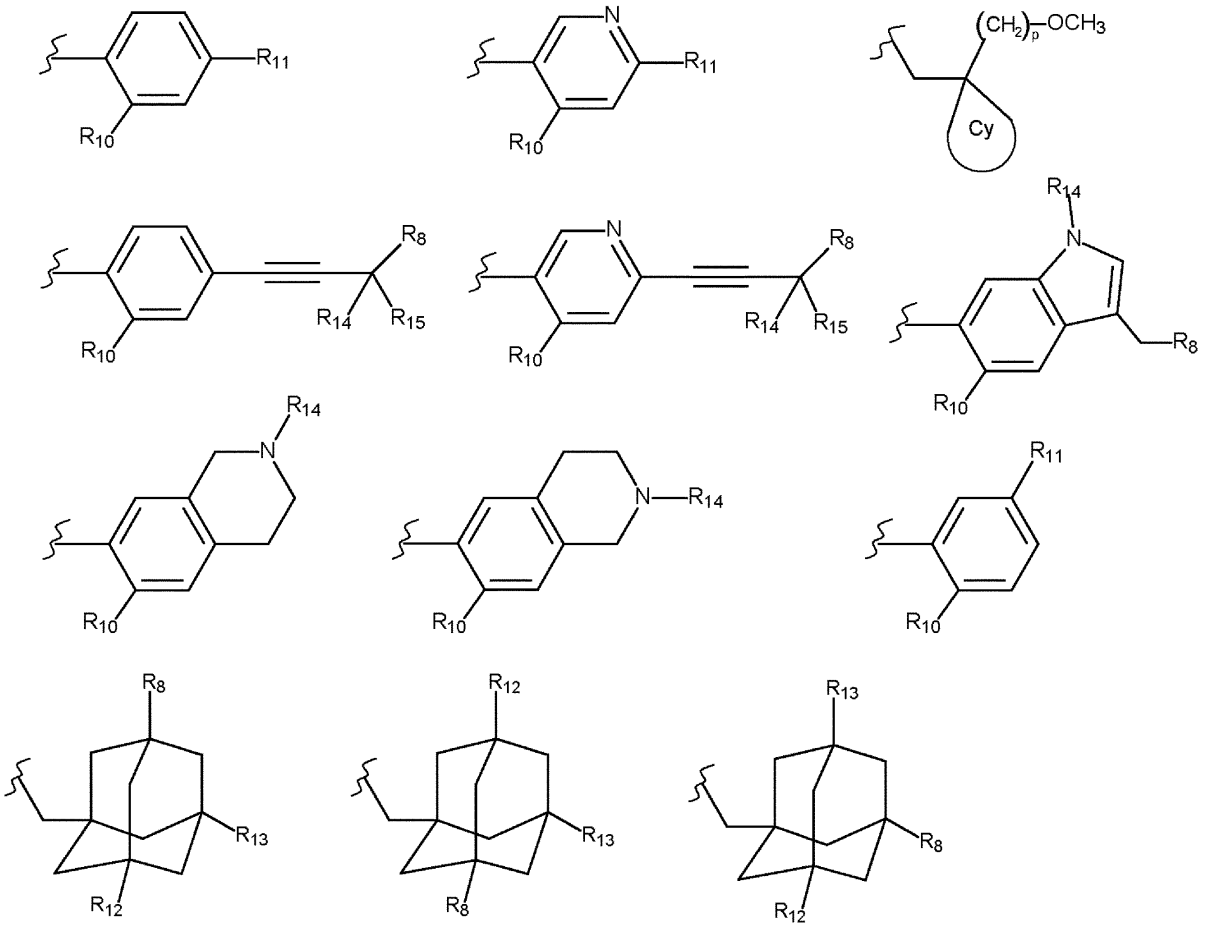
［式中、R_{G4}は、１～３個のハロゲン原子により場合により置換されているC_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル及びC_3-C_6シクロアルキルから選択される］
からなる群より選択され、
R_4は、水素、フッ素、塩素もしくは臭素原子、メチル、ヒドロキシル又はメトキシ基を表わし、
R_5は、１～３個のハロゲン原子により場合により置換されているC_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、ハロゲン又は－ＣＮから選択される基を表わし、
R_6は、水素、$-C_2-C_6$アルケニル、$-X_2-O-R_7$、

【化７】

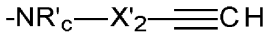


、$-X_2-NSO_2-R_7$、$-C=C(R_9)-Y_1-O-R_7$、C_3-C_6シクロアルキル、ヒドロキシル基により場合により置換されているC_3-C_6ヘテロシクロアルキル、C_3-C_6シクロアルキレン$-Y_2-R_7$、C_3-C_6ヘテロシクロアルキレン$-Y_2-R_7$基、直鎖又は分岐鎖C_1-C_6アルキル基により場合により置換されているヘテロアリーレン$-R_7$基から選択される基を表わし、
R_7は、直鎖もしくは分岐鎖C_1-C_6のアルキル基、（C_3-C_6）シクロアルキレン$-R_8$又は

【化８】



［式中、Ｃｙは、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルを表わす］
から選択される基を表わし、
Ｒ８は、水素、直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、－ＮＲ’ａＲ’ｂ、－ＮＲ’ａ－ＣＯ－ＯＲ’ｃ、－ＮＲ’ａ－ＣＯ－Ｒ’ｃ、－Ｎ＋Ｒ’ａＲ’ｂＲ’ｃ、－Ｏ－Ｒ’ｃ、－ＮＨ－Ｘ’２－Ｎ＋Ｒ’ａＲ’ｂＲ’ｃ、－Ｏ－Ｘ’２－ＮＲ’ａＲ’ｂ、－Ｘ’２－ＮＲ’ａＲ’ｂ、－ＮＲ’ｃ－Ｘ’２－Ｎ３及び
【化９】



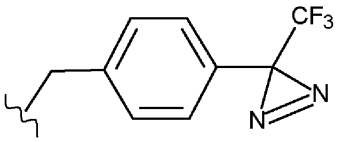
から選択される基を表わし、
Ｒ９は、直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルコキシから選択される基を表わし、
Ｒ１０は、水素、フッ素、塩素、臭素、－ＣＦ３及びメチルから選択された基を表わし、
Ｒ１１は、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキレン－Ｒ８、－Ｏ－Ｃ１－Ｃ３アルキレン－Ｒ８、－ＣＯ－ＮＲｈＲｉ及び－ＣＨ＝ＣＨ－Ｃ１－Ｃ４アルキレン－ＮＲｈＲｉ、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨＯ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキレン－ＣＨ２－Ｒ８、Ｃ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキレン－ＣＨ２－Ｒ８から選択される基を表わし、
Ｒ１２及びＲ１３は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表わし、
Ｒ１４及びＲ１５は、それぞれ独立して、水素もしくはメチル基を表わし又はＲ１４及びＲ１５は、それらを有する炭素原子と共に、シクロヘキシルを形成しており、
Ｒｈ及びＲｉは、それぞれ独立して、水素又は直鎖もしくは分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表わし、
Ｘ１及びＸ２は、それぞれ独立して、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ

$_1$－C_6アルコキシから選択される１つ又は２つの基により場合により置換されている直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキレン基を表わし、

X'_2は、直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキレンを表わし、

R'_a及びR'_bは、それぞれ独立して、水素、ヘテロシクロアルキル、－SO_2－フェニル（ここで、該フェニルは、直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキル、１つ又は２つのヒドロキシル又はC_1－C_6アルコキシ基により場合により置換されている直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキルにより置換されていることができる）、C_1－C_6アルキレン－SO_2OH、C_1－C_6アルキレン－SO_2O^-、C_1－C_6アルキレン－COOH、C_1－C_6アルキレン－PO（OH）$_2$、C_1－C_6アルキレン－$NR'_dR'_e$、C_1－C_6アルキレン－$N^+R'_dR'_eR'_f$、C_1－C_6アルキレン－O－C_1－C_6アルキレン－OH、C_1－C_6アルキレン－フェニル（ここで、該フェニルは、ヒドロキシル又はC_1－C_6アルコキシ基により置換されていることができる）、基：

【化１０】



から選択される基を表わし、

又はR'_a及びR'_bは、それらを有する窒素原子と共に、環B_3を形成しており、

又はR'_a、R'_b及びR'_cは、それらを有する窒素原子と共に、架橋されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキルを形成しており、

R'_c、R'_d、R'_e、R'_fは、それぞれ独立して、水素又は直鎖もしくは分岐鎖C_1－C_6アルキル基を表わし、

又はR'_d及びR'_eは、それらを有する窒素原子と共に、環B_4を形成しており、

又はR'_d、R'_e及びR'_fは、それらを有する窒素原子と共に、架橋されたC_3－C_8ヘテロシクロアルキルを形成しており、

Y_1は、直鎖又は分岐鎖C_1－C_4アルキレンを表わし、

Y_2は、結合、－O－、－O－CH_2－、－O－CO－、－O－SO_2－、－CH_2－、－CH_2－O、－CH_2－CO－、－CH_2－SO_2－、－C_2H_5－、－CO－、－CO－O－、－CO－CH_2－、－CO－NH－CH_2－、－SO_2－、－SO_2－CH_2－、－NH－CO－、－NH－SO_2－を表わし、

m＝０、１又は２であり、

p＝１、２、３又は４であり、

B_1、B_2、B_3及びB_4は、それぞれ独立して、C_3－C_8ヘテロシクロアルキル基を表わし、該基は、（ｉ）単環式もしくは二環式基であることができ、ここで、二環式基は、縮合、架橋又はスピロ環系を含み、（ii）窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含有することができ、（iii）フッ素、臭素、塩素、直鎖もしくは分枝鎖C_1－C_6アルキル、ヒドロキシル、－NH_2、オキソ又はピペリジニルから選択される１つ又は２つの基により置換されていることができ、

また、

「アリール」は、フェニル、ナフチル、ビフェニル又はインデニル基を意味し、

「ヘテロアリール」は、５～１０個の環員から構成され、少なくとも１つの芳香族部分を有し、酸素、硫黄及び窒素（第四級窒素を含む）から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する任意の単環式基又は二環式基を意味し、

「シクロアルキル」は、３～１０個の環員を含有する任意の単環式又は二環式の非芳香族炭素環基を意味し、縮合、架橋又はスピロ環系を含むことができ、

「ヘテロシクロアルキル」は、３～１０個の環員から構成され、酸素、硫黄、SO、SO_2及び窒素から選択される１～３個のヘテロ原子を含有する任意の単環式又は二環式の非芳香族炭素環基を意味し、二環式基は、縮合又はスピロ型であることができると理解さ

れ、
ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンは、二価のヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルを意味すると理解される]
で示される化合物、そのエナンチオマー及びジアステレオ異性体並びに薬学的に許容し得る酸又は塩基とのそれらの付加塩を提供する。

【０００９】

薬学的に許容し得る酸の中でも、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ホスホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸及びカンフル酸に言及することができるが、これらに限定されることを意味するものではない。

【００１０】

薬学的に許容し得る塩基の中でも、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン及びtert－ブチルアミンに言及することができるが、これらに限定されることを意味するものではない。

【００１１】

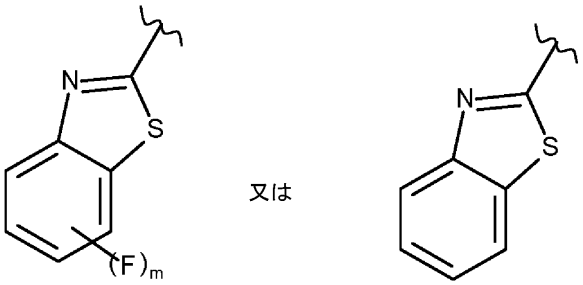
本発明のさらに列記された実施態様（Ｅ）が、本明細書に記載される。各実施態様で指定された特徴は、本発明の更なる実施態様を提供するために、他の指定された特徴と組み合わせることができることが認識されるであろう。

【００１２】

Ｅ２．

Het_1が、

【化１１】



を表わす、Ｅ１記載の化合物。

【００１３】

Ｅ３．

R^1が、メチル基を表わし、R^2が、水素原子を表わす、Ｅ１又はＥ２記載の化合物。

【００１４】

Ｅ４．

R^1及びR^2がそれぞれ、メチル基又は水素原子を表わす、Ｅ１又はＥ２記載の化合物。

【００１５】

Ｅ５．

R_1又はR_2が、ヒドロキシル又はC_1－C_6アルコキシ基により場合により置換されている直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキル、好ましくは、メチル、メトキシメチル、ヒドロキシメチル、エチル及びプロパ－２－イルから選択される基を表わす、Ｅ１又はＥ２記載の化合物。

【００１６】

Ｅ６．

R_1又はR_2が、C_3－C_6シクロアルキル、好ましくは、シクロプロピル基を表わす、Ｅ１又はＥ２記載の化合物。

【００１７】

Ｅ７．

R^1が、トリフルオロメチル基を表わす、Ｅ１又はＥ２記載の化合物。
【００１８】
Ｅ８．
R_2が、直鎖又は分岐鎖C_1－C_6アルキレン－ヘテロシクロアルキル、好ましくは、（４－メチル－ピペラジン－１－イル）プロピル基を表わす、Ｅ１又はＥ２記載の化合物。
【００１９】
Ｅ９．
R_1及びR_2が、それらを有する炭素原子と共に、シクロヘキセン基又はシクロペンテン基を形成している、Ｅ１又はＥ２記載の化合物。
【００２０】
Ｅ１０．
R^3が、水素原子又はメチル基を表わす、Ｅ１～Ｅ９のいずれか１つ記載の化合物。
【００２１】
Ｅ１１．
R^3が、$-X_1-PO(OH)_2$、$-X_1-SO_2(OH)$、$-X_1-NR_aR_b$、$-X_1-N^+R_aR_bR_c$を表わし、ここで、R_aもしくはR_b又はそれらの両方が、C_1－C_6アルキレン－SO_2OH、C_1－C_6アルキレン－SO_2O^-及びC_1－C_6アルキレン－$PO(OH)_2$から選択される基を表わす、Ｅ１～Ｅ９のいずれか１つ記載の化合物。
【００２２】
Ｅ１２．
R^8が、$-NR'_aR'_b$、$-N^+R'_aR'_bR'_c$、$-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$を表わし、ここで、R'_aもしくはR'_b又はそれらの両方が、C_1－C_6アルキレン－SO_2OH及びC_1－C_6アルキレン－$PO(OH)_2$から選択される基を表わす、Ｅ１～Ｅ９のいずれか１つ記載の化合物。
【００２３】
Ｅ１３．
R^3が、下記：エチル、プロピル；２－メトキシ－エチル、２－（モルホリン－４－イル）エチル、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、３－ジエチルアミノ－プロピル、３－メトキシ－プロピル、３－ヒドロキシ－プロピル、３，４－ジヒドロキシ－ブチル、４－メトキシ－３－ヒドロキシ－ブチル、４－ヒドロキシ－３－メトキシ－ブチル、２，３－ジヒドロキシ－プロピル、４，５－ジヒドロキシ－ペンチル、４－ヒドロキシ－ブチル、３－ヒドロキシ－２－モルホリノ－プロピル、５－ヒドロキシ－４－メトキシ－ペンチル、５－モルホリノ－４－ヒドロキシ－ペンチル、３－ヒドロキシ－２－メトキシ－プロピル、５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル、５－ヒドロキシ－ペンチル、５－メトキシ－４－ヒドロキシ－ペンチル、５－（ジメチルアミノ）－４－ヒドロキシ－ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル、５－［３－スルホナート－プロピル－ジメチル－アンモニオ］－４－ヒドロキシ－ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（メチルアミノ）ペンチル、３－カルボキシ－プロピル、５－［メチル（４－ピペリジル）アミノ］ペンチル、５－（２－モルホリノエチルアミノ）ペンチル、５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ）ペンチル、４－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ）ブチル、４－ヒドロキシ－５－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ペンチル、５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル、５－（４－アミノ－１－ピペリジル）－４－ヒドロキシ－ペンチル、４－ヒドロキシ－５－ピペラジン－１－イル－ペンチル、５－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ペンチル、４－（４－アミノ－１－ピペリジル）ブチル、４－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ブチル、５－（４－アミノ－１－ピペリジル）ペンチル、４－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ブチル、４－（２－モルホリノエチルアミノ）ブチル、４－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ）ブチル、４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］ブチル、５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ペ

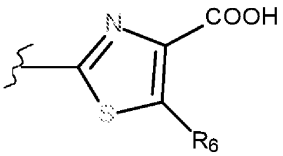
ンチル、４－ピペラジン－１－イルブチル、４－（メチルアミノ）ブチル、５－ピペラジン－１－イルペンチル、５－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル、５－アミノペンチル、４－アミノブチル、５－（メチルアミノ）ペンチル、５－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピルアミノ］ペンチル、４－ヒドロキシ－５－［メチル（２－ホスホノエチル）アミノ］ペンチル、６－（ジメチルアミノ）ヘキシル、３－（ジメチルアミノ）プロピル、２－（トリメチルアンモニオ）エチル、３－（トリメチルアンモニオ）プロピル、２－（ジメチルアミノ）エチル、４－（ジメチルアミノ）ブチル、５－［３－スルホナート－プロピル－ジメチル－アンモニオ］ペンチル、４－（トリメチルアンモニオ）ブチル、４－ヒドロキシ－５－キヌクリジン－１－イウム－１－イル－ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（１－アザ－４－アゾニアビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（４－メチルモルホリン－４－イウム－４－イル）ペンチル、５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル、４－ヒドロキシ－５－（１－メチルピペリジン－１－イウム－１－イル）ペンチル、５－（１，４－ジメチルピペラジン－１－イウム－１－イル）－４－ヒドロキシ－ペンチル、６－（トリメチルアンモニオ）ヘキシル、５－［３－ヒドロキシプロピル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル、５－［２－ヒドロキシエチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル、５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル、５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル、３－ホスホノプロピル、３－［３－スルホナート－プロピル－ジメチル－アンモニオ］プロピル、３－スルホプロピル、４－スルホブチル、４－ホスホノブチル、４－カルボキシブチル、３－アミノプロピル、３－アジドプロピル、ペンタ－４－イン－１－イル、４－アミノブチル、４－アジドブチル、ヘキサ－５－イン－１－イル、５－アジドペンチル
から選択される基を表わす、Ｅ１～Ｅ９のいずれか１つ記載の化合物。

【００２４】

Ｅ１４．

Het_2が、

【化１２】



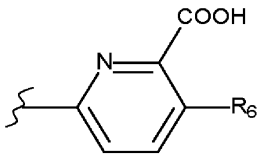
を表わす、Ｅ１～Ｅ１３のいずれか１つ記載の化合物。

【００２５】

Ｅ１５．

Het_2が、

【化１３】



を表わす、Ｅ１～Ｅ１３のいずれか１つ記載の化合物。

【００２６】

Ｅ１６．

R_6が、水素原子を表わす、Ｅ１４又はＥ１５記載の化合物。

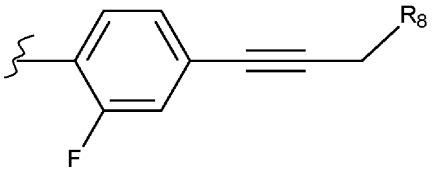
【００２７】

Ｅ１７．

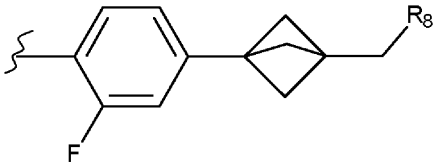
R_6が、$-X_2-O-R^7$基を表わし、ここで、X_2が、プロピレン基を表わす、Ｅ１４記載の化合物。

【００２８】

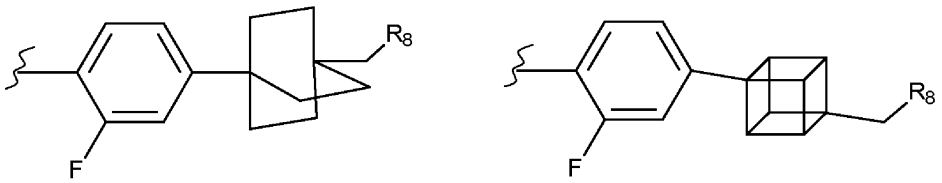
Ｅ１８．
　Ｒ$_7$が、下記基：
【化１４】



を表わす、Ｅ１７記載の化合物。
【００２９】
Ｅ１９．
　Ｒ$_7$が、下記基：
【化１５】

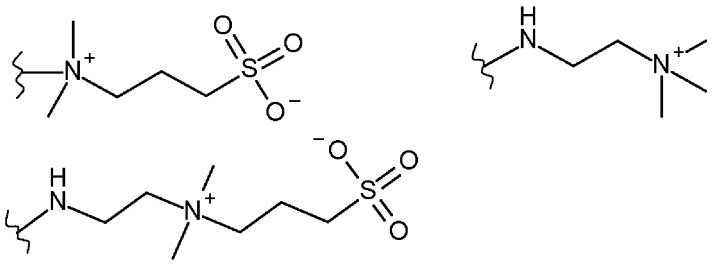


を表わす、Ｅ１７記載の化合物。
【００３０】
Ｅ２０．
　Ｒ$_7$が、下記基：
【化１６】



を表わす、Ｅ１７記載の化合物。
【００３１】
Ｅ２１．
　Ｒ$_8$が、ＮＲ$'_a$Ｒ$''_b$を表わす、Ｅ１８～Ｅ２０のいずれか１つ記載の化合物。
【００３２】
Ｅ２２．
　Ｒ$_8$が、ジメチルアミノ、メチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル　［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ、４－モルホリニル、ピロリジン－１－イル、１－ピペリジル、［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ、ヒドロキシル、ビス（３－スルホプロピル）アミノ、３－スルホプロピルアミノ、メチル（３－スルホプロピル）アミノ、メチル（ｐ－トリルスルホニル）アミノ、（４－メトキシフェニル）メチル－メチル－アミノ、２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ及び：

【化１７】



から選択される基を表わす、Ｅ１８～Ｅ２０のいずれか１つ記載の化合物。

【００３３】

Ｅ２３．

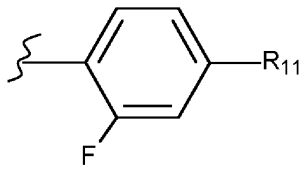
Ｒ$_{8}$が、３－ピペラジン－１－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、３－ヒドロキシプロピル（メチル）アミノ、［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］－メチル－アミノ、３－ヒドロキシプロピルアミノ、［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノ、４－ヒドロキシブチル（メチル）アミノ、［（３Ｒ）－３，４－ジヒドロキシブチル］－メチル－アミノ、４－ヒドロキシブチルアミノ、［（３Ｒ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノから選択される基を表わす、Ｅ１８～Ｅ２０のいずれか１つ記載の化合物。

【００３４】

Ｅ２４．

Ｒ$_{7}$が、

【化１８】



［式中、Ｒ$_{11}$が、ジメチルカルバモイル、３－（ジメチルアミノ）プロピル、３－（メチルアミノ）プロピル、３－（メチルアミノ）プロピルから選択される］

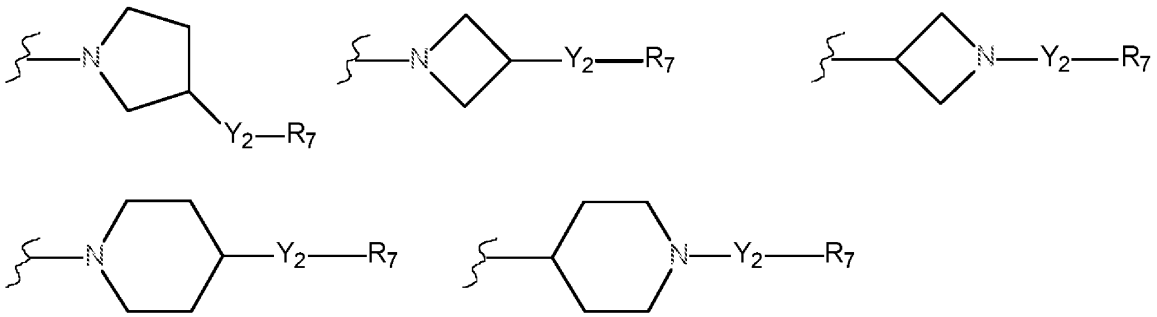
を表わす、Ｅ１７記載の化合物。

【００３５】

Ｅ２５．

Ｒ$_{6}$が、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン－Ｙ$_{2}$－Ｒ$_{7}$基を表わし、ここで、ヘテロシクロアルキレン基が、

【化１９】



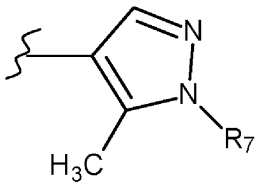
から選択される、Ｅ１４記載の化合物。

【００３６】

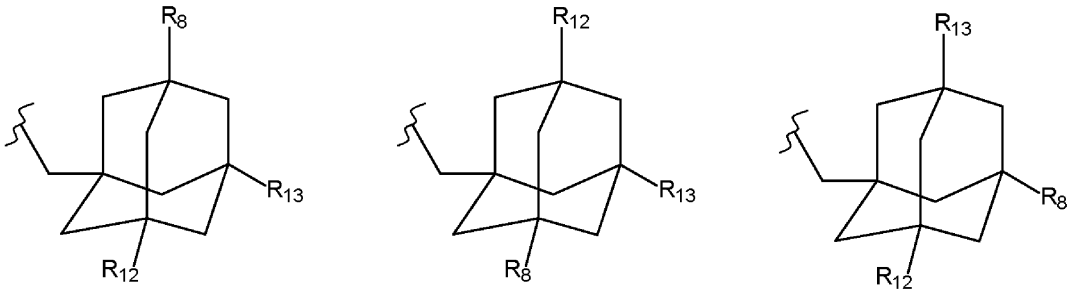
Ｅ２６．

Ｒ$_{7}$が、メチル、メチルエチル、tert－ブチル、２－メチルプロピル及びフェニル、好

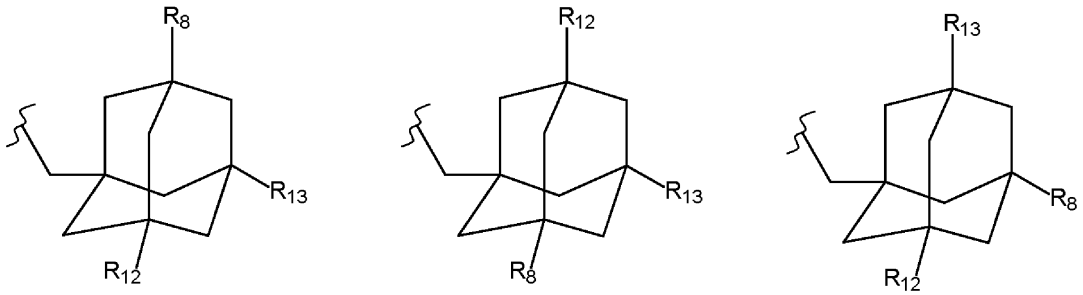
ましくは、フェニルから選択される、Ｅ２５記載の化合物。
【００３７】
Ｅ２７．
Ｒ$_6$が、－Ｃ＝Ｃ（Ｒ$_9$）－Ｙ$_1$－Ｏ－Ｒ$_7$を表わし、ここで、Ｙ$_1$が、メチレン基である、Ｅ１４又はＥ１５記載の化合物。
【００３８】
Ｅ２８．
Ｒ$_6$が、
【化２０】



を表わす、Ｅ１４又はＥ１５記載の化合物。
【００３９】
Ｅ２９．
Ｒ$_7$が、
【化２１】

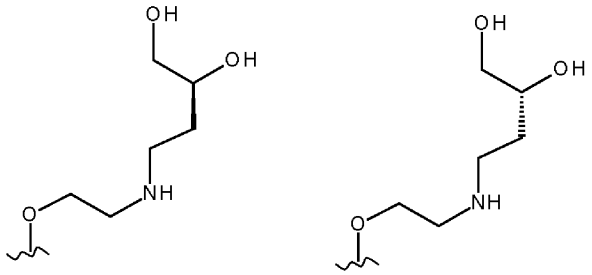


［式中、Ｒ$_8$が、－Ｏ－Ｘ’$_2$－ＮＲ’$_a$Ｒ’$_b$又は－Ｘ’$_2$－ＮＲ’$_a$Ｒ’$_b$、好ましくは、－Ｏ－Ｘ’$_2$－ＮＲ’$_a$Ｒ’$_b$を表わす］
から選択される基を表わす、Ｅ２８記載の化合物。
【００４０】
Ｅ３０．
Ｒ$_7$が、
【化２２】

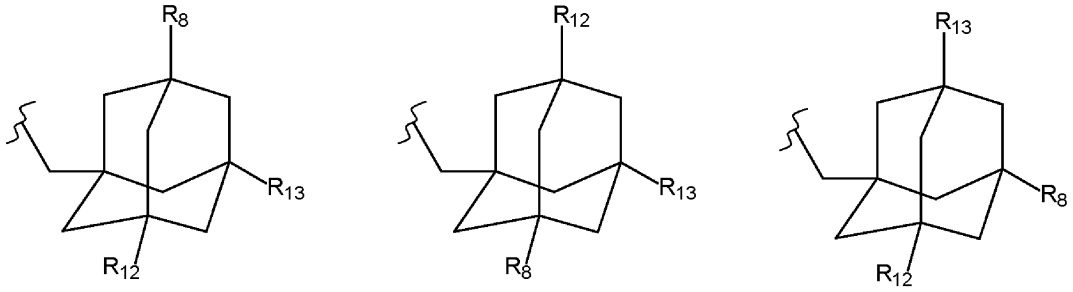


［式中、Ｒ$_8$が、水素、２－（メチルアミノ）エトキシ及び

【化２３】



から選択される基を表わす］
から選択される基を表わす、Ｅ２８記載の化合物。
【００４１】
Ｅ３１．
Ｒ$_7$が、
【化２４】



［式中、Ｒ$_8$が、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－［（２－スルホエチル）アミノ］エトキシ、２－［メチル（２－スルホエチル）アミノ］エトキシ、２－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）エトキシ、２－（３－メトキシプロピルアミノ）エトキシ、２－モルホリノエトキシ、２－（２－カルボキシエチルアミノ）エトキシ、２－［（３－ヒドロキシフェニル）メチルアミノ］エトキシ、２－（メチルアミノ）エトキシ、２－ピロリジン－１－イルエトキシ、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ、２－（４－ヒドロキシブチルアミノ）エトキシ、２－ピペラジン－１－イルエトキシ、２－［３－ヒドロキシプロピル（メチル）アミノ］エトキシ、２－［４－ヒドロキシブチル（メチル）アミノ］エトキシ、２－［［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロピル］アミノ］エトキシ、２－［ビス（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］エトキシから選択される基を表わす］
から選択される基を表わす、Ｅ２８記載の化合物。
【００４２】
Ｅ３２．
下記群：
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－ヒドロキシブチル）アミノ）－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、

－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－ブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４，５－ジヒドロキシペンチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－　３－［［５－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－カルボキシ－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－ペンチル］－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［メチル（３－スルホプロピル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダ

ジン－３－イル］－［５－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－ピペラジン－１－イル－ペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（２Ｓ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［４－アミノブチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［５－アミノペンチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）ブタ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－　３－［２－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニルアミノ］エチル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（４－メチルモルホリン－４－イウム－４－イル）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－　２－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニルアミノ］エチル－トリメチル－アンモニウム、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［６－（トリメチルアンモニオ）ヘキシル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－ヒドロキシエチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、

－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート、
－３－［［５－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－カルボキシ－５－［３－［２－フルオロ－４－［（Ｅ）－３－オキソプロパ－１－エニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－ペンチル］－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［１－［（ジメチルアミノ）メチル］－３－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ホスホノプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－カルボキシプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－ホスホノプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－スルホプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－スルホブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－ホスホノブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－カルボキシブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－２－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（ペンタ－４－イン－１－イル）アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－｛メチ

ル［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［５－アジドペンチル－［６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸、
そのエナンチオマー及びジアステレオ異性体並びに薬学的に許容し得る酸又は塩基とのそれらの付加塩から選択される、Ｅ１記載の化合物。
【００４３】
Ｅ３３．
下記群：
－　６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－［１－（｛３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチルアダマンタン－１－イル｝メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（３－メトキシプロピルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－　６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－（１－｛［３－（２－｛［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノ｝エトキシ）－５，７－ジメチルアダマンタン－１－イル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸、
－　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３，５－ジメチル－７－（２－モルホリノエトキシ）－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（２－カルボキシエチルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－［（３－ヒドロキシフェニル）メチルアミノ］エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、

－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、
－　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（３－ピロリジン－１－イルプロパ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸、そのエナンチオマー及びジアステレオ異性体並びに薬学的に許容し得る酸又は塩基とのそれらの付加塩から選択される、Ｅ１記載の化合物。

【００４４】

Ｅ３４．

出発物質として式（II）：

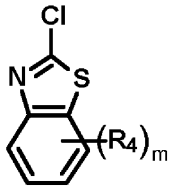
【化２５】

(II)

［式中、R_1及びR_2は、式（Ｉ）で定義されたとおりである］
で示される化合物を使用し、

この式（II）で示される化合物をパラジウム触媒（好ましくは、$Pd_2(dba)_3$）、塩基（好ましくは、Cs_2CO_3及びＤＩＰＥＡ）、ホスフィン（好ましくは、Xantphos）及び式（III）：

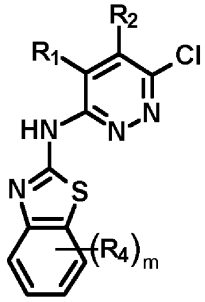
【化２６】



(III)

［R_4及びmは、式（Ｉ）で定義されたとおりである］
で示される化合物の存在下、水性又は有機溶媒中でブッフバルド反応に供して、式（ＩＶ）：

【化２７】

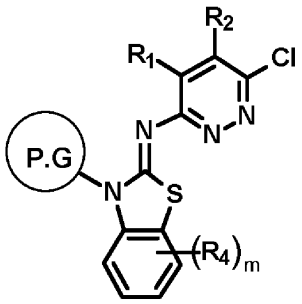


(IV)

で示される化合物を生成し、

この式（IV）で示される化合物のアミノ官能基をさらに保護して、式（Ｖ）：

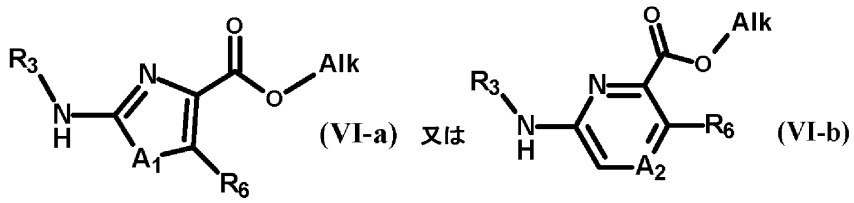
【化２８】



(V)

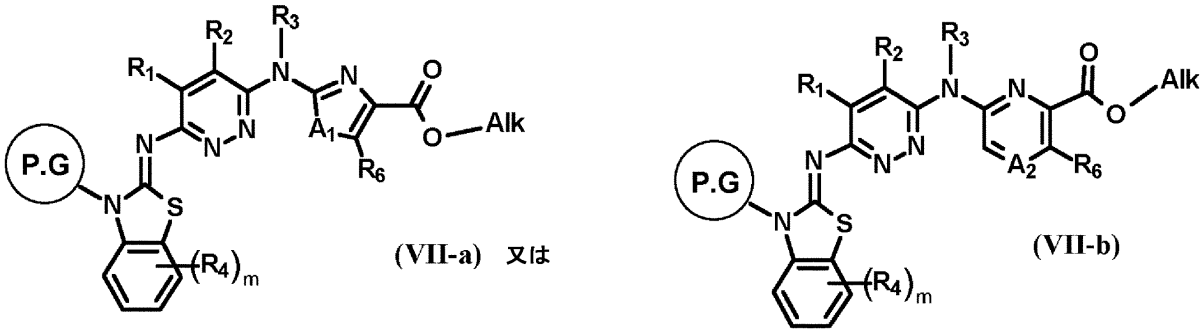
[式中、
【化２９】

は、保護基（好ましくは、２－トリメチルシリルエトキシメチル基）を表わす]
で示される化合物を生成し、
この式（Ｖ）で示される化合物をパラジウム触媒（好ましくは、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$）、塩基（好ましくは、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$及びＤＩＰＥＡ）、ホスフィン（好ましくは、Xantphos）及び式（VI）：
【化３０】



(VI-a) 又は (VI-b)

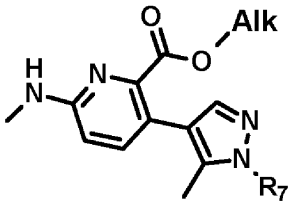
[式中、Ａ$_1$、Ｒ$_3$及びＲ$_6$は、式（Ｉ）で定義されたとおりであり、Ａｌｋは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基を表わす]
で示される化合物の存在下、水性又は有機溶媒中でブッフバルド反応にさらに供して、式（VII－ａ）又は（VII－ｂ）：
【化３１】



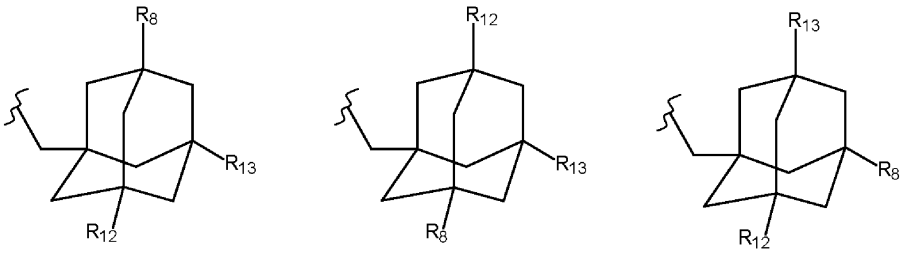
(VII-a) 又は (VII-b)

で示される化合物を生成し、
この式（VII－ａ）又は（VII－ｂ）で示される化合物のベンゾチアゾール基を（好ましくは、ＨＦ×Ｐｙｒを使用して）脱保護し、エステル官能基を（好ましくは、ＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏを使用して）加水分解して、式（Ｉ）で示される化合物を生成し、
この式（Ｉ）で示される化合物を従来の分離技術に従って精製することができ、これを薬学的に許容し得る酸又は塩基とその付加塩に変換することができ、これは、場合により、従来の分離技術に従ってその異性体に分離され、

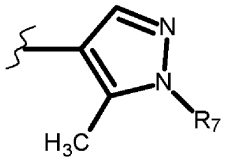
上記された方法の過程における適切と考えられる任意の時点で、合成の試薬又は中間体のヒドロキシ、アミノ、カルボン酸及びホスホノ基を合成の要求に従って保護し、ついで、脱保護することができることが理解されることを特徴とする、
Ｅ１～Ｅ３３のいずれか１つ記載の式（Ｉ）で示される化合物の製造方法。
【００４５】
Ｅ３５．
化合物（VI－ｂ）が、
【化３２】



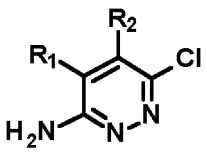
であり、ここで、R_7が、基
【化３３】



［式中、R_8、R_{12}及びR_{13}が、式（Ｉ）で定義されたとおりである］
から選択される、Ｅ３４記載の方法。
【００４６】
Ｅ３６．
Ｅ２８記載の式（Ｉ）（式中、R_6は、
【化３４】



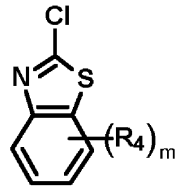
を表わし、R_7は、式（Ｉ）で定義されたとおりである）
で示される化合物の製造方法であり、
出発物質として式（II）：
【化３５】



(II)

［式中、R_1及びR_2は、式（Ｉ）で定義されたとおりである］
で示される化合物を使用し、
この式（II）で示される化合物をパラジウム触媒（好ましくは、$Pd_2(dba)_3$）、塩基（好ましくは、Cs_2CO_3及びＤＩＰＥＡ）、ホスフィン（好ましくは、Xantphos）及び式（III）：

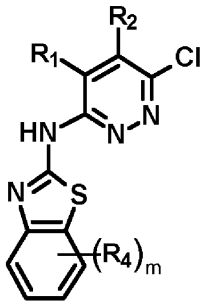
【化３６】



(III)

［Ｒ４及びｍは、式（Ｉ）で定義されたとおりである］
で示される化合物の存在下、水性又は有機溶媒中でブッフバルド反応に供して、式（IV）：

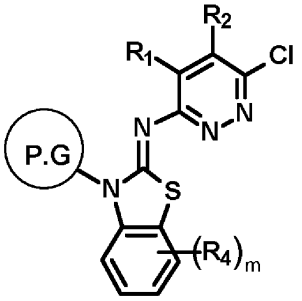
【化３７】



(IV)

で示される化合物を生成し、
　この式（IV）で示される化合物のアミノ官能基をさらに保護して、式（Ｖ）：

【化３８】



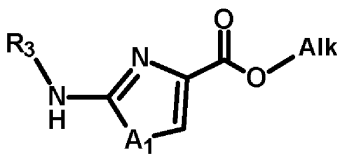
(V)

［式中、

【化３９】

は、保護基（好ましくは、２－トリメチルシリルエトキシメチル基）を表わす］
で示される化合物を生成し、
　この式（Ｖ）で示される化合物をパラジウム触媒（好ましくは、Ｐｄ２（ｄｂａ）３）、塩基（好ましくは、Ｃｓ２ＣＯ３及びＤＩＰＥＡ）、ホスフィン（好ましくは、Xantphos）及び式（VI’）：

【化４０】

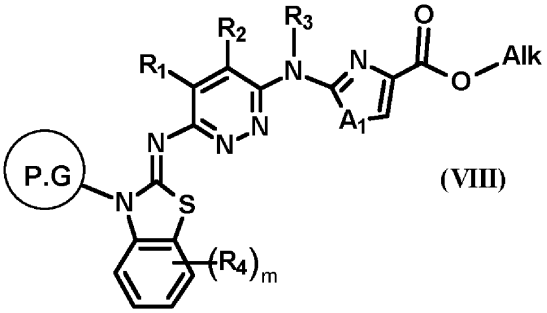


(VI')

［式中、Ａ１及びＲ３は、式（Ｉ）で定義されたとおりであり、Ａｌｋは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を表わす］

で示される化合物の存在下、水性又は有機溶媒中でブッフバルド反応にさらに供して、式（VIII）：

【化４１】

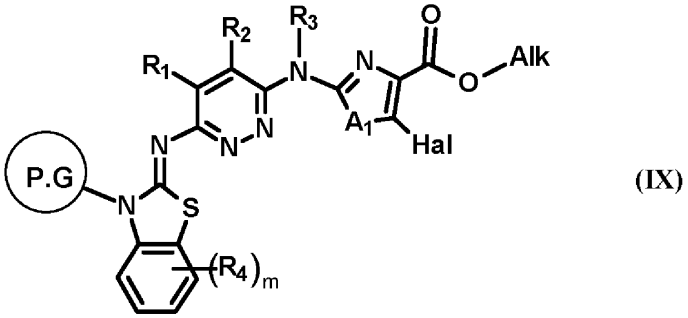


(VIII)

で示される化合物を生成し、

この式（VIII）で示される化合物をハロゲン化（好ましくは、Ｎ－ブロモスクシンイミド又はＮ－ヨードスクシンイミドを使用して）に供して、式（IX）：

【化４２】



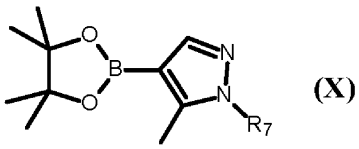
(IX)

［式中、Ｈａｌは、ハロゲン原子を表わす］

で示される化合物を生成し、

この式（IX）で示される化合物をパラジウム触媒（好ましくは、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$）、塩基（好ましくは、炭酸カリウム）の存在下、水性又は有機溶媒中で、式（Ｘ）：

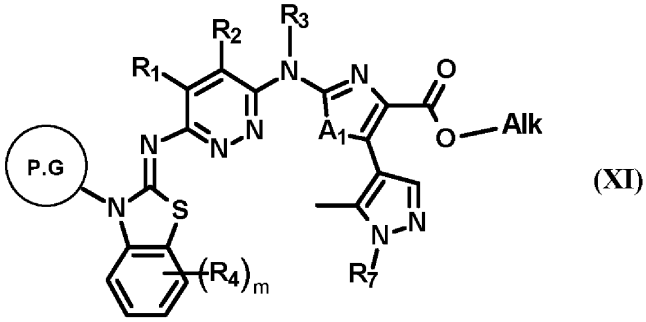
【化４３】



(X)

で示される化合物とのSuzukiカップリング反応にさらに供して、式（XI）：

【化４４】



(XI)

で示される化合物を生成し、

この式（XI）で示される化合物のベンゾチアゾール基を（好ましくは、ＨＦ×Ｐｙｒを

使用して）脱保護し、エステル官能基を（好ましくは、ＬｉＯＨ×Ｈ２Ｏを使用して）加水分解して、式（Ｉ）で示される化合物を生成し、

この式（Ｉ）で示される化合物を従来の分離技術に従って精製することができ、これを薬学的に許容し得る酸又は塩基とその付加塩に変換することができ、これは、場合により、従来の分離技術に従ってその異性体に分離され、

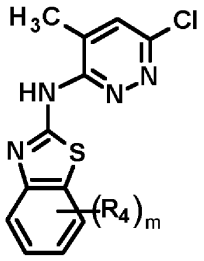
上記された方法の過程における適切と考えられる任意の時点で、合成の試薬又は中間体のヒドロキシ、アミノ、カルボン酸及びホスホノ基を合成の要求に従って保護し、ついで、脱保護することができることが理解される、

方法。

【００４７】

Ｅ３７．

【化４５】



［式中、Ｒ４及びｍは、一般式（Ｉ）で定義されたとおりであり、好ましくは、Ｒ４は、水素原子を表わす］

である、

Ｅ３４又はＥ３６記載の合成中間体。

【００４８】

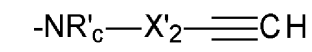
Ｅ３８．Ｒ４が、水素、フッ素、塩素又は臭素原子、メチル又はメトキシ基を表わす、Ｅ１記載の化合物。

【００４９】

Ｅ３９．

Ｒ８が、水素、直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、－ＮＲ’ａＲ’ｂ、－ＮＲ’ａ－ＣＯ－ＯＲ’ｃ、－Ｎ＋Ｒ’ａＲ’ｂＲ’ｃ、－Ｏ－Ｒ’ｃ、－ＮＨ－Ｘ’２－Ｎ＋Ｒ’ａＲ’ｂＲ’ｃ、－Ｏ－Ｘ’２－ＮＲ’ａＲ’ｂ、－ＮＲ’ｃ－Ｘ’２－Ｎ３及び

【化４６】



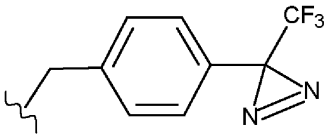
から選択される基を表わす、Ｅ１記載の化合物。

【００５０】

Ｅ４０．

Ｒ’ａ及びＲ’ｂが、それぞれ独立して、水素、ヘテロシクロアルキル、－ＳＯ２－フェニル（ここで、該フェニルが、直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキルにより置換されていることができる）、１つ又は２つのヒドロキシル基により場合により置換されている直鎖又は分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＳＯ２ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＳＯ２Ｏ－、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＣＯＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＰＯ（ＯＨ）２、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＮＲ’ｄＲ’ｅ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－Ｎ＋’Ｒｄ’ＲｅＲ’ｆ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－フェニル（ここで、該フェニルが、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基により置換されていることができる）、基：

【化４７】



から選択される基を表わし、
　又はＲ’ａ及びＲ’ｂが、それらを有する窒素原子と共に、環Ｂ３を形成しており、
　又はＲ’ａ、Ｒ’ｂ及びＲ’ｃが、それらを有する窒素原子と共に、架橋されたＣ３－Ｃ８ヘテロシクロアルキルを形成している、Ｅ１記載の化合物。
【００５１】
Ｅ４１．
　ｍ＝１である、Ｅ１～Ｅ３１のいずれか１つ記載の化合物。
【００５２】
　本発明の化合物の薬理学的研究から、それらがアポトーシス促進特性を有することを示された。細胞におけるアポトーシスプロセスを再活性化する能力は、ガン並びに免疫疾患及び自己免疫疾患の処置において、主な治療上の関心事である。特に、本発明の化合物は、化学療法又は放射線療法抵抗性ガンの処置に有用であろう。
【００５３】
　別の実施態様では、本発明の化合物を血小板の過剰又はデレギュレーションされた活性により特徴付けられる疾患又は状態、特に、血栓形成促進状態を処置するのに使用することができる。
【００５４】
　本明細書で使用する場合、任意の疾患又は障害の「処置する（treat）」、「処置すること（treating）」又は「処置（treatment）」という用語は、一実施態様では、疾患又は障害を改善すること（すなわち、疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも１つの発症を遅らせ又は停止させ又は減少させること）を指す。別の実施態様では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、患者により識別できない場合があるものを含む少なくとも１つの身体パラメータを軽減し又は改善することを指す。さらに別の実施態様において、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、疾患又は障害を身体的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、身体パラメータの安定化）のいずれか又はその両方でモデュレーションすることを指す。
【００５５】
　想定されるガン処置の中でも、血液学的悪性腫瘍及び固形腫瘍の処置に言及することができるが、これらに限定されることを意味するものではない。血液学的悪性腫瘍は、骨髄腫、特に、多発性骨髄腫、リンパ腫、特に、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、とりわけ、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、特に、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を含む。固形腫瘍は、膀胱ガン、脳ガン、乳ガン、子宮ガン、食道ガン及び肝臓ガン、結腸直腸ガン、腎臓ガン、メラノーマ、卵巣ガン、前立腺ガン、膵臓ガン及び肺ガン、特に、非小細胞肺ガン及び小細胞肺ガンを含む。
【００５６】
　特に、Ｔ－ＡＬＬは、胸腺細胞前駆体の白血病化及び特定の分化段階での停止により生じる。Ｔ－ＡＬＬの発症及び進行の原因となる分子及び細胞メカニズムに関する近年の広範な洞察にもかかわらず、この知見は、効率的なターゲット療法には移されていない。現在の臨床的処置は、造血幹細胞移植を伴うか又は伴わない化学療法を含み、成人及び小児症例における生存率はそれぞれ、約５０％及び７０％にとどまっている。小児及び成人症例の両方において、再発は、非常に不良な予後を示し、新規治療選択肢の発見の必要性が強調されている（Passaro et al., Immunol. Rev. 2016 May;271(1):156-72）。二重

Ｂｃｌ－２／Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤、例えば、ＡＢＴ－２６３及びＡＢＴ－７３７は、Ｔ－ＡＬＬ患者由来異種移植モデルにおいて有望な活性を有することが示されている（Van Delft et al. Cancer Cell 2006;10:389-99；Suryani et al., Clin. Cancer Res. 2014, 20:4520-31）。他の研究では、成熟Ｔ－ＡＬＬと非常に未熟な（ＥＴＰサブグループ）Ｔ－ＡＬＬとの生存に対するＢｃｌ－ｘＬ又はＢｃｌ－２についての異なる必要性が報告されている（Chonghaile et al., Cancer Discov. 2014;4:1074-87）。以前に記載された選択的Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤であるＡ－１３３１８５２は、成熟Ｔ－ＡＬＬ細胞系統異種移植モデルＭＯＬＴ－４においても、in vitro及びin vivo活性を有することが示されている（Leverson et al., Sci. Transl. Med. 2015 Mar 18;7(279):279ra40）。特定の実施態様では、腫瘍増殖阻害が、本発明のＢｃｌ－ｘＬ阻害剤での処置によっても、ＭＯＬＴ－４異種移植片モデルにおいて観察された。これらのデータは、Ｔ－ＡＬＬの処置における本化合物の使用を支持する。

【００５７】

想定される自己免疫疾患の処置の中でも、関節リウマチ（ＲＡ）及び全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）の処置に言及することができるが、これらに限定されることを意味するものではない。

【００５８】

また、本発明は、有効成分として少なくとも１種の式（Ｉ）で示される化合物を、１種以上の薬学的に許容し得る賦形剤との組み合わせで含む、医薬組成物に関する。特に、これらの医薬組成物は、特に、ガン並びに自己免疫疾患及び免疫系疾患の処置において、アポトーシス促進剤及び／又は抗増殖剤として使用するのに興味深い。

【００５９】

本発明に適した賦形剤は、希釈剤、潤滑剤、バインダー、崩壊剤、安定剤、保存剤、吸収剤、着色剤、甘味料及び香味料を含む。

【００６０】

非限定的な例として、以下に言及することができる

・希釈剤として、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、グリセロール

・潤滑剤として、シリカ、タルク、ステアリン酸並びにそのマグネシウム塩及びカルシウム塩、ポリエチレングリコール

・バインダーとして、マグネシウムアルミニウムシリカート、デンプン、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及びポリビニルピロリドン

・崩壊剤として、アガー、アルギン酸及びそのナトリウム塩、発泡性混合物

【００６１】

本発明の医薬組成物の中でも、とりわけ、経口、非経口、経鼻、経皮、直腸、経舌、眼又は呼吸器投与に適したもの、特に、錠剤、糖衣錠、舌下錠、カプセル剤、グロセット剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、注射用又は飲用調製物、エアロゾル剤、点眼剤又は点鼻剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、皮膚ゲル剤に言及することができる。

【００６２】

本発明の医薬組成物中の有効成分の実際の用量レベルを患者に毒性であることなく、特定の患者、組成物及び投与様式について所望の治療応答を達成するのに有効な有効成分の量を得るように変更することができる。選択される用量レベルは、利用される本発明の特定の化合物の活性、投与経路、投与のタイミング、利用される特定の化合物の排泄又は代謝の速度、吸収の速度及び程度、処置の期間、利用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬剤、化合物及び／又は材料、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、一般的な健康及び以前の病歴並びに医学分野において周知の同様の要因を含む各種の要因により決まるであろう。

【００６３】

本発明の化合物の適切な１日用量は、上記された要因により決まるであろうし、１回以

上の投与において、１日当たりに０．０１mg～２．５ｇの範囲であることができる。
【００６４】
　また、別の態様では、本発明は、式（Ｉ）で示される化合物と、遺伝毒性物質、有糸分裂毒、代謝拮抗剤、プロテアソーム阻害剤、キナーゼ阻害剤及び抗体から選択される抗ガン剤との組み合わせに関し、また、そのタイプの組み合わせを含む医薬組成物及びガンの処置における使用のための医薬の製造におけるそれらの使用に関する。
【００６５】
　別の態様では、本発明の化合物をガンの処置において放射線療法と組み合わせて使用することができる。
【００６６】
　代替的には、本発明の化合物をモノクローナル抗体に結合させることができる。抗体薬剤コンジュゲート（ＡＤＣ）は、リンカーを介して細胞傷害剤をモノクローナル抗体に化学的に結合させることにより形成される新たなクラスの治療剤を表わす。ＡＤＣのモノクローナル抗体は、細胞（例えば、ガン細胞）のターゲット抗原に選択的に結合し、細胞内に薬剤を放出する。ＡＤＣは、抗体の特異性と薬剤の細胞傷害性能を併せ持つため、治療効力を有する。それにもかかわらず、治療剤としてＡＤＣを開発することは、各種の要因、例えば、不都合な毒性プロファイル、低い効力及び乏しい薬理学的パラメータのために、これまで限られた成功しか収めていない。したがって、これらの問題を克服し、Ｂｃｌ－ｘＬをターゲットガン細胞に選択的に送達することができる新規なＡＤＣが依然として必要とされている。
【００６７】
　別の態様では、本発明の化合物をモノクローナル抗体のフラグメントに結合させることができ又はモノクローナル抗体に関連しもしくは関連しない場合がある足場タンパク質に結合させることができる。抗体フラグメントは、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆ（ａｂ’）、ｓｃＦｖ－Ｆｃ型又はダイアボディのフラグメントであると理解される必要があり、これらは、一般的には、それらが由来する抗体と同じ結合特異性を有する。本発明によれば、本発明の抗体フラグメントを酵素、例えば、ペプシンもしくはパパインによる消化等の方法により及び／又は化学的還元によるジスルフィド架橋の開裂により、抗体から出発して得ることができる。別の様式では、本発明に含まれる抗体フラグメントを当業者に同様に周知の遺伝子組換え技術により又は例えば、自動的ペプチド合成機、例えば、Applied Biosystems社等により供給されるものによるペプチド合成により得ることができる。
【００６８】
　モノクローナル抗体に関連し又は関連しない場合がある足場タンパク質は、免疫グロブリンフォールドを含有し又は含有せず、モノクローナル抗体に類似する結合能を生じるタンパク質を意味すると理解される。当業者であれば、タンパク質足場を選択する方法を知っている。とりわけ、このような足場が、下記：系統発生学的に良好な保存、周知の三次元分子構造（例えば、結晶学又はＮＭＲ等）を有する堅牢な構造、小型、翻訳後修飾がないか又はわずかな程度であること、産生、発現及び精製が容易であることのような複数の特徴を示すべきであるように選択されることが公知である（Skerra, J. Mol. Recogn. 2000, 13, 167-187）。このようなタンパク質足場は、フィブロネクチン及び優先的には、第１０フィブロネクチンIII型ドメイン（ＦＮｆｎ１０）、リポカリン、アンチカリン（Skerra, J. Biotechnol. 2001, 74, 257-75）、ブドウ球菌プロテインＡのドメインＢ由来のプロテインＺ誘導体、チオレドキシンＡ又はリピートドメイン、例えば、「アンキリンリピート」（Kohl et al. PNAS 2003, 100, 1700-1705）、「アルマジロリピート」、「ロイシンリッチリピート」もしくは「テトラトリコペプチドリピート」を有する任意のタンパク質からなる群より選択される構造であることができるが、これらに限定されない。毒素（例えば、サソリ、昆虫、植物又は軟体動物毒素）由来の足場誘導体又はニューロン一酸化窒素シンターゼ（ＰＩＮ）のタンパク質阻害剤にも言及することができる。
【００６９】

下記実施例は、本発明を例証するが、本発明を何等限定するものではない。実施例を調製するための全ての中間体は、市販されているか又は文献に記載されている従来の化学反応を使用して当業者により得ることができるかのいずれかである。

【００７０】

一般手順

商業的供給元から取得された全ての試薬をさらに精製することなく使用した。無水溶媒を商業的供給元から取得し、さらに乾燥させることなく使用した。

【００７１】

カラムクロマトグラフィー

自動フラッシュカラムクロマトグラフィーを、RediSep（登録商標）Rf順相シリカフラッシュカラム（３５～７０μｍ、６０Å）、RediSep Rf Gold（登録商標）Rf順相シリカ高性能カラム（２０～４０μｍ、６０Å）、RediSep（登録商標） Rf逆相Ｃ１８カラム（４０～６３μｍ、６０Å）又はRediSep Rf Gold（登録商標）逆相Ｃ１８高性能カラム（２０～４０μｍ、１００Å）を使用して、ISCO CombiFlash（登録商標） Rf 200又はCombiFlash（登録商標） Rf+ Lumen（商標）で行った。

【００７２】

ＴＬＣ

薄層クロマトグラフィーをMerck Type 60 F_{254}シリカゲルで被覆された５×１０cmプレートで行った。

【００７３】

マイクロ波反応

マイクロ波加熱をCEM Discover（登録商標）SP又はAnton Paar Monowaveマイクロ波反応器で行った。

【００７４】

ＮＭＲ

^{1}Ｈ－ＮＭＲ測定を、溶媒としてＤＭＳＯ－d_6又はＣＤＣｌ$_3$を使用して、Bruker Avance III ５００MHz分光計、Bruker Avance III ４００MHz分光計又はBruker DPX-400分光計で行った。^{1}Ｈ ＮＭＲデータは、溶媒の残留ピーク（ＤＭＳＯ－d_6について、２．５０ppm、ＣＤＣｌ$_3$について、７．２６ppm）を内標準として使用して、百万分率（ppm）で与えられるデルタ値の形式にある。分割パターンをｓ（シングレット）、ｄ（ダブレット）、ｔ（トリプレット）、ｑ（カルテット）、ｑｕｉｎｔ（クインテット）、ｓｅｐｔ（セプテット）、ｍ（マルチプレット）、ｂｒ ｓ（ブロードシングレット）、ｄｄ（ダブレットのダブレット）、ｔｄ（ダブレットのトリプレット）、ｄｔ（トリプレットのダブレット）、ｄｄｄ（ダブレットのダブレットのダブレット）と指定する。

【００７５】

分析用ＬＣ－ＭＳ

本発明の特定の化合物を、陽イオン又は陰イオンエレクトロスプレーイオン化モードで動作する、Agilent 6140四重極ＬＣ／ＭＳを備えるAgilent HP1200で高速液体クロマトグラフィー－質量分光法（ＨＰＬＣ－ＭＳ）により特徴付けた。分子量スキャン範囲を１００～１３５０とした。平行ＵＶ検出を２１０nm及び２５４nmで行った。サンプルを５μＬのループインジェクションで、ＡＣＮ又はＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ（１：１）中の１mM溶液として供給した。ＬＣＭＳ分析を２つの装置で行った。そのうちの一方を塩基性溶出液で動作させ、他方を酸性溶出液で動作させた。

【００７６】

塩基性ＬＣＭＳ：Gemini-NX、３μｍ、Ｃ１８、５０mm×内径３．００mmカラム、２３℃、５mM 重炭酸アンモニウム（溶媒Ａ）及びアセトニトリル（溶媒Ｂ）を使用する１mL/分の流速。１００% 溶媒Ａから開始し、種々の／特定の持続時間にわたって、１００% 溶媒Ｂで終了する勾配。

【００７７】

酸性ＬＣＭＳ：KINATEX XB-C18-100A、２．６μｍ、５０mm×２．１mmカラム、４

０℃、０．０２％v/v ギ酸水溶液（溶媒Ａ）及びアセトニトリル中の０．０２％v/v ギ酸（溶媒Ｂ）を使用する１mL/分の流速。１００％ 溶媒Ａから開始し、種々の／特定の持続時間にわたって、１００％ 溶媒Ｂで終了する勾配。

【００７８】

本発明の特定の他の化合物を、下記のように特定の命名された方法でのＨＰＬＣ－ＭＳで特徴付けた。これらの方法の全てについて、ＵＶ検出を、２３０、２５４及び２７０nmにおけるダイオードアレイ検出器によるものとした。サンプル注入量を１μLとした。勾配溶出を、ＨＰＬＣグレードの溶媒を使用して、下記移動相の流速及び混合物割合を規定することにより行った。

【００７９】

溶媒Ａ：１０mM ギ酸アンモニウム水溶液＋０．０４％（v/v） ギ酸

溶媒Ｂ：アセトニトリル＋５．３％（v/v） 溶媒Ａ＋０．０４％（v/v） ギ酸

【００８０】

これらの命名された方法についての保持時間（ＲＴ）を報告する（分）。イオン化をポジティブモード、ネガティブモード又はポジティブ－ネガティブスイッチングモードで記録する。個々の方法についての具体的な詳細は、以下のとおりである。

【００８１】

ＬＣＭＳ－Ｖ－Ｂ法

ESI-APCIマルチモードソースを備えたAgilent MSD 6140単一四重極に連結されたAgilent 1200 SLシリーズ機器（ＬＣＭＳ－Ｖ－Ｂ１法及びＬＣＭＳ－Ｖ－Ｂ２法）又はESIジェット流ソースを備えたAgilent TOF 6230に連結されたAgilent 1290 Infinity IIシリーズ機器（方法ＬＣＭＳ－Ｖ－Ｂ１法）を使用；カラム：Thermo Accucore ２．６μm、Ｃ１８、５０mm×２．１mm、５５℃。ＬＣＭＳ－Ｖ－Ｂ１法及びＬＣＭＳ－Ｖ－Ｂ２法についての勾配の詳細：

【表１】

時間（分）	LCMS-V-B1		LCMS-V-B2		流速（mL/分）
	溶媒 A（%）	溶媒 B（%）	溶媒 A（%）	溶媒 B（%）	
0	95	5	60	40	1.1
0.12	95	5	60	40	1.3
1.30	5	95	2	98	1.3
1.35	5	95	2	98	1.6
1.85	5	95	2	98	1.6
1.90	5	95	2	98	1.3
1.95	95	5	95	5	1.3

【００８２】

ＬＣＭＳ－Ｖ－Ｃ法

ESI-APCIマルチモードソースを備えたAgilent MSD 6140単一四重極に連結されたAgilent 1200 SLシリーズ機器を使用；カラム：Agilent Zorbax Eclipse plus ３．５μm、Ｃ１８（２）、３０mm×２．１mm、３５℃。ＬＣＭＳ－Ｖ－Ｃ法についての勾配の詳細：

【表２】

時間（分）	溶媒A（%）	溶媒B（%）	流速（mL/分）
0	95	5	1
0.25	95	5	1
2.50	95	5	1
2.55	5	95	1.7
3.60	5	95	1.7
3.65	5	95	1
3.70	95	5	1
3.75	95	5	1

【００８３】
調製用ＨＰＬＣ
本発明の特定の化合物を、溶出液として２５ｍＭ NH_4HCO_3 水溶液及びＭｅＣＮ又は水中の０．１％ ＴＦＡ及びＭｅＣＮを使用して、ＵＶダイオードアレイ検出（２１０～４００nm）により、１１８mL/分の流速で動作させる、Gemini-NX（登録商標）１０μｍ Ｃ１８、２５０mm×内径５０mmのカラムを備えたArmen Spot液体クロマトグラフィー又はTeledyne EZシステムでの高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）により精製した。
【００８４】
本発明の特定の他の化合物を、下記のように特定の命名された方法でＨＰＬＣにより精製した。
【００８５】
ＨＰＬＣ－Ｖ－Ａ法
これらを、Gemini（登録商標）５μｍ Ｃ１８（２）、１００mm×内径２０mmのカラム（Phenomenex製）を使用し、２０cm^3／分の流量で動作させ、ＵＶダイオードアレイ検出（２１０～４００nm）及び質量指向収集でのWaters FractionLynx MS自動精製システムで行った。質量分光計をWaters Micromass ZQ2000分光計とし、ポジティブ又はネガティブイオンエレクトロスプレーイオン化モードで動作させ、分子量スキャン範囲を１５０～１０００とした。
【００８６】
ＨＰＬＣ－Ｖ－Ａ１法（ｐＨ４）
溶媒Ａ：１０mM 酢酸アンモニウム水溶液＋０．０８％（v/v） ギ酸；溶媒Ｂ：アセトニトリル＋５％（v/v）溶媒Ａ＋０．０８％（v/v） ギ酸
【００８７】
ＨＰＬＣ－Ｖ－Ａ２法（ｐＨ９）
溶媒Ａ：１０mM 酢酸アンモニウム水溶液＋０．０８％（v/v）濃度 アンモニア；溶媒Ｂ：アセトニトリル＋５％（v/v） 溶媒Ａ＋０．０８％（v/v）濃度 アンモニア
【００８８】
ＨＰＬＣ－Ｖ－Ｂ法
Gemini（登録商標）NX ５μｍ Ｃ１８（２）、１５０mm×内径２１．２mmのカラム

（Phenomenex製）を使用し、２０cm^3/分の流速で動作させ、ＵＶ（２１４nm及び２５４nm）及びＥＬＳ検出でのAccQPrep HP125（Teledyne ISCO）システムで行った。

【００８９】

ＨＰＬＣ－Ｖ－Ｂ１法（ｐＨ４）

溶媒Ａ：水＋０．０８％（v/v） ギ酸；溶媒Ｂ：アセトニトリル＋０．０８％（v/v） ギ酸

【００９０】

ＨＰＬＣ－Ｖ－Ｂ２法（ｐＨ９）

溶媒Ａ：水＋０．０８％（v/v）濃度 アンモニア；溶媒Ｂ：アセトニトリル＋０．０８％（v/v）濃度 アンモニア

【００９１】

ＨＰＬＣ－Ｖ－Ｂ３法（中性）

溶媒Ａ：水；溶媒Ｂ：アセトニトリル

【００９２】

分析用ＧＣ－ＭＳ

ガスクロマトグラフィーと低解像能質量分光法との組み合わせ（ＧＣ－ＭＳ）を、０．２５μmのHP-5MS被覆を有する１５ｍ×０．２５mmカラム及びキャリアガスとしてヘリウムを使用して、Agilent 6850ガスクロマトグラフ及びAgilent 5975C質量分光計で行った。イオン源：ＥＩ＋、７０eV、２３０℃、四重極：１５０℃、インターフェース：３００℃。

【００９３】

高解像能ＭＳ

高解像能質量スペクトルを、ポジティブイオンモードのJet Streamエレクトロスプレーイオン源を備えたAgilent 6230飛行時間型質量分光計で取得した。０．５μlのインジェクションを、Agilent 1290 Infinity HPLCシステムを使用し、１．５ml／分（水中の5mM ギ酸アンモニウム及びアセトニトリル勾配プログラム）の流速で、質量分光計に向かわせた。Jet Streamパラメータ：乾燥ガス（Ｎ２）流及び温度：それぞれ８．０l／分及び３２５℃；ネブライザーガス（Ｎ２）圧力：３０psi、キャピラリー電圧：３０００Ｖ、シースガス流及び温度：３２５℃及び１０．０l/分、ＴＯＦＭＳパラメータ：フラグメンター電圧：１００Ｖ、スキマー電位：６０Ｖ、ＯＣＴ １ ＲＦ Ｖpp：７５０Ｖ。９９５．フルスキャン質量スペクトルを９９５．６ms/スペクトルの取得速度で１０５～１７００のｍ／ｚ範囲にわたって取得し、Agilent MassHunter B.04.00ソフトウェアにより処理した。

【００９４】

化合物名

ＩＵＰＡＣ標準名を、MarvinSketch又はJChem for Excel（JChemバージョン１６．６．１３～１８．２２．３）内のChemAxonの「Structure to Name」（ｓ２ｎ）機能を使用し又はBiovia（登録商標）Draw 4.2により提供される化合物命名機能により生成した。

【００９５】

略語

Ａｈｘ	６－ヘキサン酸モノマー
Ｂｏｃ	tert－ブチルオキシカルボニル
Boc_2O	ジ－tert－ブチルジカルボナート
^tBuOH	tert－ブタノール
ｃｃ．又はｃｏｎｃ．	濃縮
ＣｙＯＨ	シクロヘキサノール
ｄｂａ	（１Ｅ，４Ｅ）－１，５－ジフェニルペンター１，４－ジエン－３－オン、ジベンジリデンアセトン
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＥＡ	ジエタノールアミン

ＤＩＡＤ　ジイソプロピルアゾジカルボキシラート
ＤＩＢＡＬ－Ｈ　水素化ジイソブチルアルミニウム
ＤＩＰＡ　Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン、ジイソプロピルアミン
ＤＩＰＥＡ　Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン、ジイソプロピルエチルアミン
EtO_2　ジエチルエーテル
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ｅｑ．　当量
ＨＦ×Ｐｙｒ　フッ化水素ピリジン
ｈｓ　ホモ・サピエンス
ＬＤＡ　リチウムジイソプロピルアミド
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　メタノール
ＭＴＢＥ　tert－ブチルメチルエーテルメチル tert－ブチルエーテル
ｏｎ　一晩
Ｐｄ￥Ｃ　パラジウム担持炭素
PPh_3　トリフェニルホスフィン
ｒｔ　室温
ＲＴ　保持時間（数分で）
ＴＢＡＦ　フッ化テトラブチルアンモニウム
ＴＢＡＯＨ　水酸化テトラブチルアンモニウム
ＴＢＳＣｌ　tert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン
ＴＥＡ　Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン
ＴＦＡ　２，２，２－トリフルオロ酢酸
ｐＴＳＡ　４－メチルベンゼンスルホン酸
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＩＰＳＣｌ　クロロ（トリイソプロピル）シラン
Ｘａｎｔｐｈｏｓ　４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン
Ｘａｎｔｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３　［（４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（II）メタンスルホナート
ＢＩＮＡＰ　２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル
rac－ＢＩＮＡＰ Ｐｄ Ｇ３　［（２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（II）メタンスルホナート
$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$　［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジム（II）
$Pd_2(dba)_3$　トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$　ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド
$Pd(AtaPhos)_2Cl_2$　ビス（ジ－tert－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジム（II）

【００９６】

命名された一般手順

以下は、後続の調製における名称で参照される代表的な実験手順である。

【００９７】

Sonogashiraの一般手順

ＴＨＦ（５mL/mmol）中の１当量のハロゲン化アリール（aryl halogenide）、２当量のアセチレン、０．０５当量の$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、０．０５当量のＣｕＩ、及びＤＩＰＡ（１mL/mmol）の混合物を、６０℃で保持した。適切な変換に達した後、揮発

物を減圧下で除去し、粗中間体をフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【００９８】

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順

１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（１０ml/mmol）の基質を、耐圧瓶中にて１００～１２０℃で保持した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、粗中間体をフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【００９９】

アルキル化の一般手順

アセトン（５mL/mmol）中の１当量のフェノール／カルバマート、１～２当量のヨウ化アルキル又は臭化アルキル、及び２～３当量のCs_2CO_3の混合物を、フェノール類に対しては室温で、そしてカルバマート類に対しては５５℃で撹拌した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、粗中間体をフラッシュカラムクロマトグラフィー又は逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１００】

Mitsunobuの一般手順

ＴＨＦ又はトルエン（５mL/mmol）中の１．０～１．５当量の脂肪族アルコール、１当量のカルバマート／フェノール、及び１～２当量のトリフェニルホスフィンの混合物に、１～３当量のジtertブチル アゾジカルボキシラート／ジイソプロピル アゾジカルボキシラートを一度に加えた。混合物を、カルバマートに対しては室温又は必要であれば５０℃で、そしてフェノールに対しては室温で撹拌した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、粗中間体を、フラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１０１】

Buchwaldの一般手順Ｉ

ＣｙＯＨ（５mL/mmol）中の１当量のクロロ基質、２当量の１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン、０．１当量の$Pd_2(dba)_3$、０．２当量のＸａｎｔＰｈｏｓ及び３当量のＤＩＰＥＡの混合物を、１４０℃で保持した。適切な変換に達した後、反応混合物をＤＣＭ（１０mL/mmol）で希釈し、プレコンディショニングしたシリカゲルカラムに注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１０２】

Buchwaldの一般手順II

１，４－ジオキサン（５mL/mmol）中の１当量のチアゾールアミン、１．２～１．５当量の（Ｚ）－Ｎ－（６－クロロ－４－メチル－ピリダジン－３－イル）－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イミン、３当量のCs_2CO_3、０．１当量の$Pd_2(dba)_3$、０．２当量のＸａｎｔＰｈｏｓ及び３当量のＤＩＰＥＡの混合物を、還流で保持した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、粗中間体をフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１０３】

Finkelsteinの一般手順

アセトン（５mL/mmol）中の１当量の塩化アルキルと２当量のＮａＩとの混合物を、還流で保持した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、粗中間体をフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１０４】

求核置換の一般手順

トルエン（４mL/mmol）中の１当量のチアゾールアミン、１当量の３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン、及び１．５当量のCs_2CO_3の混合物を、１５０℃で保持した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、粗中間体をフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１０５】

トシラートによるアルキル化の一般手順

オーブン乾燥したバイアルには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子が備え付け、１

当量のトシラート及び５当量の適切なアミンを入れ、ＭｅＣＮ（５mL/mmol）に懸濁した。次に、反応混合物を５０℃まで温め、さらなる変換が観察されなくなるまでその温度で撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、次にそれをＤＣＭプレコンディショニングしたシリカゲルカラムに注入した。次に、それを溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１０６】

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順

オーブン乾燥したバイアルは、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子が取り付けられ、１当量のヒドロキシ誘導体、３当量のＮ，Ｎ－ジエチルエタンアミン、触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン及びＤＣＭ（５mL/mmol）を入れ、次に２当量の４－メチルベンゼンスルホニルクロリドを一度に加え、さらなる変換が観察されなくなるまで、室温で撹拌した（通常＞９０％、１～５時間）。N_2を用いて４０℃で揮発物を蒸発させた後、アセトニトリル（３ml/mmol）中の３０当量の適切な一級、二級、又は三級アミンを加え、トシル誘導体について完全な変換が観察されるまで（通常１～３時間）、混合物を５０℃で撹拌した。反応混合物をセライトに濃縮し、溶離液としてＥｔＯＡｃ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー又は逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介して精製した。

【０１０７】

in situで生成されたヨウ素によるアルキル化の一般手順

オーブン乾燥したバイアルには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、それに２当量のPPh_3及び２当量のイミダゾールを入れ、次にＤＣＭ（５mL/mmol）加えた。得られた混合物に２当量のヨウ素を少量ずつ加え、次に室温(rat)で１５分間撹拌した。得られた混合物に１当量の適切なアルコールを加え、ＤＣＭに溶解し、完全な変換が観察されなくなるまで室温で撹拌した。生成されたヨード化合物に５当量の適切なアミンを加え、次に室温で３０分間撹拌し、その間に完全な変換を観察した。Celiteを反応混合物に加え、揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１０８】

シリル保護フェノール類のアルキル化の一般手順

ＴＨＦ（２mL/mmol）中の１当量のシリル保護フェノール、１当量のヨウ化アルキル、及び１．１５当量のＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ）の混合物を、室温で撹拌した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、粗中間体を、フラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１０９】

脱保護及び加水分解の一般手順

ＭｅＣＮ（１５mL/mmol）中の１当量の基質と１００当量のＨＦ×Ｐｙｒとの混合物を、６０℃で撹拌した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、残留物を１，４－ジオキサン－水（３０ml/mmol）の１：１ 混合物に懸濁し、１５０当量のＬｉＯＨ×H_2Oで処理し、そして６０℃で撹拌した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、粗生成物を溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3を含有する）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１１０】

四級塩形成の一般手順

オーブン乾燥したバイアルには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、１当量のトシラート及び適切なアミンとして２０当量を入れ、ＣｙＯＨ（５mL/mmol）に懸濁した。次に、反応混合物を１４０℃まで温め、完全な変換が観察されなくなるまで、その温度で撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、次にそれをＤＣＭでプレコンディショニングしたシリカゲルカラムに注入した。次に、それを溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１１１】

四級塩脱保護の一般手順

適切な四級塩のＴＨＦ（５mL/mmol）溶液に、３当量のＴＢＡＦを加え、次に完全な変換が観察されなくなるまで室温で撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固させた。乾燥ＭｅＣＮ（１５mL/mmol）中の１当量の脱シリル化四級塩の懸濁液に、１００当量のＨＦ×Ｐｙｒを加え、次に６０℃で撹拌した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、残留物をＴＨＦ－水（３０mL/mmol）の１：１ 混合物に懸濁し、１５０当量のＬｉＯＨ×Ｈ２Ｏを加え、そして混合物を室温で撹拌した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去した。粗生成物を、溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3 を含有する）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１１２】

アルキル化、脱保護及び加水分解の一般手順

アセトニトリル（３ml/mmol）中の三級アミン（１当量）とアルキル化剤（１０当量）との混合物を、室温で撹拌した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、必要であれば逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製し、そうでない場合は残留物をアセトニトリル（３ml/mmol）に直接溶解し、ＨＦ×Ｐｙｒ（１００当量）を加え、そして混合物を６０℃で撹拌した。適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、残留物を１，４－ジオキサン－水（１０ml/mmol）の１：１ 混合物に懸濁し、ＬｉＯＨ×H_2O（１５０当量）を加え、そして混合物を６０℃で撹拌した。所望の生成物への適切な変換に達した後、揮発物を減圧下で除去し、そして粗生成物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１１３】

tert－ブチル－ジメチル－シリル保護基の脱保護の一般手順

適切なＴＢＳ保護化合物及び［（１Ｓ，４Ｒ）－７，７－ジメチル－２－オキソ－ノルボルナン－１－イル］メタンスルホン酸（一般に０．２５当量、Ｎ，Ｎ－ジメチル－アミンが分子において存在した場合１．２５当量）を、密閉管中でメタノール（２．５mL/mmol）とジクロロメタン（２．５mL/mmol）との混合物で混合し、完全な変換が観察されるまで、５０℃で撹拌した（通常は１～５時間）。反応時間後、混合物を分離漏斗に注ぎ、ＤＣＭで希釈し、そして濃$NaHCO_3$及び水で洗浄した。$MgSO_4$で乾燥させ、セライトで濾過し(filtered and onto celite)、次にフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。

【０１１４】

ホスホン酸誘導体の脱保護及び加水分解の一般手順

ＤＣＭ（５mL/mmol）及びＭｅＣＮ（５mL/mmol）中のホスホン酸ジエチル誘導体の溶液を、窒素でフラッシュし、次に４０当量のＴＥＡを加え、次に０℃に冷却した。２０当量のブロモ（トリメチル）シランを一度に加え、次に０℃で更に３０分間撹拌した。室温まで放置して温め、エチルエステルについては完全な変換まで撹拌した（通常は１～５時間）。Boc保護基は一般的であったが、部分的にのみ排除され、生成物の混合物をもたらした。完全な変換後、混合物をＭｅＯＨ（数mL）で０℃でクエンチし、Celiteに濃縮し、次に溶離液としてＥｔＯＡｃ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3 を含有する）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。２生成物（Bocで、Bocなしで）を合わせ、脱保護及び加水分解の一般手順で続けた。

【０１１５】

アミン置換及び加水分解の一般手順

アセトニトリルとＮ－メチル－２－ピロリドン（１０ml/mmol）との１：１ 混合物中の調製１４の生成物に、適切なアミン（３～１０当量）を加え、混合物を５０℃で２～２４時間撹拌した。ピリジン（５０～１００当量）中の７０％ ＨＦを室温で添加した後、混合物を４～１８時間撹拌した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨを用いる）による置換生成物を精製した後、生成物をＴＨＦ（８ml/mmol）及び水（２ml/mmol）に溶解し、ＬｉＯＨ×H_2O（５当量）を加え、そして２０～４０℃で１～４時間撹拌した。加水分解した生成物を、分取ＨＰＬＣ（溶離液としてアセ

トニトリル及び５ｍＭ NH_4HCO_3水溶液を用いる）により精製して、所望の生成物を与えた。

【０１１６】

調製

以下の実験の詳細は、合成中間体の調製を記載している。

【０１１７】

調製１ａ：　メチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨードフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ：　メチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－５－ヨード－チアゾール－４－カルボキシラート

５０．００ｇのメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート（１９３．５５mmol、１当量）を、乾燥ＭｅＣＮ（６００mL）中に懸濁した。５２．２５ｇのＮ－ヨード スクシンイミド（２３２．３０mmol、１．２当量）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和ブラインで希釈し、次にそれをＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１Ｍ $Na_2S_2O_3$で抽出し、次にブラインで再び抽出した。次に、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、６０ｇ（１５６mmol、８０％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.03/11.06 (br s), 3.78 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153.8, 82.5, 77.7, 52.3, 28.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}IN_2O_4S$の計算値: 384.9713, 実測値 384.9708.

【０１１８】

工程Ｂ：　メチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－５－（３－ヒドロキシプロパ－１－イニル）チアゾール－４－カルボキシラート

５００mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、還流冷却器を取り付けた。それに９．６ｇの工程Ａの生成物（２５mmol、１当量）、２．８０ｇのプロパ－２－イン－１－オール（２．９１mL、５０mmol、２当量）及び３６．１０ｇのＤＩＰＡ（５０mL、３５６．８mmol、１４．２７当量）を入れ、次に乾燥ＴＨＦ（１２５mL）を加え、このシステムをアルゴンでフラッシュした。不活性雰囲気下で５分間撹拌した後、５４９mgの$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１．２５mmol、０．０５当量）及び２３８mgのＣｕＩ（１．２５mmol、０．０５当量）を加えた。次に、得られた混合物を６０℃まで温め、更に変換が観察されなくなるまでその温度で撹拌した。Celiteを反応混合物に加え、揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、７．３０ｇ（２３mmol、９３％）の所望の生成物を黄色の固体として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.10 (br s, 1H), 5.45 (t, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161.3, 142.4, 118.1, 101.4, 73.9, 52.4, 50.2, 28.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{17}N_2O_5S$の計算値: 313.0853, 実測値 313.0866.

【０１１９】

工程Ｃ：　メチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－５－（３－ヒドロキシプロピル）チアゾール－４－カルボキシラート

ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた１Ｌのオーブン乾燥した耐圧瓶に、エタノール（３４０mL）中の４４．７５ｇの工程Ｂの生成物（１４３．３mmol、１当量）、７．６２ｇのＰｄ／Ｃ（７．１７mmol、０．０５当量）を入れ、次に水素化システムを用いて窒素雰囲気下に置いた。その後、それを４barのH_2ガスで充填し、室温で一晩撹拌した。完全な変換を観察したが、オレフィン生成物のみが形成された。セライトパッドで触媒を濾過した後、全手順を５mol%の新しい触媒で繰り返した。得られた混合物を一晩撹拌して完全な変換を得た。Celiteを反応混合物に加え、揮発物を減圧下で除去した。次

に、それを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、３１．９ｇ（１０１mmol、７０％）の所望の生成物を淡黄色の結晶として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.61 (br s, 1H), 4.54 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.8, 143.1, 135.4, 60.3, 51.9, 34.5, 28.3, 23.4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{21}N_2O_5S$の計算値: 317.1166, 実測値 317.1164.

【０１２０】

工程Ｄ： メチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨードフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた２５０mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコに、３．４０ｇの２－フルオロ－４－ヨード－フェノール（１４mmol、１当量）、５．００ｇの工程Ｃの生成物（１６mmol、１．１当量）及び４．１０ｇのPPh_3（１６mmol、１．１当量）、及び乾燥トルエン（７１mL）を入れた。窒素雰囲気下で５分間撹拌した後、反応混合物が温まる間に、３．１０mLのＤＩＡＤ（３．２０ｇ、１６mmol、１．１当量）を一度に加えた。次に、反応混合物を５０℃まで加熱し、反応が完全な変換に達したときに、その温度で３０分間撹拌した。反応混合物を、プレコンディショニングしたシリカゲルカラムに直接注入し、次にそれを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。粗生成物をＭｅＯＨから結晶化して、４．６４ｇ（９．２４mmol、６６％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.64 (br s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 134.0, 124.9, 117.6, 68.2, 51.9, 30.5, 28.3, 23.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{19}H_{23}N_2O_5FSI$の計算値: 537.0351, 実測値 537.0348.

【０１２１】

調製１ｂ： メチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

５００mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、還流冷却器を取り付けた。それに１３．４１ｇの調製１ａ（２５mmol、１当量）、８．４６ｇのtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマート（５０mmol、２当量）及び５０mLのＤＩＰＡ（３６．１０ｇ、５０mL、３５６．８mmol、１４．２７当量）を入れ、次に乾燥ＴＨＦ（１２５mL）を加え、このシステムをアルゴンでフラッシュした。不活性雰囲気下で５分間撹拌した後、５４９mgの$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１．２５mmol、０．０５当量）及び２３８mgのＣｕＩ（１．２５mmol、０．０５当量）を加えた。次に、得られた混合物を６０℃まで温め、更に変換が観察されなくなるまでその温度で撹拌した。Celiteを反応混合物に加え、揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１０．５ｇ（１８．２mmol、７３％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.65 (br s, 1H), 7.31 (br d, 1H), 7.21 (br d, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.46/1.41 (s, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.2, 115.4, 68.1, 51.9, 38.6, 33.8, 30.5, 23.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{28}H_{37}FN_3O_7S$の計算値: 578.2331, 実測値 578.2331.

【０１２２】

調製１ｃ： メチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チア

ゾール－４－カルボキシラート
２５０mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、還流冷却器を取り付けた。それに、５．３６ｇの調製１ａ（１０mmol、１当量）、１．６６ｇのＮ，Ｎ－ジメチルプロパ－２－イン－１－アミン（２０mmol、２当量）及び２０mLのＤＩＰＡ（１４２．７mmol、１４．２７当量）を入れ、次に乾燥ＴＨＦ（５０mL）を加え、そしてこのシステムをアルゴンでフラッシュした。不活性雰囲気下で５分間撹拌した後、２２０mgの$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．５mmol、０．０５当量）及び９５mgのＣｕＩ（０．５mmol、０．０５当量）を加えた。次に、得られた混合物を６０℃まで温め、更に変換が観察されなくなるまでその温度で撹拌した。Celiteを反応混合物に加え、揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、４．５ｇ（７．８mmol、７８％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.66 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.8, 147.3, 129.0, 119.2, 115.4, 84.3, 68.0, 51.9, 48.1, 44.2, 30.6, 28.3, 23.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{24}H_{31}FN_3O_5S$の計算値: 492.1963, 実測値 492.1956.
【０１２３】
調製２ａ： ５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンタン－１－オール
工程Ａ： ペンタ－４－エニル ベンゾアート
３０．００ｇのペンタ－４－エン－１－オール（０．３５mol、１当量）及び５８．５mLのＮ，Ｎ－ジエチルエタンアミン（０．４２mol、１．２当量）を、ＤＣＭ（２００mL）中で混合し、次に０℃に冷却した。４８．５mLの塩化ベンゾイル（０．４２mol、１．２当量）を、不活性雰囲気下で滴下漏斗を介して０℃で混合物に加えた。添加後、更に混合物を０℃で３０分間、次に室温で一晩撹拌した。混合物をＤＣＭ（１００mL）で希釈し、次に有機相を水、１Ｍ ＮａＯＨ、１Ｍ ＨＣｌ、ブラインでそれぞれ洗浄した。有機相を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮させ、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、６３．１９ｇ（９５％）の所望の生成物を無色の液体として与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (dd, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.09-4.97 (m, 2H), 4.27 (t, 2H), 2.17 (q, 2H), 1.81 (qv, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166.2, 138.2, 133.8, 130.3, 129.6, 129.2, 115.8, 64.5, 30.1, 27.8; GC-MS-EI (m/z): $[M]^+$ $C_{12}H_{14}O_2$の計算値: 190.1, 実測値 190.
【０１２４】
工程Ｂ： ４，５－ジヒドロキシペンチル ベンゾアート
４２．２２ｇの工程Ａの生成物（０．２６mol、１．０当量）、５０．４０ｇの４－メチル－４－オキシド－モルホリン－４－イウム；水和物（０．３７mol、１．７当量）を、２－メチルプロパン－２－オール（３６０mL）及び水（４０mL）中で混合し、次に６．５７ｇのテトラオキソオスミウム（２－メチルプロパン－２－オール中２．５ｗ％、０．６４mmol、０．００２当量）を加え、混合物を６０℃で２４時間撹拌した。完全な変換を観察した。混合物を室温に冷却し、１Ｍ $Na_2S_2O_3$を加え、次に室温で更に１０分間撹拌した。ＤＣＭを加え、有機相を分離し、水、ブラインでそれぞれ洗浄し、溶液を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮させ、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、３６．９ｇ（６３％）の所望の生成物を白色の固体として与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99-7.50 (m, 5H), 4.50 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.30-3.24 (m+m, 2H), 1.85-1.72 (m+m, 2H), 1.59-1.33 (m+m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166.2, 133.8-129.1, 71.2, 6

6.3, 65.5, 30.3, 25.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ $C_{12}H_{16}NaO_4$の計算値: 247.0941, 実測値 247.0941.

【０１２５】

工程Ｃ： ５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－ヒドロキシ－ペンチル］ベンゾアート

２４．８６ｇの工程Ｂの生成物（０．１１mol、１当量）及び１５．０９ｇのイミダゾール（０．２２mol、２当量）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２０mL）中で混合し、次に不活性雰囲気下で－２０℃に冷却した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０mL）中の１６．７１ｇのtert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（０．１１mol、１当量）を、３０分間かけてゆっくりとした速度で加え、ＤＣＭ（１０mL）で支持し、次に放置して室温まで温め、更に一晩撹拌した。完全な変換を観察した。濃NH_4Clでクエンチし、次に大部分の揮発物を蒸発させた。ＥｔＯＡｃ及び水を残留物に加え、有機相を分離し、次に水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、３３．７１ｇ（９０％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.51-3.35 (dd+dd, 2H), 3.48 (m, 1H), 1.86-1.74 (m+m, 2H), 1.67-1.34 (m+m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166.2, 133.7, 130.4, 129.5, 129.2, 70.6, 67.7, 65.3, 30.2, 26.3, 24.9, -4.9.

【０１２６】

工程Ｄ： ［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］ベンゾアート

３３．５１ｇの工程Ｃの生成物（０．１０mol、１当量）、１６．８５ｇのイミダゾール（０．２５mol、２．５当量）及び１．２１ｇのＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．０１、０．１当量）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２３０mL）中で混合し、次に３８mLのtert－ブチル－クロロ－ジフェニル－シラン（０．１５mol、１．５当量）をゆっくりとした速度で加え、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０mL）で支持し、次に５０℃で一晩撹拌した。完全な変換を観察した。混合物を室温に冷やし、濃NH_4Clでクエンチし、次に大部分の揮発物を蒸発させた。ＥｔＯＡｃ及び水を残留物に加え、有機相を分離し、次に水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、５６．４３ｇ（９９％）の所望の生成物を無色の濃い油状物として与えた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91-7.37 (m, 15H), 4.17 (m, 2 H), 3.76 (m, 1 H), 3.45 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.66-1.57 (m+m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), -0.12/-0.16 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166.1, 136.0-128.0, 73.3, 66.0, 65.1, 30.3, 27.3, 26.1, 24.0, -5.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ $C_{34}H_{48}NaO_4Si_2$の計算値: 599.2983, 実測値 599.2981.

【０１２７】

工程Ｅ： ５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンタン－１－オール

４６．１０ｇの工程Ｄの生成物（０．０８mol、１当量）を、ＭｅＯＨ（２２７mL）及びＴＨＦ（１１７mL）に溶解し、次に水（８５mL）中の１２．７９ｇのＮａＯＨ（０．３２mol、４．０当量）をゆっくりと加え、その間混合物を氷で冷却した。添加後、完全な変換を観察するまで（約４時間）、混合物を室温で放置して撹拌した。ＥｔＯＡｃ及び水を加え、次に分離し、有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、２９．３２ｇ（７８％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65-7.37 (m, 10H), 4.34 (t, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), -0.13 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 135.8, 135.8, 134.3, 134.0, 130.3, 130.2, 128.2, 128.0, 74.0, 66.4, 61.4, 30.4, 28.3, 27.3, 26.2, -5.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ $C_{27}H_{44}NaO_3Si_2$の計算値: 495.2721, 実測値 495.2706.

【０１２８】

調製２ｂ： ５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ペンタン－１－オール

工程Ａ： ［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ペンチル］ベンゾアート

３．６６ｇの調製２ａ、工程Ｃ（１０．８mmol、１当量）、６．９５ｇのＮ１，Ｎ１，Ｎ８，Ｎ８－テトラメチルナフタレン－１，８－ジアミン（３２．４mmol、３当量）及び少量のÅモレキュラーシーブを、ＤＣＭ（２１０mL）中で混合し、次に４．００ｇのトリメチルオキソニウム；テトラフルオロボラート（２７．０mmol、２．５当量）を一度に加え、そして混合物を室温で５時間撹拌した。完全な変換を観察した。混合物をセライトパッドにより濾過し、ＤＣＭで洗浄し、次に濃縮した。残った物をＤＣＭに再溶解し、水、１Ｍ ＣｕＳＯ$_4$、ブラインでそれぞれ洗浄した。溶液をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、Celiteに濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、２．５８ｇ（６８％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.56 (ddd, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H), 1.84-1.44 (m, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165.7, 133.2, 129.9, 129.0, 128.7, 80.5, 64.7, 63.9, 57.0, 27.2, 25.7, 24.2, 17.9, -5.5, -5.5.

【０１２９】

工程Ｂ： ５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ペンタン－１－オール

２．５４ｇの工程Ａの生成物（７．２０mol、１当量）をＭｅＯＨ（５４mL）に溶解し、次に水（１８mL）中の１．４４ｇのＮａＯＨ（３６mmol、５．０当量）を混合物にゆっくりと加えた。添加後、完全な変換を観察するまで（約１．５時間）、混合物を室温で撹拌した。ＥｔＯＡｃ及び水を加え、次に分離し、有機相をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１．７６ｇ（９８％）の所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.37 (t, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 1.51-1.32 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 81.0, 64.4, 60.9, 57.0, 28.4, 27.2, 25.8, 18.0, -5.4, -5.4; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{12}H_{29}O_3Si$の計算値: 249.2, 実測値 249.2.

【０１３０】

調製２ｃ： ５－メトキシ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－ペンタン－１－オール

工程Ａ： ［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－ペンチル］ベンゾアート

２．０ｇの調製２ａ、工程Ｃ（５．９１mmol、１当量）及び１．２１ｇのイミダゾール（１７．７３mmol、３当量）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６mL）中で混合し、次に１．７１ｇのクロロ（トリイソプロピル）シラン（８．８６mol、１．５当量）を一度に加え、次に６０℃で３．５時間撹拌した。更なるクロロ（トリイソプロピル）シラン（０．５当量）及びイミダゾール（１当量）を加え、更に３時間撹拌した。完全な変換を観察した。混合物を室温に冷やし、次にＥｔＯＡｃ及び水を加え、有機相を分離し、ブ

ラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、Celiteで濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、２．２７ｇ（９９％）の所望の生成物を無色の濃い油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7.94 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.86 (qv, 1H), 3.53 (ddd, 2H), 1.83-1.56 (m, 4H), 1.02 (m, 21H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

【０１３１】

工程Ｂ：　（５－ヒドロキシ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－ペンチル）ベンゾアート

tert－ブチル－ジメチル－シリル保護基の脱保護の一般手順、続いて溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介した精製を用い、２．２５ｇの工程Ａの生成物（４．５４mmol、１当量）から出発して、１．１３ｇ（６５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7.95 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 4.63 (t, 1H), 4.29 (qv, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.45-3.26 (m, 2H), 1.83-1.54 (m, 4H), 1.01 (s, 21H); LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{21}H_{37}O_4Si$の計算値: 381.2, 実測値 381.3.

【０１３２】

工程Ｃ：　（５－メトキシ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－ペンチル）ベンゾアート

１．１１ｇの工程Ｂの生成物（２．９１mmol、１当量）及び１．８７ｇのＮ１，Ｎ１，Ｎ８，Ｎ８－テトラメチルナフタレン－１，８－ジアミン（８．７mmol、３当量）を、ＤＣＭ（４５mL）中で混合し、次に１．８７ｇのトリメチルオキソニウム；テトラフルオロボラート（８．７mmol、３当量）を一度に加え、混合物を室温で４時間撹拌した。完全な変換を観察した。混合物をセライトパッドにより濾過し、ＤＣＭで洗浄し、次に有機相を水、１Ｍ ＣｕＳＯ$_4$、ブラインでそれぞれ洗浄した。溶液をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、Celiteで濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、９６３mg（８４％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7.95 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.96 (qv, 1H), 3.31 (d, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.82-1.54 (m, 4H), 1.01 (m, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 165.7, 133.3, 129.8, 129.0, 128.7, 75.9, 70.4, 64.7, 58.4, 30.7, 23.5, 18.0, 17.9, 12.0.

【０１３３】

工程Ｄ：　５－メトキシ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－ペンタン－１－オール

９５３mgの工程Ｃの生成物（２．４１mmol、１当量）を、ＭｅＯＨ（１２mL）及びＴＨＦ（６mL）に溶解し、次に水（６mL）中の４８７mgのＮａＯＨ（１２．１mmol、５．０当量）をゆっくりと加えた。添加後、混合物を、室温で完全な変換を観察するまで（約２時間）放置して撹拌した。ＥｔＯＡｃ及び水を加え、次に分離し、有機相をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、Celiteで濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、６８７mg（７８％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 4.39 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.03 (m, 21H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 76.8, 71.4, 61.4, 58.8, 31.4, 28.3, 18.5, 12.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{15}H_{35}O_3Si$の計算値: 291.2350, 実測値 291.2349.

【０１３４】

調製２ｄ：　４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（ジメチルアミノ）ペンタン－１－オール

工程Ａ：　３－（オキシラン－２－イル）プロピル ベンゾアート

１９．０１ｇの３－クロロベンゼンカルボペルオキソ酸（７７ｗ％、８５．８３mmol

、１．３当量）を、分離漏斗中でＤＣＭ（３mL/mmol）に溶解し、次に有機相（３～４mLの水を除外した）をＤＣＭ（３mL/mmol）中の１２．４１ｇの調製２ａ、工程Ａ（６５．２５mmol、１当量）の溶液に直接加え、室温で４時間撹拌した。完全な変換を観察した。ＤＣＭ（１００mL）を加え、次に濃$NaHCO_3$（２×１００mL）及びブライン（１×１００mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１３．９２ｇ（定量）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (dm, 2H), 7.66 (tm, 1H), 7.53 (tm, 2H), 4.31 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.68-2.48 (dd+dd, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67-1.56 (m+m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166.2, 133.8, 129.6, 129.3, 64.8, 51.7, 46.6, 29.1, 25.4; HRMS-EI (m/z): $[M]^+$ $C_{12}H_{14}O_3$の計算値: 206.0943, 実測値 206.0941.

【０１３５】

工程Ｂ：　［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（ジメチルアミノ）ペンチル］ベンゾアート

７．０１ｇの工程Ａの生成物（３４mmol、１当量）及び５１mLのジメチルアミン溶液（ＭｅＯＨ中２Ｍ、１０２mmol、３当量）を密閉管中で混合し、６０℃で１時間撹拌した。完全な変換を観察した。反応混合物を濃縮し、［５－（ジメチルアミノ）－４－ヒドロキシ－ペンチル］ベンゾアートを濃い淡黄色の油状物として得た。HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{14}H_{22}NO_3$の計算値: 252.1594, 実測値 252.1597.

【０１３６】

粗生成物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２mL/mmol）に再溶解し、次に６．９５ｇのイミダゾール（１０２mmol、３当量）、２０８mgのＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（１．７０mmol、０．０５当量）を加え、そして澄明な溶液を得た後、１２．８ｇのtert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（８５．０mmol、２．５当量）を一度に加えた。混合物を６０℃で３時間撹拌した（＞９５％の返還を観察した）。室温まで冷やし、次に濃NH_4Cl（３～４mL）を加え、５分間撹拌し、次に揮発物を蒸発させた。ＥｔＯＡｃ（３００mL）、水（５０mL）及び濃$NaHCO_3$（５０mL）を加え、次に有機層を分離した。有機相をH_2O（１×５０mL）、ブライン（１×５０mL）で洗浄し、次に$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次に濃縮した。粗生成物を、溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、８．３７ｇ（６７％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99-7.49 (m, 5H), 4.29-4.27 (m+m, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.20-2.17 (dd+dd, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.80-1.73 (m+m, 2H), 1.67-1.46 (m+m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166.2, 130.3, 70.0, 66.0, 65.3, 46.6, 32.0, 26.3, 24.5, -3.8, -4.4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{20}H_{36}NO_3Si$の計算値: 366.2459, 実測値 366.2463.

【０１３７】

工程Ｃ：　４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（ジメチルアミノ）ペンタン－１－オール

３．１２ｇの工程Ｂの生成物（８．５３mmol、１当量）を、ＭｅＯＨ（３４mL）及びＴＨＦ（１７mL）に溶解し、次に水（１７mL）中の１．３６ｇのＮａＯＨ（３４mmol、４．０当量）をゆっくりと加えた。添加後、完全な変換を観察するまで（約１．５時間）、混合物を放置して室温で撹拌した。ＥｔＯＡｃ及び水を加え、次に分離し、有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、Celiteで濃縮し、そして溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１．６０ｇ（７２％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.83-3.76 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 2.31 (ddd, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.72-1.54 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm; 70.1, 65.2, 62.9, 46.4, 31.9, 27.9, 26.0, 1

8.2, -4.36, -4.62; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{32}NO_2Si$の計算値: 262.2197, 実測値 262.2197.

【０１３８】

調製２ｅ： ４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－モルホリノ－ペンタン－１－オール

工程Ａ： ［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－モルホリノ－ペンチル］ベンゾアート

１．５０ｇの調製２ｄ、工程Ａ（７．２７mmol、１当量）及び１．９１ｇのモルホリン（２１．８７mmol、３当量）を、ＭｅＣＮ（１５mL）中で８２℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、そして（４－ヒドロキシ－５－モルホリノ－ペンチル）ベンゾアートを濃い淡黄色の油状物として得た。LC-MS-ESI(m/z): $[M+H]^+$ $C_{16}H_{24}NO_4$の計算値: 294.2, 実測値 294.2.

【０１３９】

粗生成物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７mL）に再溶解し、次に１．１９ｇのイミダゾール（１７．５２mmol、３当量）を加え、そして澄明な溶液を得た後、１．７６ｇのtert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（１１．６８mmol、２当量）を一度に加えた。混合物を６０℃で２時間撹拌した。室温まで冷やし、次にＥｔＯＡｃを加え、次に有機層をH_2O、ブラインで洗浄し、次に$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次にCeliteで濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、２．１８ｇ（９２％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (dd, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.52 (t, 4H), 2.42-2.30 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 1.85-1.44 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 165.7, 133.3, 129.9, 129.0, 128.7, 68.7, 66.2, 64.8, 64.7, 54.2, 31.6, 25.8, 24.1, 17.8, -4.2, -4.8; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{22}H_{38}NO_4Si$の計算値: 408.3, 実測値 408.3.

【０１４０】

工程Ｂ： ４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－モルホリノ－ペンタン－１－オール

２．１８ｇの工程Ａの生成物（８．５３mmol、１当量）を、ＭｅＯＨ（２０mL）及びＴＨＦ（２０mL）に溶解し、次に２．２２ｇのK_2CO_3（１６．０６mmol、３．０当量）を一度に加えた。添加後、完全な変換を観察するまで、混合物を放置して室温で撹拌した。大部分の揮発物を蒸発させ、次にＥｔＯＡｃ及び水を加え、分離し、有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して、濃縮した。１．４９ｇ（７２％）の所望の生成物を無色の油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 4.37 (t, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.55 (t, 4H), 3.37 (q, 2H), 2.44-2.29 (m, 4 H), 2.22 (ddd, 2H), 1.56-1.29 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 69.3, 66.2, 65.3, 61.0, 54.3, 32.1, 28.5, 25.8, 17.9, -4.2, -4.7; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{15}H_{34}NO_3Si$の計算値: 304.2, 実測値 304.3.

【０１４１】

調製２ｆ： ４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］ペンタン－１－オール

工程Ａ： ［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］ペンチル］ベンゾアート

９０８mgの調製２ｄ、工程Ａ（４．４０mmol、１当量）及び１．３５ｇのＮ，Ｎ’，Ｎ’－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１３．２mmol、３当量）を、ＭｅＣＮ（１２mL）中で８２℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、［５－［２－（ジメチルアミノ）

エチル－メチル－アミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル］ベンゾアートを濃い淡黄色の油状物として得た。LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{29}N_2O_3$の計算値: 309.2, 実測値 309.3.

【０１４２】

粗生成物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４mL）に再溶解し、次に６０９mgのイミダゾール（８．９５mmol、３当量）を加え、そして澄明な溶液を得た後、８９８mgのtert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（５．９６mmol、２当量）を一度に加えた。混合物を６０℃で２時間撹拌した。室温まで冷やし、次にＥｔＯＡｃを加え、次に有機層をH_2O、ブラインで洗浄し、次に$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次にCeliteで濃縮した。粗生成物を、溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１．１１ｇ（８８％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.81-3.74 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.83-1.40 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165.7, 133.3, 129.9, 129.0, 128.7, 69.8, 64.8, 63.9, 57.0, 56.1, 45.4, 43.4, 31.5, 25.8, 24.0, 17.8, -4.3, -4.8; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{43}N_2O_3Si$の計算値: 423.3, 実測値 423.3.

【０１４３】

工程Ｂ： ４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］ペンタン－１－オール

３．４２ｇの工程Ａの生成物（８．０９mmol、１当量）を、ＭｅＯＨ（４０mL）及びＴＨＦ（２０mL）に溶解し、次に水（２０mL）中の１．６２ｇのＮａＯＨ（４０．５mmol、５．０当量）を一度に加えた。添加後、完全な変換を観察するまで、混合物を室温で撹拌した。ＥｔＯＡｃ及び水を加え、分離し、有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。２．６０ｇ（定量）の所望の生成物を淡黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.69 (m, 1H), 3.36 (t, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.56-1.30 (m+m, 2H), 1.50-1.40 (m+m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 70.7, 64.8, 61.5, 57.5, 56.7, 46.0, 43.8, 32.3, 29.0, 26.3, -3.8, -4.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{16}H_{39}N_2O_2Si$の計算値: 319.2775, 実測値 319.2788.

【０１４４】

調製２ｇ： ３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－モルホリノ－ブタン－１－オール

工程Ａ： ２－（オキシラン－２－イル）エチル ベンゾアート

４．０６３ｇのブタ－３－エニル ベンゾアート（２３．０６mmol、１当量）を$CHCl_3$（５０mL）に溶解し、次に４．９７ｇの３－クロロベンゼンカルボペルオキソ酸（７７w%、２８．８０mmol、１．２５当量）を加え、室温で一晩撹拌した。ＤＣＭ（６０mL）を加え、次に濃$NaHCO_3$及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、３．８１ｇ（８６％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.73 (t, 1H), 2.53 (dd, 1H), 2.03-1.82 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165.7, 133.4, 129.7, 129.2, 128.8, 62.0, 49.2, 45.9, 31.4; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}O_3$の計算値: 193.1, 実測値 193.1.

【０１４５】

工程Ｂ：　［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－モルホリノ－ブチル］ベンゾアート

７２３mgの工程Ａの生成物（３．７６mmol、１当量）及び９８３mgのモルホリン（１１．２８mmol、３当量）を、ＭｅＣＮ（１０mL）中、８２℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、そして（３－ヒドロキシ－４－モルホリノ－ブチル）ベンゾアートを濃い淡黄色の油状物として得た。LC-MS-ESI(m/z): $[M+H]^+$ $C_{15}H_{22}NO_4$の計算値: 280.2, 実測値 280.2.

【０１４６】

粗生成物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５mL）に再溶解し、次に４８７mgのイミダゾール（７．１５mmol、３当量）を加え、澄明な溶液を得た後、７１９mgのtert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（４．７７mmol、２当量）を一度に加えた。混合物を６０℃で２時間撹拌した。室温まで冷やし、次にＥｔＯＡｃを加え、次に有機層をH_2O、ブラインで洗浄し、次に$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次にCeliteで濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、６６９mg（７１％）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.54 (t, 4H), 2.45-2.27 (m, 6H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165.7, 133.3, 129.8, 129.0, 128.8, 66.3, 66.2, 65.1, 61.7, 54.2, 34.3, 25.8, 17.8, -4.2, -5.1; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{21}H_{36}NO_4Si$の計算値: 394.2, 実測値 394.3.

【０１４７】

工程Ｃ：　３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－モルホリノ－ブタン－１－オール

３６６mgの工程Ｂの生成物（０．９３mmol、１当量）を、ＭｅＯＨ（２mL）及びＴＨＦ（６．７５mL）に溶解し、次に水（２．２５mL）中の１８６mgのＮａＯＨ（４．６５mmol、５．０当量）を一度に加えた。添加後、完全な変換を観察するまで、混合物を放置して室温で撹拌した。ＥｔＯＡｃ及び水を加え、分離し、有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。２６２mg（９７％）の所望の生成物を無色の油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.42 (br., 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.55 (t, 4H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.37 (dm, 4H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 66.2, 65.4, 57.4, 54.2, 39.0, 25.8, 17.8, -4.3, -4.8; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{14}H_{32}NO_3Si$の計算値: 290.2, 実測値 290.3.

【０１４８】

調製２ｈ：　３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブタン－１－オール

工程Ａ：　メチル ３－ヒドロキシ－４－メトキシ－ブタノアート

ＭｅＯＨ（３０mL）中の１．００ｇのメチル ４－メトキシ－３－オキソ－ブタノアート（６．８４mmol、１当量）に、２６４mgの$NaBH_4$（６．９８mmol、１当量）を０℃で数回に分けて加え、混合物を０℃で１０時間撹拌した。濃縮後、残留物を水で希釈し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮して、０．７２ｇ（７１％）の所望の生成物を与えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.97 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.20 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.27 (dd, 1H).

【０１４９】

工程Ｂ：　メチル ３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブタノアート

ＤＭＦ（１００mL）中の８．８９ｇの工程Ａの生成物（６０mmol、１当量）及び４．３ｇのイミダゾール（６３．２mmol、１．０５当量）中に、１０ｇのtert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（６６．３mmol、１．１当量）を一度に加え、混合物を１８時間撹拌した。ブライン（３００mL）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した後、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮して、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、１１．７７ｇ（７５％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.17 (sx, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (m. 2H), 3.26 (s, 3H), 2.54 (dd, 1H), 2.32 (dd, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.03 (d, 6H).

【０１５０】

工程Ｃ：　３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブタン－１－オール

ＤＣＭ（２８８mL）中の１０．７７ｇの工程Ｂの生成物（４１mmol、１当量）に、１２４mLのＤＩＢＡＬ－Ｈ（ＴＨＦ中１Ｍ、１２４mmol、３当量）を０℃でゆっくりと加えた。０℃で２．５時間撹拌した後、水（５mL）、ＮａＯＨの１５ｗ％溶液（５mL）、水（０．５mL）及び無水$MgSO_4$を連続して加えた。撹拌を１５分した後、混合物を濾過し、濃縮して、６．７３ｇ（７０％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.34 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.48/3.44 (m+m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.24/3.21 (dd+dd, 2H), 1.59/1.46 (m+m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.04/0.03 (s+s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{11}H_{27}O_3Si$の計算値: 235.1729, 実測値: 235.1725.

【０１５１】

調製２ｉ：　４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－ブタン－１－オール

工程Ａ：　３，４－ジヒドロキシブチル ベンゾアート

２－メチルプロパン－２－オール（２２７mL）及び水（２７mL）中の２０．１ｇのブタ－３－エニル ベンゾアート（１１３．５mmol、１当量）、２１．８ｇの４－メチル－４－オキシド－モルホリン－４－イウム；水和物（１６１．３mmol、１．４２当量）、及び２．８３ｇのテトラオキソオスミウム（２－メチルプロパン－２－オール中２．５ｗ％、０．２８mmol、０．００２５当量）の混合物を、６０℃で１８時間撹拌した。反応物を、室温で$Na_2S_2O_3$の１Ｍ溶液（２７０mL）の添加でクエンチした後、混合物をＤＣＭで希釈し、有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、２２．２２ｇ（９３％）の３，４－ジヒドロキシブチル ベンゾアートを与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.39/4.34 (m+m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.37/3.30 (m+m, 2H), 1.93/1.64 (m+m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166.2, 133.7, 129.5, 129.2, 68.5, 66.4, 62.5, 33.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{11}H_{15}O_4$の計算値: 211.0970, 実測値: 211.0971.

【０１５２】

工程Ｂ：　［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－ヒドロキシ－ブチル］ベンゾアート

ＤＭＦ（１００mL）中の１０ｇの工程Ａの生成物（４７．６mmol、１当量）及び６．５２ｇのイミダゾール（０．０９６mol、２当量）に、７．１７ｇのtert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（４７．６mmol、１当量）を一度に加え、混合物を１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈した後、有機相を濃$NaHCO_3$、水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１４．１ｇ（９１％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (t, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

【０１５３】

工程Ｃ：　［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－ブチル］ベンゾアート

７．０３ｇの工程Ｂの生成物（２１．７mmol、１当量）及び１３．９ｇのＮ１，Ｎ１，Ｎ８，Ｎ８－テトラメチルナフタレン－１，８－ジアミン（６４．９mmol、３当量）を、ＤＣＭ（４２０mL）中で混合し、次に８．０ｇのトリメチルオキソニウム；テトラフルオロボラート（５４．１mmol、２．５当量）を一度に加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。完全な変換を観察した。混合物をセライトパッドにより濾過し、ＤＣＭで洗浄し、次に有機相を水、ブラインでそれぞれ洗浄した。溶液を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、Celiteで濃縮して、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、４．０３ｇ（５５％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (m, 2H), 7.67 (tt, 1H), 7.52 (t, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

【０１５４】

工程Ｄ：　４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－ブタン－１－オール

ＴＨＦとＭｅＯＨとの１：１ 混合物（１００mL）中の４．０ｇの工程Ｃの生成物（１１．８３mmol、１当量）に、５．１ｇのK_2CO_3（３６．９６mmol、３当量）を０℃で加え、混合物を０℃で３時間、そして室温で２時間撹拌した。０℃で濃NH_4Cl及びＤＣＭの添加後、有機相を濃$NaHCO_3$、水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４．１４ｇ（９４％）の所望の生成物と安息香酸メチルとの１：１ 混合物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.38 (t, 1H), 3.57 (dd, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

【０１５５】

調製２ｊ：　３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロパン－１－オール

工程Ａ：　（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）安息香酸メチル

ＤＣＭ（９２mL）中の２０ｇの（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１５１mmol、１当量）及び２５mLのＮ，Ｎ－ジエチルエタンアミン（１８２mmol、１．２当量）に、２１mLの塩化ベンゾイル（１８２mmol、１．２当量）を０℃で加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。反応物を濃$NaHCO_3$でクエンチし、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、３７．０ｇ（９８％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 (dd, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.54 (t, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

【０１５６】

工程Ｂ：　２，３－ジヒドロキシプロピル ベンゾアート

２０ｇの工程Ａの生成物（８０mmol、１当量）、１Ｎ ＨＣｌ溶液（２２０mL）、及びＥｔＯＨ（２２０mLの混合物）を、室温で１８時間撹拌した。反応物を濃Na_2CO_3でクエンチし、濃縮した後、残留物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて、１５．４８ｇ（９８．７％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 (dd, 2H), 7.67 (tt, 1H), 7.54 (t, 2H), 5.03 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.79 (sx, 1H), 3.45 (m, 2H).

【０１５７】

工程Ｃ：　［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－ヒドロキシ－プロピル］ベンゾアート

ＤＭＦ（５０mL）中の５．６２ｇの工程Ｂの生成物（２８．７mmol、１当量）及び３

．４７ｇのイミダゾール（５１．０mol、２当量）に、４．０４ｇのtert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（２６．８mmol、１当量）を一度に加え、混合物を１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈した後、有機相を濃$NaHCO_3$、水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３．２３ｇ（３６％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (dd, 2H), 7.66 (tt, 1H), 7.53 (t, 2H), 5.13 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.83 (sx, 1H), 3.63 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

【０１５８】

工程Ｄ：　［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロピル］ベンゾアート

３．０ｇの工程Ｃの生成物（９．６mmol、１当量）及び６．２ｇのＮ１，Ｎ１，Ｎ８，Ｎ８－テトラメチルナフタレン－１，８－ジアミン（２８．９mmol、３当量）を、ＤＣＭ（１６０mL）中で混合し、次に３．５４ｇのトリメチルオキソニウム；テトラフルオロボラート（２３．９mmol、２．５当量）を一度に加え、そして混合物を室温で１８時間撹拌した。混合物をセライトパッドにより濾過し、ＤＣＭで洗浄し、次に有機相を水、ブラインでそれぞれ洗浄した。溶液を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、Celiteで濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１．７ｇ（５５％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (dd, 2H), 7.67 (tt, 1H), 7.54 (t, 2H), 4.44 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

【０１５９】

工程Ｅ：　３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロパン－１－オール

ＴＨＦとＭｅＯＨとの１：１ 混合物（４０mL）中の１．６８ｇの工程Ｄの生成物（５．１７mmol、１当量）に、２．１９ｇのK_2CO_3（１５．８５mmol、３当量）を０℃で加え、混合物を０℃で３時間、そして室温で２時間撹拌した。濃NH_4Cl及びＤＣＭを０℃で添加した後、有機相を濃$NaHCO_3$、水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１．２６ｇ（定量）の所望の生成物と安息香酸メチルとの１：０．２５ 混合物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.54 (t, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

【０１６０】

調製２ｋ：　３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－モルホリノ－プロパン－１－オール

工程Ａ：　ジエチル ２－モルホリノプロパンジオアート

ＭｅＣＮ（５０mL）中の１６ｇのモルホリン（１８４mmol、１．６当量）、３０ｇのK_2CO_3（２１７mmol、１．９当量）に、２７ｇのジエチルブロモマロナート（１１３mmol、１当量）を加え、発熱反応を０．５時間撹拌した。混合物を室温に冷やした後、それを濾過し、濃縮し、そして粗生成物を溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、２６．２ｇ（９４％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.27 (s, 1H), 4.16 (q, 4H), 3.57 (dd, 4H), 2.68 (dd, 4H), 1.20 (s, 6H).

【０１６１】

工程Ｂ：　２－モルホリノプロパン－１，３－ジオール

ＴＨＦ（６０mL）中の３．０ｇの$LiAlH_4$（７９mmol、４．８当量）に、０℃でＴＨＦ（２５mL）中の４．０ｇの工程Ａの生成物（１６．３mmol、１当量）を加え、混

合物を６０℃で４時間撹拌した。室温に冷やした後、混合物を１０Ｎ ＮａＯＨ溶液で処理し、そして形成された沈殿物を濾別し、ＤＣＭで洗浄した。相を分離した後、水相をＤＣＭで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１．４ｇ（５３％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.28 (dd, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.49/3.44 (m+m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.40 (qui, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 67.5, 67.3, 59.1, 50.5; IR: 3373, 2856; HRMS-EI (m/z): $[M]^+$ $C_7H_{15}NO_3$の計算値: 161.1052, 実測値: 161.1053.

【０１６２】

工程Ｃ： ３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－モルホリノ－プロパン－１－オール

ＤＣＭ（６０mL）中の１．３２ｇの工程Ｂの生成物（８．２２mmol、１当量）及び０．５６ｇのイミダゾール（８．２４mmol、１当量）に、ＤＣＭ（１０mL）中の１．２４ｇのtert－ブチル－クロロ－ジメチル－シラン（８．２３mmol、１当量）を滴下し、混合物を室温で０．５時間撹拌した。ＤＣＭを添加後、溶液を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、そして溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、０．７９ｇ（３５％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.30 (brt, 1H), 3.69/3.65 (dd+dd, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.48/3.43 (m+m, 2H), 2.64/2.59 (m+m, 4H), 2.44 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.04/0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 67.4, 67.4, 61.2, 59.2, 50.8, 26.3, 18.3, -5.0; IR: 2855; HRMS-EI (m/z): $[M-C_4H_9]^+C_9H_{20}NO_3Si$の計算値: 218.1217, 実測値: 218.1202.

【０１６３】

調製３ａ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして調製１ｂ及び適切なアルコールとして調製２ａから出発して、２．５ｇ（６１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60-7.33 (m, 10H), 7.28 (dd, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.45/1.40 (s+s, 18H), 0.93 (s, 9H), 0.71 (s, 9H), -0.17/-0.22 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 147.4, 129, 119.3, 115.4, 85.1, 82.3, 73.3, 68.1, 65.6, 51.9, 46.5, 38.4, 33.8, 30.5, 30.5, 28.5/28, 27.2, 26.0, 23.1, 23.0, -5.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{55}H_{79}FN_3O_9SSi_2$の計算値: 1032.5054, 実測値 1032.5060.

【０１６４】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、１．２ｇ（５３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68-7.35 (m, 10H), 7.56 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.22 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.70 (m, 1H), 3

.68 (s, 3H), 3.42/3.38 (dd+dd, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.04 (brq., 2H), 2.86 (br., 3H), 1.99 (quint., 2H), 1.54 (m, 2H), 1.53/1.45 (m+m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), -0.14/-0.18 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.6, 163.0, 154.9, 151.4, 147.5, 136.9, 136.0, 129.1, 119.3, 115.4, 114.8, 85.2, 82.3, 79.8, 73.6, 68.0, 66.2, 51.7, 44.7, 38.5, 33.8, 31.1, 30.6, 28.5, 27.2, 26.2, 24.3, 23.3, 19.4, 18.3, -5.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{50}H_{71}FN_3O_7SSi_2$の計算値: 932.4530, 実測値 932.4526.

【０１６５】

調製３ｂ： メチル ２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして調製１ｃ及び適切なアルコールとして調製２ａから出発して、３．２ｇ（６５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60-7.35 (m, 10H), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.72 (s, 9H), -0.16/-0.21 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.8, 147.2, 128.9, 119.2, 115.4, 84.2, 73.3, 68.1, 65.6, 52.0, 48.2, 46.7, 44.3, 30.7, 30.5, 28.0, 27.2, 26.1, 23.1, 23.0, -5.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{51}H_{73}FN_3O_7SSi_2$の計算値: 946.4686, 実測値 946.4684.

【０１６６】

工程Ｂ： メチル ２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、２．２ｇ（５５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64-7.37 (m, 10H), 7.56 (t, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.54/1.45 (m+m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), -0.14/-0.17 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.6, 147.2, 129.0, 119.2, 115.4, 73.6, 68.0, 66.2, 51.7, 48.2, 44.8, 44.3, 31.1, 30.7, 27.2, 26.2, 24.4, 23.3, -5.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{46}H_{66}FN_3O_5SSi_2$の計算値: 846.4162, 実測値 846.4160.

【０１６７】

調製３ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル］アミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

アルキル化の一般手順を用い、適切なハロゲン化物として５．３６ｇの調製１ａ（１０mmol、１当量）及び３．７７ｇのtert－ブチル－（４－ヨードブトキシ）－ジメチル－

シラン（３．１０mL、１２mmol、１．２当量）から出発して、６．１ｇ（８４％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 147.0, 134.0, 124.9, 117.6, 68.2, 62.6, 52.1, 46.4, 30.5, 30.0, 28.1, 26.2, 24.5, 23.2, -4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{29}H_{45}N_2O_6FSiSI$の計算値: 723.1791, 実測値 723.1775.

【０１６８】

工程Ｂ： メチル ２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチルアミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして６．０ｇの工程Ａの生成物（８．３０mmol）から出発して、３．０ｇ（５８％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.45 (dm, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.7, 163.0, 152.1, 147.0, 136.9, 136.1, 134.0, 124.9, 117.6, 82.4, 68.0, 62.7, 51.7, 44.3, 30.6, 30.6, 26.3, 25.6, 23.3, -4.8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{37}FIN_2O_4SSi$の計算値: 623.1266, 実測値 623.1272.

【０１６９】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして３．００ｇの工程Ｂの生成物（４．８２mmol、１当量）及び１．６３ｇのtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマート（９．６３mmol、２当量）から出発して、２．５０ｇ（６５％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (t, 1H), 7.31 (brd., 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2 (quint., 2H), 1.54 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δppm 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 62.7, 51.7, 44.3, 38.6, 33.8, 30.6, 30.1, 28.5, 26.3, 25.6, 23.3, -4.8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{33}H_{51}FN_3O_6SSi$の計算値: 664.3246, 実測値 664.3245.

【０１７０】

調製３ｄ： メチル ２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチルアミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして３．００ｇの調製３ｃ、工程Ｂ（４．８２mmol、１当量）及び８０１mgのＮ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－プロパ－２－イン－１－アミン（９．６３mmol、２当量）から出発して、２．２０ｇ（７９％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.0, 119.2, 115.4, 84.9, 84.3, 68.0, 62.7, 51.7, 48.1, 44.3, 44.2, 30.6, 30.2, 26.3, 25.6, 23.3, -4.8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{29}H_{45}FN_3O_4SSi$の計算値: 578.2878, 実測値 578.2865.

【０１７１】

調製３ｅ： エチル ５－（３－クロロプロピル）－２－（メチルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート

エタノール（１００mL）中の２．２５ｇのメチルチオウレア（２５．０mmol、１当量）の懸濁液を０℃に冷却し、次に７．４６ｇのエチル ３－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－ヘキサノアート（２７．５mmol、１．１当量）をこの温度で滴下した。０℃で１５分間撹拌した後、７mLのＴＥＡ（５．０６ｇ、５０mmol、２当量）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。完全な変換を観察した。揮発物を真空中で除去し、次に得られた残留物をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。層を分離し、次に有機層を水で洗浄し、次にブラインで続けた。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。次にそれを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、５ｇ（７６％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 (q, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.78 (d, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.26 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165.6, 162.5, 137.4, 135.5, 60.5, 45.0, 34.1, 31.2, 24.4, 14.7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{10}H_{16}ClN_2O_2S$の計算値: 263.0616, 実測値 263.0615.

【０１７２】

調製３ｆ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして５７７mgの調製１ｂ（１mmol）及び適切なアルコールとして４９６mgの調製２ｂ（２mmol）から出発して、７９０mg（９６％）の所望の生成物を得た。

【０１７３】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして７９０mgの工程Ａの生成物（０．９５mmol）から出発して、２７０mg（３８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (t, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56/3.53 (dd+dd, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{35}H_{55}FN_3O_7SSi$の計算値: 708.3508, 実測値 708.3502.

【０１７４】

調製３ｇ： メチル ５－［３－［４－［３－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして８８０mgの調製３ｃ、工程Ｂ（１．４１mmol、１当量）及び４３８mgのtert－ブチル Ｎ－プロパ－２－イニルカルバマート（２．８２mmol、２当量）から出発して、９１８mg（８５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (ff, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, 2

H), 3.17 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.7, 163.0, 147.4, 136.9, 136.1, 129.0, 119.1, 115.4, 68.0, 62.7, 51.7, 44.3, 30.6, 30.5, 30.2, 28.7, 26.3, 25.6, 23.3, 18.4, -4.8 HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{32}H_{49}FN_3O_6SSi$の計算値: 650.3090, 実測値 650.3093.

【０１７５】

調製３ｈ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチル］アミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なアルコールとして２．６８ｇの調製１ａ（５mmol、１当量）及び１．４６ｇの２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エタノール（１．４２mL、１０mmol、２当量）から出発して、２．８ｇ（８４％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (dd, 1H), 7.44 (dm, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.12/4.02 (m+m, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.02/3.54 (dd+dd, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.86/1.82 (m+m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 134.0, 124.9, 117.6, 73.8, 68.9, 68.1, 52.0, 44.0, 32.2, 30.5, 28.1, 27.3, 25.9, 23.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{35}FIN_2O_7S$の計算値: 665.1188, 実測値 665.1175.

【０１７６】

工程Ｂ： メチル ２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチルアミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして２．５ｇの工程Ａの生成物（３．８０mmol）から出発して、１．６ｇ（７５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.6 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.45 (dm, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.01/3.48 (dd+dd, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27/3.19 (m+m, 2H), 3.11 (t, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.76/1.72 (m+m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3 H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{21}H_{27}FIN_2O_5S$の計算値: 565.0663, 実測値 565.0642.

【０１７７】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして４００mgの工程Ｂの生成物（０．７１mmol、１当量）及び２４０mgのtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマート（１．４２mmol、２当量）から出発して、３００mg（７０％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (t, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.00/3.48 (dd+dd, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27/3.19 (m+m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.5, 136.9, 136.4, 129.1, 119.3, 115.4, 85.2, 82.3, 73.8, 69.0, 68.0, 51.7, 41.4, 38.4, 33.8, 33.2, 30.6, 28.5, 27.3, 26.1, 23.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{41}FN_3O_7S$の計算値: 606.2644, 実測値 606.2650.

【０１７８】

調製３ｉ：　メチル　５－［３－［４－［３－（ジメチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして４００mgの調製３ｈ、工程Ｂ（０．７１mmol、１当量）及び１１７mgのＮ，Ｎ－ジメチルプロパ－２－イン－１－アミン（１．４２mmol、２当量）から出発して、２５０mg（５８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 4/3.48 (dd+dd, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.28/3.19 (m+m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.22 (s, 6H), 2 (qn, 2H), 1.75/1.72 (m+m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.5, 163, 151.5, 147.3, 136.9, 136.4, 128.9, 119.2, 115.4, 115.3, 108.4, 85.2, 84.2, 73.8, 69.0, 68.0, 51.8, 48.1, 44.3, 41.4, 33.3, 30.6, 27.4, 26.1, 23.4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{35}FN_3O_5S$の計算値: 520.2281, 実測値 520.2272.

【０１７９】

調製３ｊ：　メチル　２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチルアミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル－メチル－アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして４００mgの調製３ｈ、工程Ｂの生成物（０．７１mmol、１当量）及び２６８mgのＮ－［（４－メトキシフェニル）メチル］－Ｎ－メチル－プロパ－２－イン－１－アミン（１．４２mmol、２当量）から出発して、２８０mg（６３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.89 (d, 2H), 4.10 (qn, 1H), 4.07 (t, 2H), 4/3.48 (dd+dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.28/3.19 (m+m, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (qn, 2H), 1.75/1.73 (m+m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.5, 163.0, 158.8, 151.5, 147.3, 136.6, 136.5, 130.8, 130.5, 129.0, 119.3, 115.4, 115.3, 114.1, 108.4, 84.9, 84.5, 73.8, 69.0, 68.0, 59.4, 55.5, 51.8, 45.8, 41.7, 41.4, 33.3, 30.6, 27.3, 26.1, 23.4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{33}H_{41}FN_3O_6S$の計算値: 626.2694, 実測値 626.2697.

【０１８０】

調製３ｋ：　メチル　２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチルアミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［メチル（ｐ－トリルスルホニル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして４００mgの調製３ｈ、工程Ｂ（０．７１mmol、１当量）及び３１６mgのＮ，４－ジメチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－ベンゼンスルホンアミド（１．４２mmol、２当量）から出発して、２６０mg（５５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72 (d, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.1 (qn, 1H), 4.05 (t, 2H), 4/3.48 (dd+dd, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27/3.19 (m+m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.99 (qn, 2H), 1.75/1.73 (m+m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.5, 163.0, 151.2, 147.5, 144.0, 136.9, 136.4, 134.4, 130.2, 128.9, 128.2, 119.1, 115.2, 114.2, 108.4, 84.6, 81.9, 73.9, 69.0, 68.1, 51.8, 41.5, 40.4, 34.9, 33.3, 30.6, 27.4, 26.1, 23.4, 21.4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{32}H_{39}FN_3O_7S_2$の計算値: 660.22079, 実測値

660.2231.
【０１８１】
調製３ｌ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして５７７mgの調製１ｂ（１mmol、１当量）及び適切なアルコールとして４６９mgの調製２ｈ（２mmol、２当量）から出発して、７９４mg（９９％）の所望の生成物を得た。
【０１８２】
工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして７９４mgの工程Ａの生成物（１mmol）から出発して、３２０mg（４６％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 4.20 (bs, 2H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 2.83 (brs, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.74-1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).
【０１８３】
調製３ｍ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチル］アミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
アルキル化の一般手順を用い、適切なハロゲン化物として５．００ｇの調製１ａ（７．５５mmol、１当量）及び２．９７ｇのtert－ブチル－（５－ヨードペントキシ）－ジメチル－シラン（９．０６mmol、１．２当量）から出発して、４．７２ｇ（８５％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (dm, 1H), 7.46 (dm, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.1, 156.3/153.2, 151.8, 147.0, 143.2, 135.6, 133.9, 124.9, 117.6, 83.5, 82.3, 67.3, 62.5, 52.0, 46.5, 32.3, 30.5, 28.1, 27.6, 26.3, 22.9, 22.6, 18.1, -4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{47}FIN_2O_6SSi$の計算値: 737.1947, 実測値 737.1948.
【０１８４】
工程Ｂ： メチル ２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチル］アミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
適切なカルバマートとして２．３６ｇの工程Ａの生成物（３．２０mmol）から出発して、ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用いた。反応の完了後、反応混合物を減圧下で蒸発乾固させて、これが所望の粗生成物をもたらした。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60-7.54 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.96 (t,

1H), 4.03 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.18-3.08 (m, 4H), 1.98 (qv., 2H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.37-1.29 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

【０１８５】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして工程Ｂの粗生成物及びtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマートから出発して、１．９２ｇ（２工程で８９％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (br., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.11 (t, 2 H), 2.86 (br., 3 H), 2.00 (quint., 2H), 1.51 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 62.8, 51.7, 44.5, 38.6, 33.8, 32.4, 30.6, 28.9, 28.5, 26.3, 23.3, 23.2, -4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{34}H_{53}FN_3O_6SSi$の計算値: 678.3403, 実測値 678.3393.

【０１８６】

調製３ｎ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして５７７mgの調製１ｂ（１mmol、１当量）及び適切なアルコールとして３８０mgの３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロパン－１－オール（２mmol、２当量）から出発して、６００mg（８０％）の所望の生成物を得た。

【０１８７】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、３１０mg（４７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.21 (bs, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.84 (brs, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

【０１８８】

調製３ｏ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして５７７mgの調製１ｂ（１mmol、１当量）及び適切なアルコールとして２６４mgの（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２mmol、２当量）から出発して、６４０mg（９２

%）の所望の生成物を得た。

【０１８９】

工程Ｂ：　メチル　５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、２８２mg（５１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (bs, 2H), 4.19 (q, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.64 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

【０１９０】

調製３ｐ：　メチル　５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ：　メチル　２－［tert－ブトキシカルボニル－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして４９１mgの調製１ｃ（１mmol、１当量）及び適切なアルコールとして２９２mgの（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２mmol、２当量）から出発して、５７３mg（９２％）の所望の生成物を得た。

【０１９１】

工程Ｂ：　メチル　５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、３７８mg（７４％）の調製３ｐを得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.21 (qui, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

【０１９２】

調製３ｑ：　メチル　５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロピル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ：　メチル　２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロピル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして５７７mgの調製１ｂ（１mmol、１当量）及び適切なアルコールとして４４０mgの調製２ｊ（２mmol、２当量）から出発して、７８０mg（定量）の所望の生成物を得た。

【０１９３】

工程Ｂ：　メチル　５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロピル］アミノ］チアゾール－

４－カルボキシラート
ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、４００mg（５８％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (bs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.87 (brs, 3H), 2.01 (qui, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).
【０１９４】
調製３ｒ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－モルホリノ－プロピル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ：　メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－モルホリノ－プロピル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして５７７mgの調製１ｂ（１mmol、１当量）及び適切なアルコールとして４１３mgの調製２ｋ（１．５mmol、１．５当量）から出発して、４７３mg（５６％）の所望の生成物を得た。
【０１９５】
工程Ｂ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－モルホリノ－プロピル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、３９０mg（９３％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.23 (bs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.73 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H), 3.58-3.46 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.87 (brs, 3H), 2.72-2.63 (m, 3H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.01 (qui, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).
【０１９６】
調製３ｓ：　メチル ５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］－２－（メチルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ：　メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
アルキル化の一般手順を用い、適切なハロゲン化アルキルとして２．６８ｇの調製１ａ（１０mmol、１当量）及び１．７０ｇのヨードメタン（１２mmol、１．２当量）から出発して、２．８ｇ（７７％）の所望の生成物を得た。
【０１９７】
工程Ｂ：　メチル ５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］－２－（メチルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート
ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして２．０ｇの工程Ａの生成物（４．４４mmol）から出発して、１．２ｇ（７３％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (dd, 1H), 7.50 (q, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.77 (d, 3H), 1.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165.4, 163.0, 147.0, 134.0, 124.9, 117.6, 68.0, 51.8, 31.1, 30.6, 23.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{15}H_{17}FIN_2O_3S$ の計算値: 450.9983, 実測値 450.9971.
【０１９８】
調製３ｔ：　メチル ２－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチルアミ

ノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして粗調製３ｍ、工程Ｂ及びＮ，Ｎ－ジメチルプロパ－２－イン－１－アミンから出発して、３．７３ｇ（２工程で定量的）の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{30}H_{47}FN_3O_4SSi$の計算値: 592.3035, 実測値 592.3033.
【０１９９】
調製３ｕ： エチル ２－アミノ－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ： エチル ３－ブロモ－６－クロロ－２－オキソヘキサノアート
臭素（１．６mL、３１．２mmol、１．２当量）を、クロロホルム（７０mL）中のエチル ６－クロロ－２－オキソヘキサノアート（５ｇ、２６．０mmol、１当量）の撹拌した溶液に加えた。反応物を周囲温度で６．５時間撹拌し、次にジクロロメタンで希釈し、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液、続いて水、次にブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去して、所望の化合物（７ｇ、２５．８mmol、９９％）を無色の油状物として与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5.25 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.89 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２００】
工程Ｂ： エチル ５－（３－クロロプロピル）－２－アセトアミド－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
Ｎ－アセチルチオウレア（３．０５ｇ、２５．７８mmol、１当量）を、エタノール（１５０mL）中の工程Ａの生成物（７ｇ、２５．８mmol、１当量）の撹拌した溶液に加えた。反応物を還流で６時間加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして溶媒を真空中で除去した。残留物をジクロロメタン（１５０mL）に溶解し、次に無水酢酸（４．７４mL、５０．２１mmol、２当量）及び４－ジメチルアミノピリジン（６．１３ｇ、５０．２１mmol、２当量）を加えた。周囲温度で２時間撹拌した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、次に水（×２）、続いてブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、次に溶媒を真空中で除去した。粗物質をジエチルエーテルでトリチュレート（triturate）し、固体を濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄して、所望の生成物を生成する（１．１ｇ、３．７８mmol、１３．９％）。濾液を２サイクル蒸発させ、再トリチュレートし、濾過して、更なる生成物バッチを与えた（３．４２ｇ、１１．７６ｇ、４３％）。最後に、最終濾液を蒸発させて、イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラム（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）により精製して、更に所望の生成物を与えた（１．４６ｇ、５．０２mmol、１８．５％）［総収率：７６％］。
LC/MS ($C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$) 291 $[M+H]^+$; 保持時間 1.08 (LCMS-V-B1);
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２０１】
工程Ｃ： エチル ２－アセトアミド－５－（３－ヨードプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
アセトニトリル（１３０mL）中の工程Ｂの生成物（５．８４ｇ、２０．１mmol、１当量）及びヨウ化ナトリウム（１８．１ｇ、０．１２mol、６当量）の溶液を、還流で６時間加熱した。混合物を周囲温度に冷やし、溶媒を真空中で除去した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、次に濾過により

収集して、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（６．２８ｇ、１６．４mmol、８２％）。
LC/MS ($C_{11}H_{15}IN_2O_3S$) 383 $[M+H]^+$; 保持時間 0.96 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２０２】
工程Ｄ：　エチル ５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－２－アセトアミド－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　水素化ナトリウム（鉱油中６０％）（０．５６ｇ、１４．１mmol、２当量）を、ジメチルホルムアミド（２０mL）中の工程Ｃの生成物（１．６４ｇ、８．４６mmol、１．２当量）の撹拌した溶液に加えた。反応物を周囲温度で３０分間撹拌し、次に氷浴中で冷却し、そしてジメチルホルムアミド（２０mL）中の調製６ｂの生成物（２．７ｇ、７．０５mmol、１当量）の溶液をゆっくりと加えた。４０分後、反応物を周囲温度に温め、５時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗物質を酢酸エチルと水との間で分配し、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた（硫酸マグネシウム）。溶媒を真空中で除去し、ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（１．４８ｇ、３．３２mmol、４７％）。
LC/MS ($C_{22}H_{26}FN_3O_4S$) 448 $[M+H]^+$; 保持時間 0.76 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.24 (dt, J = 14.7, 7.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２０３】
工程Ｅ：　エチル ２－アミノ－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　エタノール（４０mL）中の工程Ｄの生成物（１．４９ｇ、３．３２mmol、１当量）及び塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ）（８．３mL、０．０３mol、１０当量）の溶液を、６０℃で１８時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に溶媒を真空中で除去した。得られた油状物を少量のメタノールに溶解し、次にＳＣＸ－２カートリッジにかけた（５０ｇ、メタノール洗浄）。カートリッジをメタノールで洗浄し、次に３．５Ｎメタノール性アンモニアで溶離した。溶媒を真空中で除去し、得られた油状物をジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）により精製して、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（０．７８ｇ、１．９３mmol、５８％）。
LC/MS ($C_{20}H_{24}FN_3O_3S$) 406 $[M+H]^+$; 保持時間 0.706 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.12 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２０４】
調製３ｖ：　エチル ２－アミノ－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ：　エチル ５－ブロモ－２－アセトアミド－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　ジクロロメタン（３０mL）中のエチル ２－アミノ－５－ブロモ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（２ｇ、７．９６mmol、１当量）、無水酢酸（０．８３mL、８

．７６mmol、１．１当量）及び４－ジメチルアミノピリジン（１．１２g、９．１６mmol、１．１５当量）の溶液を、周囲温度で３日間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして溶媒を真空中で除去した。得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（１．８g、６．１４mmol、７７％）。

LC/MS ($C_8H_9BrN_2O_3S$) 293 $[M+H]^+$; 保持時間 1.01 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２０５】

工程Ｂ： エチル ２－アセトアミド－５－（３－フェノキシプロパ－１－イン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａの生成物（２００mg、０．６８mmol、１当量）、フェニル プロパルギルエーテル（０．１８mL、１．３６mmol、２当量）、トリエチルアミン（０．２８mL、２．０５mmol、３当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（１３mg、０．０７mmol、０．１当量）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３９．４mg、０．０３mmol、０．０５当量）を合わせた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機物を水で、続いてブラインで洗浄し、そして乾燥させた（硫酸マグネシウム）。溶媒を真空中で除去し、イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（１２２mg、０．３５mmol、５２％）。

LC/MS ($C_{17}H_{16}N_2O_4S$) 345 $[M+H]^+$; 保持時間 1.21 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２０６】

工程Ｃ： エチル ２－アセトアミド－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

酢酸エチル（１０mL）を、工程Ｂの生成物（１２２mg、０．３５mmol、１当量）及び酸化白金（IV）（８．０４mg、０．０４mmol、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。混合物を水素雰囲気下、周囲温度で６．５時間振とうした。更に酸化白金（IV）（スパチュラチップ）を加え、反応物を水素雰囲気下で更に１８時間振とうした。混合物をメタノール湿性(methanol-wet)セライトパッドにより濾過し、メタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（７７．２mg、０．２２mmol、６３％）。

LC/MS ($C_{17}H_{20}N_2O_4S$) 349 $[M+H]^+$; 保持時間 1.22 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 3H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.26 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２０７】

工程Ｄ： エチル ２－アミノ－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；０．５５mL、２．２２mmol、１０当量）を、エタノール（５mL）中の工程Ｃの生成物（７７．２mg、０．２２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加えた。反応物を６０℃で５時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、次に残留物をメタノールに溶解し、そしてメタノール湿性ＳＣＸ－２カートリッジ（５g）にかけた

。カートリッジをメタノールで洗浄し、次に３．５Ｎメタノール性アンモニアで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（４８．２mg、０．１６mmol、７１％）。

LC/MS ($C_{15}H_{18}N_2O_3S$) 307 $[M+H]^+$; 保持時間 1.16 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 3H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２０８】

調製３ｗ： エチル ２－アミノ－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： エチル ２－アセトアミド－５－（３－メトキシプロパ－１－イン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジメチルホルムアミド（１０mL）を、調製３ｖ、工程Ａの生成物（４００mg、１．３６mmol、１当量）、メチル プロパルギルエーテル（０．２３mL、２．７３mmol、２当量）、トリエチルアミン（０．５７mL、４．０９mmol、３当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（２６mg、０．１４mmol、０．１当量）に加え、次にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７８．８mg、０．０７mmol、０．０５当量）を加えた。容器に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１００℃で１時間加熱した。溶媒を真空中で除去して、ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が固体を得て、それをジエチルエーテルでトリチュレートして、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（２１３．７mg、０．７６mmol、５５％）。濾液を蒸発させて、所望の生成物の第２のバッチを橙色のガム状物として与えた（９４．６mg、０．３４mmol、２４％）［総収率７９％］。

LC/MS ($C_{12}H_{14}N_2O_4S$) 283 $[M+H]^+$; 保持時間 1.00 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２０９】

工程Ｂ： エチル ２－アセトアミド－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

２：１ 酢酸エチル／メタノール（１５mL）中の工程Ａの生成物（３０８mg、１．０９mmol、１当量）の溶液を、窒素雰囲気下で触媒の酸化白金（IV）を含有するフラスコに加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、そして水素雰囲気下に置いた。周囲温度で１８時間振とうした後、反応物をセライトにより濾過し、メタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（２０７mg、０．７２mmol、６６％）。

LC/MS ($C_{12}H_{18}N_2O_4S$) 287 $[M+H]^+$; 保持時間 0.99 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２１０】

工程Ｃ： エチル ２－アミノ－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；２．１mL、８．３８mmol、１０当量）を、エタノール（１０mL）中の工程Ｂの生成物（２４０mg、０．８４mmol、１当量）の撹拌した溶液に加えた。混合物を６０℃に７時間加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして真空中で

濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（２１９mg、０．８１mmol、９７％）。

LC/MS ($C_{10}H_{16}N_2O_3S$) 245 $[M+H]^+$; 保持時間 0.88 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (br s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２１１】

調製３ｘ： エチル ２－アミノ－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： エチル ２－アセトアミド－５－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジメチルホルムアミド（２０mL）中の調製３ｖ、工程Ａの生成物（１ｇ、３．４１mmol、１当量）、プロパルギル アルコール（０．４mL、６．８２mmol、２当量）、トリエチルアミン（１．４２mL、１０．２mmol、３当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（６５mg、０．３４mmol、０．１当量）の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１９７mg、０．１７mmol、０．０５当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１００℃で１時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、次にジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の固体として与えた（１．０１ｇ、３．７５mmol、＞１００％）。

LC/MS ($C_{11}H_{12}N_2O_4S$) 269 $[M+H]^+$; 保持時間 0.82 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 5.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２１２】

工程Ｂ： エチル ２－アセトアミド－５－（３－ヒドロキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

４：１ 酢酸エチル／メタノール（２５mL）中の工程Ａの生成物（１．０１ｇ、３．７５mmol、１当量）の溶液を、酸化白金（IV）水和物を含有しているフラスコ（スパチュラチップ）に窒素雰囲気下で加えた。反応物を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、そして水素雰囲気下に置いた。反応物を周囲温度で３０時間振とうし、次にセライトにより濾過し、メタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（５８２mg、２．１４mmol、５７％）。

LC/MS ($C_{11}H_{16}N_2O_4S$) 273 $[M+H]^+$; 保持時間 0.81 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 4.54 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (td, J = 6.4, 5.1 Hz, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２１３】

工程Ｃ： エチル ２－アセトアミド－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（１０mL）中の２－フルオロフェノール（０．１mL、１．１mmol、１．５当量）、工程Ｂの生成物（２００mg、０．７３mmol、１当量）及びトリフェニルホスフィン（２８９mg、１．１mmol、１．５当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にジイソプロピル アゾビカルボキシラート（０．２２mL、１．１mmol、１．５当量）を滴下した。反応物を周囲温度に徐々に放温し、次に１８時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中

で濃縮した。ヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（１６２mg、０．４４mmol、６０％）。

LC/MS ($C_{17}H_{19}FN_2O_4S$) 367 $[M+H]^+$; 保持時間 1.22 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 7.29 - 7.07 (m, 3H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２１４】

工程Ｄ： エチル ２－アミノ－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

エタノール（８mL）中の工程Ｃの生成物（２１７mg、０．５９mmol、１当量）及び塩酸（ジオキサン中４Ｍ；１．４８mL、５．９２mmol、１０当量）の溶液を、６０℃で一晩加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、次に溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（１８１mg、０．５６mmol、９４％）。

LC/MS ($C_{15}H_{17}FN_2O_3S$) 325 $[M+H]^+$; 保持時間 1.16 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 (br s, 2H), 7.26 - 7.07 (m, 3H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２１５】

調製３ｙ： エチル ２－アミノ－５－［３－（４－ブロモ－２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： エチル ５－［３－（４－ブロモ－２－フルオロフェノキシ）プロピル］－２－アセトアミド－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（１０mL）中の調製３ｘ、工程Ｂの生成物（２４８mg、０．９１mmol、１当量）、４－ブロモ－２－フルオロフェノール（０．１５mL、１．３７mmol、１．５当量）及びトリフェニルホスフィン（３５８mg、１．３７mmol、１．５当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にジイソプロピルアゾジカルボキシラート（０．２７mL、１．３７mmol、１．５当量）を滴下した。反応物を氷浴中で３０分間撹拌し、次に周囲温度で３時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水、次にブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。ヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（２２９mg、０．５１mmol、５６％）。

LC/MS ($C_{17}H_{18}BrFN_2O_4S$) 445 $[M+H]^+$; 保持時間 1.36 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２１６】

工程Ｂ： エチル ２－アミノ－５－［３－（４－ブロモ－２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

エタノール（８mL）中の工程Ａの生成物（２２９mg、０．５１mmol、１当量）及び塩酸（ジオキサン中４Ｍ；１．２９mL、５．１４mmol、１０当量）の溶液を、６０℃で１８時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（１９９mg、０．４９mmol、９６％）。

LC/MS ($C_{15}H_{16}BrFN_2O_3S$) 405 $[M+H]^+$; 保持時間 1.30 (LCMS-V-B1)
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.54 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２１７】
調製３ｚ： エチル ２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
エチルブロモピルバート（２．５mL、１７．９mmol、１．０７当量）を、窒素雰囲気下、０℃でエタノール（４０mL）中の２－メトキシエチルチオウレア（２．２５ｇ、１６．８mmol、１当量）の懸濁液に加え、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。トリエチルアミン（４．７mL、３３．５mmol、２当量）を加え、混合物を７５℃で１８時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、酢酸エチル（３００mL）と水（２００mL）との間で分配した。有機相を水（２００mL）及びブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。１：１ 酢酸エチル／ヘプタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、固体を得て、それをヘプタン（２０mL）でトリチュレートし、濾過し、ヘプタン（２×１５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微褐色の固体として与えた（３．１５ｇ、１３．７mmol、８２％）。
LC/MS ($C_9H_{14}N_2O_3S$) 231 $[M+H]^+$; 保持時間 0.88 (LCMS-V-B1)
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 1H), 5.78 (t, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.48 (td, J = 5.5, 4.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２１８】
調製３ｚａ： エチル ５－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ： エチル ５－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
アセトニトリル（１０mL）中のエチル ５－ブロモチアゾール－４－カルボキシラート（５００mg、２．１２mmol、１当量）、４－ベンジルオキシ－ピペリジン塩酸塩（５７９mg、２．５４mmol、１．２当量）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（０．６４mL、４．２４mmol、２当量）の溶液を、マイクロ波照射下、１００℃で２時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮し、ジクロロメタンと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（４９９mg、１．４４mmol、６８％）。
LC/MS ($C_{18}H_{22}N_2O_3S$) 347 $[M+H]^+$; 保持時間 1.08 (LCMS-V-B1)
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (tt, J = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２１９】
工程Ｂ： エチル ５－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］－２－ブロモ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
Ｎ－ブロモスクシンイミド（３０８mg、１．７３mmol、１．２当量）を、アセトニトリル（２０mL）中の工程Ａの生成物（４９９mg、１．４４mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生

成物を黄色の固体として与えた（４５４mg、１．０７mmol、７４％）。
LC/MS ($C_{18}H_{21}BrN_2O_3S$) 427 $[M+H]^+$; 保持時間 1.26 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (tt, J = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 3.07 (ddd, J = 11.8, 8.5, 3.4 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２２０】
工程Ｃ： エチル ５－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］－２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ｂの生成物（４５４mg、１．０７mmol、１当量）及びtert－ブチル メチルカルバマート（０．１９mL、１．２８mmol、１．２当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（１０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（４８．９mg、０．０５mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（６１．８mg、０．１１mmol、０．１当量）の溶液に加えた。炭酸セシウム（５２２mg、１．６mmol、１．５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、次に水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、５０g RediSep 商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（３３９mg、０．７１mmol、６７％）。
LC/MS ($C_{24}H_{33}N_3O_5S$) 476 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (tt, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.97 (ddd, J = 11.6, 8.8, 3.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２２１】
工程Ｄ： エチル ５－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トリフルオロ酢酸（０．５３mL、７．１１mmol、１０当量）を、０℃でジクロロメタン（１０mL）中の工程Ｃの生成物（３３９mg、０．７１mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度に温め、そして一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。物質をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色の固体として与えた（２１３mg、０．５７mmol、８０％）。
LC/MS ($C_{19}H_{25}N_3O_3S$) 376 $[M+H]^+$; 保持時間 1.07 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (dt, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 5H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２２２】
調製３ｚｂ： エチル ５－｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］アゼチジン－３－イル｝－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ： （｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］アゼチジン－３－イル｝メチル）（ヨード）亜鉛
オーブン乾燥したシュレンクフラスコに亜鉛（３．３g、５０．５mmol、１．５当量）を加え、容器を真空下で１６０℃で２０分間加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして窒素雰囲気下に置いた。ジメチルアセトアミド（２５mL）を加え、続いてトリメチルクロロシラン（０．６９mL、５．４２mmol、０．１６当量）と１，２－ジブロモエタン（０．

４９ｍL、５．６９mmol、０．１７当量）との混合物をゆっくりと加えた。得られた混合物を周囲温度に放冷し、次にジメチルアセトアミド（７mL）中の１－boc－３－（ヨードメチル）アゼチジン（１０ｇ、３３．６５mmol、１当量）の溶液をゆっくりと加え、そして混合物を一晩撹拌した。２５mLの乾燥シュレンク管にフィルター（脱脂綿／セライト／脱脂綿）によるカニュレーションが、所望の生成物を０．６２M溶液として与え（０．５Mヨウ素溶液での滴定によって決定された）、それを更に特徴づけすることなく使用した。

【０２２３】

工程Ｂ： tert－ブチル ３－（３－エトキシ－２，３－ジオキソプロピル）アゼチジン－１－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（２０mL）中のヨウ化銅（Ｉ）（３．５４ｇ、１８．６mmol、２当量）の溶液を、－２０℃に冷却し、次に工程Ａの生成物（ジメチルアセトアミド中０．６２M；３０mL、１８．６mmol、２当量）をゆっくりと加え、そして混合物を－２０℃で１０分間、次に０℃で２０分間撹拌した。混合物を－２０℃に冷却し、次にエチル クロログリオキシラート（１．０４mL、９．３mmol、１当量）をゆっくりと加え、混合物を周囲温度に温め、そして１時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によりクエンチし、酢酸エチル（×２）で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色の油状物として与えた（０．５７ｇ、２．１mmol、２３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２２４】

工程Ｃ： tert－ブチル ３－［（１Ｚ）－３－エトキシ－３－オキソ－２－［（トリメチルシリル）オキシ］プロパ－１－エン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（１０mL）中の工程Ｂの生成物（５７０mg、２．１mmol、１当量）及びクロロトリメチルシラン（０．３mL、２．３５mmol、１．１２当量）の溶液に、トリエチルアミン（０．３８mL、２．７３mmol、１．３当量）をゆっくりと加え、混合物を周囲温度で３．５時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、所望の生成物を無色の油状物として与えた（６４３mg、１．８７mmol、８９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.20 (s, 9H).

【０２２５】

工程Ｄ： tert－ブチル ３－（１－ブロモ－３－エトキシ－２，３－ジｏｘｏプロピル）アゼチジン－１－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（１５mL）中の工程Ｃの生成物（６４３mg、１．８７mmol、１当量）及びＮ－ブロモスクシンイミド（３６７mg、２．０６mmol、１．１当量）の溶液を、還流で２．５時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（５０７mg、１．４５mmol、７７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (q, 2H), 4.14 (t, 1H), 4.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【０２２６】
工程Ｅ：　エチル　５－（アゼチジン－３－イル）－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　エタノール（８mL）中の工程Ｄの生成物（４５２mg、１．２９mmol、１当量）及びＮ－メチルチオウレア（１４０mg、１．５５mmol、１．２当量）の溶液を、還流で４．５時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。得られた沈殿物を濾過により収集し、エタノール（２mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色の固体として与えた（１６１mg、０．５mmol、３９％）。濾液をマイクロ波バイアルに移し、塩酸（１，４－ジオキサン中４M、０．２mL、０．８mmol）を加え、そして混合物をマイクロ波照射下、６０℃で４０分間加熱した。反応混合物をコンディショニングしたメタノールＳＣＸ－２カートリッジ（１０ｇ）にかけ、次にメタノールで洗浄し、そして３．５Ｎメタノール性アンモニアで溶離した。溶媒を真空中で除去し、ジクロロメタン中０～１５％ ２．３３Ｎメタノール性アンモニアの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色のガム状物として与えた（１１５mg、０．４８mmol、３７％）。２つの生成物バッチを合わせ、次の工程で使用した。
LC/MS ($C_{10}H_{15}N_3O_2S$) 242 $[M+H]^+$; 保持時間 0.34 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.83 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.76 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 4H), 3.95 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２２７】
工程Ｆ：　エチル　２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］アゼチジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　ジクロロメタン（１０mL）中の工程Ｅの生成物（２９８mg、１．２３mmol、１当量）の溶液に、ジ－tert－ブチル ジカルボナート（８０９mg、３．７mmol、３当量）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（４５．３mg、０．３７mmol、０．３当量）及びトリエチルアミン（０．５１mL、３．７mmol、３当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の泡状物として与えた（３９０mg、０．８８mmol、７２％）。
LC/MS ($C_{20}H_{31}N_3O_6S$) 442 $[M+H]^+$; 保持時間 1.47 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.53 (tt, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.27 (q, 4H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２２８】
工程Ｇ：　エチル　５－｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］アゼチジン－３－イル｝－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（３mL）中の工程Ｆの生成物（３９０mg、０．８８mmol、１当量）の溶液を、マイクロ波照射下、１００℃で５５分間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（１９９mg、０．５８mmol、６６％）。
LC/MS ($C_{15}H_{23}N_3O_4S$) 342 $[M+H]^+$; 保持時間 0.98 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 4.49 (tt, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 2.81 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２２９】
調製３ｚｃ：　メチル　５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２，２－ジメチルプロピル）－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ：　４－メトキシ－２，２－ジメチル－４－オキソブタン酸
０℃に冷却したメタノール（２００ｍＬ）中の２，２－ジメチルコハク酸（２０ｇ、１３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、硫酸（２ｍＬ）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）を少量ずつ加えてクエンチし、そしてイソヘプタンで洗浄した（×２）。水相を０℃に冷却し、６Ｎ塩酸水溶液で酸性化し、そしてジエチルエーテルで抽出した（×２）。合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（１３．７ｇ、８５．４ｍｍｏｌ、６２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.67 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).
【０２３０】
工程Ｂ：　メチル　４－ヒドロキシ－３，３－ジメチルブタノアート
テトラヒドロフラン（１４０ｍＬ）中の工程Ａの生成物（１３．７ｇ、８５．４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、－３０℃に冷却し、ボランジメチルスルフィド錯体（１３ｇ、１６．２ｍＬ、１７１ｍｍｏｌ、２当量）を滴下した。混合物を－３０℃で１．５時間撹拌し、次に０℃に温め、そしてこの温度で４５分間撹拌した。反応物をメタノール（５０ｍＬ）のゆっくりとした添加によりクエンチし、次に真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２２０ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（８．１４ｇ、５５．７ｍｍｏｌ、６５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.65 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.15 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 0.89 (s, 6H).
【０２３１】
工程Ｃ：　メチル　４－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－３，３－ジメチルブタノアート
ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）中の工程Ｂの生成物（８．１４ｇ、５５．７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、tert－ブチル（クロロ）ジフェニルシラン（１７．４ｍＬ、６６．８ｍｍｏｌ、１．２当量）及びイミダゾール（７．３６ｍＬ、１１１ｍｍｏｌ、２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をヘプタン（５００ｍＬ）と２：１ 水／飽和塩化アンモニウム水溶液（５００ｍＬ）との間で分配し、水相をヘプタン（５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、イソヘプタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、３３０ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（１４．４ｇ、３７．４ｍｍｏｌ、６７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.58 (m, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.97 (s, 6H).
【０２３２】
工程Ｄ：　４－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－３，３－ジメチルブタン－１－オール
テトラヒドロフラン（７０ｍＬ）中の工程Ｃの生成物（１４．４ｇ、３７．４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を－７８℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ；１１２ｍＬ、１１２ｍｍｏｌ、３当量）を加え、そして混合物を－７８℃で２時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を－７８℃で１０分間撹拌し、次に周囲温度に放温した。混合物を酢酸エチルで溶離するセライトパッドにより濾過し、有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２２０ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物

として与えた（１２．５ｇ、３５mmol、９４％）。
LC/MS ($C_{22}H_{32}O_2Si$) 357 $[M+H]^+$; 保持時間 2.68 (LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 4.28 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.48 (dd, J = 8.1, 7.1 Hz, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.88 (s, 6H).
【０２３３】
工程Ｅ： ４－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－３，３－ジメチルブチルメタンスルホナート
０℃に冷却したジクロロメタン（２００mL）中の工程Ｄの生成物（１２．５ｇ、３５mmol、１当量）の撹拌した溶液に、トリエチルアミン（７．３１mL、５２．５mmol、１．５当量）及びメタンスルホニルクロリド（３．２５mL、４２mmol、１．２当量）を加え、そして混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、真空中で濃縮して、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（１５．１ｇ、３４．８mmol、９９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 - 7.58 (m, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 4.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.92 (s, 6H).
【０２３４】
工程Ｆ： （４－ブロモ－２，２－ジメチルブトキシ）（tert－ブチル）ジフェニルシラン
テトラヒドロフラン（４００mL）中の工程Ｅの生成物（１５．１ｇ、３４．８mmol、１当量）の溶液に、臭化リチウム（９．０７ｇ、１０５mmol、３当量）を少量ずつ加え、混合物を７０℃で４時間撹拌し、次に周囲温度に放冷した。反応物を真空中で濃縮し、次にジクロロメタンとブラインとの間で分配し、有機相を１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（１２．８ｇ、３０．５mmol、８８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.55 (m, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.88 (s, 6H).
【０２３５】
工程Ｇ： エチル ６－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－５，５－ジメチル－２－オキソヘキサノアート
オーブン乾燥したフラスコに、マグネシウム（４９６mg、２０．４mmol、１．２当量）を加え、これを窒素下で２０分間激しく撹拌した。テトラヒドロフラン（１２mL）中の工程Ｆの生成物（７．１３ｇ、１７mmol、１当量）の溶液に、窒素（１０分）を散布し、この溶液の一部をマグネシウム（撹拌することなく）に加えた。混合物を短時間加熱還流し（ヒートガン）、ヨウ素の結晶を加えた。撹拌を開始し、残留溶液を穏やかな還流を維持する速度でマグネシウム懸濁液に加えた。添加完了後、混合物を還流で２時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。テトラヒドロフラン（６mL）中のシュウ酸ジエチル（２．３１mL、１７mmol、１当量）の撹拌した溶液に、窒素（１０分）を散布し、次に－７８℃に冷却した。これに上記のGrignard試薬溶液を少量ずつ加え、次に混合物を周囲温度に２時間かけて徐々に放温した。反応物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～８％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（３．０６ｇ、６．９５mmol、４１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.67 - 7.61 (m, 4H), 7.45 - 7.34 (m, 6H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.88 (s, 6H).
【０２３６】

工程ＧＨ： エチル ３－ブロモ－６－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－５，５－ジメチル－２－オキソヘキサノアート

酢酸エチル（８０mL）中の臭化銅（II）（３．１ｇ、１３．９mmol、２当量）の撹拌した混合物に、クロロホルム（４０mL）中の工程Ｇの生成物（３．０６ｇ、６．９４mmol、１当量）の溶液を少量ずつ加え、反応物を還流で１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に放冷し、次にセライトパッドにより濾過し、ジクロロメタンで溶離し、そして蒸発させた。イソヘプタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（２．６２ｇ、５．０４mmol、７２％）。

LC/MS ($C_{26}H_{35}BrO_4Si$) 441 $[M-Ph]^+$; 保持時間 1.36 (LCMS-V-B2)

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.69 - 7.61 (m, 4H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 5.28 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.36 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 14.9, 8.5 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 14.9, 4.5 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.88 (d, J = 3.7 Hz, 6H).

【０２３７】

工程Ｈ： エチル ５－｛３－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

エタノール（３５mL）中の工程ＧＨの生成物（２．６２ｇ、５．０４mmol、１当量）の溶液に、Ｎ－メチルチオウレア（４５５mg、５．０４mmol、１当量）及びトリエチルアミン（１．４mL、１０．１mmol、２当量）を加え、混合物を８５℃で４時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。反応物をジクロロメタンとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１．４５ｇ、２．８４mmol、５６％）。

LC/MS ($C_{28}H_{38}N_2O_3SiS$) 511 $[M+H]^+$; 保持時間 1.28(LCMS-V-B2)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 - 7.58 (m, 4H), 7.52 - 7.40 (m, 6H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (s, 6H).

【０２３８】

工程Ｉ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－｛３－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（２０mL）中の工程Ｈの生成物（１ｇ、１．９６mmol、１当量）の溶液に、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（２３．９mg、０．２mmol、０．１当量）、トリエチルアミン（０．８２mL、５．８７mmol、３当量）及びジ－tert－ブチル ジカルボナート（０．８４mL、３．９２mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で３時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（１．１９ｇ、１．９５mmol、１００％）。

LC/MS ($C_{33}H_{46}N_2O_5SiS$) 611 $[M+H]^+$; 保持時間 1.48 (LCMS-V-B2)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 - 7.60 (m, 4H), 7.52 - 7.39 (m, 6H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.23 (t, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.87 (s, 6H).

【０２３９】

工程Ｊ： ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

テトラヒドロフラン（１２mL）中の工程Ｉの生成物（６００mg、０．９８mmol、１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（テトラヒドロフラン中１Ｍ；２．９５mL、２．９５mmol、３当量）を加え、混合物を周囲温度で２時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（１７８mg、０．５２mmol、５３％）。

LC/MS ($C_{15}H_{24}N_2O_5S$) 345 $[M+H]^+$; 保持時間 1.87 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.69 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.83 (s, 6H).

【０２４０】

工程Ｋ： メチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

０℃に冷却した１：１ ジクロロメタン／メタノール（４mL）中の工程Ｊの生成物（１７８mg、０．５２mmol、１当量）の溶液に、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中２Ｍ；０．３１mL、０．６２mmol、１．２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（１１９mg、０．３３mmol、６４％）。

LC/MS ($C_{16}H_{26}N_2O_5S$) 359 $[M+H]^+$; 保持時間 2.10 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.74 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.16 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.82 (s, 6H).

【０２４１】

工程Ｌ： メチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨードフェノキシ）－２，２－ジメチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トルエン（２mL）中の工程Ｋの生成物（１１９mg、０．３３mmol、１当量）の溶液に、２－フルオロ－４－ヨードフェノール（１５８mg、０．６６mmol、２当量）、トリフェニルホスフィン（１７４mg、０．６６mmol、２当量）及びジイソプロピルアゾジカルボキシラート（１３１μL、０．６６mmol、２当量）を加え、混合物を１２０℃で２４時間加熱した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明なガム状物として与えた（１３６mg、０．２４mmol、７１％）。

LC/MS ($C_{22}H_{28}FIN_2O_5S$) 579 $[M+H]^+$; 保持時間 2.76 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 3.75 (s, 5H), 3.42 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.01 (s, 6H).

【０２４２】

工程Ｍ： メチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２，２－ジメチルプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（６mL）中の工程Ｌの生成物（１３６mg、０．２４mmol、１当量）の溶液に、３－ジメチルアミノ－１－プロピン（３８．１μL、０．３５mmol、１．５当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（４．４８mg、０．０２mmol、０．１当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８１．９μL、０．４７mmol、２当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロ

リド（１６．５mg、０．０２mmol、０．１当量）を加え、混合物を７０℃で一晩加熱した。反応物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～４％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（２７mg、０．０５mmol、２２％）。

LC/MS ($C_{27}H_{36}FN_3O_5S$) 534 $[M+H]^+$; 保持時間 2.053 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.31 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), (s, 9H), 1.02 (s, 6H).

【０２４３】

工程Ｎ： メチル ５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２，２－ジメチルプロピル）－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の工程Ｍの生成物（２７mg、０．０５mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１mL）を加え、混合物を周囲温度で２時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に０℃に冷却し、そして２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の添加により中和した。層を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～７％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の固体として与えた（８mg、０．０２mmol、３７％）。

LC/MS ($C_{22}H_{28}FN_3O_3S$) 434 $[M+H]^+$; 保持時間 1.62 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.00 (s, 6H).

【０２４４】

調製３ｚｄ： メチル ５－｛［１－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝メチル）シクロプロピル］メチル｝－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： ２－（１－｛［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝シクロプロピル）アセトニトリル

ジメチルホルムアミド（２００mL）中の２－［１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル］アセトニトリル（８ｇ、７２mmol、１当量）の溶液に、tert－ブチル（クロロ）ジフェニルシラン（２２．５mL、８６．４mmol、１．２当量）及びイミダゾール（９．５１mL、１４４mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をイソヘプタン（６００mL）と２：１ 水／飽和塩化アンモニウム水溶液（６００mL）との間で分配し、水相をイソヘプタン（６００mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、３３０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（２３ｇ、６５．７mmol、９１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 - 7.57 (m, 4H), 7.53 - 7.36 (m, 6H), 3.54 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.50 - 0.43 (m, 2H).

【０２４５】

工程Ｂ： ２－（１－｛［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝シクロプロピル）アセトアルデヒド

０℃に冷却したジクロロメタン（３００mL）中の工程Ａの生成物（２３ｇ、６５．７mmol、１当量）の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（ヘキサン中１Ｍ；７２．３mL、７２．３mmol、１．１当量）を少量ずつ加え、混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応物を水の添加によりクエンチし、次に２Ｎ塩酸水溶液（１００mL）加え、続いて飽

和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液（５００mL）を加えた。混合物をジクロロメタン（２×４００mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、３３０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（１９．６g、５５．５mmol、８５％）。

LC/MS ($C_{22}H_{28}O_2Si$) 353 $[M+H]^+$; 保持時間 1.19 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 4H), 7.50 - 7.38 (m, 6H), 3.33 (s, 2H), 2.41 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.47 - 0.40 (m, 2H).

【０２４６】

工程Ｃ： ２－（１－｛［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝シクロプロピル）エタン－１－オール

０℃に冷却したメタノール（２００mL）中の工程Ｂの生成物（１９．６g、５５．５mmol、１当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２．３１g、６１．１mmol、１．１当量）を少量ずつ加え、混合物を周囲温度で３時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、次に酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（１８．８g、５３mmol、９６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 - 7.57 (m, 4H), 7.52 - 7.37 (m, 6H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.35 - 0.26 (m, 4H).

【０２４７】

工程Ｄ： ２－（１－｛［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝シクロプロピル）エチル メタンスルホナート

０℃に冷却したジクロロメタン（３００mL）中の工程Ｃの生成物（１８．８g、５３mmol、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（２２．１mL、１５９mmol、３当量）及びメタンスルホニルクロリド（４．９２mL、６３．６mmol、１．２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、真空中で濃縮して、所望の生成物を褐色の油状物として与えた（２３．３g、５３mmol、１００％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 - 7.56 (m, 4H), 7.53 - 7.37 (m, 6H), 4.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.84 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.49 - 0.38 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H).

【０２４８】

工程Ｅ： ｛［１－（２－ブロモエチル）シクロプロピル］メトキシ｝（tert－ブチル）ジフェニルシラン

テトラヒドロフラン（６００mL）中の工程Ｄの生成物（２３．３g、５３．９mmol、１当量）の溶液に、臭化リチウム（１４g、１６２mmol、３当量）を加え、混合物を７０℃で５時間加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして溶媒を真空中で除去した。残留物をジクロロメタンとブラインとの間で分配し、合わせた有機相を１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２％ジエチルエーテルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、３３０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（１７．４g、４１．６mmol、７７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.58 (m, 4H), 7.53 - 7.39 (m, 6H), 3.54 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 1.98 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.46 - 0.38 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 2H).

【０２４９】

工程Ｆ： エチル ４－（１－｛［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝シ

クロプロピル）－２－オキソブタノアート
　オーブン乾燥したフラスコに、マグネシウム（１．２１ｇ、４９．９mmol、１．２当量）を加え、これを窒素下で２０分間激しく撹拌した。テトラヒドロフラン（３０mL）中の工程Ｅの生成物（１７．４ｇ、４１．６mmol、１当量）の溶液に、窒素を散布し（１０分）、次にこの溶液のアリコートをマグネシウム（撹拌することなく）に加え、混合物を還流で短時間加熱し、そしてヨウ素の結晶を加えた。撹拌を開始し、残留溶液を穏やかな還流を維持する速度でマグネシウムに加えた。添加完了後、混合物を還流で２時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。テトラヒドロフラン（１５mL）中のシュウ酸ジエチル（５．６４mL、４１．６mmol、１当量）の溶液に、窒素を散布し（１０分）、次に－７８℃に冷却した。上記のGrignard試薬溶液をゆっくりと加え、次に混合物を２時間かけて周囲温度に放温した。反応物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～８％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、３３０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（１０ｇ、２２．８mmol、５５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.57 (m, 4H), 7.53 - 7.36 (m, 6H), 4.19 (q, J = 24.7, 7.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 5H), 1.05 - 0.96 (s, 11H).
【０２５０】
工程Ｇ：　エチル ３－ブロモ－４－（１－｛［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝シクロプロピル）－２－オキソブタノアート
　クロロホルム（１２５mL）中の工程Ｆの生成物（１０ｇ、２２．８mmol、１当量）の溶液を、酢酸エチル（２５０mL）中の臭化銅（II）（１０．２ｇ、４５．６mmol、２当量）に加え、混合物を８５℃で一晩加熱した。反応物をセライトにより濾過し、ジクロロメタンで溶離し、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～８％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（２．０９ｇ、４．０４mmol、１８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 - 7.59 (m, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 5.52 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.68 (d, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.44 (dd, J = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.62 - 0.53 (m, 1H), 0.48 - 0.39 (m, 1H), 0.39 - 0.32 (m, 1H), 0.32 - 0.23 (m, 1H).
【０２５１】
工程Ｈ：　エチル ５－［（１－｛［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝シクロプロピル）メチル］－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　エタノール（３０mL）中の工程Ｇの生成物（２．０９ｇ、４．０４mmol、１当量）の溶液に、Ｎ－メチルチオウレア（３６４mg、４．０４mmol、１当量）及びトリエチルアミン（１．１２mL、８．０８mmol、２当量）を加え、混合物を８５℃で一晩加熱した。反応物をジクロロメタンとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色の固体として与えた（１．８ｇ、３．５３mmol、８８％）。
LC/MS ($C_{28}H_{36}N_2O_3SiS$) 509 $[M+H]^+$; 保持時間 2.69 (LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.46 - 7.36 (m, 6H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.55 - 0.48 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H).
【０２５２】
工程Ｉ：　エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－［

（１－｛［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝シクロプロピル）メチル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
テトラヒドロフラン（４０mL）中の工程Hの生成物（１．８g、３．５４mmol、１当量）の溶液に、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（４３．２mg、０．３５mmol、０．１当量）、トリエチルアミン（１．４８mL、１０．６mmol、３当量）及びジ－tert－ブチル ジカルボナート（１．５１mL、７．０８mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（２．０３g、３．３３mmol、９４％）。
LC/MS ($C_{33}H_{44}N_2O_5SiS$) 609 $[M+H]^+$; 保持時間 1.98 (LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.46 - 7.34 (m, 6H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 5H), 3.32 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.24 (t, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.62 - 0.55 (m, 1H), 0.55 - 0.46 (m, 1H).
【０２５３】
工程Ｊ：　２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－｛［１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル］メチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
テトラヒドロフラン（３５mL）中の工程Ｉの生成物（２．０３g、３．３３mmol、１当量）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ；１０mL、１０mmol、３当量）を加え、混合物を７０℃で２．５時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４６０mg、１．３４mmol、４０％）。
LC/MS($C_{15}H_{22}N_2O_5S$)343 $[M+H]^+$; 保持時間 1.77(LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.54 (br s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.50 - 0.42 (m, 4H).
【０２５４】
工程Ｋ：　メチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－｛［１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル］メチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
０℃に冷却した１：１ ジクロロメタン／メタノール（１２mL）中の工程Ｊの生成物（４６０mg、１．３４mmol、１当量）の溶液に、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中２Ｍ；０．８７mL １．７５mmol、１．３当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（４１８mg、１．１７mmol、８７％）。
LC/MS ($C_{16}H_{24}N_2O_5S$) 357 $[M+H]^+$; 保持時間 1.98 (LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.54 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.22 (d, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.51 - 0.44 (m, 4H).
【０２５５】
工程Ｌ：　メチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（｛１－［（２－フルオロ－４－ヨードフェノキシ）メチル］シクロプロピル｝メチル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トルエン（１０mL）中の工程Ｋの生成物（４１８mg、１．１７mmol、１当量）の溶液に、２－フルオロ－４－ヨードフェノール（５５８mg、２．３５mmol、２当量）、トリフェニルホスフィン（６１５mg、２．３５mmol、２当量）及びジイソプロピルアゾジ

カルボキシラート（０．４６mL、２．３５mmol、２当量）を加え、混合物を１２０℃で一晩加熱し、次に周囲温度に放冷した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（６４９mg、１．１３mmol、９６％）。

LC/MS ($C_{22}H_{26}FIN_2O_5S$) 577 $[M+H]^+$; 保持時間 2.65 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.56 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.77 - 0.64 (m, 4H).

【０２５６】

工程Ｍ：　メチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－｛［１－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝メチル）シクロプロピル］メチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（１２mL）中の工程Ｌの生成物（６４９mg、１．１３mmol、１当量）の溶液に、３－ジメチルアミノ－１－プロピン（１８２μL、１．６９mmol、１．５当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２１．４mg、０．１１mmol、０．１当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３９２μL、２．２５mmol、２当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（７９mg、０．１１mmol、０．１当量）を加え、混合物を８０℃で２４時間加熱した。反応物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～７％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の固体として与えた（１７３mg、０．３３mmol、２９％）。

LC/MS ($C_{27}H_{34}FN_3O_5S$) 532 $[M+H]^+$; 保持時間 2.004 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.27 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 5H), 3.32 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.52 (s, 9H), 0.77 - 0.65 (m, 4H).

【０２５７】

工程Ｎ：　メチル ５－｛［１－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝メチル）シクロプロピル］メチル｝－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（１０mL）中の工程Ｍの生成物（１７３mg、０．３３mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（２mL）を加え、混合物を周囲温度で２時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に０℃に冷却し、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の添加により中和した。有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～７％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（８４mg、０．１９mmol、６０％）。

LC/MS ($C_{22}H_{26}FN_3O_3S$) 432 $[M+H]^+$; 保持時間 1.55 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.23 (s, 6H), 0.69 - 0.60 (m, 4H).

【０２５８】

調製３ｚｅ：　エチル ２－｛［４－（tert－ブトキシ）－４－オキソブチル］アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ：　エチル ２－｛［４－（tert－ブトキシ）－４－オキソブチル］［（tert－ブト

キシ）カルボニル］アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
テトラヒドロフラン（１５０mL）中のエチル ２－［（tert－ブトキシカルボニル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（５．２ｇ、１９．１mmol、１当量）及びtert－ブチル ４－ヒドロキシブタノアート（４．５９ｇ、２８．６mmol、１．５当量）の溶液に、トリフェニルホスフィン（７．５１ｇ、２８．６mmol、１．５当量）を加え、続いてジイソプロピルアゾジカルボキシラート（５．６４mL、２８．６mmol、１．５当量）を滴下し、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、水相を酢酸エチル（３×６０mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（１００mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色の油状物として与えた（７．７ｇ、１８．６mmol、９７％）。
LC/MS ($C_{19}H_{30}N_2O_6S$) 415 $[M+H]^+$; 保持時間 1.49 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２５９】

工程Ｂ： エチル ２－｛［４－（tert－ブトキシ）－４－オキソブチル］アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（４０mL）中の工程Ａの生成物（７．７ｇ、１８．６mmol、１当量）の溶液を、密閉したフラスコ中で８０℃で７時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、イソヘプタン中０～３５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（３．６１ｇ、１１．５mmol、６２％）。
LC/MS ($C_{14}H_{22}N_2O_4S$) 315 $[M+H]^+$; 保持時間 1.20 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (td, J = 7.0, 5.4 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２６０】

調製３ｚｆ： エチル ５－［（２Ｓ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル］－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ： ［（２Ｒ）－３－ブロモ－２－メチルプロポキシ］（tert－ブチル）ジフェニルシラン
ジメチルホルムアミド（１２０mL）中の（Ｒ）－（－）－３－ブロモ－２－メチル－１－プロパノール（５ｇ、３２．６８mmol、１当量）の溶液に、イミダゾール（４．３２mL、６５．４mmol、２当量）及びtert－ブチル（クロロ）ジフェニルシラン（１１．１mL、４２．５mmol、１．３当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をイソヘプタン（３００mL）と２：１ 水／飽和塩化アンモニウム水溶液（２００mL）との間で分配し、水相をイソヘプタン（２００mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２％ジエチルエーテルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（１２．１ｇ、３０．９mmol、９５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 - 7.59 (m, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 3.63 (d, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.96 (d, 3H).

【０２６１】

工程Ｂ： （３Ｓ）－４－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－３－メチルブタンニトリル

ジメチルスルホキシド（１２０mL）中の工程Ａの生成物（１２．１ｇ、３０．９mmol、１当量）の溶液に、シアン化ナトリウム（４．５４ｇ、９２．７mmol、３当量）を加え、混合物を１２０℃で５時間加熱した。反応物をジエチルエーテルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（７．１７ｇ、２１．２mmol、６９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 - 7.57 (m, 4H), 7.55 - 7.40 (m, 6H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.02 (m, 9H), 0.98 (d, 3H).

【０２６２】

工程Ｃ：　（３Ｓ）－４－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－３－メチルブタナール

０℃に冷却したジクロロメタン（１００mL）中の工程Ｂの生成物（７．１７ｇ、２１．２mmol、１当量）の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（２３．４mL、２３．４mmol、１．１当量）を加え、混合物を一晩撹拌した。水を加え、続いて２Ｎ塩酸水溶液（３６mL）及び飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液（１８０mL）を加えた。混合物を更に水及びジクロロメタンで希釈し、有機相を水及びブラインで連続して洗浄し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（６．２１ｇ、１８．２mmol、８６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【０２６３】

工程Ｄ：　（３Ｓ）－４－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－３－メチルブタン－１－オール

氷水浴中で冷却したメタノール（８０mL）中の工程Ｃの生成物（６．２１ｇ、１８．２４mmol、１当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（７５９mg、２０．１mmol、１．１当量）を加え、混合物を周囲温度に温め、３時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、次に酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮して、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（６．３６ｇ、１８．６mmol、＞１００％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 - 7.56 (m, 4H), 7.52 - 7.39 (m, 6H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.34 (m, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【０２６４】

工程Ｅ：　（３Ｓ）－４－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－３－メチルブチル　メタンスルホナート

ジクロロメタン（１００mL）中の工程Ｄの生成物（６．３６ｇ、１８．６mmol、１当量）の冷却した溶液に、トリエチルアミン（７．７５mL、５５．７mmol、３当量）及びメタンスルホニルクロリド（１．７２mL、２２．３mmol、１．２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、真空中で濃縮して、所望の生成物を褐色の油状物として与えた（８．２８ｇ、１９．７mmol、＞１００％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 - 7.58 (m, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 4.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【０２６５】

工程Ｆ：　［（２Ｓ）－４－ブロモ－２－メチルブトキシ］（tert－ブチル）ジフェニル

シラン
テトラヒドロフラン（１８０mL）中の工程Ｅの生成物（８．２８ｇ、１９．７mmol、１当量）の溶液に、臭化リチウム（５．１３ｇ、５９．１mmol、３当量）を加え、混合物を７０℃で５時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタンとブラインとの間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２％ジエチルエーテルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（６．３ｇ、１５．５mmol、７９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 - 7.58 (m, 4H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 3.64 - 3.47 (m, 4H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
【０２６６】
工程Ｇ： エチル （５Ｓ）－６－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－５－メチル－２－オキソヘキサノアート
窒素下でオーブン乾燥したフラスコに、マグネシウム（４５３mg、１８．７mmol、１．２当量）を加え、固体を２０分間激しく撹拌し、次に撹拌を停止した。テトラヒドロフラン（１２mL）中の工程Ｆの生成物（６．３ｇ、１５．５mmol、１当量）の溶液を調製し、アリコートをマグネシウムに、続いてヨウ素（３９．４mg、０．１６mmol、０．０１当量）に加え、そして混合物を還流で短時間加熱した。残留溶液を穏やかな還流を維持する速度で加え、添加が完了すると、混合物を還流で２時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。－７８℃に冷却したテトラヒドロフラン（６mL）中のシュウ酸ジエチル （２．１１mL、１５．５mmol、１当量）の撹拌した溶液に、カニューレを介したGrignard溶液を加え、混合物を周囲温度に温め、そして５時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～８％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（４．１３ｇ、９．６８mmol、６２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.57 (m, 4H), 7.53 - 7.38 (m, 6H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 6H), 1.01 (s, 9H), 0.88 (d, 3H).
【０２６７】
工程Ｈ： エチル （５Ｓ）－３－ブロモ－６－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－５－メチル－２－オキソヘキサノアート
酢酸エチル（１２０mL）中の臭化銅（II）（４．１４ｇ、１８．５mmol、２当量）の混合物に、クロロホルム（６０mL）中の工程Ｇの生成物（３．９５ｇ、９．２６mmol、１当量）の溶液を加え、混合物を８５℃で一晩加熱した。反応物をセライトにより濾過し、ジクロロメタンで溶離し、次に真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～８％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与え（１．９２ｇ、３．８mmol、４１％）、それを特徴づけすることなく次の工程でそのまま使用した。
【０２６８】
工程Ｉ： エチル ５－［（２Ｓ）－３－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２－メチルプロピル］－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
エタノール（３０mL）中の工程Ｈの生成物（１．６７ｇ、３．３mmol、１当量）の溶液に、Ｎ－メチルチオウレア（２９８mg、３．３mmol、１当量）、続いてトリエチルアミン（０．９２mL、６．６１mmol、２当量）を加え、混合物を８０℃で４時間加熱した

。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒をロータリーエバポレーターにより除去した。粗物質をジクロロメタンと水との間で分配し、水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（９１４mg、１．８４mmol、５６％）。

LC/MS ($C_{27}H_{36}N_2O_3SiS$) 497 $[M+H]^+$; 保持時間 1.46 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.64 - 7.56 (m, 4H), 7.55 - 7.36 (m, 6H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 14.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【０２６９】

工程Ｊ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－［（２Ｓ）－３－［（tert－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２－メチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（２０mL）中の工程Ｉの生成物（９１４mg、１．８４mmol、１当量）の溶液に、ジ－tert－ブチル ジカルボナート（８０３mg、３．６８mmol、２当量）、続いてトリエチルアミン（０．７７mL、５．５２mmol、３当量）及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン（２２．５mg、０．１８mmol、０．１当量）を加え、混合物を周囲温度で２時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（９６１mg、１．６１mmol、８８％）。

LC/MS ($C_{32}H_{44}N_2O_5SiS$) 597 $[M+H]^+$; 保持時間 1.67 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.64 - 7.56 (m, 4H), 7.51 - 7.37 (m, 6H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【０２７０】

工程Ｋ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－［（２Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（２０mL）中の工程Ｊの生成物（９６１mg、１．６１mmol、１当量）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ、４．８３mL、４．８３mmol、３当量）を加え、混合物を還流で１．５時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～８０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色のガム状物として与えた（２０４mg、０．５７mmol、３５％）。

LC/MS ($C_{16}H_{26}N_2O_5S$) 359 $[M+H]^+$; 保持時間 1.07 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 3.12 (dd, J = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.3, 8.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【０２７１】

工程Ｌ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－［（２Ｓ）－３－（２－フルオロ－４－ヨードフェノキシ）－２－メチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トルエン（６mL）中の工程Kの生成物（１５９mg、０．４４mmol、１当量）の溶液に、２－フルオロ－４－ヨードフェノール（２１１mg、０．８９mmol、２当量）、続いてトリフェニルホスフィン（２３３mg、０．８９mmol、２当量）及びジイソプロピルアゾジカルボキシラート（０．１７mL、０．８９mmol、２当量）を加え、混合物を１２０℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒をロータリーエバポレーターにより除去した。得られた油状物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色のガム状物として与えた（２０３mg、０．３５mmol、７９％）。

LC/MS ($C_{22}H_{28}FIN_2O_5S$) 579 $[M+H]^+$; 保持時間 1.46 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【０２７２】

工程M： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－［（２S）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（５mL）中の工程Lの生成物（２２６mg、０．３９mmol、１当量）の溶液に、３－ジメチルアミノ－１－プロピン（０．０８mL、０．７８mmol、２当量）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（０．１９mL、１．１７mmol、３当量）及びヨウ化銅（I）（７．４４mg、０．０４mmol、０．１当量）、続いてテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４５．２mg、０．０４mmol、０．１当量）を加え、混合物を還流で２４時間加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（６８mg、０．１３mmol、３３％）。

LC/MS ($C_{27}H_{36}FN_3O_5S$) 534 $[M+H]^+$; 保持時間 1.07 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (q, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.51 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【０２７３】

工程N： エチル ５－［（２S）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル］－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の工程Mの生成物（６８mg、０．１３mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３mL、４．０３mmol、３１．６当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、氷浴中で冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチした。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～７％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（４０mg、０．０９mmol、７２％）。

LC/MS ($C_{22}H_{28}FN_3O_3S$) 434 $[M+H]^+$; 保持時間 0.82 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz,

2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.13 (dd, J = 14.5, 6.6 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【０２７４】

調製３ｚｇ： エチル ５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－（オキサン－２－イルオキシ）プロピル）－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（プロパ－２－エン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

イソプロピルマグネシウム クロリド（テトラヒドロフラン中２Ｍ；６mL、１２mmol、１．２当量）を、－７８℃でジクロロメタン（３０mL）中のエチル ５－ブロモ－２－［（tert－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（３．６５ｇ、９．９９mmol、１当量）の溶液に滴下し、混合物を３０分間撹拌した。塩化亜鉛溶液（２－メチルテトラヒドロフラン中１．９Ｍ；８mL、１５．２mmol、１．５２当量）を滴下し、混合物を－７８℃で６０分間、次に周囲温度で３時間撹拌した。溶液を氷水で冷却し、シアン化銅（Ｉ）ジ（リチウムクロリド）錯体（テトラヒドロフラン中１Ｍ；２mL、２mmol、０．２当量）及び臭化アリル（２mL、２３．１１mmol、２．３１当量）をゆっくりと加えた。混合物を０℃で６０分間、次に周囲温度で１８時間撹拌した。ジクロロメタン（１２５mL）を加え、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（７５mL）、水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を無色のガム状物として与えた（１．６４ｇ、５．０２mmol、５０％）。

LC/MS ($C_{15}H_{22}N_2O_4S$) 327 $[M+H]^+$; 保持時間 1.43 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.04 - 5.90 (m, 1H), 5.20 - 5.06 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (dt, J = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２７５】

工程Ｂ： エチル ５－（３－ブロモ－２－ヒドロキシプロピル）－２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

氷水で冷却したアセトン（１６mL）中の工程Ａの生成物（１．２９ｇ、３．９５mmol、１当量）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（７７４mg、４．３５mmol、１．１当量）、酢酸アンモニウム（３０．５mg、０．４mmol、０．１当量）及び水（４mL）を加え、得られた溶液を周囲温度で４５分間撹拌した。酢酸エチル（１５０mL）を加え、混合物を水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２５％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を無色のガム状物として与えた（９６０mg、２．２７mmol、５７％）。

LC/MS ($C_{15}H_{23}BrN_2O_5S$) 425 $[M+H]^+$; 保持時間 1.29 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5.59 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 14.7, 8.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２７６】

工程Ｃ： エチル ５－［３－ブロモ－２－（オキサン－２－イルオキシ）プロピル］－２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

０℃に冷却したジクロロメタン（３０mL）中の工程Ｂの生成物（１．１５ｇ、２．７２mmol、１当量）の溶液に、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１mL、１１mmol、４当量）、続いてピリジニウム パラ－トルエンスルホナート（７５mg、０．３mmol、０．１

１当量）を加え、混合物を０℃で３０分間、次に周囲温度で５時間撹拌した。ジクロロメタン（３０mL）を加え、混合物を水（２×２５mL）及びブライン（２５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、所望の生成物を黄色のガム状物として与え（１．５２ｇ、２．７mmol、９９％）、それを更に特徴づけすることなく次の工程でそのまま使用した。

【０２７７】

工程Ｄ：　エチル ５－［３－（４－ブロモ－２－フルオロフェノキシ）－２－（オキサン－２－イルオキシ）プロピル］－２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

４－ブロモ－２－フルオロフェノール（０．４mL、３．６５mmol、１．３５当量）を、ジメチルスルホキシド（５mL）中のカリウムtert－ブトキシド（４００mg、３．５６mmol、１．３２当量）の懸濁液に加え、混合物を撹拌した。ジメチルスルホキシド（１０mL）中の工程Ｃの生成物（１．５２ｇ、２．７mmol、１当量）の溶液を加え、混合物を周囲温度で６０分間、次に６０℃で３時間撹拌した。反応物を周囲温度に放冷し、酢酸エチル（１５０mL）と水（７５mL）との間で分配し、有機相を水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２５％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を微黄色のガム状物として与えた（１．０５ｇ、１．７mmol、６３％）。

LC/MS ($C_{26}H_{34}BrFN_2O_7S$) 617 $[M+H]^+$; 保持時間 1.61 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.54 (dd, J = 10.8, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.12 (td, J = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 4.25 (q, 3H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.56 - 3.37 (m, 7H), 1.77 - 1.55 (m, 4H), 1.52 (d, J = 2.2 Hz, 9H), 1.49 - 1.38 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０２７８】

工程Ｅ：　エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－（オキサン－２－イルオキシ）プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジメチルホルムアミド（１０mL）中の工程Ｄの生成物（１．０５ｇ、１．７mmol、１当量）の溶液に、ジメチル（プロパ－２－イン－１－イル）アミン（０．２５mL、２．３２mmol、１．３７当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（３２．４mg、０．１７mmol、０．１当量）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（１１９mg、０．１７mmol、０．１当量）を加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９mL、５．１mmol、３当量）を加え、混合物を７５℃で２４時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、酢酸エチル（１５０mL）と水（７５mL）との間で分配し、有機相を水（７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（３９５mg、０．６４mmol、３８％）。

LC/MS ($C_{31}H_{42}FN_3O_7S$) 620 $[M+H]^+$; 保持時間 1.31 (LCMS-V-B1)

【０２７９】

工程Ｆ：　エチル ５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－（オキサン－２－イルオキシ）プロピル）－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（７mL）中の工程Ｅの生成物（３９０mg、０．６３mmol、１当量）の溶液に、密閉管中で１００℃で６０分間加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～２．５％メタノールの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（２０ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（１７０mg、０．３３mmol、

５２％）。
LC/MS ($C_{26}H_{34}FN_3O_5S$) 520 $[M+H]^+$; 保持時間 1.05 (LCMS-V-B1)
【０２８０】
調製３ｚｈ： エチル ５－（２－メトキシ－３－｛［トリス（プロパン－２－イル）シリル］オキシ｝プロピル）－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
９：１ アセトン／水（２５０mL）中の調製３ｚｇ、工程Ａの生成物（８．３９ｇ、２５．７mmol、１当量）の溶液に、４－メチルモルホリン－Ｎ－オキシド（４．７５ｇ、４０．６mmol、１．５８当量）、続いて四酸化オスミウム（３．５mL、０．２８mmol、０．０１当量）を加え、得られた混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。水（３００mL）を加え、混合物を酢酸エチル（４×２００mL）で抽出し、合わせた有機物をブライン（１５０mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（８．６６ｇ、２４mmol、９４％）。
LC/MS ($C_{15}H_{24}N_2O_6S$) 361 $[M+H]^+$; 保持時間 1.07 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 14.9, 8.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０２８１】
工程Ｂ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（２－ヒドロキシ－３－｛［トリス（プロパン－２－イル）シリル］オキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
氷水で冷却したジクロロメタン（１００mL）中の工程Ａの生成物（８．６５ｇ、２４mmol、１当量）の溶液に、イミダゾール（３．５ｇ、５１．４mmol、２．１４当量）を加え、続いてトリイソプロピルシリルクロリド（６mL、２８mmol、１．１７当量）を滴下し、混合物を０℃で６０分間、次に周囲温度で１８時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、イソヘプタン中０～２５％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を無色の油状物として与えた（１２．２ｇ、２３．５mmol、９８％）。
LC/MS ($C_{24}H_{44}N_2O_6SiS$) 517 $[M+H]^+$; 保持時間 1.69 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.98 (dd, J = 15.0, 8.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 - 0.97 (m, 21H).
【０２８２】
工程Ｃ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（２－メトキシ－３－｛［トリス（プロパン－２－イル）シリル］オキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トリメチルオキソニウム テトラフルオロボラート（１．５ｇ、１０．１mmol、２．０２当量）を、ジクロロメタン（７５mL）中の工程Ｂの生成物（２．６ｇ、５．０３mmol、１当量）及びＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルナフタレン－１，８－ジアミン（２．２ｇ、１０．３mmol、２．０４当量）の冷却した溶液に加え、混合物を０℃で６０分間、次に周囲温度で２４時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（７５mL）で希釈し、１M硫酸銅（II）（２×７５mL）、水（７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を無色のガム状物として与えた（２．５４ｇ、４．７９mmol、９５％）。

LC/MS ($C_{25}H_{46}N_2O_6SiS$) 531 $[M+H]^+$; 保持時間 1.80 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 5.0, 2.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 21H).

【０２８３】

工程Ｄ：　エチル　５－（２－メトキシ－３－｛［トリス（プロパン－２－イル）シリル］オキシ｝プロピル）－２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（２０ｍＬ）中の工程Ｃの生成物（２．５４ｇ、４．７９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、密閉管中で１００℃で５時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮して、真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色の固体として与えた（１．７５ｇ、４．０６ｍｍｏｌ、８５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5.44 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.52 (dd, J= 15.0, 4.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 3.13 (dd, J = 15.0, 7.8 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.37 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 21H).

【０２８４】

調製４ａ：　Ｎ－（６－クロロ－４－メチル－ピリダジン－３－イル）－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イミン

工程Ａ：　Ｎ－（６－クロロ－４－メチル－ピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

２Ｌのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、還流冷却器を取り付けた。それに、３４．０ｇの６－クロロ－４－メチル－ピリダジン－３－アミン（２３７ｍｍｏｌ、１当量）、３４ｍＬの２－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール（４４．２ｇ、２６０ｍｍｏｌ、１．１当量）、１２４ｍＬのＤＩＰＥＡ（９１．８ｇ、７１０ｍｍｏｌ、３当量）、及び１３７ｇのCs_2CO_3（７１０ｍｍｏｌ、３当量）を入れ、次に１ＬのＤＭＦを加え、このシステムをアルゴンでフラッシュした。不活性雰囲気下で５分間撹拌した後、２．０１ｇの$Pd_2(dba)_3$（５．９ｍｍｏｌ、０．０２５当量）及び６．８５ｇのＸａｎｔＰｈｏｓ（１１．８ｍｍｏｌ、０．０５当量）加えた。次に、得られた混合物を７５℃まで温め、その温度で４時間撹拌して完全な変換に達した。反応混合物を放置して室温まで冷やし、次に水（３Ｌ）に注ぎ、その間、それを激しく撹拌した。３０分後、沈殿した生成物を濾過により除去し、次にそれを水で２回洗浄した（２×２Ｌ）。生成物を高真空で一晩乾燥させた。乾燥した粗生成物を１Ｌのヘプタン：Et_2O（３：２）で３０分間撹拌し、次に濾別して、６４．５ｇ（９８％）の所望の生成物を緑色の粉末として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.96 (brs, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 130.3, 129.5, 126.6, 122.8, 122.3, 17.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{12}H_{10}ClN_4S$の計算値: 277.0309, 実測値 277.0305.

【０２８５】

工程Ｂ：　Ｎ－（６－クロロ－４－メチル－ピリダジン－３－イル）－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イミン

ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた２Ｌのオーブン乾燥した一口丸底フラスコに、乾燥ＤＣＭ（１Ｌ）中の６４．５ｇの工程Ａの生成物（２３６ｍｍｏｌ、１当量）、１２３ｍＬのＤＩＰＥＡ（９．１６ｇ、７０８ｍｍｏｌ、３当量）、１４．４３ｇのＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（１１．８１ｍｍｏｌ、０．０５当量）を入れ、N_2下で０℃まで冷却した。激しい機械式撹拌の間に、４６．００ｍＬの２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（４３．３２ｇ、２５９ｍｍｏｌ、１．１当量）を混合物に５分間にわたって加えた。反応が完全な変換に達したときに、それを０℃で３０分間撹拌した。水（２４．５ｍＬ）を反応混合物に加え、次にCeliteを反応混合物に加え、そして揮発物を減圧下で除去した。それを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラム

クロマトグラフィーを介して精製して、４６．６２ｇ（４８％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dm, 1H), 7.72 (q, 1H), 7.53 (dm, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.39 (d, 3H), 0.90 (m, 2H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ ppm 159.5, 158.5, 150.0, 138.1, 137.4, 129.5, 127.4, 125.5, 123.8, 123.2, 112.4, 73.0, 66.8, 17.7, 17.1, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{18}H_{24}ClN_4OSSi$の計算値: 407.1123, 実測値 407.1120.

【０２８６】

調製４ｂ：　（２Ｚ）－Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イミン

Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３mL、１６．６mmol、３当量）を、０℃で、窒素雰囲気下でジクロロメタン（７５mL）中の調製９ｂの生成物（１．４５ｇ、５．５２mmol、１当量）の懸濁液に加えた。［２－（クロロメトキシ）エチル］トリメチルシラン（１．２mL、６．７８mmol、１．２３当量）及び４－ジメチルアミノピリジン（３３．７mg、０．２８mmol、０．０５当量）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。ジクロロメタン（７５mL）を加え、混合物を水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で洗浄した。溶液を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮した。メタノール（２０mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過し、メタノール（２×１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微褐色の固体として与えた（１．８５ｇ、４．７１mmol、８５％）。

LC/MS ($C_{17}H_{21}ClN_4OSiS$) 393 $[M+H]^+$; 保持時間 1.56 (LCMS-V-B1).

【０２８７】

調製５ａ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニルシリル］オキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として１２ｇの調製３ａ（１３mmol）及び６．３０ｇの調製４ａ（１５．６mmol）から出発して、１４ｇ（８３％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85-7.23 (m, 14H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.69 (s, 9H), -0.14 (s, 9H), -0.19/-0.23 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 147.5, 129.1, 119.3, 117.5, 115.4, 73.4, 72.3, 68.4, 66.8, 65.8, 51.8, 46.6, 38.5, 33.8, 31.0, 30.5, 28.5, 27.1, 26.1, 23.0, 22.6, 17.9, 17.8, -1.0, -5.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{68}H_{93}FN_7O_8S_2Si_3$の計算値: 1302.5813, 実測値 1302.5819.

【０２８８】

工程Ｂ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［４－［tert

－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－ヒドロキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

１００mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、還流冷却器を取り付けた。それに、１．４０ｇの工程Ａの生成物（１．１mmol、１当量）及び１２mgのカンファー スルホン酸（０．０５４mmol、０．０５当量）、ＤＣＭ（５mL）及びＭｅＯＨ（１mL）を入れた。得られた混合物を、完全な変換に達するまで室温で一晩撹拌した。反応混合物をCeliteに直接濃縮し、次に溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、７００mg（５５％）の所望の生成物を黄色の固体として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85-7.14 (m, 14H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.56 (t, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.27 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.73/1.64 (m+m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 0.86 (s, 9H), -0.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 154.9, 147.6, 129.1, 119.4, 117.5, 115.4, 82.4, 73.7, 72.9, 68.4, 66.8, 64.5, 51.9, 46.8, 38.5, 33.8, 31.0, 30.6, 28.5, 27.2, 23.1, 22.5, 17.9, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{62}H_{79}FN_7O_8S_2Si_2$の計算値: 1188.4949, 実測値 1188.4938.

【０２８９】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

１００mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、７００mgの工程Ｂの生成物（０．５８mmol、１当量）及び９０７mgのＮ，Ｎ－ジメチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピリジン－１－イウム－４－アミンクロリド（２．９mmol、５当量、Tetrahedron Lett. 2016, 57, 4620）を入れ、ＤＣＭ（３５mL）に溶解し、そして室温で一晩撹拌した。反応は完全な変換に達した。反応混合物をCeliteに直接濃縮し、次に溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４５０mg（５６％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88-7.23 (m, 14H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.91 (t, 2H), 0.86 (s, 9H), -0.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 147.5, 145.3, 130.4, 129.1, 128.0, 119.3, 117.4, 115.5, 72.9, 72.6, 70.4, 68.4, 66.8, 51.8, 46.2, 38.6, 33.8, 31.0, 30.1, 28.5, 27.0, 23.1, 22.4, 21.5, 17.8, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{69}H_{85}FN_7O_{10}S_3Si_2$の計算値: 1342.5037, 実測値 1342.5039.

【０２９０】

調製５ｂ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として６．０ｇの調製３ｂ（７．１mmol、１当量）及び３．４６ｇの調製４ａ（８．５１mmol、１．２当量）から出発して、７．０ｇ（８１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84-7.25 (m, 4H), 7.60-7.11 (m, 10H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.39 (d, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.91 (t, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.69 (s, 9H), -0.13 (s, 9H), -0.19/-0.23 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ ppm 135.9-111.3, 127.2-112.0, 128.9, 119.2, 117.6, 115.5, 73.4, 72.9, 68.4, 66.8, 65.9, 51.9, 48.1, 46.6, 44.2, 31.0, 30.9, 27.3, 26.0, 23.1, 22.6, 17.9, 17.8, -1.0, -5.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{64}H_{87}FN_7O_6S_2Si_3$の計算値: 1216.5446, 実測値 1216.5425.

【０２９１】

工程Ｂ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－ヒドロキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

１００mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、還流冷却器を取り付けた。それに、７．０ｇの工程Ａの生成物（５．７５mmol、１当量）及び１．６０ｇのカンファー スルホン酸（６．９０mmol、１．２当量）を入れ、ＤＣＭ（２５mL）及びＭｅＯＨ（５mL）に溶解した。得られた混合物を、完全な変換に達するまで室温で一晩撹拌した。反応混合物をCeliteに直接濃縮し、溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３．０ｇ（４７％）の所望の生成物を黄色の固体として与えた。

【０２９２】

工程Ｃ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

１００mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、３．８０ｇの工程Ｂの生成物（３．４０mmol、１当量）、５．４０ｇのＮ，Ｎ－ジメチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピリジン－１－イウム－４－アミンクロリド（１７．０mmol、５当量、Tetrahedron Lett. 2016, 57, 4620）及びＤＣＭ（２０mL）を入れ、次に室温で一晩撹拌した。反応は完全な変換に達した。反応混合物をCeliteに直接濃縮し、次に溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３．５８ｇ（８３％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm (m, 10H), 7.85 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.3 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.16 (br., 2H), 3.92 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.47 (br., 2H), 1.47 (br., 2H)

, 0.91 (t, 2H), 0.87 (s, 9H), -0.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ ppm 130.5, 128.9, 128.0, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.4, 115.5, 112.0, 72.9, 72.6, 70.4, 68.4, 66.8, 51.8, 48.1, 46.1, 44.2, 31.0, 30.1, 27.0, 23.1, 22.4, 21.5, 17.8, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{65}H_{79}FN_7O_8S_3Si_2$の計算値: 1256.4669, 実測値 1256.4677.

【０２９３】

調製５ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－ヒドロキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として２５０mgの調製３ｃ（０．３８mmol、１当量）及び２５０mgの調製４ａ（０．３８mmol、１当量）から出発して、２９５mg（７５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83-7.25 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.91 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.03 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 147.5, 137.6, 129.1, 127.2-112, 119.3, 117.7, 115.5, 72.8, 68.4, 66.8, 62.5, 51.9, 46.7, 38.3, 33.8, 31.0, 29.8, 28.5, 26.2, 23.8, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0, -4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{51}H_{73}FN_7O_7S_2Si_2$の計算値: 1034.4530, 実測値 1034.4517.

【０２９４】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－ヒドロキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

tert－ブチル－ジメチル－シリル保護基の脱保護の一般手順を用い、６５０mgの工程Ａの生成物（０．６３mmol、１当量）及び３６mgの［（１Ｓ，４Ｒ）－７，７－ジメチル－２－オキソ－ノルボルナン－１－イル］メタンスルホン酸（０．１６mmol、０．２５当量）から出発して、１７８mg（３１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.32 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 111.9, 72.9, 68.4, 66.7, 60.9, 52.0, 46.8, 38.5, 33.8, 31.0, 29.9, 28.5, 24.1, 23.2, 17.9, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{45}H_{59}FN_7O_7S_2Si$の計算値: 920.3665, 実測値 920.3650.

【０２９５】

調製５ｄ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－ヒドロキシブチル－［５－メチル－

６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ：　メチル ２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として１８００mgの調製３ｄ（３．１１mmol、１当量）及び１２６７mgの調製４ａ（３．１１mmol、１当量）から出発して、２０３５mg（６９％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (dm, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (dm, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.11 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), -0.03 (s, 6H), -0.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128.9, 127.1, 123.4, 123.2, 119.2, 117.5, 115.4, 111.9, 72.8, 68.4, 66.7, 62.5, 51.9, 48.1, 46.5, 44.2, 30.9, 29.7, 26.2, 23.7, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0, -4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{47}H_{67}FN_7O_5S_2Si_2$ の計算値: 948.4162, 実測値 948.4161.

【０２９６】

工程Ｂ：　メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－ヒドロキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

tert－ブチル－ジメチル－シリル保護基の脱保護の一般手順を用い、７．２３ｇの工程Ａの生成物（７．６３mmol、１当量）及び２．２２ｇの［（１Ｓ，４Ｒ）－７，７－ジメチル－２－オキソ－ノルボルナン－１－イル］メタンスルホン酸（９．５４mmol、１．２５当量）から出発して、５．２３ｇ（８２％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.25 (dm, 1H), 7.18 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.2, 129.2, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.8, 60.9, 52.0, 47.8, 46.8, 43.6, 31.0, 29.9, 24.1, 23.1, 17.9, 17.8, -0.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{41}H_{53}FN_7O_5S_2Si$の計算値: 834.3297, 実測値 834.3296.

【０２９７】

調製５ｅ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－ヒドロキシペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３５０mgの調製３ｍ（０．５２mmol、１当量）及び２１０mgの調製４ａ（０．５２mmol、１当量）から出発して、４８１mg（８８％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.80 (s, 9H), -0.04 (s, 6H), -0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.2, 147.5, 137.6, 129.0, 127.1, 123.5, 123.1, 119.3, 117.7, 115.7, 111.9, 73.0, 68.6, 66.8, 62.7, 51.8, 47.0, 38.6, 33.8, 32.4, 31.0, 28.5, 27.1, 26.2, 23.1, 23.0, 17.9, 17.8, -1.0, -5.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{52}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$の計算値: 1048.4686, 実測値 1048.4692.

【０２９８】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－ヒドロキシペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

tert－ブチル－ジメチル－シリル保護基の脱保護の一般手順を用い、２．５２ｇの工程Ａの生成物（２．４０mmol、１当量）及び０．７０ｇの［（１Ｓ，４Ｒ）－７，７－ジメチル－２－オキソ－ノルボルナン－１－イル］メタンスルホン酸（３．００mmol、１．２５当量）から出発して、１．１９ｇ（５３％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.12 (qn, 2H), 1.69 (qn, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.40 (qn, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 61.0, 52.0, 47.0, 38.5, 33.9, 32.5, 31.0, 28.5, 27.1, 23.2, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ $C_{46}H_{60}FN_7NaO_7S_2Si$の計算値: 956.3641, 実測値 956.3646.

【０２９９】

調製５ｆ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－ヒドロキシペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ２－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３．６８ｇの調製３ｔ（６．２２mmol、１当量）及び３．２９ｇの調製４ａ（８．０８mmol、１．３当量）から出発して、３．９２ｇ（６５％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (dm, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (dm, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.14 (t, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.70 (m, 2

H), 1.49 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{48}H_{69}FN_7O_5S_2Si_2$の計算値: 962.4319, 実測値 962.4301.

【０３００】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－ヒドロキシペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

tert－ブチル－ジメチル－シリル保護基の脱保護の一般手順を用い、３．９１ｇの工程Ａの生成物（４．０６mmol、１当量）及び１．１８ｇの［（１Ｓ，４Ｒ）－７，７－ジメチル－２－オキソ－ノルボルナン－１－イル］メタンスルホン酸（５．０８mmol、１．２５当量）から出発して、２．６１ｇ（７６％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.0, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 111.9, 72.9, 68.4, 66.7, 61.0, 52.0, 48.1, 47.0, 44.2, 32.5, 31.0, 27.1, 23.1, 23.1, 17.8, 17.8, -0.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{42}H_{56}FN_7O_5S_2Si$の計算値: 424.6764, 実測値 424.6755.

【０３０１】

調製５ｇ： エチル ５－（３－ヨードプロピル）－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： エチル ５－（３－クロロプロピル）－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３．１５ｇの調製３ｅ（１２mmol、１．２当量）及び４．０７ｇの調製４ａ（１０mmol、１当量）から出発して、２．６ｇ（４１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.43 (tm, 1H), 7.25 (tm, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.10 (quin, 2H), 1.31 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.6, 157.4, 156.8, 155.1, 151.7, 140.5, 137.6, 137.1, 135.3, 125.6, 123.5, 123.2, 123.1, 117.6, 111.9, 72.9, 66.7, 60.7, 45.3, 35.4, 34.4, 24.3, 18.0, 17.8, 14.7, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{28}H_{38}ClN_6O_3S_2Si$の計算値: 633.1899, 実測値 633.1891.

【０３０２】

工程Ｂ： エチル ５－（３－ヨードプロピル）－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

１００mLの一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、還流冷却器を取り付けた。それに、２．６ｇの工程Ａの生成物（４．１０mmol、１当量）、１．２３ｇのＮａＩ（８．２mmol、２当量）及び乾燥アセトン（２０mL）を入れた。反応混合物を６０℃まで温め、反応が完全な変換に達したときに、その温度で３日間撹拌した。反応混合物を水の添加で希釈し、次に沈殿した生成物を濾過により収集し、水で洗浄し、次に高真空で乾燥させて、２．５ｇ（８４％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (quint., 2H), 1.33 (t, 3H), 0.91 (t, 2H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.6, 157.3, 156.7, 155.1, 151.6, 140.2, 137.6, 137.1, 135.2, 127.1, 125.4, 123.4, 123.2, 117.5, 111.9, 72.8, 66.7, 60.7, 35.2, 35.2, 27.6, 17.8, 17.8, 14.8, 7.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{28}H_{38}IN_6O_3S_2Si$の計算値: 725.1255, 実測値 725.1248.

【０３０３】

調製５ｈ： エチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル－［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： tert－ブチル Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマート

３６５mgのＮ’，Ｎ’－ジメチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－エタン－１，２－ジアミン（１．８３mmol、１当量）及び２２mgのＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．１８mmol、０．１当量）を、ジクロロメタン（２．２mL/mmol）で混合し、次に６００mgのtert－ブトキシカルボニルtert－ブチル カルボナート（２．７５mmol、１．５当量）を室温で一度に加え、混合物を周囲温度で３時間撹拌した。反応時間後、ＤＣＭ（約１０mL）及び濃$NaHCO_3$（約１０mL）を加え、分離し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。帯黄色の油状物を粗生成物として：３３２mg（７７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.02 (s, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.18 (t, 1H), 2.37 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 149.3, 106.7, 79.2, 57.0, 45.3, 43.7, 38.6, 28.0.

【０３０４】

工程Ｂ： （２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）－トリイソプロピル－シラン

１００mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた。それに、２．３８ｇの２－フルオロ－４－ヨード－フェノール（１０．００mmol）、１．９８ｇのK_2CO_3（２０．００mmol、２当量）及びアセトニトリル（４mL/mmol）を入れた。得られた混合物に、２．３１ｇのクロロ（トリイソプロピル）シラン（１２．００mmol、１．２当量）を室温で激しく撹拌しながら滴下した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、その間に反応が完全な変換に達した。反応混合物をCeliteパッドにより濾過し、次にCeliteにより濃縮して、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、３．７０ｇ（９４％）の所望の生成物を（９４％）を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (dd, 1H), 7.40 (dm, 1H), 6.82 (dd, 1H), 1.24 (sp, 3H), 1.04 (d, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153.9, 143.8, 134.2, 125.5, 124.1, 83.6, 18.0, 12.5; HRMS-EI (m/z): $[M]^+$ $C_{15}H_{24}FIOSi$の計算値: 394.0625, 実測値 394.0616.

【０３０５】

工程Ｃ： tert－ブチル Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－［３－（３－フルオロ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル）プロパ－２－イニル］カルバマート

Sonogashiraの一般手順を用い、９９mgの工程Ｂの生成物（０．２５mmol、１当量）及び７３mgの工程Ａの生成物から出発して、９０mg（７５％）の所望の生成物を黄色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.09 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 4.40-4.15 (br., 2H), 3.46 (brt., 2H), 2.50 (t, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1

.25 (m, 3H), 1.07 (d, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128.1, 121.6, 119.7, 57.5, 45.7, 44.2, 37.8, 36.8, 28.4, 17.7, 12.7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{27}H_{46}FN_2O_3Si$の計算値: 493.3256, 実測値 493.3264.

【０３０６】

工程Ｄ： エチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル－［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

シリル－保護フェノール類のアルキル化の一般手順を用い、１４７mgの調製５ｇ、工程Ｂ（０．２０mmol、１当量）及び１００mgの工程Ｃの生成物（０．２０mmol、１当量）から出発して、１６４mg（８７％）の所望の生成物を褐色の固体として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.30 (br, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.22 (br, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (br, 6H), 2.12 (quin, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 171.0, 157.6, 156.7, 155.3, 154.7, 151.7, 151.5, 147.6, 141.2, 137.6, 137.1, 135.3, 129.0, 127.2, 125.4, 123.5, 123.1, 119.2, 117.8, 115.5, 114.7, 111.9, 85.6, 82.1, 79.9, 72.8, 68.7, 66.7, 60.3, 57.0, 45.8, 44.0, 36.9, 35.2, 31.2, 28.5, 23.3, 17.8, 17.5, 14.7, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{46}H_{62}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 933.3982, 実測値 933.3977.

【０３０７】

調製５ｉ： メチル ５－［３－［４－［３－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として７８０mgの調製３ｇ（１．２０mmol、１当量）及び４８９mgの調製４ａ（１．２０mmol、１当量）から出発して、５７０mg（４７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.93 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.91 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.03 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.2, 147.4, 137.6, 129.0, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.4, 111.9, 80.8, 72.8, 68.4, 66.7, 62.5, 51.9, 46.5, 31.1, 30.5, 29.7, 28.7, 26.1, 23.8, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0, -4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{50}H_{71}FN_7O_7S_2Si_2$の計算値: 1020.4373, 実測値 1020.4373.

【０３０８】

調製５ｊ： エチル ５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： エチル ５－｛３－［４－（３－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）－２－フルオロフェノキシ］プロピル｝－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピ

リダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジメチルホルムアミド（５０mL）中の調製５ｇの生成物（１．７５ｇ、２．４１mmol、１当量）に、ジメチルホルムアミド（１０mL）中の調製６ａの生成物（８７７mg、３．１４mmol、１．３当量）及び炭酸セシウム（２．３６ｇ、７．２４mmol、３当量）を加え、混合物を８０℃で１６時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、次に酢酸エチルとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（１．７５ｇ、２mmol、８３％）。
LC/MS ($C_{43}H_{54}FN_7O_6SiS_2$) 876 $[M+H]^+$; 保持時間 1.46 (LCMS-V-B2)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (dd, 1H), 7.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 5.86 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.26 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (t, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).
【０３０９】
工程Ｂ：　エチル ５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トリフルオロ酢酸（２０mL）を、ジクロロメタン（６０mL）中の工程Ａの生成物（１．５ｇ、１．７１mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で５時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、０℃に冷却し、そして２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の添加により塩基性化した。有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（３２９mg、０．４２mmol、２５％）。
LC/MS ($C_{38}H_{46}FN_7O_4SiS_2$) 776 $[M+H]^+$; 保持時間 2.58 (LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).
【０３１０】
調製５ｋ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（ピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ：　ブロモ（｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］ピペリジン－４－イル｝）亜鉛
磁気撹拌子を備えた５０mLのシュレンクフラスコに、亜鉛（１．９６ｇ、３０mmol、１．５当量）及び塩化リチウム（１．２７ｇ、３０mmol、１．５当量）を加え、ゆるやかな撹拌をしながら高真空下（＜１mbar）で１０分間ヒートガンにより混合物を加熱した。依然として高真空下の間に、混合物を周囲温度に放冷し、次にシュレンクラインに交換し、窒素で逆充填した。テトラヒドロフラン（１５mL）を、続いて１，２－ジブロモエタン（０．０６mL、０．７５mmol、０．０４当量）加え、混合物を１０分間かけて６０℃に加熱した。次に、反応物を熱から取り除き、トリメチルクロロシラン（０．０２mL、０．１５mmol、０．０１当量）を、続いてヨウ素（テトラヒドロフラン中０．５Ｍ；０．

１５ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。次に、混合物を、＜３５℃に冷却する前に６０℃で１０分間加熱した。テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中のtert－ブチル４－ブロモピペリジン－１－カルボキシラート（５．２８ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を３分間かけて加え、次に混合物を５０℃で６時間、次に周囲温度で一晩撹拌した。反応物を周囲温度に放冷し、次に２５ｍＬの乾燥シュレンク管にわずかな真空下でフィルター（脱脂綿／セライト／脱脂綿）によるカニュレーションが、所望の生成物を０．５Ｍ溶液として与え（０．５Ｍヨウ素の溶液での滴定により決定した）、それを更に特徴づけすることなく使用した。

【０３１１】

工程Ｂ： tert－ブチル ４－［４－（エトキシカルボニル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート

オーブン乾燥したフラスコに、調製１１ｂの生成物（５００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、１当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（３００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、２当量）を加え、混合物を排気し、そして窒素（×３）でパージした。ジメチルアセトアミド（１５ｍＬ）を加え、褐色の懸濁液をもたらし、それを５分間撹拌した。工程Ａの生成物（テトラヒドロフラン中０．５Ｍ；９．４４ｍＬ、４．７２ｍｍｏｌ、６当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（２５ｍＬ）の添加によりクエンチし、次に１：１水／飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ）で更に希釈した。有機物をジクロロメタン（×３）で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を微黄色の泡状物として与えた（４２９ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、７４％）。

LC/MS ($C_{35}H_{49}N_7O_5SiS_2$) 740 $[M+H]^+$; 保持時間 1.40 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 7.7, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.90 (ddd, J = 12.1, 8.5, 3.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.04 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.71 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 0H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

【０３１２】

工程Ｃ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（ピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ、６．７１ｍｍｏｌ、４９．７当量）を、ジクロロメタン（６ｍＬ）中の工程Ｂの生成物（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１当量）の冷却した溶液にゆっくりと加え、混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をオフホワイトのガラス状物として与えた（５９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、６８％）。

LC/MS ($C_{30}H_{41}N_7O_3SiS_2$) 640 $[M+H]^+$; 保持時間 1.23 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.61 (m, 6H), 3.12 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.68 (td, J = 12.5, 2.3 Hz, 3H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.

71 - 1.54 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０３１３】

調製５ｌ： エチル ５－（アゼチジン－３－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： エチル ５－｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］アゼチジン－３－イル｝－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（５mL）中の調製４ａの生成物（４０１mg、０．９８mmol、２当量）の溶液に、調製３ｚｂの生成物（１６８mg、０．４９mmol、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４mL、１．４８mmol、３当量）、炭酸セシウム（４８１mg、１．４８mmol、３当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（５６．９mg、０．１mmol、０．２当量）を加え、混合物に窒素を散布した（１０分）。トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（４５．１mg、０．０５mmol、０．１当量）を加え、混合物をマイクロ波照射下、１２０℃で２時間加熱した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の固体として与えた（９９mg、０．１４mmol、２８％）。

LC/MS ($C_{33}H_{45}N_7O_5SiS_2$) 712 $[M+H]^+$; 保持時間1.52(LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.59 (tt, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 - 0.83 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０３１４】

工程Ｂ： エチル ５－（アゼチジン－３－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

氷浴中で冷却したジクロロメタン（６mL）中の工程Ａの生成物（７８mg、０．１１mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．７１mmol、６１．２当量）をゆっくりと加え、混合物を０℃で５時間撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、次にジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（２９．６mg、０．０５mmol、４４％）。

LC/MS ($C_{28}H_{37}N_7O_3SiS_2$) 612 $[M+H]^+$; 保持時間1.18(LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.76 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０３１５】

調製５ｍ： エチル ５－［（１Ｅ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシ

リル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： tert－ブチルジメチル（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）シラン

ジクロロメタン（２５０mL）中のプロパルギルアルコール（５．２１mL、８９．２mmol、１当量）の冷却した溶液に、イミダゾール（８．８４mL、１３４mmol、１．５当量）及びtert－ブチルジメチルシリルクロリド（２０．２g、１３４mmol、１．５当量）を加え、混合物を０℃で９０分間撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配し、分離し（ＰＴＦＥ相分離器）、そして有機相を真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２２０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（４．０７g、２３．９mmol、２７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.28 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

【０３１６】

工程Ｂ： tert－ブチルジメチル｛［（２Ｅ）－２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ｝シラン

オーブン乾燥したフラスコに、塩化銅（Ｉ）（２３７mg、２．３９mmol、０．１当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１．３８g、２．３９mmol、０．１当量）、ビス（ピナコラト）ジボロン（６．６７g、２６．３mmol、１．１当量）及びテトラヒドロフラン（１７mL）を加え、混合物に窒素を散布した（１０分）。テトラヒドロフラン（１４mL）中のナトリウム ２－メチルプロパン－２－オラート（２．５３g、２６．３mmol、１．１当量）の溶液を加え、混合物を５分間撹拌した。テトラヒドロフラン（１４mL）中の工程Ａの生成物（４．０７g、２３．９mmol、１当量）の溶液を、続いてヨウ化メチル（５．９５mL、９５．６mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（６１６mg、１．９７mmol、８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5.34 - 5.30 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.23 - 1.16 (m, 12H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

【０３１７】

工程Ｃ： エチル ５－［（１Ｅ）－３－［（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（７．５mL）中の調製１１ｅの生成物（２２４mg、０．３３mmol、１当量）の溶液に、工程Ｂの生成物（１２３mg、０．３９mmol、１．２当量）を加え、続いて水（２．５mL）及び炭酸カリウム（１３６mg、０．９８mmol、３当量）を加えた。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（２４mg、０．０３mmol、０．１当量）を添加する前に、混合物に窒素を散布し（１０分）、混合物をマイクロ波照射下、１００℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（１９２mg、０．２６mmol、７９％）。

LC/MS ($C_{35}H_{52}N_6O_4Si_2S_2$) 741 $[M+H]^+$; 保持時間 1.58 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.30 (t, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.91 - 0.83 (m, 2H), 0.11 (s, 6H), -0.12 (s, 9H).

【０３１８】

工程Ｄ：　エチル　５－［（１Ｅ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（６ｍＬ）中の工程Ｃの生成物（１９２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ；０．３９ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、混合物を周囲温度で２時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１６０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、９９％）。

LC/MS ($C_{29}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 627 $[M+H]^+$; 保持時間 2.71 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 5.12 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 2.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.89 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).

【０３１９】

調製６ａ：　tert－ブチル　Ｎ－［３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシ－フェニル）プロパ－２－イニル］－Ｎ－メチル－カルバマート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なフェノールとして１０．００ｇの２－フルオロ－４－ヨード－フェノール（４２．０ｍｍｏｌ、１当量）及びアルキン反応体として１０．６７ｇのtert－ブチル　Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマート（６３．１ｍｍｏｌ、１．５当量）から出発して、１０．８ｇ（９２％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.32 (s, 1 H), 7.22 (brd, 1H), 7.08 (dm, 1H), 6.92 (dd, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150.8, 146.4, 129.0, 119.6, 118.4, 113.2, 84.4, 82.7, 38.5, 33.8, 28.5; HRMS-ESI (m/z): $[M-C_4H_8+H]^+$ $C_{11}H_{11}FNO_3$の計算値: 224.0717, 実測値 224.0720.

【０３２０】

調製６ｂ：　４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノール

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なフェノールとして１０．００ｇの２－フルオロ－４－ヨード－フェノール（４２．０ｍｍｏｌ、１当量）及びアルキン反応体として５．２４ｇのＮ，Ｎ－ジメチルプロパ－２－イン－１－アミン（６３ｍｍｏｌ、１．５当量）から出発して、７．３０ｇ（９０％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.20 (dd, 1H), 7.07 (dm, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.21 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150.9, 146.2, 128.9, 119.5, 118.4, 113.6, 84.5, 84.2, 48.2, 44.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO$の計算値: 194.0976, 実測値 194.0981.

【０３２１】

調製６ｃ：　２－フルオロ－４－（３－ピロリジン－１－イルプロパ－１－イニル）フェノール

工程Ａ：　３－（３－フルオロ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル）プロパ

－２－イン－１－オール
　ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた５００mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコに、４．７６ｇの２－フルオロ－４－ヨード－フェノール（２０mmol、１当量）及び３．９６ｇのK_2CO_3（４０mmol、２当量）を入れ、次に乾燥ＭｅＣＮ（１００mL）を加えた。得られた混合物に、５．１３mLのＴＩＰＳＣｌ（４．６２ｇ、２４mmol、１．２当量）を室温で激しく撹拌しながら滴下した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、その間に反応は完全な変換に達した。反応混合物をCeliteパッドにより濾過して固体粒子を除去し、次に濾液に、２．３３mLのプロパ－２－イン－１－オール（２．２４ｇ、４０mmol、２当量）及びＤＩＰＡ（２０mL）を加え、ガス注入口に通して窒素雰囲気下に置いた。７０２mgの$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１mmol、０．０５当量）及び１９０mgのＣｕＩ（１mmol、０．０５当量）の添加後、得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、その間に反応は完全な変換に達した。Celiteを反応混合物に加え、揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、５．２ｇ（８１％）の所望の生成物を褐色の油状物として与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 (dd, 1H), 7.14 (dm, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.27 (d, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.03 (d, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153.3, 144.1, 128.8, 122.3, 119.6, 116.5, 89.8, 82.8, 49.8, 17.9, 12.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{18}H_{28}FO_2Si$: 323.1837の計算値, 実測値 323.1832.
【０３２２】
工程Ｂ：　［２－フルオロ－４－（３－ピロリジン－１－イルプロパ－１－イニル）フェノキシ］－トリイソプロピル－シラン
　in situで生成されたヨウ素によるアルキル化の一般手順を用い、適切なアルコールとして３２２mgの工程Ａの生成物（１mmol、１当量）、及び３５５mgのピロリジン（５mmol、５当量）から出発して、１３０mg（３４％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.29 (dd, 1H), 7.14 (dm, 1H), 6.97 (t, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.25 (m, 3H), 1.05 (d, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153.2, 144.0, 129.0, 122.3, 119.8, 116.6, 86.2, 83.2, 52.3, 43.3, 23.8, 18.0, 12.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{22}H_{35}FNOSi$の計算値: 376.2466, 実測値 376.2456.
【０３２３】
工程Ｃ：　２－フルオロ－４－（３－ピロリジン－１－イルプロパ－１－イニル）フェノール
　ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた４mLのオーブン乾燥したバイアルに、８３mgの工程Ｂの生成物（０．２２１mmol、１当量）及び乾燥ＴＨＦ（１．１mL）を入れ、次に２６５uLのＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、２２５．９mg、０．２６５２mmol、１．２当量）を室温で滴下した。反応が完全な変換に達したときに、得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。反応混合物を濃NH_4Cl（２００uL）の添加でクエンチし、次にCeliteを反応混合物に加え、そして揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、４３mg（８８％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.30 (brs, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.04 (dm, 1H), 6.88 (t, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.54 (m, 4H), 1.70 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 151.1, 146.8, 128.9, 119.4, 118.5, 113.1, 84.8, 83.8, 52.3, 43.4, 23.8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{15}FNO$の計算値: 220.1132, 実測値 220.1129.
【０３２４】
調製６ｄ：　２－フルオロ－４－［３－（１－ピペリジル）プロパ－１－イニル］フェノール
工程Ａ：　［２－フルオロ－４－［３－（１－ピペリジル）プロパ－１－イニル］フェノ

キシ］－トリイソプロピル－シラン
in situで生成されたヨウ素によるアルキル化の一般手順を用い、適切なアルコールとして３２２mgの調製６ｃ、工程Ａ（１mmol、１当量）、及び４２５mgのピペリジン（５mmol、５当量）から出発して、２５０mg（６４％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.3 (dd, 1H), 7.15 (dm, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.46 (br., 4H), 1.51 (m, 4H), 1.37 (br., 2H), 1.26 (m, 3H), 1.05 (d, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153.2, 144.0, 129.0, 122.3, 119.8, 116.6, 85.9, 83.8, 53.1, 48.0, 25.9, 24.0, 18.0, 12.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{37}FNOSi$の計算値: 390.2622, 実測値 390.2608.
【０３２５】
工程Ｂ： ２－フルオロ－４－［３－（１－ピペリジル）プロパ－１－イニル］フェノール
ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた４mLのオーブン乾燥したバイアルに、乾燥ＴＨＦ（３．５mL）に溶解した２７２mgの工程Ａの生成物（０．６９mmol、１当量）を入れ、次に６９８uLのＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、０．６９mmol、１当量）を室温で滴下した。反応が完全な変換に達したときに、得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。反応混合物を濃NH_4Cl（２００uL）の添加でクエンチし、次にCeliteを反応混合物に加え、そして揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１４３mg（８７％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.27 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.07 (dm, 1H), 6.90 (t, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.44 (br, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.37 (br, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150.9, 146.1, 128.9, 119.5, 118.4, 113.7, 84.7, 84.2, 53.1, 48.0, 25.9, 24.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{14}H_{17}FNO$の計算値: 234.1289, 実測値 234.1292.
【０３２６】
調製６ｅ： ２－フルオロ－４－（３－モルホリノプロパ－１－イニル）フェノール
工程Ａ： ［２－フルオロ－４－（３－モルホリノプロパ－１－イニル）フェノキシ］－トリイソプロピル－シラン
in situで生成されたヨウ素によるアルキル化の一般手順を用い、適切なアルコールとして３２２mgの調製６ｃ、工程Ａ（１mmol、１当量）、及び４３５mgのモルホリン（５mmol、５当量）から出発して、１６０mg（４１％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.32 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.6 (t, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.49 (t, 4H), 1.25 (m, 3H), 1.05 (d, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153.3, 144.1, 129.0, 122.3, 119.8, 116.4, 85.3, 84.1, 66.6, 52.3, 47.5, 18.0, 12.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{22}H_{35}FNO_2Si$の計算値: 392.2415, 実測値 392.2408.
【０３２７】
工程Ｂ： ２－フルオロ－４－（３－モルホリノプロパ－１－イニル）フェノール
ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた４mLのオーブン乾燥したバイアルに、乾燥ＴＨＦ（３．０mL）に溶解した２２０mgの工程Ａの生成物（０．５６mmol、１当量）を入れ、次に５２５uLのＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、０．５２mmol、１当量）を室温で滴下した。反応が完全な変換に達したときに、得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。反応混合物を濃NH_4Cl（２００uL）の添加でクエンチし、次にCeliteを反応混合物に加え、そして揮発物を減圧下で除去した。それを溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１２０mg（９１％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.28 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.08 (dm, 1H), 6.91 (dd, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.48 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150.8, 146.2, 128.9, 119.5, 118.4, 113.6, 84.6, 84.1, 66.5, 52.2, 47.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{15}FNO_2$の計算値: 236.1081, 実測

値 236.1082.
【０３２８】
調製６ｆ： ４－［３－（ジメチルアミノ）ブタ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノール
工程Ａ： ４－（３－フルオロ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル）ブタ－３－イン－２－オール
５００mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた。それに４．７６ｇの２－フルオロ－４－ヨード－フェノール（２０mmol、１当量）及び３．９６ｇのK_2CO_3（４０mmol、２当量）を入れ、次に乾燥ＭｅＣＮ（１００mL）を加えた。得られた混合物に、５．１３mLのＴＩＰＳＣｌ（４．６２ｇ、２４mmol、１．２当量）を室温で激しく撹拌しながら滴下した。反応が完全な変換に達したときに、得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物をCeliteパッドにより濾過して固体粒子を除去し、次に濾液に、３．１０mLのブタ－３－イン－２－オール（２．８１ｇ、４０mmol、２当量）及びＤＩＰＡ（２０mL）に加え、そしてガス注入口に通して窒素雰囲気下に置いた。７０２mgの$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１mmol、０．０５当量）及び１９０mgのＣｕＩ（１mmol、０．０５当量）の添加後、反応が完全な変換に達したときに、得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。Celiteを反応混合物に加え、揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、６．２ｇ（９２％）の所望の生成物を黄色の油状物として与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 (dd, 1H), 7.12 (dm, 1H), 6.98 (t, 1H), 5.44 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.24 (sp, 1H), 1.05 (d, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153.2, 144.1, 128.8, 122.3, 119.6, 116.5, 93.4, 81.4, 57.1, 25.0, 18.0, 12.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{19}H_{30}FO_2Si$の計算値: 337.1994, 実測値 337.1994.
【０３２９】
工程Ｂ： ４－（３－フルオロ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ブタ－３－イン－２－アミン
in situで生成されたヨウ素によるアルキル化の一般手順を用い、適切なアルコールとして６４４mgの工程Ａの生成物（２mmol、１当量）、及び５mLのＮ－メチルメタンアミン（１０mmol、５当量、ＭｅＯＨ中２Ｍ溶液）から出発して、３６０mg（５０％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.28 (dd, 1H), 7.14 (dm, 1H), 6.97 (t, 1H), 3.67 (q, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.27 (d, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.05 (d, 18H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 153.1, 144.0, 129.0, 122.3, 119.8, 116.6, 88.2, 84.1, 52.3, 41.3, 20.1, 18.0, 12.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{21}H_{35}FNOSi$の計算値: 364.2466, 実測値 364.2470.
【０３３０】
工程Ｃ： ４－［３－（ジメチルアミノ）ブタ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノール
ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた４mLのオーブン乾燥したバイアルに、乾燥ＴＨＦ（３．０mL）に溶解した２００mgの工程Ｂの生成物（０．５５mmol、１当量）を入れ、次に６６０uLのＴＢＡＦ（ＴＨＦ１Ｍ、０．６６mmol、１．１当量）を室温で滴下した。反応が完全な変換に達したときに、得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。反応混合物を濃NH_4Cl（２００uL）の添加でクエンチし、次にCeliteを反応混合物に加え、そして揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、８０mg（７０％）の所望の生成物を与えた。
【０３３１】
調製６ｇ及び６ｈ： ２－フルオロ－４－（３－モルホリノブタ－１－イニル）フェノール（エナンチオマー１及び２）

工程Ａ：　［２－フルオロ－４－（３－モルホリノブタ－１－イニル）フェノキシ］－トリイソプロピル－シラン

in situで生成されたヨウ素によるアルキル化の一般手順を用い、適切なアルコールとして６４４mgの調製６ｆ、工程Ａ（２mmol、１当量）、及び５mLのモルホリン（１０mmol、５当量、ＭｅＯＨ中２Ｍ溶液）から出発して、３７０mg（４５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7.29 (dd, 1H), 7.15 (dm, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.69 (q, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.6/2.45 (m+m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.05 (d, 18H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 153.2, 144.0, 129.0, 122.3, 119.8, 116.5, 88.5, 84.1, 66.7, 52.1, 49.5, 19.3, 18.0, 12.5; HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^+$ $C_{23}H_{37}FNO_2Si$の計算値: 406.2572, 実測値 406.2579.

【０３３２】

工程Ｂ：　２－フルオロ－４－（３－モルホリノブタ－１－イニル）フェノール

ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた４mLのオーブン乾燥したバイアルに、乾燥ＴＨＦ（３．０mL）に溶解した３７０mgの工程Ａの生成物（０．９０mmol、１当量）を入れ、次に９９０uLのＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、０．９９mmol、１．１当量）を室温で滴下した。反応が完全な変換に達したときに、得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。反応混合物を濃NH_4Cl（２００uL）の添加でクエンチし、次にCeliteを反応混合物に加え、そして揮発物を減圧下で除去した。次に、それを溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１５０mg（６０％）の所望の生成物を与えた。

【０３３３】

エナンチオマーを、キラルクロマトグラフィーを介して分離した。カラム：ＡＤ－Ｈ、溶離剤：ヘプタン／ＥｔＯＨ＋０．１％ ＤＥＡ；先に溶離するエナンチオマーを９９．８％ｅｅでの調製６ｇとして収集し、後に溶離するエナンチオマーを９９．４％ｅｅでの調製６ｈとして収集した。

【０３３４】

調製６ｉ：　４－［１－［（ジメチルアミノ）メチル］－３－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル］フェノール

工程Ａ：　１－（４－メトキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ビシクロ［１．１．１］ペンタン－３－カルボキサミド

３００mgの１－（４－メトキシフェニル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－３－カルボン酸（１．３８mmol、１当量）及び２７８mgのＮ，Ｎ－ジエチルエタンアミン（２．７５mmol、２当量）をＥｔＯＡｃ（３mL/mmol）で混合し、次に１３１２mgの２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２λ^{5}，４λ^{5}，６λ^{5}－トリオキサトリホスフィナン ２，４，６－トリオキシド（ＥｔＯＡｃ中５０ｗ％、２．０６mmol、１．５当量）を一度に加え、次に室温で４０分間撹拌した。反応時間後、１．０３mLのＮ－メチルメタンアミン（ＭｅＯＨ中２Ｍ、２．０６mmol、１．５当量）を加え、完全な変換を観察するまで室温で撹拌した（３０分）。反応混合物をＤＣＭで希釈し、次に濃$NaHCO_3$で洗浄し、次に有機相を濃ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、真空中で乾燥させて、３４６mg（定量）の所望の生成物を桃色の固体として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7.14 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 168.9, 158.6, 132.5, 127.6, 114.1, 55.5, 54.2, 42.0, 39.0, 37.4, 35.9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^+$$C_{15}H_{20}NO_2$の計算値: 246.1488, 実測値 246.1495.

【０３３５】

工程Ｂ：　１－［３－（４－メトキシフェニル）－１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－メタンアミン

２８９mgの工程Ａの生成物（１．１８mmol、１当量）を、ＴＨＦ（５mL/mmol）に

溶解し、次に２．３６mLのＬｉＡｌＨ$_4$（ＴＨＦ中１Ｍ、２．３６mmol、２当量）を窒素雰囲気下、周囲温度で加え、次に完全な変換に達するまで撹拌した（約１時間）。混合物を０℃に冷却し、次に濃ＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチした。クエンチした後、水（～５mL）及びＥｔＯＡｃ（～１０mL）を加え、そして十分に振とうした。２Ｍ ＨＣｌを加え、（酸性の）水相を分離し、次に有機相を更なる２Ｍ ＨＣｌで抽出した。合わせた水相を２Ｍ ＮａＯＨで塩基性にし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、そして真空中で乾燥させた。２１９mg（８０％）の所望の生成物を粘性油状物として得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7.10 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.89 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 158.4, 133.4, 127.4, 114, 60.8, 55.5, 52.9, 46.6, 41.9, 38.0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^+$C$_{15}$H$_{22}$NOの計算値: 232.1696, 実測値 232.1700.

【０３３６】

工程Ｃ： ４－［１－［（ジメチルアミノ）メチル］－３－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル］フェノール

５０mgの工程Ｂの生成物（０．２２mmol、１当量）をＤＣＭ（５mL/mmol）に溶解し、次に０．６５mLのＢＢｒ$_3$（ＤＣＭ中１Ｍ、０．６５mmol、３当量）を窒素雰囲気下、０℃で加え、次に０℃で３０分間、そして完全な変換が達成されるまで室温で撹拌した（約４５分）。ＤＣＭを加え、次にＮａＨＣＯ$_3$溶液に注ぎ、数分間撹拌し、次に濃ＮＨ$_4$Ｃｌで中性にした。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、そして真空中で乾燥させた。４７mg（定量）の所望の粗生成物を粘性油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 7.07 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 5.18 (br. s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.17/3.16 (s+s, 6H), 2.23 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$) δ ppm 155.0, 131.3, 127.3, 115.4, 59.6, 54.7, 53.4, 46.0, 44.1; LC-MS-ESI (m/z): [M+H]$^+$ C$_{14}$H$_{20}$NOの計算値: 218.2, 実測値 218.2.

【０３３７】

調製６ｊ： Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（４－トリイソプロピルシリルオキシフェニル）プロパ－２－イン－１－アミン

５００mgの４－ヨードフェノール（２．２７mmol、１当量）及び６２８mgのＫ$_2$ＣＯ$_3$（４．５５mmol、２当量）を、アセトニトリル（５mL/mmol）で混合し、次に５２６mgのクロロ（トリイソプロピル）シラン（２．７３mmol、１．２当量）を室温で加え、１時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドにより濾過し、次に２３６mgのＮ，Ｎ－ジメチルプロパ－２－イン－１－アミン（２．８４mmol、１．２５当量）、５０mgのＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（０．１１mmol、０．０５当量）、２２mgのＣｕＩ（０．１１mmol、０．０５当量）及び２．２７mLのＮ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１mL/mmol）を加え、次に５０℃で３時間撹拌した。反応混合物をCeliteに濃縮し、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、４４９mg（６０％）の所望の生成物を黄色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7.32 (dm, 2H), 6.84 (dm, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.24 (m, 3H), 1.06 (d, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d$_6$) 156, 133.5, 120.3, 116, 85.1/84.5, 44.3, 18.3, 12.4; HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^+$ C$_{20}$H$_{34}$NOSiの計算値: 332.2404, 実測値 332.2405.

【０３３８】

調製６ｋ： ２－フルオロ－４－｛３－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノール

工程Ａ： ４－ブロモ－２－フルオロフェニル アセタート

ジクロロメタン（６０mL）中の４－ブロモ－２－フルオロフェノール（２．２９mL、２０．９mmol、１当量）の溶液に、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（５．１２g、４１．９mmol、２当量）及び無水酢酸（４．９４mL、５２．４mmol、２．５当量）を加

え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。反応物を濃縮し、次にジクロロメタンと水との間で分配し、ブラインで洗浄し、分離し（相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（５．１ｇ、２１．９mmol、＞１００％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.6, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

【０３３９】

工程Ｂ：　１－メトキシ－４－［（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル］ベンゼン

０℃に冷却したテトラヒドロフラン（２５mL）中の水素化ナトリウム（６０％分散液；８５６mg、２１．４mmol、１．２当量）の撹拌した懸濁液に、テトラヒドロフラン（１０mL）中のプロパルギルアルコール（１．０４mL、１７．８mmol、１当量）、続いて１－（ブロモメチル）－４－メトキシベンゼン（３．０９mL、２１．４mmol、１．２当量）の溶液を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（２．４４ｇ、１３．９mmol、７８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.31 - 7.18 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

【０３４０】

工程Ｃ：　２－フルオロ－４－｛３－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェニル アセタート

オーブン乾燥した圧力管に、工程Ａの生成物（１．６８ｇ、７．２３mmol、１当量）、トリエチルアミン（１８mL）、工程Ｂの生成物（１．９１ｇ、１０．８mmol、１．５当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２７５mg、１．４５mmol、０．２当量）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（８３５mg、０．７２mmol、０．１当量）を加え、混合物に窒素を散布し（１０分）、その後密封し、９０℃で４時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次にジクロロメタンとブラインとの間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色の固体として与えた（２．１１ｇ、６．４３mmol、８９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (dd, J = 11.1, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 4H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

【０３４１】

工程Ｄ：　２－フルオロ－４－｛３－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノール

メタノール（１５mL）中の工程Ｃの生成物（２００mg、０．６１mmol、１当量）の溶液に、炭酸カリウム（２５３mg、１．８３mmol、３当量）を加え、混合物を周囲温度で３時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、ジクロロメタンと希塩酸水溶液との間で分配し、有機相を分離し（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（１２８mg、０．４５mmol、７３％）。

LC/MS ($C_{17}H_{15}FO_3$) 285 $[M-H]^-$; 保持時間 2.09 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

【０３４２】

調製７ｃ：　３，６－ジクロロ－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン
　３，６－ジクロロピリダジン（５ｇ、３３．６mmol、１当量）、硝酸銀（５．７ｇ、３３．６mmol、１当量）及びイソ酪酸（２．９６ｇ、３３．６mmol、１当量）を、水（１００mL）に懸濁した。混合物を５０℃に加熱し、硫酸（９．８８ｇ、１０１mmol、３当量）を加えた。混合物を６０℃に加熱し、１．６M過硫酸アンモニウム水溶液（６２．９mL、１０１mmol、３当量）を滴下し、そして反応物を７０℃で３０分間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、次に０℃に冷却し、濃水酸化アンモニウム溶液でｐＨ７にゆっくりと中和し、次にｐＨ８～９に調整した。形成された黄色の沈殿物を濾過し、水及び酢酸エチルで洗浄して、白色の固体を与えた。濾液を合わせ、層を分離し、水相を酢酸エチル（１００mL）で抽出した。合わせた有機物をブライン（１００mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、黄色の油状物を得た。ヘプタン中０～５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色の油状物として与えた（４．６１ｇ、２４．１mmol、７２％）。
LC/MS ($C_7H_8Cl_2N_2$) 191 $[M+H]^+$; 保持時間 1.11 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.16 (h, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
【０３４３】
調製７ｅ：　３，６－ジクロロ－４－メチル－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン
　水（１０mL）中の３，６－ジクロロ－４－メチル－ピリダジン（０．５ｇ、３．０７mmol、１当量）、イソ酪酸（０．２８mL、３．０７mmol、１当量）及び硝酸銀（０．５２ｇ、３．０７mmol、１当量）の懸濁液を、５０℃に加熱した。硫酸（０．４９mL、９．２mmol、３当量）を加え、混合物を６０℃に加熱した。１．６M過硫酸アンモニウム水溶液（５．７５mL、９．２mmol、３当量）を滴下し、混合物を３０分間撹拌し、次に周囲温度に放冷した。水酸化アンモニウムでの中和、セライトでの濾過、酢酸エチルでの溶離が、二相性混合物を与えた。層を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（４７６mg、２．３２mmol、７６％）。
LC/MS ($C_8H_{10}Cl_2N_2$) 205 $[M+H]^+$; 保持時間 1.15 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.57 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 6H).
【０３４４】
調製７ｆ：　３，６－ジクロロ－４－エチル－５－メチルピリダジン
　水（１００mL）中の３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（５ｇ、３０．７mmol、１当量）及びプロピオン酸（２．７５mL、３６．８mmol、１．２当量）の撹拌した懸濁液に、硝酸銀（５．２１ｇ、３０．７mmol、１当量）を加え、混合物を５０℃に加熱した。硫酸（４．９１mL、９２mmol、３当量）を滴下し、反応物を６０℃に加熱した。次に、１．６M過硫酸アンモニウム水溶液（５７．５mL、９２mmol、３当量）を２０分間滴下した。反応物を７０℃に３０分間加熱し、次に放置して周囲温度に冷やした。混合物を、濃水酸化アンモニウムを用いてｐＨ８に塩基性化し、生成物を酢酸エチル（１００mL×２）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（４．１１ｇ、２１．５mmol、７０％）。
LC/MS ($C_7H_8Cl_2N_2$) 191 $[M+H]^+$; 保持時間 2.17 (LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【０３４５】

調製７ｇ：　４－［（ベンジルオキシ）メチル］－３，６－ジクロロ－５－メチルピリダジン

水（１００mL）中の３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（５．１ｇ、３０．７mmol、１当量）及びベンジルオキシ酢酸（５．６１ｇ、３３．７mmol、１．１当量）の懸濁液に、硝酸銀（５．２１ｇ、３０．７mmol、１当量）を加え、混合物を５０℃に加熱した。硫酸（４．９１mL、９２mmol、３当量）を加え、混合物を６０℃に加熱した。１．６M過硫酸アンモニウム水溶液（５７．５mL、９２mmol、３当量）を滴下し、反応物を７０℃で３０分間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、濃水酸化アンモニウム水溶液でｐＨ８に塩基性化した。混合物を酢酸エチル（２×１５０mL）で抽出し、合わせた有機物をブライン（２００mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（４．６７ｇ、１６．５mmol、５４％）。

LC/MS ($C_{13}H_{12}Cl_2N_2O$) 283 $[M+H]^+$; 保持時間 1.26 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.42 - 7.27 (m, 5H), 4.71 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

【０３４６】

調製７ｈ：　３，６－ジクロロ－４－シクロプロピル－５－メチルピリダジン

水（１００mL）中の３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（４．８８ｇ、２９．９mmol、１当量）及びシクロプロパンカルボン酸（２．６３mL、３２．９mmol、１．１当量）の懸濁液に、硝酸銀（５．０９ｇ、２９．９mmol、１当量）を加え、混合物を５０℃に加熱した。これに硫酸（４．７９mL、８９．８mmol、３当量）を加え、混合物を６０℃に加熱した。１．６M過硫酸アンモニウム水溶液（５６．１mL、８９．８mmol、３当量）を２０分間かけて滴下し、次に混合物を７０℃に加熱し、そして３０分間撹拌した。混合物を周囲温度に放冷し、濃水酸化アンモニウムでｐＨ８に塩基性化した。生成物を酢酸エチル（２×２００mL）を用いて有機相に抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、120 g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（３．９９ｇ、１９．７mmol、６６％）。

LC/MS ($C_8H_8Cl_2N_2$) 203 $[M+H]^+$; 保持時間 1.09 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.49 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.26 - 1.11 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 2H).

【０３４７】

調製７ｌ：　３，６－ジクロロ－４－シクロプロピルピリダジン

水（８５mL）中の３，６－ジクロロピリダジン（２ｇ、１３．４mmol、１当量）及びシクロプロパンカルボン酸（１．０７mL、１３．４mmol、１当量）の懸濁液に、硝酸銀（２．２８ｇ、１３．４mmol、１当量）を加え、混合物を５０℃に加熱した。硫酸（２．１５mL、４０．３mmol、３当量）を加え、混合物を６０℃に加熱した。１．６M過硫酸アンモニウム水溶液（２５．２mL、４０．３mmol、３当量）を１５分間かけて滴下し、次に反応物を７０℃で３０分間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、濃水酸化アンモニウムでｐＨ１０に塩基性化した。生成物を酢酸エチル（２×１５０mL）に抽出し、抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（９８５mg、５．２１mmol、３９％）。

LC/MS ($C_7H_6Cl_2N_2$) 189 $[M+H]^+$; 保持時間 1.00 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H),

1.25 - 1.19 (m, 2H), 1.08 - 1.03 (m, 2H).
【０３４８】
調製７ｍ：　４－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－３，６－ジクロロ－５－メチルピリダジン
工程Ａ：　［（ペンタ－４－イン－１－イルオキシ）メチル］ベンゼン
　オーブン乾燥したフラスコに、４－ペンチン－１－オール（５．５３mL、５９．４mmol、１当量）及びテトラヒドロフラン（５０mL）を加え、溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（６０％；２．８５ｇ、１１９mmol、２当量）を少量ずつ加え、反応物を０℃で３０分間撹拌した。塩化ベンジル（７．４２mL、６２．４mmol、１．０５当量）を滴下し、反応物を周囲温度に温め、１６時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０mL）の添加によりクエンチした。水（２０mL）を加え、層を分離した。水層を酢酸エチル（２×５０mL）で抽出し、合わせた有機物をブライン（５０mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（８．９３ｇ、５１．３mmol、８６％）。
LC/MS ($C_{12}H_{14}O$) 175 $[M+H]^+$; 保持時間 1.25 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.21 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.32 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.84 (tt, J = 7.1, 6.2 Hz, 2H).
【０３４９】
工程Ｂ：　［（ヘキサ－４－イン－１－イルオキシ）メチル］ベンゼン
　オーブン乾燥したフラスコに、窒素下でテトラヒドロフラン（３０mL）中の工程Ａの生成物（３．９ｇ、２２．４mmol、１当量）の溶液を加えた。反応物を－７８℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．２Ｍ；１２．２mL、２６．９mmol、１．２当量）を３０分間かけて加え、そして混合物を－７８℃で１時間撹拌した。ヨードメタン（２．０９mL、３３．６mmol、１．５当量）を滴下し、得られた混合物を０℃に２時間かけて放温した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（２０mL）の添加によりクエンチし、次に水（２０mL）で希釈し、そして酢酸エチル（３×２０mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を２Ｍチオ硫酸ナトリウム水溶液（５０mL）及びブライン（５０mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を麦わら色の液体として与えた（３．６１ｇ、１９．２mmol、８６％）。
LC/MS ($C_{13}H_{16}O$) 非イオン化; 保持時間 1.15 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.43 - 7.19 (m, 5H), 4.46 (s, 2H), 3.48 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.72 (t, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 2H).
【０３５０】
工程Ｃ：　４－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－３，６－ジクロロ－５－メチルピリダジン
　トルエン（１５mL）中のジクロロ－１，２，４，５－テトラジン（２．５ｇ、１６．６mmol、１当量）及び工程Ｂの生成物（３．７４ｇ、１９．９mmol、１．２当量）の溶液を、密閉管中で１６０℃で２０時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色の油状物として与えた（３．０６ｇ、９．８３mmol、６２％）。
LC/MS ($C_{15}H_{16}Cl_2N_2O$) 311 $[M+H]^+$; 保持時間 1.35 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 - 7.14 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H).
【０３５１】

調製８ｃａ及び８ｃｂ：　６－クロロ－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－アミン及び６－クロロ－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－アミン

調製７ｃの生成物（３．６１ｇ、１８．９mmol、１当量）を、水酸化アンモニウム（２０mL）に懸濁し、マイクロ波照射下、１５０℃で４時間加熱した。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させて、６－クロロ－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－アミン（２．０６ｇ、１２mmol、６４％）をオフホワイトの固体として与えた［他の位置異性体と～９：１ 混合］（調製８ｃａ）。

LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3$) 172 $[M+H]^+$; 保持時間 0.81 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.76 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.06 - 2.82 (m, 1H), 1.18 (d, 6H).

【０３５２】

濾液を真空中で濃縮し、粗固体の残留物をジクロロメタンで抽出し、濾過し、蒸発させて、６－クロロ－４－イソプロピルピリダジン－３－アミン（４４７mg、２．６mmol、１４％）を黄色の油状物として与えた［他の位置異性体と～７：３ 混合］（調製８ｃｂ）。

LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3$) 172 $[M+H]^+$; 保持時間 0.79 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.23 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 2.95 -2.80(m,1H), 1.15(d,6H).

【０３５３】

調製８ｄ：　６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－アミン及び６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－アミン

水酸化アンモニウム（４０mL）中の３，６－ジクロロ－４－メチル－ピリダジン（２ｇ、１２．３mmol、１当量）の懸濁液を、圧力反応器中で１５０℃で６時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。得られた沈殿物を濾過し、水（１０mL）で洗浄し、乾燥させて、所望の生成物を微細な褐色の針として与えた（１．３１ｇ、０．０１mol、７４％）［位置異性体の約６：４ 比率］。異性体の混合物を、更に精製することなく次の工程で使用した。

LC/MS ($C_5H_6ClN_3$) 非イオン化; 保持時間 0.28 (LCMS-V-B1)

【０３５４】

調製８ｅ：　６－クロロ－４－メチル－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－アミン及び６－クロロ－５－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－アミン

調製７ｅの生成物（４８０mg、２．３４mmol、１当量）を、「ボンベ」装置に導入した。水酸化アンモニウム（１５mL）を加え、容器を密閉し、そして混合物を１６０℃で６時間撹拌した。周囲温度に放冷した後、容器を開け、反応混合物を真空中で濃縮し、そして異性体の混合物を精製することなく次の工程で使用した。

LC/MS ($C_8H_{12}ClN_3$) 186 $[M+H]^+$; 保持時間 0.88 (LCMS-V-B1)

【０３５５】

調製８ｆ：　６－クロロ－５－エチル－４－メチルピリダジン－３－アミン及び６－クロロ－４－エチル－５－メチルピリダジン－３－アミン

水酸化アンモニウム（１５mL）中の調製７ｆの生成物（４ｇ、２１mmol、１当量）の懸濁液を、密閉したフラスコ中で１６０℃で２４時間撹拌した。混合物を周囲温度に放冷し、褐色の固体が沈殿した。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を褐色の固体として与えた（１．４ｇ、８．１６mmol、３９％）［位置異性体の２：１ 混合物］。異性体の混合物を精製することなく次の工程で使用した。

LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3$) 172 $[M+H]^+$; 保持時間 1.53 (LCMS-V-C)

【０３５６】

調製８ｇ：　５－［（ベンジルオキシ）メチル］－６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－アミン及び４－［（ベンジルオキシ）メチル］－６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－アミン

調製７ｇの生成物（６００mg、２．１２mmol、１当量）を、水酸化アンモニウム（７

mL）に油状物として懸濁し、密閉管中で１６０℃で５時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、褐色の固体が沈殿した。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物（４５５mg、１．７３mmol、８１％）を２つの位置異性体の混合物として与え、それを次の工程でそのまま使用した。

LC/MS ($C_{13}H_{14}ClN_3O$) 264 $[M+H]^+$; 保持時間 1.02 (LCMS-V-B1)

【０３５７】

調製８ｈａ及び８ｈｂ： ６－クロロ－５－シクロプロピル－４－メチルピリダジン－３－アミン及び６－クロロ－４－シクロプロピル－５－メチルピリダジン－３－アミン

調製７ｈの生成物（３．９９ｇ、１９．７mmol、１当量）を、水酸化アンモニウム（１０mL）に懸濁し、密閉管中で２０時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、沈殿した固体を濾過により収集し、乾燥させて、６－クロロ－５－シクロプロピル－４－メチルピリダジン－３－アミン（２．４４ｇ、１３．３mmol、６８％）［調製８ｈａ］を与え、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

LC/MS ($C_8H_{10}ClN_3$) 184 $[M+H]^+$; 保持時間 0.80 (LCMS-V-B1)

【０３５８】

濾液を減圧下で濃縮し、次にトルエン（×３）から蒸発させて残留水を除去して、６－クロロ－４－シクロプロピル－５－メチルピリダジン－３－アミンを含有する粗物質（２．００ｇ、１０．８９mmol、５５％）を与え、それを更に精製することなく続く工程でそのまま使用した［調製８ｈｂ］。

LC/MS ($C_8H_{10}ClN_3$) 184 $[M+H]^+$; 保持時間 0.79 (LCMS-V-B1)

【０３５９】

調製８ｉａ及び８ｉｂ： （６－アミノ－３－クロロ－５－メチルピリダジン－４－イル）メタノール及び（３－アミノ－６－クロロ－５－メチルピリダジン－４－イル）メタノール

ジクロロメタン（１００mL）中の調製８ｇの生成物（３．１ｇ、１１．８mmol、１当量）の冷却した溶液に、三塩化ホウ素溶液（５８．８mL、１M、０．０６mol、５当量）を滴下し、混合物を周囲温度で２時間撹拌した。反応物を０～５℃に冷却し、メタノール（３０mL）の添加によりクエンチした。さらに、メタノール（３０mL）を加え、混合物を還流で３０分間加熱した。溶媒を真空中で除去し、ジクロロメタン中０～１７．５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の位置異性体の生成物を与えた：

（３－アミノ－６－クロロ－５－メチルピリダジン－４－イル）メタノールをベージュ色の固体として（０．８７ｇ、５．０mmol、４２％）［調製８ｉｂ］。

LC/MS ($C_6H_8ClN_3O$) 174 $[M+H]^+$; 保持時間 0.26 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

（６－アミノ－３－クロロ－５－メチルピリダジン－４－イル）メタノールをベージュ色の固体として（１．３８ｇ、７．９mmol、６７％）［調製８ｉａ］。

LC/MS ($C_6H_8ClN_3O$) 174 $[M+H]^+$; 保持時間 0.18 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

【０３６０】

調製８ｊａ： ６－クロロ－５－（メトキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－アミン

工程Ａ： ５－（ブロモメチル）－６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－アミン

ジクロロメタン（５０mL）中の調製８ｉａの生成物（９６０mg、５．５３mmol、１当量）の懸濁液に、三臭化リン（０．６２mL、６．３４mmol、１．２当量）を加え、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応物をメタノール（２０mL）の添加によりクエンチし、真空中で濃縮して、固体を与えた（３．２ｇ）。物質を更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

LC/MS ($C_6H_7BrClN_3$) 238 $[M+H]^+$; 保持時間 0.81 (LCMS-V-B1)

【０３６１】

工程Ｂ：　６－クロロ－５－（メトキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－アミン
　メタノール（１０mL）中の工程Ａの粗生成物（７８０mg）の溶液を、マイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の油状物として与えた（３２３mg、０．９０mmol、両方の工程で６６％）。
LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3O$) 188 $[M+H]^+$; 保持時間 0.61 (LCMS-V-B1)
【０３６２】
調製８ｊｂ：　６－クロロ－４－（メトキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－アミン
工程Ａ：　４－（ブロモメチル）－６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－アミン
　ジクロロメタン（５０mL）中の調製８ｉｂの生成物（５００mg、２．８８mmol、１当量）の懸濁液に、三臭化リン（０．３２mL、３．４６mmol、１．２当量）を加え、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応物をメタノール（２０mL）の添加によりクエンチし、次に揮発性有機物を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色の固体として与えた（６９５mg、２．９４mmol、１００％）。
LC/MS ($C_6H_7BrClN_3$) 238 $[M+H]^+$; 保持時間 0.82 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (br s 水のピークを含有する), 4.76 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).
【０３６３】
工程Ｂ：　６－クロロ－４－（メトキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－アミン
　メタノール（１０mL）中の工程Ａの生成物（４３０mg、１．８２mmol、１当量）の溶液を、マイクロ波照射下、１２０℃で３０分間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を紫色の結晶質固体として与えた（９１mg、０．４９mmol、２７％）。
LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3O$) 188 $[M+H]^+$; 保持時間 0.70 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
【０３６４】
調製８ｋａ：　６－クロロ－５－（エトキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－アミン
　エタノール（１５mL）中の調製８ｊａ、工程Ａの生成物（５００mg、２．１１mmol、１当量）の溶液を、マイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、スクラッチすることにより結晶化した所望の生成物を濃い油状物として与えた（１３６mg、０．６７mmol、３２％）。
LC/MS ($C_8H_{12}ClN_3O$) 202 $[M+H]^+$; 保持時間 0.63 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.56 (s, 2H), 3.55 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
【０３６５】
調製８ｍａ及び８ｍｂ：　５－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－アミン及び４－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－アミン
　調製７ｍの生成物（３．０６ｇ、９．８３mmol、１当量）及び水酸化アンモニウム（１５mL）を、密閉したフラスコ中で１６０℃で４８時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、ジクロロメタン（２×１００mL）で抽出した。有機物をブライン（５０mL）で洗浄し、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカー

トリッジ）による精製が、所望の位置異性体の生成物を与えた：
５－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－アミンをベージュ色の固体として（１．３ｇ、４．４６mmol、４５％）［調製８ｍａ］。
LC/MS ($C_{15}H_{18}ClN_3O$) 292 $[M+H]^+$; 保持時間 1.12 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 - 7.20 (m, 5H), 6.33 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.84 - 1.65 (m, 2H).
４－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－アミンをベージュ色の固体として（５００mg、１．７１mmol、１７％）［調製８ｍｂ］。
LC/MS ($C_{15}H_{18}ClN_3O$) 292 $[M+H]^+$; 保持時間 1.15 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 - 7.15 (m, 5H), 6.34 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.83 - 1.61 (m, 2H).
【０３６６】
調製９ａ： Ｎ－（６－クロロ－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン
１，４－ジオキサン（２０mL）中の３－アミノ－６－クロロ－４，５－ジメチルピリダジン（４５０mg、２．８６mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（６７２mg、３．１４mmol、１．１当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；４５７mg、１１．４２mmol、４当量）を少量ずつ加え、混合物を１６時間還流した。反応混合物を周囲温度に放冷し、次に酢酸でクエンチした。混合物を酢酸エチル（２００mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１００mL）、及びブライン（１００mL）で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～３％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（６７３mg、２．３２mmol、８１％）。
LC/MS ($C_{13}H_{11}ClN_4S$) 291 $[M+H]^+$; 保持時間 1.22 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.80 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (td, J = 1.28, 7.69 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
【０３６７】
調製９ｂ： Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン
１，４－ジオキサン（１２０mL）中の３－アミノ－６－クロロピリダジン（２ｇ、１５．４mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（３．６４ｇ、１７．０mmol、１．１当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；２．４７ｇ、６１．８mmol、４当量）を少量ずつ加え、混合物を３０分間還流した。反応混合物を周囲温度に放冷し、次に氷水浴中で冷却し、メタノールでクエンチした。ロータリーエバポレーターによるメタノールの除去が、沈殿物に固体を生じさせた。混合物を氷水中で冷却し、固体を濾過により収集し、氷冷の１，４－ジオキサン（１００mL）で、次にジエチルエーテル（１００mL）で洗浄した。最後に、固体を水に懸濁し、ｐＨを７に調整し、固体を濾過により収集し、真空中で乾燥させて、所望の生成物を与えた（１．９４ｇ、７．３８mmol、４８％）。
LC/MS ($C_{11}H_7ClN_4S$) 263 $[M+H]^+$; 保持時間 1.1 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H).
【０３６８】
調製９ｃａ： Ｎ－［６－クロロ－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン
１，４－ジオキサン（７０mL）中の調製８ｃａの生成物（２．０６ｇ、１２mmol、１

当量）の懸濁液に、２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（２．８３ｇ、１３．２mmol、１．１当量）、続いて水素化ナトリウム（６０％分散液；０．９６ｇ、２４．０１mmol、２当量）を少量ずつ加え、混合物を９０℃で３０分間加熱した。周囲温度に冷やした後、反応物を氷水中で冷却し、酢酸の添加によりクエンチし、そして真空中で濃縮した。得られた固体を水でトリチュレートし、濾過し、そして真空下で乾燥させた。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、固体を与え、それを酢酸エチルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（１．５４ｇ、５．０５mmol、４２％）。

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; 保持時間 1.31 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.87 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J= 8.2, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【０３６９】

調製９ｃｂ： Ｎ－［６－クロロ－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（１０mL）中の調製８ｃｂの生成物（４７mg、２．６mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（６６９mg、３．１３mmol、１．２当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；２０８mg、５．２１mmol、２当量）を少量ずつ加え、混合物を１時間還流した。混合物を周囲温度に放冷し、次に０℃に冷却し、そして酢酸の添加によりクエンチした。蒸発後、残留物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を鮮黄色の固体として与えた（３６７mg、１．２mmol、４６％）。

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; 保持時間 1.35 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (br s + t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.49 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【０３７０】

調製９ｄａ及び９ｄｂ： Ｎ－（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン及びＮ－（６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（５０mL）中の調製８ｄの生成物（１．３１ｇ、９．１mmol、１当量）と２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（２．１４ｇ、１０．０１mmol、１．１当量）との懸濁液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；０．７３ｇ、１８．２mmol、２当量）を少量ずつ加え、混合物を１時間還流した。反応混合物を周囲温度に放冷し、酢酸でクエンチし、次に重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。混合物を酢酸エチル（１００mL×３）で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～８０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を与えた：

Ｎ－（６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを黄色の固体として（１４０mg、０．５１mmol、５．６％）［調製９ｄｂ］。

LC/MS ($C_{12}H_9ClN_4S$) 277 $[M+H]^+$; 保持時間 1.18 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

Ｎ－（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを黄色の固体として（６９mg、０．２５mmol、２．７％）［調製９ｄａ］。

LC/MS ($C_{12}H_9ClN_4S$) 277 $[M+H]^+$; 保持時間 1.15 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.92 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

【０３７１】

調製９ｅａ及び９ｅｂ：　Ｎ－［６－クロロ－４－メチル－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン及びＮ－［６－クロロ－５－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（１０mL）中の調製８ｅの生成物（４３４mg、２．３４mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（５５１mg、２．５７mmol、１．１当量）の懸濁液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；１８７mg、４．６８mmol、２当量）を少量ずつ加え、混合物を１時間還流した。反応混合物を周囲温度に放冷し、次に酢酸でクエンチした。次に、混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の位置異性体の生成物を与えた：

Ｎ－［６－クロロ－５－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを黄色の固体として（１１４mg、０．３６mmol、１５％）［調製９ｅｂ］。

LC/MS ($C_{15}H_{15}ClN_4S$) 319 $[M+H]^+$; 保持時間 1.39 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

Ｎ－［６－クロロ－４－メチル－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを橙色の固体として（３００mg、０．９４mmol、４０％）［調製９ｅａ］。

LC/MS ($C_{15}H_{15}ClN_4S$) 319 $[M+H]^+$; 保持時間 1.36 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (br s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.56 (h, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

【０３７２】

調製９ｆａ及び９ｆｂ：　Ｎ－（６－クロロ－５－エチル－４－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン及びＮ－（６－クロロ－４－エチル－５－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（５０mL）中の調製８ｆの生成物（１．４ｇ、８．１６mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（２．１ｇ、９．７９mmol、１．２当量）の懸濁液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；１．３１ｇ、３２．６mmol、４当量）を少量ずつ加えた。混合物を還流で１．５時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。反応物を酢酸でクエンチし、重炭酸ナトリウムで中和した。混合物を酢酸エチルで抽出し（×２）、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の位置異性体の生成物を与えた：

Ｎ－（６－クロロ－４－エチル－５－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを黄色の固体として（３３０mg、１．０８mmol、１３％）［調製９ｆｂ］。

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; 保持時間 1.31 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (br s, 1H), 7.38 (br s + t, 2H), 7.21 (t,

1H), 2.91 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
Ｎ－（６－クロロ－５－エチル－４－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを黄色の固体として（７５０mg、２．４６mmol、３０％）［調製９ｆａ］。
LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; 保持時間 1.30 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
【０３７３】
調製９ｇａ及び９ｇｂ：　Ｎ－｛５－［（ベンジルオキシ）メチル］－６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－イル｝－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン及びＮ－｛４－［（ベンジルオキシ）メチル］－６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル｝－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン
１，４－ジオキサン（３０mL）中の調製８ｇの生成物（１．１６ｇ、４．４mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（１．２２ｇ、５．７２mmol、１．３当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；３５２mg、８．８mmol、２当量）を少量ずつ加え、反応物を還流で２時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、酢酸でクエンチし、そして重炭酸ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル（２００mL×２）を用いて抽出し、ブライン（１００mL）で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の位置異性体の生成物を与えた：
Ｎ－｛４－［（ベンジルオキシ）メチル］－６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル｝－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを黄色の固体として（２５０mg、０．６３mmol、１４％）［調製９ｇｂ］。
LC/MS ($C_{20}H_{17}ClN_4OS$) 398 $[M+H]^+$; 保持時間 1.43 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.27 (m, 7H), 7.23 (t, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).
Ｎ－｛５－［（ベンジルオキシ）メチル］－６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－イル｝－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを黄色の固体として（２５３mg、０．６４mmol、１４％）［調製９ｇａ］。
LC/MS ($C_{20}H_{17}ClN_4OS$) 398 $[M+H]^+$; 保持時間 1.39 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 7H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).
【０３７４】
調製９ｈａ：　Ｎ－（６－クロロ－５－シクロプロピル－４－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン
１，４－ジオキサン（５０mL）中の調製８ｈａの生成物（２．４４ｇ、１３．３mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（３．７ｇ、１７．３mmol、１．３当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；１．０６ｇ、２６．６mmol、２当量）を少量ずつ加え、混合物を還流で１時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸でクエンチし、そして重炭酸ナトリウムの添加により中和した。得られた沈殿物を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を与えた（０．９８ｇ、３．０９mmol、２３％）。
LC/MS ($C_{15}H_{13}ClN_4S$) 317 $[M+H]^+$; 保持時間 1.30 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.88 (br s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.23 - 1.08 (m, 2H), 0.69 (td, J = 6.2, 4.4 Hz, 2H).
【０３７５】
調製９ｈｂ：　Ｎ－（６－クロロ－４－シクロプロピル－５－メチルピリダジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（５０mL）中の２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（２．８ｇ、１３．１mmol、１．２当量）及び調製８ｈｂの生成物（２ｇ、１０．９mmol、１当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；０．５２ｇ、２１．８mmol、２当量）を少量ずつ加え、反応物を還流で１時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、濾過し、そして固体の残留物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２１９mg、０．６９mmol、６％）。

LC/MS ($C_{15}H_{13}ClN_4S$) 317 $[M+H]^+$; 保持時間 1.28 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.74 (br s, 1H), 8.05 - 7.85 (m, 1H), 7.78 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 2.47 (d, J = 0.9 Hz, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.72 - 0.60 (m, 2H).

【０３７６】

調製９ｊａ： Ｎ－［６－クロロ－５－（メトキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（１０mL）中の調製８ｊａの生成物（３２３mg、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（４４２mg、２．０７mmol、１．２当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；１３８mg、３．４４mmol、２当量）を少量ずつ加え、混合物を還流で１．５時間加熱した。混合物を周囲温度に冷やし、酢酸で中和し、そして真空中で濃縮した。粗物質をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を鮮黄色の固体として与えた（８５mg、０．２６mmol、１５％）。

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4OS$) 321 $[M+H]^+$; 保持時間 1.19 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 - 6.98 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

【０３７７】

調製９ｊｂ： Ｎ－［６－クロロ－４－（メトキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（７mL）中の調製８ｊｂの生成物（１４０mg、０．８１mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（２２４mg、１．０５mmol、１．３当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；５８．１mg、２．４２mmol、３当量）を少量ずつ加え、混合物を還流で３０分間加熱した。反応物を０℃に冷却し、水でゆっくりとクエンチし、酢酸エチルで希釈し、そして重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄した。合わせた有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１６９mg、０．５３mmol、５８％）。

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4OS$) 321 $[M+H]^+$; 保持時間 1.23 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

【０３７８】

調製９ｋａ： Ｎ－［６－クロロ－５－（エトキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（１０mL）中の調製８ｋａの生成物（１３６mg、０．６７mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（１７３mg、０．８１mmol、１．２当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；５３．９mg、１．３５mmol、

２当量）を少量ずつ加え、混合物を還流で１時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、水でクエンチした。混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１１３mg、０．３４mmol、５０％）。
LC/MS ($C_{15}H_{15}ClN_4OS$) 335 $[M+H]^+$; 保持時間 1.28 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.56 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【０３７９】

調製９ｍａ： Ｎ－｛５－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－イル｝－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（５０mL）中の調製８ｍａの生成物（１．３ｇ、４．４６mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（１．１４ｇ、５．３５mmol、１．２当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％分散液；３５６mg、８．９１mmol、２当量）を少量ずつ加え、混合物を還流で１時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に水の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル（１００mL）と重炭酸ナトリウム（５０mL）との間で分配した。有機相をブライン（５０mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（１．５９ｇ、３．７４mmol、８４％）。
LC/MS ($C_{22}H_{21}ClN_4OS$) 425 $[M+H]^+$; 保持時間 1.25 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (s, 1H), 7.67 - 7.11 (m, 8H), 4.50 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 2H).

【０３８０】

調製１０ａ： １－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－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）ピラゾール

工程Ａ： １－（１－アダマンチルメチル）－４－ヨード－ピラゾール

ＴＨＦ（１０７８mL）中の３５．９ｇの１－アダマンチルメタノール（２１６mmol）、７３．４８ｇのトリフェニルホスフィン（２８０mmol、１．３当量）、５４．２５ｇの４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（２８０mmol、１．３当量）及び６４．４ｇのtert－ブチル Ｎ－（tert－ブトキシカルボニルイミノメチレン）カルバマート（２６６mmol、１．３当量）の混合物を、室温で４８時間撹拌した。追加の１０．９４ｇの４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（５６mmol、０．２６当量）、１２．８１ｇのtert－ブチル Ｎ－（tert－ブトキシカルボニルイミノメチレン）カルバマート（５３mmol、０．２６当量）及び１４．６９ｇのトリフェニルホスフィン（５６mmol、０．２６当量）の添加後、反応物を室温で２４時間撹拌し、次に濃縮し、溶離液としてＤＣＭを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製し、冷ＭｅＯＨでトリチュレートし、濾別して、５３．６ｇ（７３％）の所望の生成物を与えた。

【０３８１】

工程Ｂ： １－（１－アダマンチルメチル）－４－ヨード－５－メチル－ピラゾール

ＴＨＦ（１８０mL）中の９．８mLのジイソプロピルアミン（６９．５mmol、１．１当量）に、３３．４mLの２．５Ｍブチルリチウム溶液（８４mmol、１．３当量）を－７８℃で滴下し、混合物を－７８℃で０．５時間撹拌し、ＴＨＦ（９０mL）中の２２．０ｇの工程Ａの生成物（６４．２８mmol、１当量）で処理し、－７８℃で１時間撹拌し、４．６７mLのヨウ化メチル（７３．３mmol、１．１４当量）で処理し、そして－７８℃で１８時間撹拌した。濃NH_4Clでクエンチした後、反応物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、ＭｅＯＨでトリチュレートし、濾別

して、２１ｇ（９２％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (bs, 3H), 1.74/1.52 (m, 12H).
【０３８２】
工程Ｃ： １－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－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）ピラゾール
ＴＨＦ（３００mL）中の２１ｇの工程Ｂの生成物（５８．９５mmol、１当量）に、２８．３mLの２．５Ｍブチルリチウム溶液（７０．８mmol、１．２当量）を－７８℃で加え、混合物を－７８℃で０．５時間撹拌し、１６．４ｇの２－イソプロポキシ－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８８．１mmol、１．５当量）で処理し（４０分間かけて数回に分けて添加）、そして－７８℃で２４時間保持した。室温で濃NH_4Clによりクエンチした後、反応物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、ＭｅＯＨでトリチュレートし、濾別して、１９．７ｇ（９４％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.64/1.54 (m, 6H), 1.50 (m, 6H), 1.24 (s, 12H); ^{13}C NMR (500 MHz, , DMSO-d_6) δppm 146.9, 144.1, 104.6, 59.7, 40.6, 36.8, 35.4, 28.1, 25.1, 12.1; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{21}H_{34}BN_2O_2$の計算値: 357.2713, 実測値 357.2704.
【０３８３】
調製１０ｂ： １－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール
工程Ａ： メチル １－（３－メトキシプロピル）シクロオクタンカルボキシラート
テトラヒドロフラン（９０mL）中の４．７４ｇ（１．１４当量）のジイソプロピルアミンに、１８．８mL（１．１４当量）の２．５Ｍブチルリチウム溶液を－７８℃で加え、－７８℃で０．５時間後、テトラヒドロフラン（４０mL）中の７．０ｇ（４１．１mmol）のメチル シクロオクタンカルボキシラートを１時間かけて加えた。－７８℃で１時間後、７．２ｇ（１．１４当量）の１－ブロモ－３－メトキシ－プロパンを加え、混合物を１８時間撹拌した。飽和NH_4Cl溶液の添加により反応をクエンチした後、混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮して、８．０ｇ（８０％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.66 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.64-1.38 (m, 16H).
【０３８４】
工程Ｂ： ［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メタノール
ジエチルエーテル（９３mL）中の９．０ｇ（３７．１３mmol）の工程Ａの生成物に、１．７６ｇ（１．２５当量）の水素化アルミニウムリチウムを０℃で少量ずつ加えた。室温で２時間撹拌した後、反応物を氷水の添加によりクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ及び１０％ ＮａＯＨ溶液を加えた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥させ、濃縮して、７．４ｇ（９３％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.37 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 1.61-1.23 (m, 18H).
【０３８５】
工程Ｃ： ４－ヨード－１－［［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル］ピラゾール
テトラヒドロフラン（３３mL）中の１．３９ｇ（６．５mmol）の工程Ｂの生成物及び１．６４ｇ（１．３当量）の４－ヨード－１Ｈ－ピラゾールに、２．２２ｇ（１．３当量）のトリフェニルホスフィン及び１．９５ｇ（１．３当量）のジtertブチル アゾジカルボキシラートを加え、混合物を室温で６７時間撹拌した。混合物に、２７８mgの４－ヨード

－１Ｈ－ピラゾール、４４４mgのトリフェニルホスフィン、及び３９０mgのジtertブチル アゾジカルボキシラートを加え、室温で２４時間撹拌した。試薬の添加後、撹拌を室温で２４時間繰り返し（合計で１１５時間撹拌）、混合物を濃縮し、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）を介して精製して、１．２４ｇ（４９％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.68-1.18 (m, 18H).

【０３８６】

工程Ｄ： ４－ヨード－１－［［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール

テトラヒドロフラン（５mL）中の１．２ｇ（３．０７mmol）の工程Ｃの生成物に、３．７mL（１．２当量）の１Ｍ ＬＤＡ溶液を－７８℃で加えた。－７８℃で０．６時間後、０．５mL（１．１４当量）のヨウ化メチルを混合物に滴下し、それを２０時間かけて室温まで温めた。反応物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を乾燥し、濃縮し、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）を介して精製して、０．７９ｇ（６４％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.69-1.24 (m, 18H).

【０３８７】

工程Ｅ： １－［［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル］－５－メチル－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）ピラゾール

テトラヒドロフラン（１５mL）中の０．８１ｇ（２mmol）の工程Ｄの生成物の溶液に、０．９６mL（１．２当量）の２．５Ｍブチルリチウム溶液を－７８℃で少量ずつ加えた。０．５時間後、０．５mL（１．２当量）の２－イソプロポキシ－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを２０分間かけて加え、混合物を－７８℃で６時間、そして室温で６時間保持した。飽和NH_4Cl溶液で反応物をクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した後、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）を介して精製して、０．３３ｇ（３４％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.66-1.1 (m, 14H), 1.57 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.24 (m, 2H). ^{13}C NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 147.3, 144.5, 104.5, 73.2, 58.2, 54.4, 40.5, 33.2, 25.1, 23.6, 11.8. IR: 2922, 1556, 1246, 1144, 1055. HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{23}H_{42}N_2O_3B$の計算値: 405.3289, 実測値 404.3334.

【０３８８】

調製１０ｃ： １－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル｝－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

工程Ａ： メチル １－（３－メトキシプロピル）シクロヘキサンカルボキシラート

テトラヒドロフラン（１３０mL）中の６．８４ｇ（１．０９当量）のジイソプロピルアミンに、２７mL（１．０９当量）の２．５Ｍブチルリチウム溶液を－７８℃で加え、－７８℃で０．５時間後、テトラヒドロフラン（５０mL）中の８．８ｇのメチル シクロヘキサンカルボキシラートを１時間かけて加えた。－７８℃で１時間後、１０．７ｇ（１．１３当量）の１－ブロモ－３－メトキシ－プロパンを加え、混合物を１８時間撹拌した。飽和NH_4Cl溶液で反応物をクエンチした後、混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、そして有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮して、１２ｇ（９２％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.67 (s, 3H), 3.35 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.60-1.16 (m, 12H).

【０３８９】
工程Ｂ：　［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メタノール
　ジエチルエーテル（１４０mL）中の１２ｇ（５６．４１mmol）の工程Ａの生成物に、２．６８ｇ（１．２５当量）の水素化アルミニウムリチウムを０℃で少量ずつ加えた。室温で２時間撹拌した後、反応物を氷水の添加によりクエンチし、ＥｔＯＡｃ及び１０％ＮａＯＨ溶液を加えた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥させ、濃縮して、９．３７ｇ（８９％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.41 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.56-1.27 (m, 14H).
【０３９０】
工程Ｃ：　４－ヨード－１－［［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル］ピラゾール
　テトラヒドロフラン（３３mL）中の１．２１ｇ（６．５mmol）の工程Ｂの生成物及び２．５８ｇ（２．０５当量）の４－ヨード－１Ｈ－ピラゾールに、３．５ｇ（２．０５当量）のトリフェニルホスフィン及び３．０７ｇ（２．０５当量）のジtertブチル アゾジカルボキシラートを加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物に、１４０mgの４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール、２３０mgのトリフェニルホスフィン、及び２００mgのジtertブチル アゾジカルボキシラートを加え、室温で２４時間撹拌した。試薬を添加し、撹拌を室温で２４時間、２回繰り返した後（合計９６時間撹拌）、混合物を濃縮し、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）を介して精製して、１．４ｇ（５９．５％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.62-1.21 (m, 14H).
【０３９１】
工程Ｄ：　４－ヨード－１－［［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル］－５－メチル－ピラゾール
　テトラヒドロフラン（１５mL）中の３．７ｇ（１０．２１mmol）の工程Ｃの生成物に、－７８℃でテトラヒドロフラン中の１２．３mL（１．２当量）の１Ｍ ＬＤＡ溶液を加えた。－７８℃で０．６時間後、０．７３mL（１．１４当量）のヨウ化メチルを混合物に滴下し、それを２０時間かけて室温まで温めた。反応物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）を介して精製して、２．８５ｇ（７４％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.58-1.13 (m, 14H).
【０３９２】
工程Ｅ：　１－［［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル］－５－メチル－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）ピラゾール
　テトラヒドロフラン（７１mL）中の５．０ｇ（１３．３mmol）の工程Ｄの生成物の溶液に、６．３８mL（１．２当量）の２．５Ｍブチルリチウム溶液を－７８℃で滴下した。０．５時間後、４．１mL（１．５当量）の２－イソプロポキシ－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを４０分間かけて加え、混合物を－７８℃で６時間、そして室温で６時間保持した。飽和NH_4Cl溶液で反応物をクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した後、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）を介して精製して、２．３ｇ（４６％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.54-1.07 (m, 10H), 1.46 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.24 (s, 12H).^{13}C NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 147.3, 144.4, 104.6, 73.1, 5

8.2, 55.7, 37.9, 30.6, 25.1, 23.1, 12.0. IR: 2927, 1556, 1257, 1144, 1053. HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{21}H_{38}N_2O_3B$の計算値: 376.2897, 実測値 376.3019.

【０３９３】

調製１１ａ： エチル ５－ブロモ－２－［（４，５－ジメチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： （２Ｚ）－Ｎ－（６－クロロ－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イミン

Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．６mL、２０．６mmol、２当量）を、窒素雰囲気下、０℃でジクロロメタン（７５mL）中の調製９ａの生成物（３ｇ、１０．３mmol、１当量）の懸濁液に加えた。［２－（クロロメトキシ）エチル］トリメチルシラン（２mL、１１．３mmol、１．１当量）及び４－ジメチルアミノピリジン（６３．０mg、０．５２mmol、０．０５当量）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。ジクロロメタン（７５mL）を加え、混合物を水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で洗浄した。溶液を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮した。ジクロロメタンで溶離するisolute flash silica（２０ｇ）を用いたカラムクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を微褐色の固体として与え（３．９５ｇ、８．４４mmol、８２％）、それを更に特徴づけすることなく次の工程でそのまま使用した。

【０３９４】

工程Ｂ： エチル ２－［（４，５－ジメチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａの生成物（５００mg、１．１９mmol、１当量）及びエチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（２４５．４mg、１．４３mmol、１．２当量）を、窒素雰囲気下でアルファ，アルファ，アルファ－トリフルオロトルエン（１０mL）中の炭酸セシウム（１．１６ｇ、３．５６mmol、３当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（５４．４mg、０．０６mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（６８．７mg、０．１２mmol、０．１当量）の溶液に加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１７０℃で１時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色の泡状物として与えた（３０１mg、０．５４mmol、４６％）。

LC/MS ($C_{25}H_{32}N_6O_3SiS_2$) 557 $[M+H]^+$; 保持時間 1.49 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).

【０３９５】

工程Ｃ： エチル ５－ブロモ－２－［（４，５－ジメチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Ｎ－ブロモスクシンイミド（１２５mg、０．７mmol、１．３当量）を、ジクロロメタン（１５mL）中の工程Ｂの生成物（３０１mg、０．５４mmol、１当量）の撹拌した溶液に加えた。反応物を周囲温度で１．５時間撹拌し、次に溶媒を真空中で除去した。イソ

ヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（１９８mg、０．３１mmol、５８％）。
LC/MS ($C_{25}H_{31}BrN_6O_3SiS_2$) 637 $[M+H]^+$; 保持時間 1.57 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).

【０３９６】

調製１１ｂ： エチル ５－ブロモ－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（２０mL）中の３，６－ジクロロ－４－メチル－ピリダジン（６６２mg、４．０６mmol、１．０２当量）及びエチル ２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（７４２mg、３．９８mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次に水素化ナトリウム（鉱油中６０％；１８８mg、４．７mmol、１．１８当量）をゆっくりと加えた。混合物を氷浴中で１時間維持し、次に周囲温度で３時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、溶液をジクロロメタンで抽出した（×２）。合わせた有機抽出物を水で（×２）、続いてブラインで洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして溶媒を真空中で除去した。残留物を、ジクロロメタンとメタノールとの混合物でトリチュレートし、固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（３２４mg、１．０４mmol、２６％）。
LC/MS ($C_{12}H_{13}ClN_4O_2S$) 313 $[M+H]^+$; 保持時間 1.15 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.44 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０３９７】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａの生成物（４６７mg、１．４９mmol、１当量）及び２－アミノベンゾチアゾール（２６９mg、１．７９mmol、１．２当量）を、窒素雰囲気下でアルファ，アルファ，アルファ－トリフルオロトルエン（１０mL）中の炭酸セシウム（１．４６ｇ、４．４７mmol、３当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（６８．３mg、０．０７mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（８６．３mg、０．１５mmol、０．１当量）の混合物に加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１７０℃で１時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、濾過し、ジクロロメタンで溶離し、そして濾液を真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１３３mg、０．３１mmol、２１％）。
LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; 保持時間 1.30 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.31 (t, 3H).

【０３９８】

工程Ｃ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－

イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の工程Ｂの生成物（１３３mg、０．３１mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１mL、０．６２mmol、２当量）を加えた。５分後、４－ジメチルアミノピリジン（１．９mg、０．０２mmol、０．０５当量）を加え、続いて２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（０．０６mL、０．３４mmol、１．１当量）を加えた。混合物を周囲温度にゆっくりと放温し、一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、水（×２）及びブラインで連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（５６．３mg、０．１mmol、３２％）。

LC/MS ($C_{25}H_{32}N_6O_3SiS_2$) 557 $[M+H]^+$; 保持時間 1.64 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).

【０３９９】

工程Ｄ：　エチル ５－ブロモ－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Ｎ－ブロモスクシンイミド（２３．４mg、０．１３mmol、１．３当量）を、ジクロロメタン（５mL）中の工程Ｃの生成物（５６．３mg、０．１mmol、１当量）の撹拌した溶液に加えた。反応物を周囲温度で１．５時間撹拌し、次に溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（５４．７mg、０．０９mmol、８５％）

LC/MS ($C_{25}H_{31}BrN_6O_3SiS_2$) 635 $[M+H]^+$; 保持時間 1.73 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.85 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０４００】

調製１１ｃ：　エチル ５－ブロモ－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ：　エチル ２－［（３－メトキシプロピル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アンモニア（イソプロパノール中２Ｍ；６０mL、０．１２mol、３．４５当量）を、０℃でイソプロパノール（１５mL）中の３－メトキシプロピルイソチオシアナート（４．５g、３４．３mmol、１当量）の溶液に加え、混合物を０℃で１時間、次に周囲温度で１８時間撹拌した。懸濁液を真空中で濃縮して、微黄色のガム状物を与えた。エタノール（６０mL）及びエチルブロモピルバート（５mL、３５．９mmol、１．０５当量）を加え、混合物を窒素雰囲気下で１時間撹拌した。トリエチルアミン（１０mL、６８．６mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３００mL）と水との間で分配し、有機相を水（１５０mL）及びブライン（１００mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。９９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００gシリ

カ）による精製が、暗黄色の油状物を与え、それをヘプタン（３０mL）でトリチュレートし、濾過し、ヘプタン（２０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微褐色の粉末として与えた（５．７５g、２３．５mmol、６９％）。

LC/MS ($C_{10}H_{16}N_2O_3S$) 245 $[M+H]^+$; 保持時間 0.99 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４０１】

工程Ｂ： エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（３－メトキシプロピル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液；３５０mg、８．７５mmol、１．２２当量）を、窒素雰囲気下、０℃で１，４－ジオキサン（３０mL）中の工程Ａの生成物（１．７５g、７．１６mmol、１当量）及び３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（１．３g、７．９８mmol、１．１１当量）の溶液に加え、混合物を０℃で１時間撹拌し、次に６０℃で６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチル（３００mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０mL）との間で分配した。合わせた有機相を水（２×１５０mL）及びブライン（１００mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。３９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０gシリカ）による精製が、褐色の油状物として与え、それをジエチルエーテル（１０mL）でトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテル（１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微褐色の粉末として与えた（１．３g、３．５１mmol、４９％）。

LC/MS ($C_{15}H_{19}ClN_4O_3S$) 371 $[M+H]^+$; 保持時間 1.28 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, J= 1.1 Hz, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.45 (d, J= 0.9 Hz, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４０２】

工程Ｃ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ｂの生成物（１．３g、３．５１mmol、１当量）及び２－アミノベンゾチアゾール（６００mg、３．９９mmol、１．１４当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１６１mg、０．１８mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（２０３mg、０．３５mmol、０．１当量）の溶液に加え、混合物を撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．９mL、１０．５mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で２４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。９９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０gシリカ）による精製が、赤色のガム状物を与え、それをメタノール（１５mL）でトリチュレートし、濾過し、メタノール（１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１．３５g、２．７９mmol、８０％）。

LC/MS ($C_{22}H_{24}N_6O_3S_2$) 485 $[M+H]^+$; 保持時間 1.41 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.15 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４０３】

工程Ｄ： エチル ２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チア

ゾール－４－カルボキシラート
　ジクロロメタン（３０mL）中の工程Ｃの生成物（８６０mg、１．７７mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５９mL、３．５５mmol、２当量）を加えた。１０分間撹拌した後、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（０．３７mL、２．１３mmol、１．２当量）を加え、続いて４－（ジメチルアミノ）ピリジン（１０．８mg、０．０９mmol、０．０５当量）を加えた。反応物を周囲温度に温め、５時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、次に水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（０．８３ｇ、１．３５mmol、７６％）。
LC/MS ($C_{28}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 615 $[M+H]^+$; 保持時間 1.51 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).
【０４０４】
工程Ｅ：　エチル ５－ブロモ－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　Ｎ－ブロモスクシンイミド（６３．７mg、０．３６mmol、１．１当量）を、ジクロロメタン（１０mL）中の工程Ａの生成物（２００mg、０．３３mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を４時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（１９３mg、０．２８mmol、８５％）。
LC/MS ($C_{28}H_{37}BrN_6O_4SiS_2$) 695 $[M+H]^+$; 保持時間 1.60 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).
【０４０５】
調製１１ｄ：　エチル ５－ブロモ－２－［（５－シクロプロピル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ：　エチル ２－［（６－クロロ－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　０℃でテトラヒドロフラン（２５mL）中の調製７ｌの生成物（４９５mg、２．６２mmol、１当量）及びエチル ２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（４８８mg、２．６２mmol、１当量）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中６０％；１２４mg、３．０９mmol、１．１８当量）を窒素雰囲気下でゆっくりと加えた。混合物を０℃で１時間撹拌し、次に周囲温度に温め、１８時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（７５mL）を加え、混合物をジクロロメタン（２５０mL）で抽出した。有機物を水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標

シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の結晶質固体として与えた（３９８mg、１．１７mmol、４５％）。
LC/MS ($C_{14}H_{15}ClN_4O_2S$) 339 $[M+H]^+$; 保持時間 1.25 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.13 - 1.06 (m, 2H).
【０４０６】
工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
２－アミノベンゾチアゾール（０．２１ｇ、１．４１mmol、１．２当量）及び工程Ａの生成物（３９８mg、１．１７mmol、１当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２０mL）中のＸａｎｔｐｈｏｓ（６８mg、０．１２mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（５３．８mg、０．０６mmol、０．０５当量）の溶液に加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６１mL、３．５２mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で２４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～９０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２４９mg、０．５５mmol、４７％）。
LC/MS ($C_{21}H_{20}N_6O_2S_2$) 453 $[M+H]^+$; 保持時間 1.38 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.08 (m, 2H), 4.30 (q, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (t, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.95 (m, 2H).
【０４０７】
工程Ｃ： エチル ２－［（５－シクロプロピル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジクロロメタン（１０mL）中の工程Ｂの生成物（２２１mg、０．４９mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１６mL、０．９８mmol、２当量）を加え、混合物を１０分間撹拌した。２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（０．１mL、０．５９mmol、１．２当量）を加え、続いて４－（ジメチルアミノ）ピリジン（２．９８mg、０．０２mmol、０．０５当量）を加えて、混合物を周囲温度で７時間撹拌した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（１８５mg、０．３２mmol、６５％）。
LC/MS ($C_{27}H_{34}N_6O_3SiS_2$) 583 $[M+H]^+$; 保持時間 1.45 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 - 1.12 (m, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 2H), -0.13 (s, 9H).
【０４０８】
工程Ｄ： エチル ５－ブロモ－２－［（５－シクロプロピル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３

－チアゾール－４－カルボキシラート
Ｎ－ブロモスクシンイミド（６２．２mg、０．３５mmol、１．１当量）を、ジクロロメタン（１０mL）中の工程Ｃの生成物（１８５mg、０．３２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加えた。２．５時間後、溶媒を真空中で除去し、イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（１４９mg、０．２３mmol、７１％）。
LC/MS ($C_{27}H_{33}BrN_6O_3SiS_2$) 663 $[M+H]^+$; 保持時間 1.52 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75- 3.66 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 - 1.13 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 2H), -0.13 (s, 9H).
【０４０９】
調製１１ｅ： エチル ５－ヨード－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ａ： エチル ２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
氷水で冷却したエタノール（８０mL）中のＮ－メチルチオウレア（５g、５５．５mmol、１当量）の懸濁液に、エチルブロモピルバート（７．４５mL、５９．４mmol、１．０７当量）をゆっくりと加えた。１０分後、混合物を周囲温度に温め、１．５時間撹拌した。トリエチルアミン（１５．４mL、１１１mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配し、水相を酢酸エチルで抽出し（×２）、合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（５．２６g、２８．２mmol、５１％）。
LC/MS ($C_7H_{10}N_2O_2S$) 187 $[M+H]^+$; 保持時間 0.85 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０４１０】
工程Ｂ： エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
テトラヒドロフラン（１００mL）中の３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（４．６g、２８．２mmol、１当量）及び工程Ａの生成物（５．２６g、２８．２mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、水素化ナトリウム（鉱油中６０％；１．２４g、３１．１mmol、１．１当量）を少量ずつ加えた。混合物を周囲温度まで徐々に放温し、１８時間撹拌した。ジクロロメタン及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて沈殿物を形成する。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、次に真空下、４０℃で１２時間乾燥させて、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（４．２４g、１３．６mmol、４８％）。
LC/MS ($C_{12}H_{13}ClN_4O_2S$) 313 $[M+H]^+$; 保持時間 1.19 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.44 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０４１１】
工程Ｃ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（０．６２g、０．６８mmol、０．０５当量）、続いてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６．７４mL、４０．７m

mol、３当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２５０mL）中の工程Ｂの生成物（４．２４ｇ、１３．６mmol、１当量）、２－アミノベンゾチアゾール（２．４４ｇ、１６．３mmol、１．２当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（０．７８ｇ、１．３６mmol、０．１当量）を含有している密閉したフラスコに加え、容器を密閉し、１５０℃で２４時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（３．０５ｇ、７．１４mmol、５３％）。

LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; 保持時間 1.16 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (q, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (t, 3H).

【０４１２】

工程Ｄ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

０℃に冷却したジクロロメタン（１００mL）中の工程Ｃの生成物（３．０５ｇ、７．１５mmol、１当量）の懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．３７mL、１４．３mmol、２当量）を加えた。１０分後、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（１．５１mL、８．５８mmol、１．２当量）を加え、続いて４－（ジメチルアミノ）ピリジン（４３．７mg、０．３６mmol、０．０５当量）を加えて、混合物を周囲温度に温め、そして６時間撹拌した。反応混合物を水、続いてブラインで洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（１．３８ｇ、２．４７mmol、３５％）。

LC/MS ($C_{25}H_{32}N_6O_3SiS_2$) 557 $[M+H]^+$; 保持時間 1.65 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 - 0.879 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

【０４１３】

工程Ｅ：　エチル ５－ヨード－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Ｎ－ヨードスクシンイミド（０．０５mL、２．２５ｇ/mL、０．５４mmol、１．５当量）を、ジクロロメタン（６mL）中の工程Ｄの生成物（２００mg、０．３６mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。反応物を水及びブラインで連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（１８０mg、０．２６mmol、７３％）。

LC/MS ($C_{25}H_{31}IN_6O_3SiS_2$) 683 $[M+H]^+$; 保持時間 1.73 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 2.48 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 - 0.89 (m, 2H), -0.13 (s, 9H).

【０４１４】

調製１１ｆ： エチル ５－ブロモ－２－［（６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ａ： エチル ２－［（６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

調製４ｂの生成物（１ｇ、２．５４mmol、１当量）及びエチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（５００mg、２．９mmol、１．１４当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１１６．５mg、０．１３mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１４７．２mg、０．２５mmol、０．１当量）の溶液に加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．５mL、７．６３mmol、３当量）を加え、混合物を１００℃で１８時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。ヘプタン中５０％酢酸エチルで溶離するカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、暗黄色の固体を与えた。ヘプタン（２０mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、ヘプタン（２×１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（９９５mg、１．８８mmol、７４％）［異性体の混合物］。

LC/MS ($C_{23}H_{28}N_6O_3SiS_2$) 529 $[M+H]^+$; 保持時間 1.54 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.83 (s, 1H), 7.90 - 7.29 (m, 6H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 5.95 - 5.68 (m, 2H), 4.53 - 4.19 (m, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 1.39 - 1.19 (m, 3H), 1.06 - 0.77 (m, 2H), 0.21 - -0.31 (m, 9H).

【０４１５】

工程Ｂ： エチル ５－ブロモ－２－［（６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Ｎ－ブロモスクシンイミド（４５．２mg、０．２５mmol、１．３当量）を、ジクロロメタン（１０mL）中の工程Ａの生成物（１００mg、０．１９mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、イソヘプタン中０～８０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（６４．１mg、０．１１mmol、５６％）［異性体の混合物］。

LC/MS ($C_{23}H_{27}BrN_6O_3SiS_2$) 609 $[M+H]^+$; 保持時間1.47(LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 2H), 7.84 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.48 (m, 5H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.41 (qd, J = 7.1, 2.4 Hz, 4H), 3.87 - 3.74 (m, 4H), 1.43 (td, J = 7.1, 1.1 Hz, 6H), 1.03 (s, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.26 - -0.36 (m, 18H).

【０４１６】

調製１２： tert－ブチル－ジフェニル－［２－［［３，５－ジメチル－７－［［５－メチル－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）ピラゾール－１－イル］メチル］－１－アダマンチル］オキシ］エトキシ］シラン

工程Ａ： ３－ブロモ－５，７－ジメチルアダマンタン－１－カルボン酸

０℃で１時間、臭素（３０．７mL、６００mmol、５当量）中の鉄（６．７ｇ、１２０mmol）を撹拌した後、３，５－ジメチルアダマンタン－１－カルボン酸（２５ｇ、１当量）を加え、反応混合物を室温で２日間撹拌した。ＥｔＯＡｃの添加後、反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を用いて０℃で注意深く処理し、１５分間撹拌した。Celiteパッドにより濾過し、ＥｔＯＡｃですすいだ後、有機相を分離し、飽和チオ硫酸ナトリウム

溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を与え（３４．２８ｇ、７４．６％）、これを更に精製することなく使用した。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.33 (br., 1H), 2.21 (s, 2H), 1.96/1.91 (d+d, 4H), 1.50/1.43 (d+d, 4H), 1.21/1.14 (dm+dm, 2H), 0.86 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δppm 176.8, 66.8, 54.0, 48.7, 48.5, 45.7, 43.3, 35.5, 29.4; HRMS-ESI (m/z): [M-H]- $C_{13}H_{18}BrO_2$の計算値: 285.0496; 実測値 285.0498.
【０４１７】
工程Ｂ：　３－ブロモ－５，７－ジメチル－１－アダマンチル－メタノール
　ＴＨＦ（７７．６mL）中の工程Ａの生成物（３４．３ｇ、１１９mmol）に、１Ｍ ＴＨＦ（３５８mL、３当量）中のＢＨ$_3$－ＴＨＦ溶液をゆっくりと加え、反応混合物を１８時間撹拌した。メタノールを添加し、３０分間撹拌した後、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてヘプタン及びＭＴＢＥ）による精製が、所望の生成物を与えた（１６．１９ｇ、４９．６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 4.51 (t, 1H), 3.05 (d, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.91 (s, 4H), 1.19/1.09 (d+d, 2H), 1.19/1.05 (d+d, 4H), 0.85 (s, 6H) ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δppm 70.4, 68.9, 54.9, 49.8, 49.3, 43.8, 41.4, 35.7, 29.7; HRMS-ESI (m/z): [M-Br]- $C_{13}H_{21}O$の計算値: 193.1598 実測値: 193.1589.
【０４１８】
工程Ｃ：　１－［３－ブロモ－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］ピラゾール
　トルエン（１７８mL）中の工程Ｂの生成物（１６．１９ｇ、５９．２６mmol）及び１Ｈ－ピラゾール（４．８４１ｇ、１．２当量）に、（シアノメチレン）トリブチルホスホラン（１８．６４mL、１．２当量）を一度に加え、反応混合物を９０℃で２時間撹拌した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてヘプタン及びＭＴＢＥ）による精製が、所望の生成物を与えた（１７．８８ｇ、９３％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.92-1.02 (m, 12H), 0.83 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 139.0, 131.8, 105.2, 67.7, 61.4, 54.4/48.8/44.6, 50.4, 35.7, 29.6; HRMS-ESI (m/z): [M]+ $C_{16}H_{23}BrN_2$の計算値: 322.1045 実測値: 322.1014.
【０４１９】
工程Ｄ：　５－メチル－１－［［－３－ブロモ－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］ピラゾール
　ＴＨＦ（２７７mL）中の工程Ｃの生成物（１７．８８ｇ、５５．３mmol）の溶液に、ブチルリチウム（ＴＨＦ中２．５Ｍ、６６mL、３当量）を－７８℃で加え、次に１時間後、ヨードメタン（１７．２mL、５当量）を加えた。１０分後、反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を与え（１８．７ｇ、１００％）、これを更に精製することなく次の工程で使用した。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.31 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.89/1.85 (d+d, 4H), 1.23/1.15 (d+d, 4H), 1.16/1.05 (d+d, 2H), 0.83 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 139.2, 138.0, 105.2, 67.8, 57.8, 54.4, 50.6, 48.8, 44.8, 41.5, 35.7, 29.6, 11.8; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{17}H_{26}BrN_2$の計算値: 337.1279 実測値: 337.1289.
【０４２０】
工程Ｅ：　２－［［３，５－ジメチル－７－［（５－メチルピラゾール－１－イル）メチル］－１－アダマンチル］オキシ］エタノール
　工程Ｄの生成物（１８．７ｇ、５５．３mmol）、エチレングリコール（１２３mL、４０当量）、及びＤＩＰＥＡ（４８．２mL、５当量）の混合物を、１２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した後、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を与え（１８．５ｇ、１０５％）、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.29 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.39 (q, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.34 (s, 2H), 1.27/1.21 (d+d, 4H), 1.13/1.07 (d+d, 4H), 1.04/0.97 (d+d, 2H), 0.84 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δppm 139.0, 137.8, 105.1, 74.0, 62.1, 61.5, 58.5, 50.1, 47.0, 46.1, 43.3, 39.7, 33.5, 30.2, 11.9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{19}H_{31}N_2O_2$ の計算値: 319.2386 実測値: 319.2387.

【０４２１】

工程Ｆ： tert－ブチル－ジフェニル－［２－［［３，５－ジメチル－７－［（５－メチルピラゾール－１－イル）メチル］－１－アダマンチル］オキシ］エトキシ］シラン

ＤＣＭ（１５０ml）中の工程Ｅの生成物（１７．６ｇ、５５．３mmol）及びイミダゾール（５．６５ｇ、１．５当量）の混合物に、tert－ブチル－クロロ－ジフェニル－シラン（１８．６ｇ、１．２当量）を加え、反応混合物を１時間撹拌した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてヘプタン及びＭＴＢＥ）による精製が、所望の生成物を与えた（２７．０ｇ、８７．８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.72-7.34 (m, 10H), 7.29 (d, 1H), 5.99 (br., 1H), 3.78 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (s, 2H), 1.26/1.18 (d+d, 4H), 1.12/1.06 (d+d, 4H), 1.03/0.96 (d+d, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.82 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 139.0, 137.8, 105.1, 74.2, 64.4, 61.7, 58.5, 50.0, 46.9, 46.0, 43.4, 39.6, 33.5, 30.1, 27.1, 19.3, 11.9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{35}H_{49}N_2O_2Si$の計算値: 557.3563 実測値: 557.3564.

【０４２２】

工程Ｇ： tert－ブチル－ジフェニル－［２－［［３－［（４－ヨード－５－メチル－ピラゾール－１－イル）メチル］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］オキシ］エトキシ］シラン

ＤＭＦ（２４３mL）中の工程Ｆの生成物（２７．０ｇ、４８．５６mmol）の溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（１３．６ｇ、１．２５当量）を加え、反応混合物を２時間撹拌した。水で希釈した後、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を与えた（３０．１ｇ、９０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.68-7.37 (m, 10H), 7.45 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (s, 2H), 1.26/1.17 (d+d, 4H), 1.12/1.05 (d+d, 4H), 1.00/0.96 (d+d, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.82 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 142.5, 140.8, 133.7, 64.4, 61.7, 60.3, 59.9, 49.9, 46.8, 45.9, 43.2, 39.7, 33.5, 30.1, 27.1, 19.3, 12.2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{35}H_{48}IN_2O_2Si$の計算値: 683.2530 実測値: 683.2533.

【０４２３】

工程Ｈ： tert－ブチル－ジフェニル－［２－［［３，５－ジメチル－７－［［５－メチル－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）ピラゾール－１－イル］メチル］－１－アダマンチル］オキシ］エトキシ］シラン

ＴＨＦ（１２８mL）中の工程Ｇの生成物（１７．５ｇ、２５．６mmol）に、クロロ（イソプロピル）マグネシウム－ＬｉＣｌ（ＴＨＦ中１．３Ｍ、２４mL、１．２当量）を０℃で加え、４０分間撹拌し、２－イソプロポキシ－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１５．７mL、３当量）で処理し、そして反応混合物を１０分間撹拌した。飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した後、合わせた有機相を濃縮して、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてヘプタン及びＭＴＢＥ）による精製が、所望の生成物を与えた（１５．２ｇ、８６．９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.65 (dm, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (tm, 2H), 7.40 (tm, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35-0.94 (m, 12H), 1.24 (s, 12H), 0.97 (s, 9H), 0.83 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 146.9, 144.3, 135.6, 130.2, 128.2, 104.7, 83.0, 74.2, 64.4,

61.7, 58.4, 30.1, 27.1, 25.2, 19.3, 12.0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{41}H_{60}BN_2O_4Si$の計算値: 683.4415 実測値: 683.4423.

【０４２４】

調製１３： メチル ３－ブロモ－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボキシラート

工程Ａ： メチル ６－［ビス（tert－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボキシラート

ＤＣＭ（５４１mL）中のメチル ６－アミノ－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボキシラート（２５．０ｇ、１０８．２mmol）及びＤＭＡＰ（１．３ｇ、０．１当量）に、Boc_2O（５９．０ｇ、２．５当量）を０℃で加え、反応混合物を２．５時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$溶液の添加及びＤＣＭでの抽出後、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を得た（４５．０ｇ、７２．３％）。

LC/MS ($C_{17}H_{23}BrN_2O_6Na$) 453 $[M+H]^+$.

【０４２５】

工程Ｂ： メチル ３－ブロモ－６－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）ピリジン－２－カルボキシラート

ＤＣＭ（３７０mL）中の工程Ａの生成物（４２．７ｇ、７４．３４mmol）に、ＴＦＡ（１７．１mL、３当量）を０℃で加え、反応混合物を１８時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$溶液及びブラインで洗浄した後、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮して、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物を与えた（２８．３ｇ、１１５．２％）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165.6, 153.1, 151.8/148.3, 143.5, 116.3, 109.2, 53.2, 28.4. LC/MS ($C_{12}H_{15}BrN_2O_4Na$) 353 $[M+H]^+$.

【０４２６】

工程Ｃ： メチル ３－ブロモ－６－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート

アセトン（４５mL）中の工程Ｂの生成物（２．９６ｇ、８．９３mmol）を、Cs_2CO_3（８．７ｇ、３当量）及びヨードメタン（０．６７mL、１．２当量）に加え、反応混合物を３時間撹拌した。水での希釈及びＥｔＯＡｃでの抽出後、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を与えた（３．５ｇ、１１２％）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.13 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165.5, 153.6, 153.6, 147.5, 142.8, 122.5, 111.3, 82.0, 53.3, 34.3, 28.2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{13}H_{18}BrN_2O_4$の計算値: 345.0450 実測値: 345.0429.

【０４２７】

工程Ｄ： メチル ３－ブロモ－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボキシラート

１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロイソプロパノール（９０mL）中の工程Ｃの生成物（３．０ｇ、８．９mmol）を、１００℃で１８時間撹拌した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃ）による精製が、所望の生成物を与えた（２．１ｇ、９６％）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.63 (d, 1H), 7.04 (q, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.73 (d, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166.6, 158.2, 148.2, 141.3, 112.1, 101.3, 52.9, 28.3; HRMS-ESI (m/z): [M]+ $C_8H_9BrN_2O_2$の計算値: 243.9847 実測値: 243.9843.

【０４２８】

調製１４： メチル ３－［１－［［３，５－ジメチル－７－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イ

ル］アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート
工程Ａ：　メチル　３－［１－［［３－［２－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシエトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボキシラート
　１，４－ジオキサン（５１ｍＬ）及び水（８．５ｍＬ）中の調製１３の生成物（２．０７ｇ、８．４５ｍｍｏｌ）、調製１２の生成物（６．９ｇ、１．２当量）、Cs_2CO_3（８．２６ｇ、３当量）、及び$Pd(AtaPhos)_2Cl_2$（３７４ｍｇ、０．１当量）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃ）による精製が、所望の生成物を与えた（４．５ｇ、７４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.66 (dm, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.78 (q, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.77 (d, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.35 (s, 2H), 1.27/1.20 (d+d, 4H), 1.14/1.09 (d+d, 4H), 1.05/0.97 (d+d, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.84 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 140.1, 137.4, 135.6, 130.2/128.3, 109.8, 74.2, 64.4, 61.7, 58.9, 52.2, 50.0, 46.9, 46.0, 43.4, 39.8, 33.5, 30.1, 28.4, 27.1, 10.8; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{43}H_{57}N_4O_4Si$の計算値: 721.4149 実測値: 721.4148.
【０４２９】
工程Ｂ：　メチル　３－［１－［［３－［２－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシエトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート
　Buchwaldの一般手順IIを用い、還流で１８時間、工程Ａの生成物から出発して、４．７ｇ（８６％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.78 (dm, 1H), 7.69-7.36 (m, 10H), 7.63 (q, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.36 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.40-0.94 (m, 12H), 0.97 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 0.85 (s, 6H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{61}H_{79}N_8O_5SSi_2$の計算値: 1091.5433 実測値: 1091.5426.
【０４３０】
工程Ｃ：　メチル　３－［１－［［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート
　ＴＨＦ（９ｍＬ）中の工程Ｂの生成物（１．０ｇ、０．９１６ｍｍｏｌ）に、ＴＨＦ（１．０ｍＬ、１．１当量）中の１Ｍ　ＴＢＡＦ溶液を０℃で加え、反応混合物を１時間撹拌した。飽和NH_4Cl溶液でのクエンチ及びＥｔＯＡｃでの抽出後、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ）により精製して、所望の生成物を与えた（７５２ｍｇ、９６％）。
^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.79 (dm, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.42-0.96 (m, 12H), 0.92 (m, 2H), 0.86 (s, 6H), -0.10 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{45}H_{61}N_8O_5SSi$の計算値: 853.4255 実測値: 853.4256.
【０４３１】
工程Ｄ：　メチル　３－［１－［［３，５－ジメチル－７－［２－（ｐ－トリルスルホニル

オキシ）エトキシ］－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート

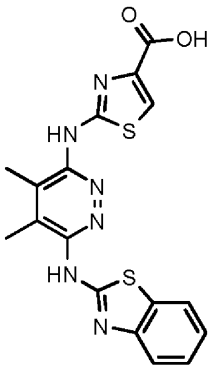
ＤＣＭ（４．４mL）中の工程Ｃの生成物（７５２mg、０．８８mmol）及びトリエチルアミン（０．５mL、４当量）に、ｐ－トリルスルホニル－４－メチルベンゼンスルホナート（５７５．４mg、１．７６mmol、２当量）を加え、反応混合物を１時間撹拌した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃ）による精製が、所望の生成物を与えた（７２２mg、８１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.79 (dm, 1H), 7.76 (dm, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.46 (dm, 2H), 7.43 (td, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.31-0.94 (m, 12H), 0.92 (t, 2H), 0.83 (s, 6H), -0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 141.2, 137.5, 130.6, 128.1, 127.2, 123.4, 123.4, 123.1, 114.7, 112.0, 72.9, 71.5, 66.7, 58.8, 58.4, 52.6, 36.6, 30.1, 21.6, 17.8, 17.4, 10.8, -0.9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{52}H_{67}N_8O_7S_2Si$の計算値: 1007.4343 実測値: 1007.4344.

【０４３２】

実施例１： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化４８】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、エチル ２－アミノチアゾール－４－カルボキシラート（７１mg、０．４１mmol、１．２当量）、調製９ａの生成物（１００mg、０．３４mmol、１当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１９．９mg、０．０３mmol、０．１当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１５．８mg、０．０２mmol、０．０５当量）及び炭酸セシウム（１３４．５mg、０．４１mmol、１．２当量）を加えた。Buchwaldの一般手順IIを用い、還流で１８時間、工程Ａの生成物から出発して、次にトルエン（６mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１．５時間加熱した。混合物を酢酸エチル（１００mL）とブライン（５０mL）との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を与えた（６３mg、０．１５mmol、４３％）。

LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H),

7.89 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.37 (t, J = 7.59 Hz, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.30 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.11 Hz, 3H).

【０４３３】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

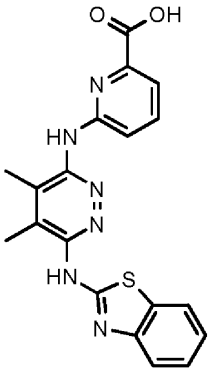
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（３８mg、０．０９mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（９０μL、０．１８mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で３０分間撹拌し、次に４０℃で１時間、最後に８０℃で１時間加熱した。周囲温度に放冷した後、ｐＨ６に調整して、反応物を酢酸エチル（１０mL）と水（１０mL）との間で分配した。水相を真空中で濃縮し、残留物を水でトリチュレートし、そして濾過により収集した。水、ジエチルエーテル、次にジクロロメタンで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を橙色の固体として与えた（１４mg、０．０４mmol、３９％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{17}H_{15}N_6O_2S_2$の計算値: 399.0692, 実測値399.0729.

【０４３４】

実施例２：　６－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）ピリジン－２－カルボン酸

【化４９】



工程Ａ：　エチル ６－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）ピリジン－２－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、エチル ６－アミノピリジン－２－カルボキシラート（１７１mg、１．０３mmol、１．５当量）、調製９ａの生成物（２００mg、０．６９mmol、１当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（３９．８mg、０．０７mmol、０．１当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（３１．５mg、０．０３mmol、０．０５当量）及び炭酸セシウム（３３６mg、１．０３mmol、１．５当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（５mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で３時間加熱した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、小さいシリカパッドにより濾過した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、そして真空中で濃縮した。ヘキサン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の化合物を黄色のガラス状固体として与えた（５５mg、０．１３mmol、１９％）。

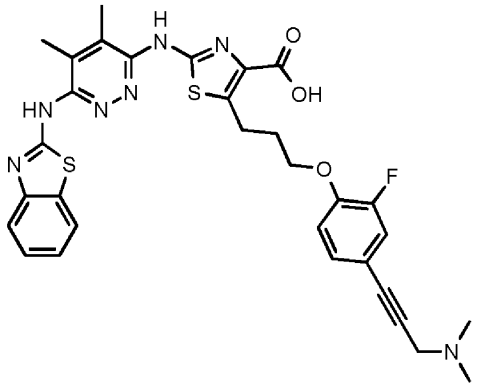
LC/MS ($C_{21}H_{20}N_6O_2S$) 421 $[M+H]^+$; 保持時間 1.17 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.91 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.32, 8.47 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.47 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.73 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.13 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.10 Hz, 3H).

【０４３５】

工程Ｂ：　６－（｛６－［１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジ

メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）ピリジン－２－カルボン酸
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（５０mg、０．１２mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．１２mL、０．２４mmol、２当量）を加え、混合物を９０℃で１時間加熱した。混合物を周囲温度に冷やし、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を水でトリチュレートし、濾過により収集して、所望の生成物を橙色の固体として与えた（９mg、０．０２mmol、１９％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{19}H_{17}N_6O_2S$の計算値: 393.1128, 実測値 393.1163.
【０４３６】
実施例３： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化５０】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ａの生成物（３７６mg、１．２９mmol、１．５当量）、調製３ｕの生成物（３５０mg、０．８６mmol、１当量）、炭酸セシウム（３９４mg、１．２１mmol、１．４当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４９．９mg、０．０９mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（３９．５mg、０．０４mmol、０．０５当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトリフルオロトルエン（１０mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。水中５～９５％アセトニトリルで溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ４３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を鮮黄色のガラス状物として与えた（２６６mg、０．４mmol、４７％）。
LC/MS ($C_{33}H_{34}FN_7O_3S_2$) 660 $[M+H]^+$; 保持時間 1.18 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (q, J = 7.2, 6.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０４３７】
工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（１０mL）中の工程Ａの生成物（２６６mg、０．４mmol、１当

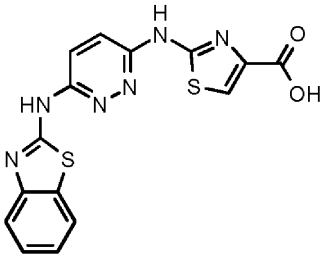
量）の溶液に、２Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．４mL、０．８１mmol、２当量）を加え、混合物を還流で３時間撹拌した。周囲温度に放冷した後、反応物を真空中で濃縮し、水（１０mL）でトリチュレートした。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を鮮黄色の固体として与えた（２０９mg、０．３３mmol、８２％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{31}H_{31}FN_7O_3S_2$の計算値: 632.1908, 実測値 632.1914.

【０４３８】

実施例４： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化５１】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したフラスコに、調製９ｂの生成物（５００mg、１．９mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（３９３mg、２．２８mmol、１．２当量）、炭酸セシウム（９３０mg、２．８５mmol、１．５当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１１０mg、０．１９mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（８７．１mg、０．１mmol、０．０５当量）を加えた。フラスコを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（２０mL）を加えた。次に、混合物に窒素を散布し（１５分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１．５時間加熱した。混合物をジクロロメタン（２００mL）と水（２００mL）との間で分配し、有機相を真空中で濃縮した。粗物質をジクロロメタンでトリチュレートし、濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４１７mg、１．０５mmol、５５％）。

LC/MS ($C_{17}H_{14}N_6O_2S_2$) 397 $[M+H]^+$; 保持時間 1.20 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.86 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４３９】

工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

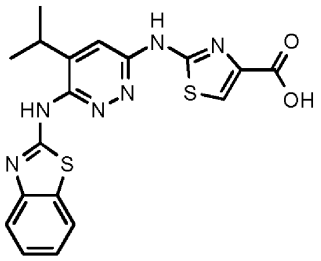
１，４－ジオキサン（２０mL）中の工程Ａの生成物（４１７mg、１．０５mmol、１当量）の溶液に、２Ｍ水酸化リチウム水溶液（１．０５mL、２．０９mmol、２当量）を加え、反応物を還流で１時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、次に溶媒を真空中で除去し、残留物をアセトンで、続いてイソプロパノール／水の１：１ 混合物でトリチュレートした。固体を濾過により収集し、真空中で乾燥させて、所望の生成物を褐色の固体として与えた（１６１mg、０．４３mmol、４２％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{15}H_{11}N_6O_2S_2$の計算値: 371.0379, 実測値 371.0404.

【０４４０】

実施例５： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化５２】



工程Ａ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｃｂの生成物（３６７mg、１．２mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（２４９mg、１．４４mmol、１．２当量）、炭酸セシウム（５８９mg、１．８１mmol、１．５当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（６９．７mg、０．１２mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（５５．１mg、０．０６mmol、０．０５当量）を加えた。バイアルを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（１０mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１５分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を鮮黄色の固体として与えた（３０３mg、０．６９mmol、５７％）。

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; 保持時間 1.39 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (d, J = 233.3 Hz, 1H), 11.72 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 - 7.09 (m, 5H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【０４４１】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

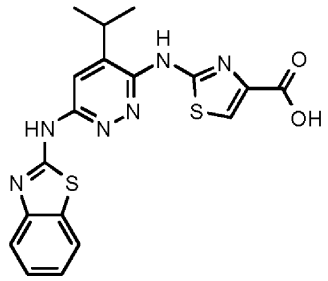
１，４－ジオキサン（１０mL）中の工程Ａの生成物（３００mg、０．６８mmol、１当量）の溶液に、２Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．６８mL、１．３６mmol、２当量）を加え、反応物を６０℃で１８時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水で希釈し、２Ｍ塩酸水溶液で酸性化した。得られた固体を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、褐色の固体を与えた（１３０mg、０．３２mmol、４６％）［塩酸塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 413.0849, 実測値 413.0885.

【０４４２】

実施例６：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化５３】



工程Ａ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

　オーブン乾燥したフラスコに、調製９ｃａの生成物（５００mg、１．６４mmol、１当量）、エチル　２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（３３９mg、１．９７mmol、１．２当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（９４．９mg、０．１６mmol、０．１当量）、炭酸セシウム（８０２mg、２．４６mmol、１．５当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（７５．１mg、０．０８mmol、０．０５当量）を加えた。バイアルを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（２０mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、２００℃で１．５時間加熱した。さらに、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（９４．９mg、０．１６mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（７５．１mg、０．０８mmol、０．０５当量）を加え、混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で３時間加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色の固体として与えた（１４７mg、０．３３mmol、２０％）。

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; 保持時間 1.35 (LCMS-V-B1)

【０４４３】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

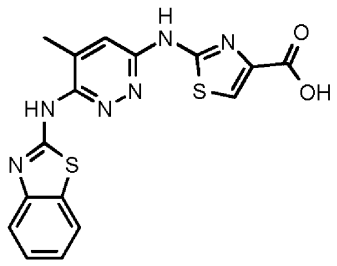
　１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（１４７mg、０．３３mmol、１当量）の溶液に、２Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．３３mL、０．６７mmol、２当量）を加え、混合物を還流で１時間加熱した。混合物を周囲温度に冷やし、真空中で濃縮した。残留物を水に溶解し、ｐＨ６に酸性化した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ４．３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（７mg、０．０２mmol、５％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 413.0849, 実測値 413.0886.

【０４４４】

実施例７：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化５４】



工程Ａ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｄｂの生成物（４００mg、１．４５mmol、１当量）、エチル　２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（３７３mg、２．１７mmol、１．５当量）、炭酸セシウム（７０６mg、２．１７mmol、１．５当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（６６．２mg、０．０７mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（８３．６mg、０．１４mmol、０．１当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（１５mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（５分）、次にマイクロ波照射下、１５０℃で２時間加熱した。さらに、エチル　２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（３７５mg、２．１７mmol、１．５当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（８３．６mg、０．１４mmol、０．１当量）、及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（６６．２mg、０．０７mmol、０．０５当量）を加え、混合物に窒素を散布し（５分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ４．３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を与えた（１６９mg、０．４１mmol、２８％）。

LC/MS ($C_{18}H_{16}N_6O_2S_2$) 413 $[M+H]^+$; 保持時間 1.27 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.81 (s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４４５】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

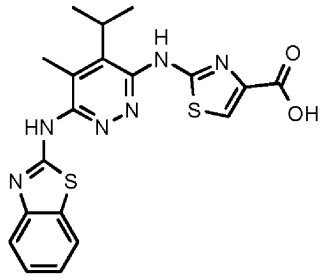
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（１６９mg、０．４１mmol、１当量）の撹拌した懸濁液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．４９mL、０．４９mmol、１．２当量）を加え、混合物を１００℃で４．５時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。粗生成物をイソプロパノール／水の２：１ 混合物に懸濁し、３０分間撹拌した。固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を鮮黄色の固体として与えた（１７mg、０．０４mmol、１１％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{16}H_{13}N_6O_2S_2$の計算値: 385.0536, 実測値 385.0567.

【０４４６】

実施例８：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化５５】



工程Ａ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｅａの生成物（３００mg、０．９４mmol、１当量）、エチル　２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（２４３mg、１．４１mmol、１．５当量）、炭酸セシウム（４６０mg、１．４１mmol、１．５当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２１８mg、０．３８mmol、０．４当量）、及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１７２．４mg、０．１８mmol、０．２当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（４mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１５分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で２時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をisolute上に吸着させた。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ４．３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を与えた（２２mg、０．０５mmol、５％）。

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; 保持時間 1.42 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.35 (d, 6H), 1.32 (t, 3H).

【０４４７】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－４－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

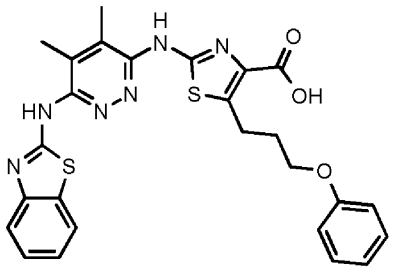
テトラヒドロフラン（２mL）及びメタノール（０．５mL）中の工程Ａの生成物（２２mg、０．０５mmol、１当量）の溶液に、２Ｍ水酸化リチウム水溶液（５０μL、０．１mmol、２当量）を加え、混合物を７５℃で１時間加熱した。反応混合物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。得られた固体を水（２mL）に逆溶解し、ｐＨを６に調整した。有機物を酢酸エチル（２０mL）で抽出し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を淡橙色の固体として与えた（１９mg、０．０４mmol、９２％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$の計算値: 427.1005, 実測値 427.1043.

【０４４８】

実施例９：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化５６】



工程Ａ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ａの生成物（４５．７mg、０．１６mmol、１当量）、調製３ｖの生成物（４８．２mg、０．１６mmol、１当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（９．１mg、０．０２mmol、０．１当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（７．２mg、０．０１mmol、０．０５当量）及び炭酸セシウム（６１．５mg、０．１９mmol、１．２当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（２mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で２時間加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、次に水及びブラインで連続して洗浄した。有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガラス状物として与えた（１９．２mg、０．０３mmol、２２％）。

LC/MS ($C_{28}H_{28}N_6O_3S_2$) 561 $[M+H]^+$; 保持時間 1.51 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.81 (br s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (q, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４４９】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

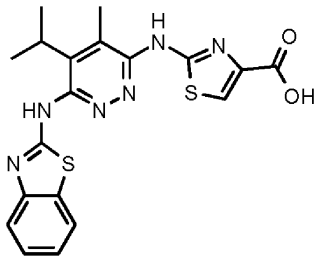
１，４－ジオキサン（２mL）中の工程Ａの生成物（１９mg、０．０３mmol、１当量）の溶液に、２Ｍ水酸化リチウム水溶液（１４．２mg、０．３４mmol、１０当量）を加え、混合物を還流で１０時間加熱した。周囲温度に放冷した後、溶媒を真空中で除去し、残留物を水でトリチュレートし、粗生成物を濾過により収集した。逆相分取ＨＰＬＣ（ＨＰＬＣ－Ｖ－Ａ２法）による精製が、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（３．５mg、６．６μmol、１９％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{26}H_{25}N_6O_3S_2$の計算値: 533.1424, 実測値 533.1460.

【０４５０】

実施例１０：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－メチル－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化５７】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－メチル－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｅｂの生成物（１１４mg、０．３６mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（９２．４mg、０．５４mmol、１．５当量）、炭酸セシウム（１７５mg、０．５４mmol、１．５当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４１．４mg、０．０７mmol、０．２当量）、及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（３２．７mg、０．０４mmol、０．１当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（４mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１５分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、水中５～７０％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ４．３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２０mg、０．０４mmol、１２％）。

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; 保持時間 1.45 (LCMS-V-B1).

【０４５１】

工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－メチル－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

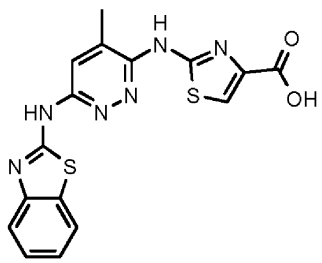
テトラヒドロフラン（２mL）及びメタノール（０．５mL）中の工程Ａの生成物（２０mg、０．０４mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３．６９mg、０．０９mmol、２当量）を加え、反応物を還流で１時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。生成物を水（３mL）に溶解し、１Ｍ塩酸水溶液でｐＨ６に酸性化し、１９：１ ジクロロメタン／イソプロパノールで抽出した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、所望の生成物を新鮮な黄色の固体として与えた（１３．５mg、０．０３mmol、７２％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$の計算値: 427.1005, 実測値 427.1043.

【０４５２】

実施例１１： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化５８】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｄａの生成物（２４０mg、０．８７mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（２２４mg、１．３mmol、１．５当量）、炭酸セシウム（４２４mg、１．３mmol、１．５当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（３９．７mg、０．０４mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（５０．２mg、０．０９mmol、０．１当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（１５mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（５分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で３時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ２６ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を褐色の固体として与えた（４４mg、０．１１mmol、１２％）。
LC/MS ($C_{18}H_{16}N_6O_2S_2$) 413 $[M+H]^+$; 保持時間 1.24 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.61 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４５３】

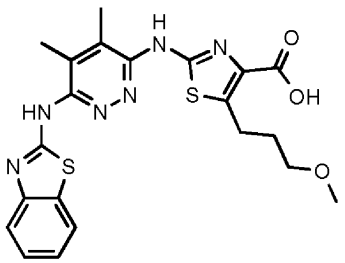
工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（４４mg、０．１１mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．２１mL、０．２１mmol、２当量）を加え、反応物を還流で１時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮した。固体を４：１ イソプロパノール／水（４mL）でトリチュレートし、３０分間撹拌した。固体を濾過により収集し、さらに冷イソプロパノール（３mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を褐色の固体として与えた（３３mg、０．０９mmol、８０％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{16}H_{13}N_6O_2S_2$の計算値: 385.0536, 実測値 385.0572.

【０４５４】

実施例１２： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

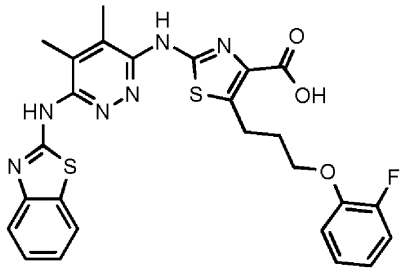
【化５９】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ａの生成物（２６０mg、０．８９mmol、１当量）、調製３ｗの生成物（２１９mg、０．８９mmol、１当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（５１．８mg、０．０９mmol、０．１当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（４１mg、０．０４mmol、０．０５当量）及び炭酸セシウム（３５０mg、１．０７mmol、１．２当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（５mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして溶媒を真空中で除去した。水中５～９５％アセトニトリルで溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（Combi

Flash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（７２．５mg、０．１５mmol、１６％）。
LC/MS ($C_{23}H_{26}N_6O_3S_2$) 499 $[M+H]^+$; 保持時間 1.38 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.76 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.37 (td, J = 8.1, 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０４５５】
工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（７２．５mg、０．１５mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１２．２mg、０．２９mmol、２当量）を加え、混合物を還流で１０時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。得られた残留物を水でトリチュレートし、次に濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を褐色の固体として与えた（４０．９mg、０．０９mmol、６０％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$の計算値: 471.1268, 実測値 471.1306.
【０４５６】
実施例１３：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化６０】



工程Ａ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ａの生成物（１６２mg、０．５６mmol、１当量）、調製３ｘの生成物（１８１mg、０．５６mmol、１当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（３６．０mg、０．０６mmol、０．１１当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２５．６mg、０．０３mmol、０．０５当量）及び炭酸セシウム（２４３mg、０．７５mmol、１．３４当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（４mL）及びジメチルホルムアミド（１mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を褐色のガラス状物として与えた（７６．１mg、０．１３mmol、２４％）。
LC/MS ($C_{28}H_{27}FN_6O_3S_2$) 579 $[M+H]^+$; 保持時間 1.49 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.78 (br s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.08 (m, 4H), 7.00 - 6.86 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.

21 - 2.11 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４５７】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

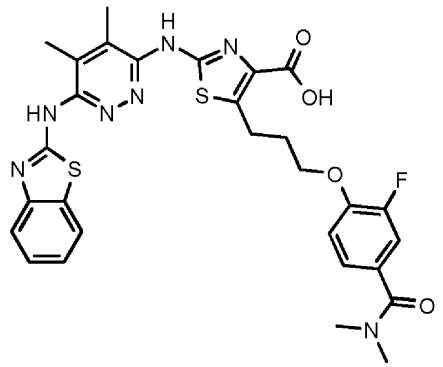
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（７６mg、０．１３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１１．０２mg、０．２６mmol、２当量）を加え、混合物を還流で８時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、物質を与え、更に逆相分取ＨＰＬＣ（ＨＰＬＣ－Ｖ－Ａ２法）により精製して、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（７．２mg、０．０１mmol、１０％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{26}H_{24}FN_6O_3S_2$の計算値: 551.1330, 実測値 551.1368.

【０４５８】

実施例１４：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－｛３－［４－（ジメチルカルバモイル）－２－フルオロフェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化６１】



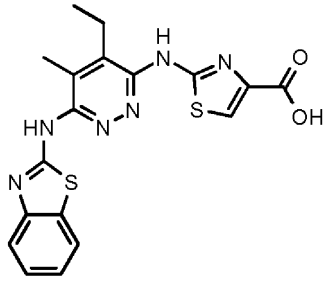
工程Ａ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－｛３－［４－（ジメチルカルバモイル）－２－フルオロフェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ａの生成物（１４３mg、０．４９mmol、１当量）、調製３ｙの生成物（１９９mg、０．４９mmol、１当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２８．５mg、０．０５mmol、０．１当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２２．５mg、０．０２mmol、０．０５当量）及び炭酸セシウム（１９２mg、０．５９mmol、１．２当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（４mL）及びジメチルホルムアミド（１mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、次に水、続いてブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガラス状物として与えた（６０mg、０．０９mmol、１９％）。

LC/MS ($C_{31}H_{32}FN_7O_4S_2$) 650 $[M+H]^+$; 保持時間 1.36 (LCMS-V-B1)

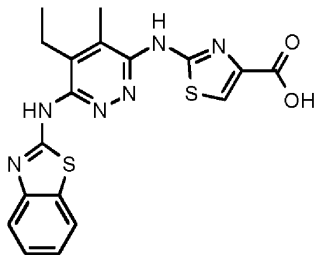
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.77 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (q, J = 7.3, 6.9 Hz, 2H), 1.29 (t, 3H).

【０４５９】
工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－｛３－［４－（ジメチルカルバモイル）－２－フルオロフェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン中の工程Ａの生成物（６０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１９．４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、５当量）を加え、混合物を還流で１４時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。残留物を水、続いてエタノールでトリチュレートし、次に逆相分取ＨＰＬＣ（ＨＰＬＣ－Ｖ－Ａ２法）により精製して、所望の生成物を褐色の固体として与えた（１１．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、２０％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{29}H_{29}FN_7O_4S_2$の計算値: 622.1701, 実測値 622.1740.
【０４６０】
実施例１５：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－エチル－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化６２】



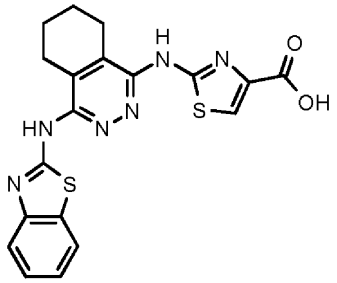
工程Ａ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－エチル－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｆａの生成物（４００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（３１６ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、１．４当量）、炭酸セシウム（５９９ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、１．４当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（７５．９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（６０．１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。バイアルを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、及び次にトルエン（１５ｍＬ）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、２００℃で２時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を与えた（７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１２％）。
LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 10.88 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
【０４６１】
工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－エチル－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の工程Ａの生成物（７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．３２ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ、２当量）を加え、混合物を還流で１時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。次に、残留物を水に懸濁し、ｐＨを６に調整し、次に再濃縮した。固体をイソプロパノールと数

滴の水でトリチュレートし、次に濾過により収集し、イソプロパノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を褐色の固体として与えた（３８．８mg、０．０９mmol、５９％）。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$の計算値: 411.0703, 実測値 411.0707.
【０４６２】
実施例１６： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－エチル－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化６３】



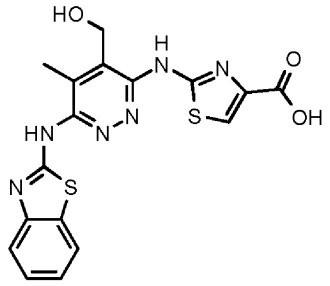
工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－エチル－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｆｂの生成物（３００mg、０．９８mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（２２０mg、１．２８mmol、１．３当量）、炭酸セシウム（４４９mg、１．３８mmol、１．４当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（５７mg、０．１mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（４５．１mg、０．０５mmol、０．０５当量）を加えた。バイアルを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（１５mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、２００℃で２時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、水中５～９５％アセトニトリルで溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５４mg、０．１２mmol、１２％）。
LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; 保持時間 1.38 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.92 (q, J = 7.5, 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
【０４６３】
工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－エチル－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ａの生成物（５４mg、０．１２mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．１２mL、０．２５mmol、２当量）を加え、反応物を還流で２時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、次に水に懸濁し、そして真空中で再濃縮する前にｐＨを５～６に調整した。粗固体を水でトリチュレートし、３０分間撹拌し、次に濾過により収集し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２８．９mg、０．０７mmol、５７％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 413.0849, 実測値 413.0848.
【０４６４】
実施例１７： ２－［［４－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン－１－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化６４】



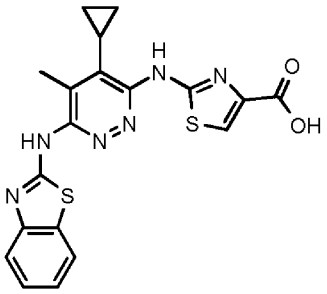
工程Ａ：　４－ブロモ－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン－１－アミン
　水中の２５％ＮＨ$_3$溶液（５０mL）中の４．０ｇの１，４－ジブロモ－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン（１３．７mmol）の混合物を、１００℃で１８時間保持した。濃縮後、残留物をメタノールに溶解し、活性炭(charcoal)で処理し、撹拌し、濾過し、濃縮し、ＥｔＯＡｃに溶解し、１０％ＮａＯＨ溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１．２８ｇ（４１％）の所望の生成物を与えた。
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_8H_{11}BrN_3$の計算値: 228, 230, 実測値: 228, 230.
【０４６５】
工程Ｂ：　Ｎ－（４－ブロモ－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン－１－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン
　１，４－ジオキサン（８０mL）中の１．０５ｇの工程Ａの生成物（４．６mmol、１当量）、１．８ｇの２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（８．４mmol、１．８当量）、７３６mgの水素化ナトリウム（６０％懸濁液、１８．４mmol、３．６当量）の混合物を、還流で０．５時間保持した。冷却し、メタノールでクエンチした後、混合物を濃縮し、水で処理し、濾別し、そして乾燥させた。固体をＥｔＯＡｃでトリチュレートし、濾別し、乾燥させて、１．５６ｇ（９４％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.51 (br., 1H), 7.83 (d, 1H), 7.53 (brd., 1H), 7.38 (td, 1H), 7.22 (td, 1H), 2.75/2.62 (m+m, 4H), 1.79 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 126.6, 122.9, 122.2, 28.8/24, 21.4/21.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{15}H_{14}BrN_4S$の計算値: 361.0117, 実測値: 361.0107.
【０４６６】
工程Ｃ：　エチル ２－［［４－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン－１－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
　トリフルオロメチルベンゼン（１０mL）中の１２０mgの工程Ｂの生成物（０．３３mmol、１当量）、５７mgのエチル ２－アミノチアゾール－４－カルボキシラート（０．３３mmol、１当量）、１２mgのＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．０１３mmol、０．０４当量）、１９mgのＸａｎｔｐｈｏｓ（０．０３３mmol、０．１当量）、及び２１７mgのＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（０．６６mmol、２当量）の混合物を、２００℃で０．５時間保持した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、３１mg（２１％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.86 (br., 1H), 7.55 (br., 1H), 7.36 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.31 (q, 2H), 2.75 (br., 4H), 1.81 (br., 4H), 1.33 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz DMSO-d_6) δ ppm 126.3, 122.5, 121.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{21}H_{21}N_6O_2S_2$の計算値: 453.1162, 実測値: 453.1151.
【０４６７】
工程Ｄ：　２－［［４－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン－１－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（１０mL）中の３１mgの工程Ｃの生成物（０．０６９mmol、１当量）、５．８mgのＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏ（２当量）、及び８滴の水の混合物を、還流で２時

間保持した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２４mg（８３％）の所望の生成物を与えた。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 425.0849, 実測値: 425.0854.
【０４６８】
実施例１８： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（ヒドロキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化６５】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－メチルピリジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｇａの生成物（１７６mg、０．４４mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（１１５mg、０．６７mmol、１．５当量）、炭酸セシウム（２０２mg、０．６２mmol、１．４当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（４０．６mg、０．０４mmol、０．１当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１２．８mg、０．０２mmol、０．０５当量）を加えた。バイアルを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にトルエン（１５mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（５分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ２４ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を与えた（８２mg、０．１５mmol、３５％）。
LC/MS ($C_{26}H_{24}N_6O_3S_2$) 533 $[M+H]^+$; 保持時間 1.44 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.91 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 6H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０４６９】
工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（ヒドロキシメチル）－５－メチルピリジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジクロロメタン（５mL）中の工程Ａの生成物（７２mg、０．１４mmol、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、１Ｍ三塩化ホウ素溶液（０．６８mL、０．６８mmol、５当量）を滴下した。次に、混合物を周囲温度に２時間かけて放温した。反応混合物をメタノールの添加によりクエンチし、真空中で濃縮した。得られた固体をジクロロメタンでトリチュレートし、濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（５４mg、０．１２mmol、９０％）。
LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_3S_2$) 443 $[M+H]^+$; 保持時間 1.23 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０４７０】
工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（ヒ

ドロキシメチル）－５－メチルピリジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（５０mg、０．１１mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．５６mL、０．５６mmol、５当量）を加え、混合物を還流で３０分間加熱した。混合物を周囲温度に冷やし、真空中で濃縮した。固体を水（５mL）に溶解し、１M ＨＣｌでｐＨ６に中和し、次に真空中で濃縮した。次に、固体を４：１ イソプロパノール／水でトリチュレートし、３０分間撹拌した。固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を橙色の固体として与えた（３０mg、０．０７mmol、６４％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{17}H_{15}N_6O_3S_2$の計算値: 415.0642, 実測値 415.0638.
【０４７１】
実施例１９： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－シクロプロピル－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化６６】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－シクロプロピル－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｈａの生成物（３００mg、０．９５mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（２４５mg、１．４２mmol、１．５当量）、炭酸セシウム（４６３mg、１．４２mmol、１．５当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（５４．８mg、０．０９mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（４３．４mg、０．０５mmol、０．０５当量）を加えた。バイアルを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にアルファ，アルファ，アルファ－トリフルオロトルエン（１０mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（５分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（０．０８％ギ酸修飾剤(modifier)を含む）中５～９５％アセトニトリル（０．０８％ギ酸修飾剤を含む）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ２６ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を鮮黄色の固体として与えた（６７mg、０．１５mmol、１６％）。
LC/MS ($C_{21}H_{20}N_6O_2S_2$) 453 $[M+H]^+$; 保持時間 1.34 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.37 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.90 (q, 1H), 1.31 (t, 3H), 1.27 - 1.21 (m, 2H), 0.59 (dt, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H).
【０４７２】
工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－シクロプロピル－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（６７mg、０．１５mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．１５mL、０．３mmol、２当量）を加え、

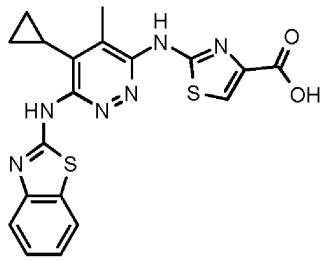
混合物を還流で１時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、次に水に溶解し、そして真空中で再濃縮する前に、１Ｎ塩酸水溶液でｐＨを６に調整した。５：１ イソプロパノール／水（５mL）でのトリチュレーションが、固体を与え、それを濾過により収集し、イソプロパノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２８mg、０．０７mmol、４５％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 425.0849, 実測値 425.0857.

【０４７３】

実施例２０： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピル－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化６７】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピル－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｈｂの生成物（２１９mg、０．６９mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（１７９mg、１．０４mmol、１．５当量）、炭酸セシウム（３３８mg、１．０４mmol、１．５当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４０mg、０．０７mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（３１．７mg、０．０３mmol、０．０５当量）を加えた。バイアルを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にアルファ，アルファ，アルファ－トリフルオロトルエン（１５mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（５分）、次にマイクロ波照射下、１７０℃で１時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（０．０８％ギ酸を含む）中５～９５％アセトニトリル（０．０８％ギ酸を含む）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ２４g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を与えた（５４mg、０．１２mmol、１７％）。

LC/MS ($C_{21}H_{20}N_6O_2S_2$) 453 $[M+H]^+$; 保持時間 1.16 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.86 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.91 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.33 (t, 3H), 1.27 - 1.21 (m, 2H), 0.59 (dt, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H).

【０４７４】

工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピル－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

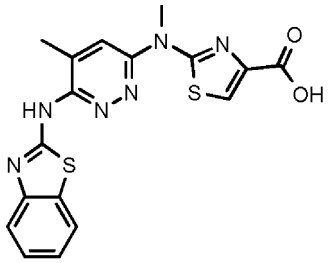
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（５４mg、０．１２mmol、１当量）の溶液に、２Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．２４mL、０．２４mmol、２当量）を加え、混合物を還流で１時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水に溶解し、１Ｍ塩酸水溶液でｐＨ６に中和し、次に真空中で濃縮した。固体を４：１ イソプロパノール／水でトリチュレートし、３０分間撹拌した。固体を濾過により収集し、冷イソプロパノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を橙色の固体として与えた（３０mg、０．０７mmol、５９％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 425.0849, 実測値 425.0853.

【０４７５】

実施例２１：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化６８】



工程Ａ：　エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液、２４０mg、６mmol、１．１８当量）を、窒素雰囲気下、０℃でテトラヒドロフラン（２５mL）中の３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（８５０mg、５．２１mmol、１．０２当量）及びエチル ２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（９５０mg、５．１mmol、１当量）の溶液にゆっくりと加えた。混合物を０℃で１時間、そして周囲温度で１８時間撹拌して、暗褐色の懸濁液を与えた。飽和塩化アンモニウム水溶液（７５mL）を加え、混合物をジクロロメタン（２５０mL）で抽出した。抽出物を水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で洗浄した。溶液を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中１％メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、固体を与え、それをジエチルエーテル（１５mL）でトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテル（２×１０mL）で洗浄し、真空中で乾燥させて、所望の生成物を微褐色の固体として与えた（９６０mg、３．０７mmol、６０％）。

LC/MS ($C_{12}H_{13}ClN_4O_2S$) 313 $[M+H]^+$; 保持時間 1.17 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４７６】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

２－アミノベンゾチアゾール（２４５mg、１．６３mmol、１．１６当量）及び工程Ａの生成物（４４０mg、１．４１mmol、１当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（６４．４mg、０．０７mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（８１．４mg、０．１４mmol、０．１当量）の溶液に加え、混合物を撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７５mL、４．２２mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で２４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、黄色の固体を与え、それをメタノール（１０mL）でトリチュレートし、濾過し、メタノール（１５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３１５mg、０．７４mmol、５３％）。

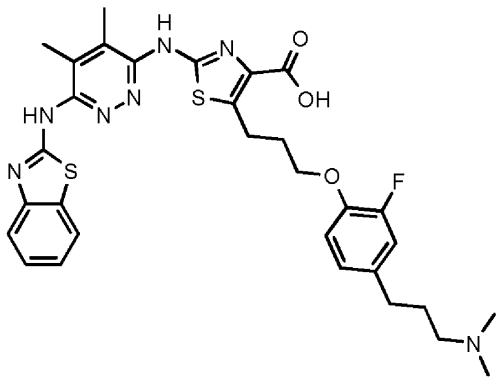
LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.23 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.39 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４７７】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチ

ルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（２００mg、０．４７mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（９８．４mg、２．３４mmol、５当量）を加え、混合物を周囲温度で３時間撹拌した。水（１０mL）を加え、溶液をセライトにより濾過し、固体を水（５mL）で洗浄し、合わせた濾液を酢酸で酸性化して、微黄色の懸濁液を与えた。固体を濾過により収集し、水（２０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（１５０mg、０．３４mmol、７２％）。
LC/MS ($C_{17}H_{14}N_6O_2S_2$) 399 $[M+H]^+$; 保持時間 1.1 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.21 (br s, 2H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
【０４７８】
実施例２２： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化６９】



工程Ａ： エチル ５－（３－｛４－［（１Ｅ）－３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－エン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－２－アセトアミド－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
水素化ナトリウム（鉱油中６０％）（１．６１ｇ、４０．３mmol、２．３４当量）を、ジメチルホルムアミド（７０mL）中の調製６ｂの生成物（４．６５ｇ、２４．１mmol、１．４当量）の撹拌した溶液に加えた。反応物を周囲温度で３０分間撹拌し、次に氷浴中で冷却し、そしてジメチルホルムアミド（３０mL）中の調製３ｕ、工程Ｃの生成物（６．５７ｇ、１７．２mmol、１当量）の溶液をゆっくりと加えた。４０分後、反応物を周囲温度に温め、５時間撹拌した。混合物を冷却し、２Ｎ ＨＣｌ水溶液で酸性化し、有機物を酢酸エチル、次に３：１ ジクロロメタン／イソプロパノールで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の泡状物として与え（２．２６ｇ、５．６９mmol、３３％）、それを更に精製することなく続く工程で使用した。物質の試料を、分取ＨＰＬＣ（ＨＰＬＣ－Ｖ－Ａ１法）により更に精製して、分析データを生成した。
LC/MS ($C_{22}H_{28}FN_3O_4S$) 450 $[M+H]^+$; 保持時間 0.75 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.25 - 7.08 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dt, J = 12.0, 1.9 Hz, 1H), 5.69 (dt, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 4.23 (qd, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 6.4, 1.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０４７９】

工程Ｂ：　エチル　２－アミノ－５－（３－｛４－［（１Ｅ）－３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－エン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

エタノール（４０mL）中の工程Ａの生成物（２．２５ｇ、４．９９mmol、１当量）の溶液に、塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；１２．５mL、４９．９mmol、１０当量）を加え、混合物を６０℃で１８時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～２０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、粗生成物を与えた。これをメタノール溶解し、メタノール湿性ＳＣＸ－２カートリッジ（１０ｇ）にかけた。メタノールで、続いて３．５Ｎメタノール性アンモニアで溶離し、次に蒸発させて、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（２．０７ｇ、５．０７mmol、１００％）。

LC/MS ($C_{20}H_{26}FN_3O_3S$) 408 $[M+H]^+$; 保持時間 0.71 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (br s, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 6.74 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.02 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.24 (t, 3H).

【０４８０】

工程Ｃ：　エチル　２－アミノ－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１：１　酢酸エチル／メタノール（４０mL）中の工程Ｂの生成物（０．８４ｇ、２．０６mmol、１当量）の溶液を、窒素雰囲気下で酸化白金（IV）水和物（スパチュラチップ）を含有するフラスコに加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、水素雰囲気下に置き、そして周囲温度で７２時間振とうした。混合物をセライト（１０ｇプレパックドカートリッジ）により濾過し、メタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～２０％メタノール（２０％アンモニアを含む）の勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（５１９mg、１．２７mmol、５３％）。

LC/MS ($C_{20}H_{28}FN_3O_3S$) 410 $[M+H]^+$; 保持時間 0.70 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.15 - 7.03 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.95 (dt, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 8.2, 6.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.79 (p, J = 7.9 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４８１】

工程Ｄ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ａの生成物（１１８mg、０．４１mmol、１当量）、工程Ｃの生成物（２００mg、０．４９mmol、１．２当量）、炭酸セシウム（２６５mg、０．８１mmol、２当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２３．６mg、０．０４mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１８．６mg、０．０２mmol、０．０５当量）を加えた。バイアルを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にアルファ，アルファ，アルファ－トリフルオロトルエン（４mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（５分）、次にマイクロ波照射下、１７０℃で１時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルで溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（３６mg、０．０５mmol、１３％）。

LC/MS ($C_{33}H_{38}FN_7O_3S_2$) 664 $[M+H]^+$; 保持時間 1.01 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.71 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.13 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.57 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４８２】

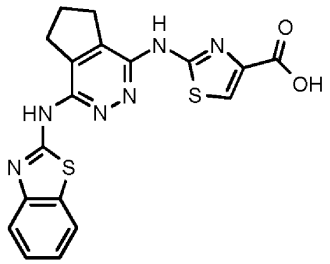
工程Ｅ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｄの生成物（５７．１mg、０．０９mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１４．４mg、０．３４mmol、４当量）を加え、混合物を還流で５．５時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。残留物を水でトリチュレートし、固体を濾過により収集した。固体をジエチルエーテルで更にトリチュレートし、次に濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を褐色の固体として与えた（１９．１mg、０．０３mmol、３５％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{31}H_{35}FN_7O_3S_2$の計算値: 636.2221, 実測値 636.2224.

【０４８３】

実施例２３：　２－［［１－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン－４－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化７０】



工程Ａ：　１，４－ジブロモ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン

１，２－ジクロロエタン（５０mL）中の１．８６ｇの２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン－１，４（５Ｈ）－ジオン（１２．３mmol、１当量）と１０．５５ｇ（３６．８mmol、３当量）のＰＯＢｒ$_3$との混合物を、還流で３時間保持した。室温に冷やし、濃縮した後、残留物を１００ｇの氷で処理し、濃ＮａＨＣＯ$_3$の添加によりｐＨを７に設定し、固体の沈殿物を濾別して、１．８８ｇ（５５％）の所望の生成物を与えた。

【０４８４】

工程Ｂ：　４－ブロモ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン－１－アミン

水中３０％ ＮＨ$_3$溶液（２５mL）中の１．８８ｇの工程Ａの生成物（６．８mmol）の混合物を、１３０℃で１８時間保持した。濃縮後、残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、１０％ＮａＯＨ溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１．２８ｇ（８８％）の所望の生成物を与えた。
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_7H_9BrN_3$の計算値: 214, 216, 実測値: 214, 216.

【０４８５】

工程Ｃ：　Ｎ－（４－ブロモ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン－１－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（２５mL）中の２１４mgの工程Ｂの生成物（１mmol、１当量）、３２１mgの２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（１．５０mmol、１．５当量）、

１６０mgの水素化ナトリウム（６０％懸濁液）（４mmol、４当量）の混合物を、還流で１時間保持した。冷却し、メタノールでクエンチした後、混合物を濃縮し、水で処理し、濾別し、そして乾燥させた。固体をＥｔＯＡｃでトリチュレートし、乾燥させて、２７５mg（７９％）の所望の生成物を与えた。

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{14}H_{12}BrN_4S$の計算値: 347, 349, 実測値: 347, 349.

【０４８６】

工程Ｄ： エチル ２－［［１－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン－４－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロメチルベンゼン（１０mL）中の２７０mgの工程Ｃの生成物（０．７７８mmol、１当量）、１３４mgのエチル ２－アミノチアゾール－４－カルボキシラート（０．７８mmol、１当量）、２９mgのPd_2（ｄｂａ）$_3$（０．０３２mmol、０．０４当量）、４５mgのＸａｎｔｐｈｏｓ（０．０７８mmol、０．１当量）、及び５０７mgのCs_2CO_3（１．５６mmol、２当量）の混合物を、２００℃で０．５時間保持した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、９７mg（２８％）の所望の生成物を与えた。

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{20}H_{19}N_6O_2S_2$の計算値: 439.5, 実測値: 439.

【０４８７】

工程Ｅ： ２－［［１－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン－４－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

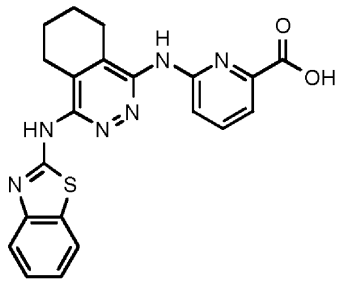
１，４－ジオキサン（５mL）中の９０mgの工程Ｄの生成物（０．２２mmol、１当量）、１８mgのＬｉＯＨ×H_2O（０．４３mmol、２当量）、及び１３滴の水の混合物を、還流で２時間保持した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、５４mg（６４％）の所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$の計算値: 411.0697, 実測値: 411.0685.

【０４８８】

実施例２４： ６－［［４－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン－１－イル］アミノ］ピリジン－２－カルボン酸

【化７１】



工程Ａ： エチル ６－［［４－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン－１－イル］アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート

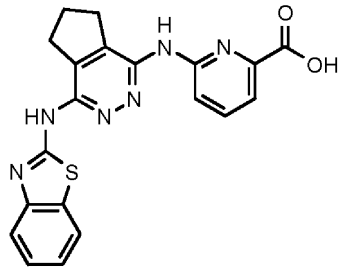
トリフルオロメチルベンゼン（１０mL）中の２４５mgの実施例１７、工程Ｂ（０．６８mmol、１当量）、１１３mgのエチル ６－アミノピリジン－２－カルボキシラート（０．６８mmol、１当量）、２５mgのPd_2（ｄｂａ）$_3$（０．０２７mmol、０．０４当量）、４０mgのＸａｎｔｐｈｏｓ（０．０６９mmol、０．１当量）、及び４４３mgのCs_2CO_3（１．３６mmol、２当量）の混合物を、２００℃で１．５時間保持した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、４５mg（１５％）の所望の生成物を与えた。

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{23}H_{23}N_6O_2S$の計算値: 447, 実測値: 447.

【０４８９】

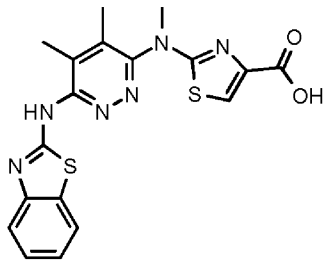
工程Ｂ： ６－［［４－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５，６，７，

８－テトラヒドロフタラジン－１－イル］アミノ］ピリジン－２－カルボン酸
１，４－ジオキサン（１０mL）中の４５mgの工程Ａの生成物（０．１１mmol、１当量）、８．５mgのＬｉＯＨ×H_2O（０．２０mmol、２当量）、及び１０滴の水の混合物を、還流で２時間保持した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２１mg（５０％）の所望の生成物を与えた。
HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{21}H_{19}N_6O_2S$の計算値: 419.1290, 実測値: 419.1294.
【０４９０】
実施例２５： ６－［［４－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン－１－イル］アミノ］ピリジン－２－カルボン酸
【化７２】



工程Ａ： ６－［［４－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン－１－イル］アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート
トリフルオロメチルベンゼン（１０mL）中の２９０mgの実施例２３、工程Ｃ（０．８４mmol、１当量）、１３９mgのエチル ６－アミノピリジン－２－カルボキシラート（０．８４mmol、１当量）、３１mgのPd_2（ｄｂａ）$_3$（０．０３４mmol、０．０４当量）、４８mgのＸａｎｔｐｈｏｓ（０．０８３mmol、０．１当量）、及び５４５mgのCs_2CO_3（１．６７mmol、２当量）の混合物を、２００℃で１．５時間保持した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、７０mg（１９．４％）の所望の生成物を与えた。
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{22}H_{21}N_6O_2S$の計算値: 433.5, 実測値: 433 及び431 $[M-H]^-$.
【０４９１】
工程Ｂ： ６－［［４－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリダジン－１－イル］アミノ］ピリジン－２－カルボン酸
１，４－ジオキサン（１０mL）中の７０mgの工程Ａの生成物（０．１６mmol、１当量）、１４mgのＬｉＯＨ×H_2O（０．３３mmol、２当量）、及び１０滴の水の混合物を、還流で２時間保持した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、２４mg（３１％）の所望の生成物を与えた。
HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{20}H_{17}N_6O_2S$の計算値: 405.1134, 実測値: 405.1123.
【０４９２】
実施例２６： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化７３】



工程Ａ： エチル ２－［（６－クロロ－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液、２５０mg、６．２５mmol、１．１６当量）を、窒素雰囲気下、０℃で１，４－ジオキサン（２０mL）中の３，６－ジクロロ－４，５－ジメチルピリダジン（９５０mg、５．３７mmol、１当量）及びエチル ２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（１．２g、６．４４mmol、１．２当量）の溶液にゆっくりと加えた。混合物を周囲温度で１時間、次に６０℃で２時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（７５mL）を加え、混合物を酢酸エチル（１５０mL）で抽出した。有機抽出物を水（２×７５mL）、ブライン（７５mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。酢酸エチルで溶離するカラムクロマトグラフィー（１００gシリカ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（７１５mg、２．１９mmol、４１％）。

LC/MS ($C_{13}H_{15}ClN_4O_2S$) 327 $[M+H]^+$; 保持時間 1.09 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【０４９３】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

２－アミノベンゾチアゾール（２５０mg、１．６６mmol、１．２１当量）及び工程Ａの生成物（５００mg、１．３８mmol、１当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（６３．１mg、０．０７mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（７９．７mg、０．１４mmol、０．１当量）の溶液に加え、混合物を撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７５mL、４．１３mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で２４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中１％メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０gシリカ）による精製が、暗黄色のガム状物を与え、それをジエチルエーテル（１５mL）でトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテル（１５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（３６５mg、０．８３mmol、６０％）。

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; 保持時間 1.26 (LCMS-V-B1)

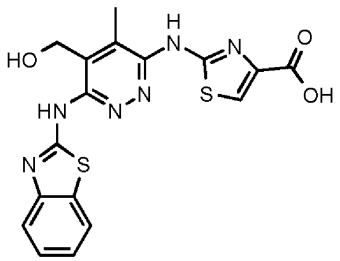
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.22 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０４９４】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

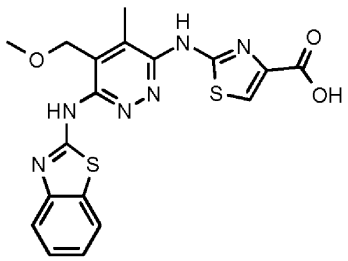
１：３ 水／１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（２００mg、０．４５mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（９５．３mg、２．２７mmol、５当量）を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。水（１０mL）を加え、溶液をセライ

トにより濾過し、固体を水（５mL）で洗浄し、合わせた濾液を酢酸で酸性化して、微黄色の懸濁液を与えた。固体を濾過により収集し、水（２０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（１５０mg、０．３６mmol、８０％）。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$の計算値: 411.0703, 実測値 411.0689.
【０４９５】
実施例２７： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化７４】

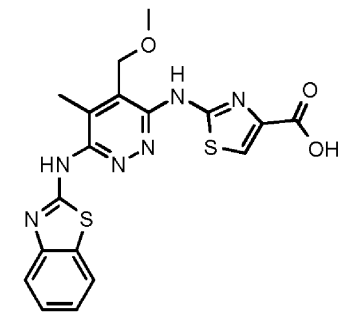


工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（メトキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｊｂの生成物（１６９mg、０．５３mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（１０９mg、０．６３mmol、１．２当量）、炭酸セシウム（２４０mg、０．７４mmol、１．４当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（３０．５mg、０．０５mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２４．１mg、０．０３mmol、０．０５当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にアルファ，アルファ，アルファ－トリフルオロトルエン（１０mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を与えた（１３８mg、０．３０mmol、５７％）。
LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_3S_2$) 457 $[M+H]^+$; 保持時間 1.17 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.25 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０４９６】
工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジクロロメタン（２mL）中の工程Ａの生成物（５５mg、０．１２mmol、１当量）の溶液に、三臭化ホウ素（０．６mL、１M、０．６mmol、５当量）を０℃で加え、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応物をメタノールでクエンチし、真空中で濃縮した。固体をメタノールに溶解し、３０分間還流し、次に周囲温度に放冷した。５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ４．３g RediSepカラム）による精製が、粗生成物を与え（５３mg）、それを更に精製することなく次の工程で取った。
【０４９７】
工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－

４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（５３．３mg、０．１２mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．２４mL、０．２４mmol、２当量）を加え、混合物を還流で１時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物をわずかな水に溶解し、１M塩酸水溶液でｐＨ６に酸性化し、そして１０分間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を５：１ イソプロパノール／水でトリチュレートした。懸濁液を３０分間撹拌し、次に固体を濾過により収集し、イソプロパノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を褐色の固体として与えた（１６mg、０．０４mmol、３２％）。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{17}H_{13}N_6O_3S_2$の計算値: 413.0496, 実測値 413.0499.
【０４９８】
実施例２８： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（メトキシメチル）－４－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化７５】



１，４－ジオキサン（５mL）中の実施例２７、工程Ａの生成物（５９mg、０．１３mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．２６mL、０．２６mmol、２当量）を加え、混合物を還流で１時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物をわずかな水に溶解し、１M塩酸水溶液でｐＨ６に酸性化し、そして１０分間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を５：１ イソプロパノール／水でトリチュレートした。懸濁液を３０分間撹拌し、次に固体を濾過により収集し、イソプロパノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を橙色の固体として与えた（１８．５mg、０．０４mmol、３３％）。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{18}H_{15}N_6O_3S_2$の計算値: 427.0653, 実測値 427.0650.
【０４９９】
実施例２９： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（メトキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化７６】



工程Ａ： メチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（メトキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｊａの生成物（８５mg、０．２６mm

ol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（５９．３mg、０．３４mmol、１．３当量）、炭酸セシウム（１２１mg、０．３７mmol、１．４当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（７．６７mg、０．０１mmol、０．０５当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２４．３mg、０．０３mmol、０．１当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にアルファ，アルファ，アルファ－トリフルオロトルエン（１０mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色のガラス状固体として与えた（８２．５mg、０．１８mmol、６８％）。

LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_3S_2$) 443 $[M+H]^+$; 保持時間 1.26 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.78 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

【０５００】

工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（メトキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

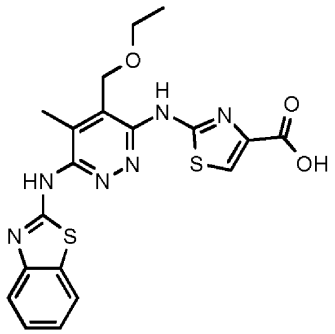
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（８２．５mg、０．１８mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．１８mL、０．３６mmol、２当量）を加え、混合物を還流で１時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物をわずかな水に溶解し、１M塩酸水溶液でｐＨ６に酸性化し、そして１０分間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を５：１ イソプロパノール／水でトリチュレートした。固体を濾過により収集し、イソプロパノール（２×４mL）で洗浄し、そして真空中で乾燥させた。逆相ＨＰＬＣ（ＨＰＬＣ－Ｖ－Ａ２法）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２２mg、０．０５mmol、２８％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{18}H_{17}N_6O_3S_2$の計算値: 429.0798, 実測値 429.0800.

【０５０１】

実施例３０： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（エトキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化７７】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（エトキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｋａの生成物（１１３mg、０．３４mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（６９．７mg、０．４mmol、１．２当量）、炭酸セシウム（１５４mg、０．４７mmol、１．４当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１９．５mg、０．０３mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１５．５mg、０．０２mmol、０．０５当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にアルファ，アルファ，

アルファ－トリフルオロトルエン（７mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を与えた（４７mg、０．１mmol、３０％）。

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; 保持時間 1.36 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 35.3 Hz, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【０５０２】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（エトキシメチル）－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

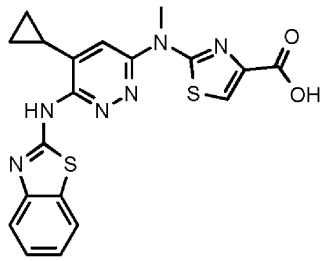
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（４９mg、０．１mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．１mL、０．２１mmol、２当量）を加え、混合物を還流で２時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物をわずかな水に溶解し、１M塩酸水溶液でｐＨ６に酸性化し、そして１０分間撹拌した。試料を５：１ イソプロパノール／水でトリチュレートし、固体を濾過により収集し、イソプロパノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を褐色の固体として与えた（２３．９mg、０．０５mmol、５２％）。

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{19}H_{17}N_6O_3S_2$の計算値: 441.0809, 実測値 441.0803.

【０５０３】

実施例３１：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化７８】



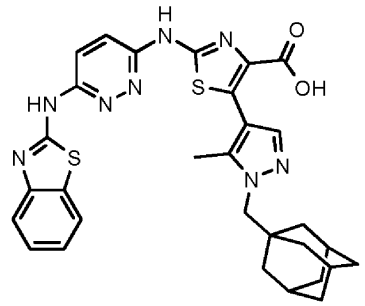
１，４－ジオキサン（１０mL）中の調製１１ｄ、工程Ｂの生成物（２４９mg、０．５５mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．５５mL、１．１mmol、２当量）を加え、混合物を還流で３時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ４３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の粉末として与えた（３３mg、０．０８mmol、１４％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 425.0849, 実測値 425.0851.

【０５０４】

実施例３２：　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化７９】



工程Ａ： エチル ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－［（６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン／水（４mL）の３：１ 混合物中の調製１１ｆの生成物（６４mg、０．１１mmol、１当量）、調製１０ａ（４５．０mg、０．１３mmol、１．２当量）及び炭酸カリウム（４３．７mg、０．３２mmol、３当量）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（７．７１mg、０．０１mmol、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、次に水及びブラインで連続して洗浄した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（３９．２mg、０．０５mmol、４９％）。

LC/MS ($C_{38}H_{48}N_8O_3SiS_2$) 757 $[M+H]^+$; 保持時間 1.64 (LCMS-V-B1)

【０５０５】

工程Ｂ： エチル ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（２mL）中の工程Ａの生成物（３９mg、０．０５mmol、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、次にトリフルオロ酢酸（０．３mL、４．０３mmol、７８．１当量）を加えた。混合物を周囲温度に温め、１８時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、及びブラインで連続して洗浄した。有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、次に溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～７％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（１０．５mg、０．０２mmol、３３％）。

LC/MS ($C_{32}H_{34}N_8O_2S_2$) 627 $[M+H]^+$; 保持時間 1.38 (LCMS-V-B1)

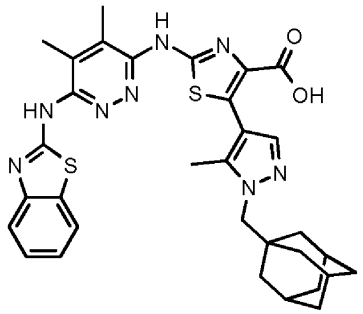
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.87 (br s, 1H), 11.67 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 27.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.72 - 1.56 (m, 12H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５０６】

工程Ｃ： ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（２mL）中の工程Ｂの生成物（１０．５mg、０．０２mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３．５１mg、０．０８mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。残留物を水でトリチュレートし、固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望

の生成物をベージュ色の固体として与えた（７．２mg、０．０１mmol、７１％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{30}H_{31}N_8O_2S_2$の計算値: 599.2006, 実測値 599.2037.
【０５０７】
実施例３３： ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化８０】



工程Ａ： エチル ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－［（４，５－ジメチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
３：１ テトラヒドロフラン／水（４mL）中の調製１１ａの生成物（９９mg、０．１６mmol、１当量）、調製１０ａの生成物（６６．６mg、０．１９mmol、１．２当量）及び炭酸カリウム（６４．６mg、０mol、３当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（１１．４mg、０．０２mmol、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、次に水及びブラインで連続して洗浄した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、次に溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（６５．５mg、０．０８mmol、５４％）。
LC/MS ($C_{40}H_{52}N_8O_3SiS_2$) 785 $[M+H]^+$; 保持時間 1.82 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.93 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.21 (dt, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 12H), 1.17 (t, 3H), 0.91 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).
【０５０８】
工程Ｂ： エチル ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジクロロメタン（４mL）中の工程Ａの生成物（６５．５mg、０．０８mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にトリフルオロ酢酸（０．４mL、５．３７mmol、６４当量）を加えた。混合物を周囲温度に温め、１８時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、及びブラインで連続して洗浄した。有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス

状物として与えた（３４．２mg、０．０５mmol、６３％）。
LC/MS ($C_{34}H_{38}N_8O_2S_2$) 655 $[M+H]^+$; 保持時間 1.47 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.38 (s + s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.73 - 1.54 (m, 12H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５０９】

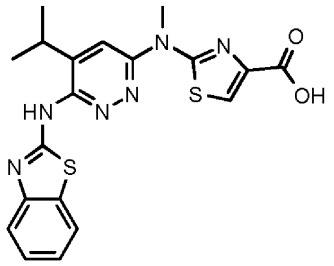
工程Ｃ：　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（３４．２mg、０．０５mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２２mg、０．５２mmol、１０当量）を加え、混合物を還流で１８時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に溶媒を真空中で除去した。残留物を水でトリチュレートし、固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２８mg、０．０４mmol、８６％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{32}H_{35}N_8O_2S_2$の計算値: 627.2319, 実測値 627.2357.

【０５１０】

実施例３４：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化８１】



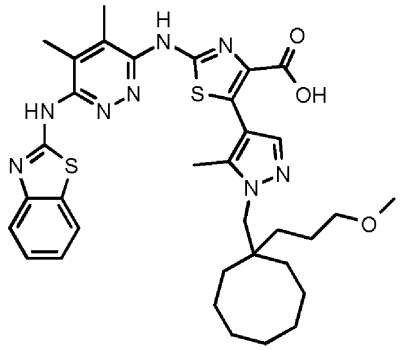
工程Ａ：　エチル ２－｛［６－クロロ－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル］（メチル）アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

０℃でテトラヒドロフラン（２５mL）中の調製７ｃの生成物（３００mg、１．５７mmol、１当量）及びエチル ２－（メチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（２９２mg、１．５７mmol、１当量）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中６０％；７５．４mg、１．８８mmol、１．２当量）を窒素雰囲気下でゆっくりと加え、混合物を０℃で１時間、次に周囲温度で１８時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（２０mL）を加え、混合物をジクロロメタン（７５mL）で抽出した。有機抽出物を水（２×５０mL）及びブライン（５０mL）で連続して洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の結晶質固体として与えた（３４０mg、１mmol、６４％）。
LC/MS ($C_{14}H_{17}ClN_4O_2S$) 341 $[M+H]^+$; 保持時間 1.31 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.20 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (dt, J = 7.1, 3.7 Hz, 9H).

【０５１１】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾ

ール－４－カルボキシラート
　１，４－ジオキサン（１５mL）中の工程Ａの生成物（３４０mg、１mmol、１当量）及び２－アミノベンゾチアゾール（１８０mg、１．２mmol、１．２当量）の溶液に、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１１５mg、０．２mmol、０．２当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（９１．４mg、０．１mmol、０．１当量）を窒素雰囲気下で加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５２mL、２．９９mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で１８時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～３％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１１０mg、０．２４mmol、２４％）。
LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; 保持時間 1.44 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (br s + t, 2H), 7.19 (br s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 9H).
【０５１２】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－（プロパン－２－イル）ピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（１１１mg、０．２４mmol、１当量）の撹拌した溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．２４mL、０．４９mmol、２当量）を加え、混合物を還流で２時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。粗物質をジエチルエーテル（１０mL）でトリチュレートし、固体を濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして真空下で乾燥させた。得られた物質を水に溶解し、１M塩酸水溶液でｐＨ５～６に酸性化し、次に真空中で濃縮した。固体を４：１ イソプロパノール／水（５mL）でトリチュレートし、濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（６６．７mg、０．１６mmol、６４％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$の計算値: 427.1005, 実測値 427.1042.
【０５１３】
実施例３５：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化８２】



工程Ａ：　エチル ２－［（４，５－ジメチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　３：１ テトラヒドロフラン／水（４mL）中の調製１１ａの生成物（９９mg、０．１６

mmol、１当量）、調製１０ｂの生成物（７５．６mg、０．１９mmol、１．２当量）及び炭酸カリウム（６４．６mg、０mol、３当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（１１．４mg、０．０２mmol、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１２０℃で２時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、次に水、続いてブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色のガラス状物として与えた（４３．４mg、０．０５mmol、３３％）。

LC/MS ($C_{42}H_{60}N_8O_4SiS_2$) 834 $[M+H]^+$; 保持時間 1.88 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.92 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.67 (q, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.65 - 1.52 (m, 6H), 1.49 - 1.36 (m, 6H), 1.34 - 1.22 (m, 8H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (s, 2H), 0.91 (t, 3H), -0.11 (s, 9H).

【０５１４】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（４mL）中の工程Ａの生成物（４３．４mg、０．０５mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にトリフルオロ酢酸（０．４mL、５．３７mmol、１０３当量）を加えた。混合物を周囲温度に放温し、それを１８時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、及びブラインで連続して洗浄した。有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（２１．３mg、０．０３mmol、５８％）。

LC/MS ($C_{36}H_{46}N_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; 保持時間 1.33 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.38 (s + s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.70 - 1.51 (m, 9H), 1.50 - 1.35 (m, 6H), 1.34 - 1.23 (m, 95), 1.18 (t, 3H).

【０５１５】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

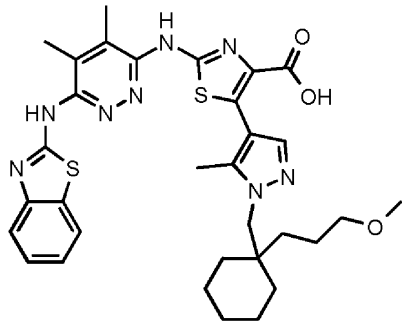
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（２１．３mg、０．０３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１２．７mg、０．３mmol、１０当量）を加え、混合物を還流で１８時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。残留物を水でトリチュレートし、固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（１３．９mg、０．０２mmol、６８％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{34}H_{43}N_8O_3S_2$の計算値: 675.2894, 実測値 675.2933.

【０５１６】

実施例３６：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３

－チアゾール－４－カルボン酸
【化８３】



工程Ａ： エチル ２－［（４，５－ジメチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［３－（トリメチルシリル）プロポキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
３：１ テトラヒドロフラン／水（４ｍＬ）中の調製１１ａの生成物（１１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）、調製１０ｃの生成物（８１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１．２５当量）及び炭酸カリウム（７１．４ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、３当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（１２．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで連続して洗浄した。有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色のガム状物として与えた（８１．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、５９％）。
LC/MS ($C_{40}H_{56}N_8O_4SiS_2$) 805 $[M+H]^+$; 保持時間 1.85 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 5H), 1.42 - 1.31 (m, 8H), 1.24 - 1.14 (m, 6H), 0.91 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).
【０５１７】
工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジクロロメタン（５ｍＬ）中の工程Ａの生成物（８１．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ、６．７１ｍｍｏｌ、６７当量）を加えた。混合物を周囲温度に温め、１８時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、及びブラインで連続して洗浄した。有機物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（４９．６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、７３％）。
LC/MS ($C_{34}H_{42}N_8O_3S_2$) 675 $[M+H]^+$; 保持時間 1.54 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.37 (s + s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 6H), 1.44 - 1.34 (m, 8H),

1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５１８】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

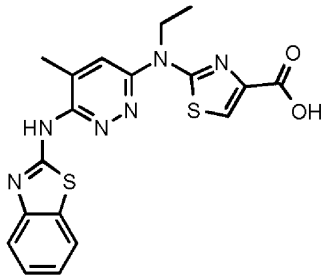
１，４－ジオキサン中の工程Ｂの生成物（４９．６mg、０．０７mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１４．７mg、０．３７mmol、５当量）を加え、混合物を還流で２時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。残留物を水でトリチュレートし、固体を濾過により収集し、２M塩酸水溶液、次にジクロロメタンで連続して洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（１０．８mg、０．０２mmol、２３％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{32}H_{39}N_8O_3S_2$の計算値: 647.2581, 実測値 647.2620.

【０５１９】

実施例３７：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（エチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化８４】



工程Ａ：　エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（エチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液；１５０mg、３．７５mmol、１．２５当量）を、窒素雰囲気下、０℃で１，４－ジオキサン（２０mL）中の３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（５３０mg、３．２５mmol、１．０９当量）及びエチル ２－（エチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（６００mg、３mmol、１当量）の溶液に加えた。混合物を０℃で１時間、そして周囲温度で１８時間撹拌した。酢酸エチル（１５０mL）を加え、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（７５mL）、水（２×７５mL）、及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０gシリカ）による精製が、微黄色の固体を与えた。ジエチルエーテル（１０mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、ジエチルエーテル（２×５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（４７５mg、１．４５mmol、４９％）。

LC/MS ($C_{13}H_{15}ClN_4O_2S$) 327 $[M+H]^+$; 保持時間 1.25 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.46 (q, 2H), 4.30 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.35 - 1.26 (m, 6H).

【０５２０】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（エチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

２－アミノベンゾチアゾール（２５０mg、１．６６mmol、１．２当量）及び工程Ａの生成物（４５０mg、１．３８mmol、１当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（１０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（６３．１mg、０．０７mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（７９．７mg、０．１４mmol、０．

１当量）の溶液に加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７５mL、４．１３mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で７時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、黄色の固体を与えた。メタノール（１０mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、メタノール（２×５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２６５mg、０．６mmol、４４％）。

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.31 (t + t, 6H).

【０５２１】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（エチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

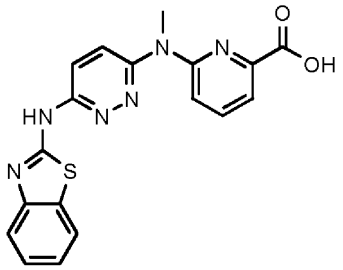
１：３　水／１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（２１０mg、０．４８mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８０．０mg、１．９１mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。水（５mL）を加え、混合物をセライトにより濾過し、固体を水（１０mL）で洗浄した。合わせた濾液を酢酸で酸性化して、黄色の懸濁液を与え、固体を濾過により収集し、水（３０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１７０mg、０．４１mmol、８６％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 413.0849, 実測値 413.0882.

【０５２２】

実施例３８：　６－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）ピリジン－２－カルボン酸

【化８５】



工程Ａ：　tert－ブチル　Ｎ－［（tert－ブトキシ）カルボニル］－Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）カルバマート

４－ジメチルアミノピリジン（１２２mg、１mmol、０．０２当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（４５mL）中の３－アミノ－６－クロロピリダジン（６．５ｇ、５０．２mmol、１当量）とジ－tert－ブチル ジカルボナート（２５．２ｇ、１１５mmol、２．３当量）との懸濁液に加えた。懸濁液を５０℃で３時間加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして水（３５０mL）を加えた。固体を濾過により収集し、水（２５０mL）で洗浄し、次にジクロロメタン（２５０mL）に溶解し、溶液をシリカ（２５ｇ）により濾過し、ジクロロメタンで溶離した。濾液を真空中で濃縮し、ヘプタン（５０mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、ヘプタン（５０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色の固体として与えた（９．８５ｇ、２９．９mmol、６０％）。

LC/MS ($C_{14}H_{20}ClN_3O_4$) 174 $[M-Boc-tBu+3H]^+$; 保持時間 1.28 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53 (d, 2H), 1.46 (s, 18H).

【０５２３】

工程Ｂ：　メチル　６－［（６－｛ビス［（tert－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート

メチル ６－アミノピリジン－２－カルボキシラート（１．６５ｇ、１０．８mmol、１．１当量）及び工程Ａの生成物（３．２５ｇ、９．８６mmol、１当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（６０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（４５１mg、０．４９mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（５７０mg、０．９９mmol、０．１当量）の溶液に加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．２mL、２９．６mmol、３当量）を加え、混合物を１００℃で３時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（３００mL）と水（２００mL）との間で分配し、有機相を水（２００mL）及びブライン（１５０mL）で連続して洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。２：３ 酢酸エチル／ヘプタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、黄色の固体を与えた。ジエチルエーテル（２０mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、ジエチルエーテル（２０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（３．３５ｇ、７．５２mmol、７６％）。

LC/MS ($C_{21}H_{27}N_5O_6$) 446 $[M+H]^+$; 保持時間 1.27 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.41(s, 1H), 9.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

【０５２４】

工程Ｃ： メチル ６－［（６－｛ビス［（tert－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝ピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート

カリウムtert－ブトキシド（７５０mg、６．６８mmol、１．３２当量）を、窒素雰囲気下でジメチルスルホキシド（２５mL）中の工程Ｂの生成物（２．２５ｇ、５．０５mmol、１当量）の懸濁液に加え、混合物を３０分間撹拌した。ヨウ化メチル （０．５mL、８．０３mmol、１．５９当量）を加え、懸濁液を３時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（２５０mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０mL）との間で分配し、水（２×１５０mL）及びブライン（１００mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。２：３ 酢酸エチル／ヘプタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与え（１．４ｇ、２．５９mmol、５１％）、それを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

LC/MS ($C_{22}H_{29}N_5O_6$) 460 $[M+H]^+$; 保持時間 1.29 (LCMS-V-B1).

【０５２５】

工程Ｄ： メチル ６－［（６－アミノピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（５mL、６４．７mmol、２５当量）を、０℃でジクロロメタン（３５mL）中の工程Ｃの生成物（１．４ｇ、２．５９mmol、１当量）に加え、溶液を０℃で１時間、次に周囲温度で１８時間撹拌した。溶液を真空中で濃縮し、水（２５mL）を加えて、微黄色の懸濁液を与え、それを重炭酸ナトリウム炭酸塩（sodium bicarbonate carbonate）で中和し、固体を濾過により収集し、水（７５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与え（６５０mg、２．５１mmol、９７％）、それを更なる精製又は特徴づけすることなく次の工程でそのまま使用した。

【０５２６】

工程Ｅ： メチル ６－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）ピリジン－２－カルボキシラート

工程Ｄの生成物（６５０mg、２．５１mmol、１当量）及び２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（６００mg、２．８mmol、１．１２当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（１０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１１５mg、０．１３mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１４５mg、０．２５mmol、０．１当量）の溶液に加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．４mL、７．５２mmol、３当量）を加え、混合物を１００℃で２４時間加熱した。反応物を周囲温度に

放冷し、真空中で濃縮した。水（２０mL）を加えて褐色の懸濁液を与え、固体を濾過により収集し、水（４０mL）で洗浄し、そして真空下で乾燥させた。３９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、固体を与え、それをメタノール（１０mL）でトリチュレートし、濾過し、メタノール（１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微褐色の固体として与えた（２２５mg、０．５７mmol、２３％）。

LC/MS ($C_{19}H_{16}N_6O_2S$) 393 $[M+H]^+$; 保持時間 1.14 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.73 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

【０５２７】

工程Ｆ： ６－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）ピリジン－２－カルボン酸

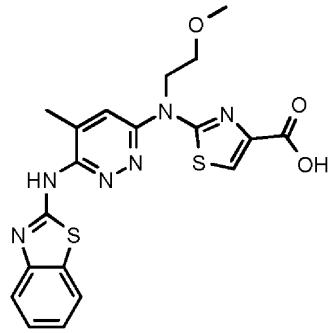
１：３ 水／１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｅの生成物（２００mg、０．５１mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８５．５mg、２．０４mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で２時間撹拌した。水（５mL）を加え、溶液をセライトにより濾過し、固体を水（１０mL）で洗浄した。合わせた濾液を酢酸で酸性化して固体を与え、それを濾過により収集し、水（２０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１６０mg、０．４２mmol、８３％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{18}H_{15}N_6O_2S$の計算値: 379.0972, 実測値 379.0993.

【０５２８】

実施例３９： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（２－メトキシエチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化８６】



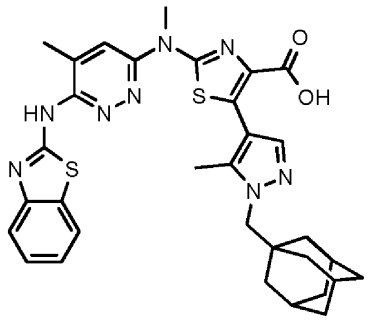
工程Ａ： エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液；６５０mg、１６．３mmol、１．２当量）を、窒素雰囲気下、０℃で１，４－ジオキサン（５０mL）中の調製３ｚの生成物（３．１５ｇ、１３．７mmol、１当量）及び３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（２．５ｇ、１５．３mmol、１．１２当量）の溶液に加えた。混合物を０℃で１時間撹拌し、次に６０℃で２４時間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチル（３００mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０mL）との間で分配し、有機相を水（２×１５０mL）及びブライン（１００mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジエチルエーテル（２５mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、ジエチルエーテル（１５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微ピンク色の固体として与えた（２．５５ｇ、７．１５mmol、５２％）。

LC/MS ($C_{14}H_{17}ClN_4O_3S$) 357 $[M+H]^+$; 保持時間 1.22 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.39 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (t, 3H).

【０５２９】
工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（２－メトキシエチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
２－アミノベンゾチアゾール（１．１５ｇ、７．６６mmol、１．０９当量）及び工程Ａの生成物（２．５ｇ、７．０１mmol、１当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（４５mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（３２１mg、０．３５mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（４０５mg、０．７mmol、０．１当量）の溶液に加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．８mL、２１．０mmol、３当量）を加え、混合物を密閉したフラスコ中で１５０℃で１８時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、セライトにより濾過し、そして固体をジクロロメタンで洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、メタノール（２５mL）でトリチュレートして固体を与え、それを濾過により収集し、メタノール（３×１５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を橙色の固体として与えた（２．５５ｇ、５．４２mmol、７７％）。
LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; 保持時間 1.35 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０５３０】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（２－メトキシエチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１：３　水／１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（２５０mg、０．５３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８９．２mg、２．１３mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。水（１０mL）を加え、懸濁液を酢酸で酸性化した。固体を濾過により収集し、水（３×２５mL）で洗浄し、真空中で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１７５mg、０．４mmol、７４％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{19}H_{19}N_6O_3S_2$の計算値: 443.0955, 実測値 443.0983.
【０５３１】
実施例４０：　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化８７】



工程Ａ：　エチル ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

３：１ テトラヒドロフラン／水（４mL）中の調製１１ｂの生成物（５４．７mg、０．０９mmol、１当量）、調製１０ａ（３６．８mg、０．１mmol、１．２当量）及び炭酸カリウム（３５．７mg、０．２６mmol、３当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（６．３mg、０．０１mmol、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガラス状物として与えた（４６．７mg、０．０６mmol、６９％）。

LC/MS ($C_{40}H_{52}N_8O_3SiS_2$) 785 $[M+H]^+$; 保持時間 1.91 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.72 - 1.54 (m, 12H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, 3H), -0.11 (s, 9H).

【０５３２】

工程Ｂ： エチル ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（４６．７mg、０．０６mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にトリフルオロ酢酸（０．３mL、４．０３mmol、６７．７当量）を加え、次に混合物を周囲温度に温め、１８時間撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を水及びブラインで連続して洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（２４．２mg、０．０４mmol、６２％）。

LC/MS ($C_{34}H_{38}N_8O_2S_2$) 655 $[M+H]^+$; 保持時間 1.53 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 12H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５３３】

工程Ｃ： ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

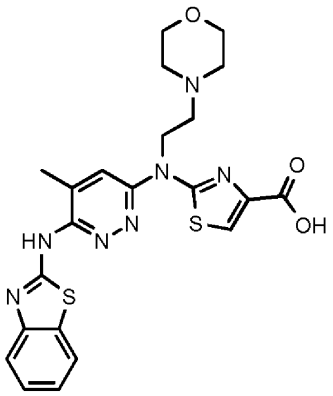
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（２４．２mg、０．０４mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（７．８mg、０．１８mmol、５当量）を加え、混合物を還流で１８時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に溶媒を真空中で除去した。残留物を水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１６．３mg、０．０３mmol、７０％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{32}H_{35}N_8O_2S_2$の計算値: 627.2319, 実測値 627.2358.

【０５３４】

実施例４１： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化８８】



工程Ａ： エチル ２－［（２，２－ジメトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アンモニア（イソプロパノール中２Ｍ；２５mL、５０mmol、２．１当量）を、窒素雰囲気下、０℃でイソプロパノール（１５mL）中の１，１－ジメトキシ－２－イソチオシアナトエタン（３．５ｇ、２０mmol、１当量）の溶液に加え、混合物を０℃で１時間、次に周囲温度で１８時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をエタノール（６０mL）に溶解し、そして０℃に冷却した。これにエチルブロモピルバート（３．６mL、２５．８mmol、１．０９当量）を窒素雰囲気下で加え、混合物を周囲温度に温め、そして１．５時間撹拌した。トリエチルアミン（５．６mL、３９．９mmol、２当量）を加え、混合物を２時間撹拌し、次に真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル（２５０mL）と水（１５０mL）との間で分配し、有機相を水（１５０mL）及びブライン（１５０mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。２：３ 酢酸エチル／ヘプタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、微黄色の固体を与え、それをヘプタン（４０mL）でトリチュレートし、濾過し、ヘプタン（４０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（２．９５ｇ、１１．３３mmol、４８％）。

LC/MS ($C_{10}H_{16}N_2O_4S$) 261 $[M+H]^+$; 保持時間 0.92 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 5.59 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (dd + s, 8H), 1.36 (t, J= 7.1 Hz, 3H).

【０５３５】

工程Ｂ： エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（２，２－ジメトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液；５００mg、１２．５mmol、１．２５当量）を、窒素雰囲気下、０℃で１，４－ジオキサン（４０mL）中の工程Ａの生成物（２．６ｇ、９．９９mmol、１当量）及び３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（１．８５ｇ、１１．４mmol、１．１４当量）の溶液に加え、混合物を０℃で１時間、次に６０℃で５時間撹拌した。溶液を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチル（３００mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０mL）との間で分配した。有機相を水（２×１５０mL）及びブライン（１５０mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。９９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、橙色のガム状物を与え、それをジエチルエーテル（１５mL）でトリチュレートして固体を与え、それを濾過により収集し、ジエチルエーテル（２０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微ピンク色の粉末として与えた（１．９５ｇ、５．０４mmol、５０％）。

LC/MS ($C_{15}H_{19}ClN_4O_4S$) 387 $[M+H]^+$; 保持時間 1.26 (LCMS-V-B1)

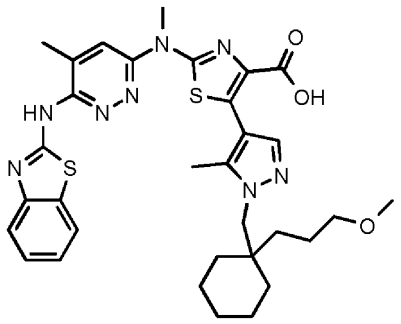
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J= 1.1 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 6H), 2.42 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５３６】
工程Ｃ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（２，２－ジメトキシエチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　工程Ｂの生成物（１．６ｇ、４．１４mmol、１当量）及び２－アミノベンゾチアゾール（７００mg、４．６６mmol、１．１３当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１８９mg、０．２１mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（２３９mg、０．４１mmol、０．１当量）の溶液に加え、混合物を撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．２mL、１２．４mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で１８時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。ジエチルエーテル（２０mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、ジエチルエーテル（２×１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色／緑色の固体として与え（１．９ｇ、３．４２mmol、８３％）、それを更に精製することなく次の工程で使用した。
LC/MS ($C_{22}H_{24}N_6O_4S_2$) 501 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０５３７】
工程Ｄ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　ギ酸（１０mL、０．２７mol、１７７当量）を、水（５mL）中の工程Ｃの生成物（７５０mg、１．５mmol、１当量）の懸濁液に加え、混合物を８５℃で３時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン（２０mL）を加え、続いてモルホリン（０．５mL、５．７８mmol、３．８６当量）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．５９ｇ、７．４９mmol、５当量）を加えて、混合物を１８時間撹拌した。反応物をジクロロメタン（１２５mL）と１０％炭酸カリウム水溶液（７５mL）との間で分配し、有機相を水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。１９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（２０ｇシリカ）による精製が、黄色の固体を与え、それをジエチルエーテル（１５mL）でトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテル（１５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微橙色の固体として与えた（３７５mg、０．７１mmol、４８％）。
LC/MS ($C_{24}H_{27}N_7O_3S_2$) 526 $[M+H]^+$; 保持時間 1.08 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.18 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.22 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０５３８】
工程Ｅ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　２：３ 水／１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｄの生成物（２７５mg、０．５２mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８７．８mg、２．０９mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。水（１０mL）を加え、混合物を酢酸で酸性化した。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微橙色の固体として与えた（２１５mg、０．４３mmol、８３％）。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{22}H_{22}N_7O_3S_2$の計算値: 496.1231, 実測値 496.1232.

【０５３９】

実施例４２：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化８９】



工程Ａ：　エチル ５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１０：１ テトラヒドロフラン（４mL）／水（０．４mL）中の調製１１ｂの生成物（１１０mg、０．１７mmol、１当量）、調製１０ｃの生成物（７８．２mg、０．２１mmol、１．２当量）及び炭酸カリウム（７１．８mg、０．５２mmol、３当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（１２．７mg、０．０２mmol、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（５６．１mg、０．０７mmol、４０％）。

LC/MS ($C_{40}H_{56}N_8O_4SiS_2$) 805 $[M+H]^+$; 保持時間 1.74 (LCMS-V-B2)

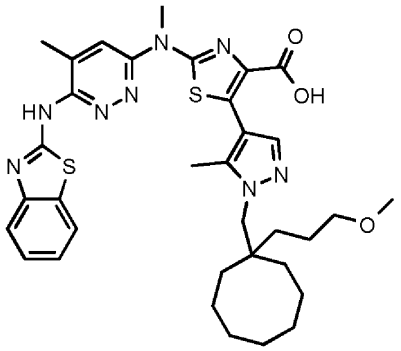
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.58 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 5H), 1.52 - 1.44 (m, 7H), 1.38 - 1.32 (s, 4H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０５４０】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（５６．１mg、０．０７mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．７１mmol、９６当量）を加えた。混合物を周囲温度に放温し、それを一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去し、アセトニトリル水（ｐＨ４；ギ酸）：水（ｐＨ４；ギ酸）の５～９５％の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（３４．２mg、０．０５

mmol、７３％）。
LC/MS ($C_{34}H_{42}N_8O_3S_2$) 675 $[M+H]^+$; 保持時間 1.47 (LCMS-V-B2)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 6H), 1.45 - 1.31 (m, 8H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 1.17 (t, 3H).
【０５４１】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロヘキシル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（３４mg、０．０５mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１０．６mg、０．２５mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に溶媒を真空中で除去した。残留物を水で希釈し、２Ｎ塩酸水溶液で酸性化し、そして３：１ ジクロロメタン／イソプロパノールで抽出した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮し、真空下で乾燥させて、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（１６．７mg、０．０３mmol、５１％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{32}H_{39}N_8O_3S_2$の計算値: 647.2581, 実測値 647.2591.
【０５４２】
実施例４３：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化９０】



工程Ａ：　エチル ５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　３：１ テトラヒドロフラン／水（４mL）中の調製１１ｂの生成物（１０６mg、０．１７mmol、１当量）、調製１０ｂの生成物（８０．９mg、０．２mmol、１．２当量）及び炭酸カリウム（６９．１mg、０．５mmol、３当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（１２．２mg、０．０２mmol、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色のガム状物として与えた（８１．３mg、０．１mmol、５９％）。

LC/MS ($C_{42}H_{60}N_8O_4SiS_2$) 833 $[M+H]^+$; 保持時間 1.81 (LCMS-V-B2)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 9H), 1.60 - 1.45 (m, 5H), 1.46 - 1.33 (m, 6H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, 3H), 0.00 (s, 9H).

【０５４３】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（８１．３mg、０．１mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にトリフルオロ酢酸（０．３mL、４．０３mmol、４１当量）を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（８１．５mg、０．１２mmol、＞１００％）。

LC/MS ($C_{36}H_{46}N_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; 保持時間 1.56 (LCMS-V-B2)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.88 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (br s,1 H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 9H), 1.49 - 1.36 (m, 4H), 1.33 - 1.22 (m, 5H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５４４】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－｛［１－（３－メトキシプロピル）シクロオクチル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

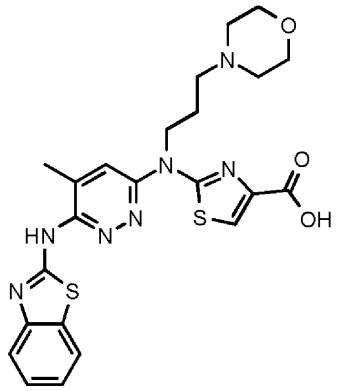
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（８１．５mg、０．１２mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２４．３mg、０．５８mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。残留物を水で希釈し、２Ｎ塩酸水溶液で酸性化し、そして３：１ ジクロロメタン／イソプロパノールで抽出した。有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、減圧下で濃縮して、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（５３．６mg、０．０８mmol、６９％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{34}H_{43}N_8O_3S_2$の計算値: 675.2894, 実測値 675.2890.

【０５４５】

実施例４４： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝［３－（モルホリン－４－イル）プロピル］アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化９１】



工程Ａ： エチル ２－｛［３－（モルホリン－４－イル）プロピル］アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

エチルブロモピルバート（２．５mL、１７．９mmol、１．１８当量）を、窒素雰囲気下、０℃でエタノール（５０mL）中の３－（モルホリン－４－イル）プロピルチオウレア（３．１ｇ、１５．３mmol、１当量）の懸濁液に加え、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。トリエチルアミン（４．５mL、３０．５mmol、２当量）を加え、混合物を８５℃で４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。１０％炭酸カリウム水溶液（１５０mL）を加え、混合物を酢酸エチル（５×１００mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×１５０mL）及びブライン（１００mL）で洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。１９：１ ジクロロメタン／メタノール（１９：１）で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、固体を与え、それをヘプタン（５０mL）でトリチュレートし、濾過し、ヘプタン（５０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微褐色の固体として与えた（４ｇ、１３．４mmol、８８％）。

LC/MS ($C_{13}H_{21}N_3O_3S$) 300 $[M+H]^+$; 保持時間 0.58 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 6.48 (t, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.42 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 6H), 1.83 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５４６】

工程Ｂ： エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）［３－（モルホリン－４－イル）プロピル］アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液；３５０mg、８．７５mmol、１．３１当量）を、窒素雰囲気下、０℃で１，４－ジオキサン（３０mL）中の工程Ａの生成物（２ｇ、６．６８mmol、１当量）及び３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（１．２５ｇ、７．６７mmol、１．１５当量）の溶液に加え、混合物を０℃で１時間、次に６０℃で３時間撹拌した。溶液を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチル（３００mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（１００mL）との間で分配した。有機相を水（１５０mL）及びブライン（１００mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、褐色の油状物を与えた。ヘプタン（１５mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、ヘプタン（２０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微褐色の固体として与えた（１．５ｇ、３．５２mmol、５３％）。

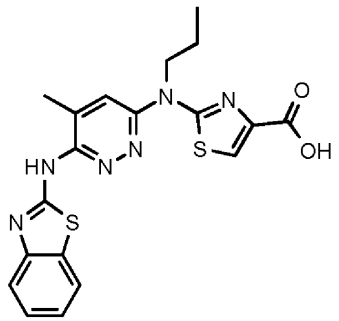
LC/MS ($C_{18}H_{24}ClN_5O_3S$) 426 $[M+H]^+$; 保持時間 0.96 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.51 (t, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.52 - 2.42 (m, 9H), 2.06 (p, 2H), 1.41 (t, J= 7.1 Hz, 3H).

【０５４７】

工程Ｃ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５

－メチルピリダジン－３－イル｝［３－（モルホリン－４－イル）プロピル］アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
工程Ｂの生成物（９００mg、２．１１mmol、１当量）及び２－アミノベンゾチアゾール（３５０mg、２．３３mmol、１．１当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（９６．８mg、０．１１mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１２２mg、０．２１mmol、０．１当量）の溶液に加え、混合物を撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．１mL、６．３４mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で２４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。１０：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、赤色／褐色のガム状物を与えた。ジエチルエーテル（２０mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、ジエチルエーテル（２×１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微褐色の固体として与えた（８７５mg、１．６２mmol、７７％）。
LC/MS ($C_{25}H_{29}N_7O_3S_2$) 540 $[M+H]^+$; 保持時間 1.12 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.16 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 6H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０５４８】
工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝［３－（モルホリン－４－イル）プロピル］アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
３：１ １，４－ジオキサン／水（４mL）中の工程Ｃの生成物（３００mg、０．５６mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（９３．３mg、２．２２mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。水（５mL）を加え、混合物をセライトにより濾過し、そして更なる水（１０mL）で洗浄した。濾液を酢酸で酸性化し、１５分間撹拌し、次に固体を濾過により収集し、水（１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１８０mg、０．３５mmol、６３％）。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{23}H_{24}N_7O_3S_2$の計算値: 510.1388, 実測値 510.1406.
【０５４９】
実施例４５：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（プロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化９２】



工程Ａ：　エチル ２－（プロピルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
エチルブロモピルバート（４mL、２８．７mmol、１．１３当量）を、窒素雰囲気下、０℃でエタノール（５０mL）中のプロピルチオウレア（３ｇ、２５．４mmol、１当量）の溶液に加え、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。トリエチルアミン（７mL、５０．８mmol、２当量）を加え、混合物を１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３００m

Ｌ）と水（１５０ｍＬ）との間で分配し、有機相を水（１５０ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を微褐色の油状物として与え、それを静置して凝固させた（３．４ｇ、１５．９ｍｍｏｌ、６３％）。

LC/MS ($C_9H_{14}N_2O_2S$) 215 $[M+H]^+$; 保持時間 1.04 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.37 (q, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24 (q, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.00 (t, J= 7.1 Hz, 3H).

【０５５０】

工程Ｂ：　エチル　２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（プロピル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液；５００ｍｇ、１２．５ｍｍｏｌ、１．２５当量）を、窒素雰囲気下、０℃で１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の工程Ａの生成物（２．１５ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、１当量）及び３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（１．７５ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、１．０７当量）の溶液に加え、混合物を０℃で１時間、次に周囲温度で１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ）との間で分配し、有機相を水（２×１５０ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、及び真空中で濃縮した。ジクロロメタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、固体を与え、それをヘプタン（３０ｍＬ）でトリチュレートし、濾過し、ヘプタン（１５ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色の固体として与えた（１．３ｇ、３．８１ｍｍｏｌ、３８％）。

LC/MS ($C_{14}H_{17}ClN_4O_2S$) 341 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 4H), 2.48 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【０５５１】

工程Ｃ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（プロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ｂの生成物（８５０ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ、１当量）及び２－アミノベンゾチアゾール（４２５ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ、１．１３当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１１４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１４４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．１当量）の溶液に加え、混合物を撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．３ｍＬ、７．４８ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で２４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。３９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、暗黄色の固体を与え、それをメタノール（１５ｍＬ）でトリチュレートし、濾過し、メタノール（１５ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（９１５ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、８１％）。

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; 保持時間 1.44 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【０５５２】

工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（プロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

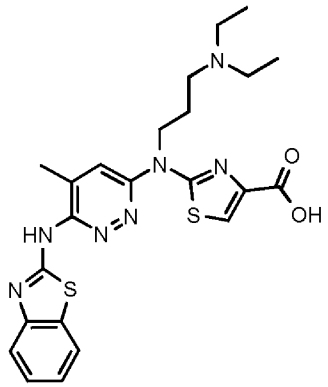
３：１　１，４－ジオキサン／水（４mL）中の工程Ｃの生成物（２５０mg、０．５５mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（９２．３mg、２．２mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。水（５mL）を加え、溶液をセライトにより濾過し、そして水（１０mL）で洗浄した。濾液を酢酸で酸性化して懸濁液を与え、それを濾過により収集し、水（１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（１８５mg、０．４３mmol、７９％）。

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 425.0860, 実測値 425.0867.

【０５５３】

実施例４６：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝［３－（ジエチルアミノ）プロピル］アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化９３】



工程Ａ：　エチル ２－｛［３－（ジエチルアミノ）プロピル］アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アンモニア（イソプロパノール中２Ｍ；６０mL、０．１２mol、３．４５当量）を、０℃でイソプロパノール（１５mL）中の３－（ジエチルアミノ）プロピル イソチオシアナート（６g、３４．８mmol、１当量）の溶液に加え、混合物を０℃で１時間、次に周囲温度で１８時間撹拌した。懸濁液を真空中で濃縮し、次にヘプタン（５０mL）でトリチュレートし、濾過し、そしてヘプタン（２×２５mL）で洗浄した。エタノール（１５０mL）及びエチルブロモピルバート（５mL、３９．８mmol、１．１４当量）を加え、混合物を窒素雰囲気下で１時間撹拌した。トリエチルアミン（１０mL、６９．７mmol、２当量）を加え、混合物を８５℃で４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。１９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００gシリカ）による精製が、所望の生成物を暗褐色のガム状物として与えた（３．９５g、１３．８mmol、４０％）。

LC/MS ($C_{13}H_{23}N_3O_2S$) 286 $[M+H]^+$; 保持時間 0.78 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (td, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 6H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

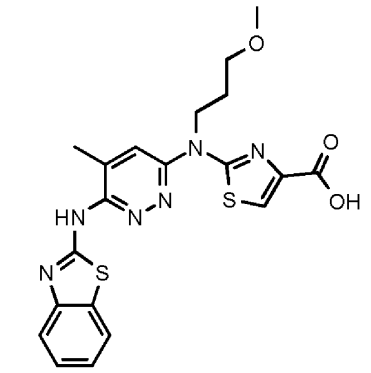
【０５５４】

工程Ｂ：　エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）［３－（ジエチルアミノ）プロピル］アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液；７００mg、１７．５mmol、１．２６当量）を、窒素雰囲気下、０℃で１，４－ジオキサン（５０mL）中の工程Ａの生成物（３．９５g、１３．８mmol、１当量）及び３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（２．５g、１５．３mmol、１．１１当量）の溶液に加え、混合物を０℃で１時間、次に周囲温度で１８時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（３００mL）と水（１５０mL）との間で分配し、有機相を水（１５０mL）及びブライン（１００mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。１９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離す

るフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（２．３ｇ、５．５８mmol、４０％）。
LC/MS ($C_{18}H_{26}ClN_5O_2S$) 412 $[M+H]^+$; 保持時間 1.00 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, J= 1.1 Hz, 1H), 4.47 (q, 2H), 4.37 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.45 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.98 (q, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (t, J= 7.1 Hz, 6H).
【０５５５】
工程Ｃ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝［３－（ジエチルアミノ）プロピル］アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　工程Ｂの生成物（２．１ｇ、５．１mmol、１当量）及び２－アミノベンゾチアゾール（８５０mg、５．６６mmol、１．１１当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２３３mg、０．２５mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（２９５mg、０．５１mmol、０．１当量）の溶液に加え、混合物を撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．７mL、１５．３mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で２４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中５～１０％メタノールの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、暗黄色のガム状物を与え、それをジエチルエーテル（１０mL）でトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテル（１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２４０mg、０．４６mmol、９％）。
LC/MS ($C_{25}H_{31}N_7O_2S_2$) 526 $[M+H]^+$; 保持時間 1.18 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (br s, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 4H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 2.52 - 2.39 (m, 5H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 9H).
【０５５６】
工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝［３－（ジエチルアミノ）プロピル］アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　３：１　１，４－ジオキサン／水（４mL）中の工程Ｃの生成物（２００mg、０．３８mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（６３．９mg、１．５２mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。水（５mL）を加え、混合物をセライトにより濾過し、水（１０mL）で洗浄した。濾液を酢酸で酸性化して固体を与え、それを濾過により収集し、水（１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（１０５mg、０．２１mmol、５５％）。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{23}H_{26}N_7O_2S_2$の計算値: 496.1595, 実測値 496.1614.
【０５５７】
実施例４７：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化９４】



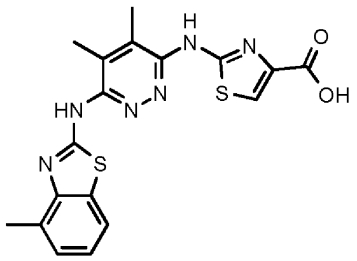
３：１１，４－ジオキサン／水（４mL）中の調製１１ｃ、工程Ｃの生成物（３００mg、０．６２mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１０４mg、２．４８mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。水（１５mL）を加え、混合物を酢酸で酸性化して固体を与え、それを濾過により収集し、水（２５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を橙色の固体として与えた（２４５mg、０．５４mmol、８７％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{20}H_{21}N_6O_3S_2$の計算値: 457.1111, 実測値 457.1119.

【０５５８】

実施例４８： ２－［［４，５－ジメチル－６－［（４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化９５】



工程Ａ： Ｎ－（６－クロロ－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル）－４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（１３mL）中の６１１mgの６－クロロ－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－アミン（３．９mmol、１当量）及び８８４mgの２－ブロモ－４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール（３．９mmol、１当量）に、１．５ｇの水素化ナトリウム（６０w%、３７．５mmol、９．６当量）を加え、混合物を還流で１時間撹拌した。冷却した後、反応物を氷水に注ぎ、２Ｎ ＨＣｌで酸性化した。沈殿物を濾別し、$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥させて、８１０mg（６７％）の所望の生成物を与えた。

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{14}H_{14}ClN_4S$の計算値: 305, 実測値 305.

【０５５９】

工程Ｂ： エチル ２－［［４，５－ジメチル－６－［（４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（１６mL）中の６００mgの工程Ａの生成物（１．９６mmol、１当量）、７３０mgのエチル ２－アミノチアゾール－４－カルボキシラート（４．２４mmol、２．１当量）、７８mgのPd_2（ｄｂａ）$_3$（０．０８５mmol、０．０４当量）、１２４mgの４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．２１mmol、０．１当量）及び２．８mLのＤＩＰＥＡ（８当量）の混合物を、マイクロ波反応器中で１８５℃で１．５時間撹拌した。冷却した後、揮発物を除去し、粗中間体を溶

離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、３２８ｍｇ（３８％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.00/10.81 (s+brs, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 4.29 (q, 2H), 2.57 (brs, 3H), 2.39/2.36 (s+s, 6H), 1.31 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 126.9, 122.4, 121.7, 119.4, 60.8, 18.4, 14.7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$の計算値: 441.1167, 実測値: 441.1165.

【０５６０】

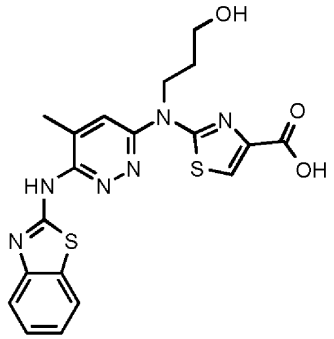
工程Ｃ： ２－［［４，５－ジメチル－６－［（４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

工程Ｂの生成物、ＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏ、水と１，４－ジオキサンの混合物を、還流で１時間撹拌した。冷却し、濃縮した後、１Ｎ ＨＣｌを加え、沈殿物を濾別し、逆相分取クロマトグラフィーにより更に精製して、所望の生成物を与えた。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$の計算値: 413.0854, 実測値: 413.0855.

【０５６１】

実施例４９： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化９６】



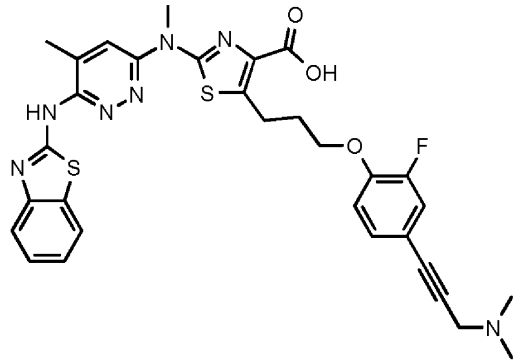
工程Ａ： エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

三臭化ホウ素（ジクロロメタン中１Ｍ；１６ｍＬ、１６．２ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下、－７８℃でジクロロメタン（５０ｍＬ）中の調製１１ｃ、工程Ｂの生成物（３ｇ、８．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に加えた。混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次に５０℃で１時間加熱した。懸濁液を周囲温度に放冷し、次にジクロロメタン（２５０ｍＬ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）との間で分配した。有機相を水（２×１５０ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で順次洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。３９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、固体を与え、それをジエチルエーテル（１５ｍＬ）でトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテル（２０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を橙色の固体として与えた（９００ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ、３１％）。
LC/MS ($C_{14}H_{17}ClN_4O_3S$) 357 $[M+H]^+$; 保持時間 1.15 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.87 (dd, J= 18.1, 1.1 Hz, 1H), 4.71 (td, J= 5.4, 1.1 Hz, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 2.6, 0.9 Hz, 3H), 1.89 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５６２】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾ

ール－４－カルボキシラート
工程Ａの生成物（５００mg、１．４mmol、１当量）及び２－アミノベンゾチアゾール（２４０mg、１．６mmol、１．１４当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（１０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（６４．２mg、０．０７mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（８１．１mg、０．１４mmol、０．１当量）の溶液に加え、混合物を撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７５mL、４．２mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１５０℃で２４時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。１９：１ ジクロロメタン／メタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、赤色／橙色のガム状物を与え、それをジエチルエーテル（１５mL）でトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテル（２×１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を橙色の固体として与えた（４９０mg、０．９４mmol、６７％）。
LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; 保持時間 1.31 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.90 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０５６３】
工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン／水（４mL）の３：１ 混合物中の工程Ｂの生成物（２７５mg、０．５３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８８．３mg、２．１mmol、４当量）を加え、混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。水（１５mL）を加え、混合物をセライトにより濾過した。濾液を酢酸で酸性化して固体を与え、それを濾過により収集し、水（３０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１９０mg、０．４３mmol、８２％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{19}H_{19}N_6O_3S_2$の計算値: 443.0955, 実測値 443.0996.
【０５６４】
実施例５０： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化９７】



工程Ａ： エチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
アルキル化の一般手順を用い、適切なフェノールとして調製５ｇ及び調製６ｂから出発

して、所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.49 (brs, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.13 (qn, 2H), 1.29 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.0, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.7, 115.5, 111.9, 72.8, 68.5, 66.7, 60.7, 48.2, 44.0, 35.3, 31.1, 23.2, 17.9, 17.8, 14.6, -0.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{39}H_{49}FN_7O_4S_2Si$の計算値: 790.3035, 実測値 790.3023.

【０５６５】

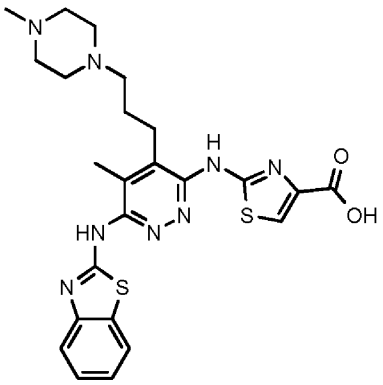
工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なエチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{31}H_{31}FN_7O_3S_2$の計算値: 632.1908, 実測値 632.1913.

【０５６６】

実施例５１： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－４－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化９８】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製９ｍａの生成物（５００mg、１．１８mmol、１当量）、エチル ２－アミノ－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（２８４mg、１．６５mmol、１．４当量）、炭酸セシウム（５７５mg、１．７６mmol、１．５当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（６８．１mg、０．１２mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（５３．９mg、０．０６mmol、０．０５当量）を加えた。容器を排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にアルファ，アルファ，アルファ－トリフルオロトルエン（２０mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、イソヘプタン中０～７０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３３６mg、０．６mmol、５１％）。
LC/MS ($C_{28}H_{28}N_6O_3S_2$) 561 $[M+H]^+$; 保持時間 1.53 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 6H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.30 (

q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.76 (p, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５６７】

工程Ｂ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４－（３－ヒドロキシプロピル）－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

無水ジクロロメタン（１５mL）中の工程Ａの生成物（３３０mg、０．５９mmol、１当量）の冷却した溶液に、三塩化ホウ素（ジクロロメタン中１Ｍ；１．１８mL、１．１８mmol、２当量）を滴下し、混合物を３時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチした。混合物をジクロロメタンで希釈し、層を分離した。有機相を水及びブラインで連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、所望の生成物（３０１mg、０．６４mmol、＞１００％）を対応するメチルエステルとの混合物として与え、それを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; 保持時間 1.295 (LCMS-V-B1).

【０５６８】

工程Ｃ：　エチル　２－｛［４－（３－ヒドロキシプロピル）－５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル］アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（１５mL）中の工程Ｂの生成物（３００mg、０．６４mmol、１当量）の冷却した溶液に、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（０．１２mL、０．７mmol、１．１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２２mL、１．２８mmol、２当量）及びＤＭＡＰ（３．８９mg、０．０３mmol、０．０５当量）を加えた。混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次に０℃に冷却し、そして重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチした。層を分離し、有機相を水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～７０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色の固体として与え（１０５mg、０．１７mmol、２７％）、それが対応するメチルエステルとの混合物であることを見出した。混合物を更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

LC/MS ($C_{27}H_{36}N_6O_4SiS_2$) 601 $[M+H]^+$; 保持時間 1.59 (LCMS-V-B1)

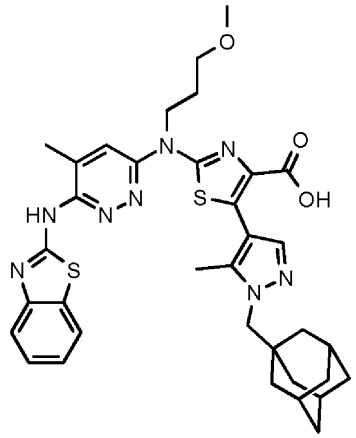
【０５６９】

工程Ｄ：　エチル　２－｛［５－メチル－４－（３－オキソプロピル）－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル］アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したフラスコに、ジクロロメタン（５mL）中のジメチルスルホキシド（２９．６μL、０．４２mmol、２．５当量）を加え、撹拌した溶液を－７８℃に冷却した。塩化オキサリル溶液（２Ｍ；９１．５μL、０．１８mmol、１．１当量）を滴下し、混合物を１時間撹拌した。ジクロロメタン（５mL）中の工程Ｃの生成物（１００mg、０．１７mmol、１当量）の溶液を滴下し、得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。トリエチルアミン（０．１４mL、１mmol、６当量）を加え、混合物を０℃に１時間かけて放温した。反応物を水（１０mL）でクエンチし、重炭酸ナトリウム（１０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２×５０mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色のガラス状物として与え（６８mg、０．１１mmol、６８％）、それが対応するメチルエステルとの混合物であることを見出し、そして更に精製することなく次の工程でそのまま

使用した。
LC/MS ($C_{27}H_{34}N_6O_4SiS_2$) 599 $[M+H]^+$; 保持時間 1.62 (LCMS-V-B1).
【０５７０】
工程Ｅ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－４－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
３：１ メタノール／酢酸（８mL）中の工程Ｄの生成物（６８mg、０．１１mmol、１当量）の溶液に、１－メチルピペラジン（２５．２μL、０．２３mmol、２当量）を加え、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１４．３mg、０．２３mmol、２当量）を加えて、混合物を周囲温度で４０分間撹拌した。反応物を１M水酸化ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、混合物をジクロロメタン（３×５０mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を水、続いてブライン（５０mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１mL）を加え、混合物を１時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（２０mL）で希釈し、１M水酸化ナトリウム水溶液（２０mL）で洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～２０％ ７Ｎメタノール性アンモニアの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（Combi Flash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色のガラス状物として与え（４０mg、０．０７mmol、６４％）、それが対応するメチルエステルとの混合物であることを見出し、そして更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。
LC/MS ($C_{26}H_{32}N_8O_2S_2$) 553 $[M+H]^+$; 保持時間 1.17 (LCMS-V-B1).
【０５７１】
工程Ｆ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－４－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］ピリダジン－３－イル｝アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｅの生成物（４０mg、０．０７mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化リチウム水溶液（０．１４mL、０．１４mmol、２当量）を加え、混合物を還流で１時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、次に塩酸（１，４－ジオキサン中４M）を加え、混合物を１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を暗黄色の固体として与えた（１４．４mg、０．０３mmol、３８％）［ビス－塩酸塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{24}H_{29}N_8O_2S_2$の計算値: 525.1849, 実測値 525.1888.
【０５７２】
実施例５２： ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化９９】



工程Ａ： エチル ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

４：１ テトラヒドロフラン／水（５mL）中の調製１１ｃの生成物（１００mg、０．１４mmol、１当量）、調製１０ａの生成物（６１．６mg、０．１７mmol、１．２当量）及び炭酸カリウム（５９．８mg、０．４３mmol、３当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（１０．６mg、０．０１mmol、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（８９．２mg、０．１１mmol、７３％）。

LC/MS ($C_{43}H_{58}N_8O_4SiS_2$) 843 $[M+H]^+$; 保持時間 1.88 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 5H), 1.72 - 1.54 (m, 12H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, 2H), -0.13 (s, 9H).

【０５７３】

工程Ｂ： エチル ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の工程Ａの生成物（８９mg、０．１１mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．７１mmol、６４当量）を加えた。混合物を周囲温度に温め、一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（６３．２mg、０．０９mmol、８４％）。

LC/MS ($C_{37}H_{44}N_8O_3S_2$) 713 $[M+H]^+$; 保持時間 1.48 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.10 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.71 (br s + s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 5H), 1.72 - 1.56 (m, 12H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５７４】

工程Ｃ：　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

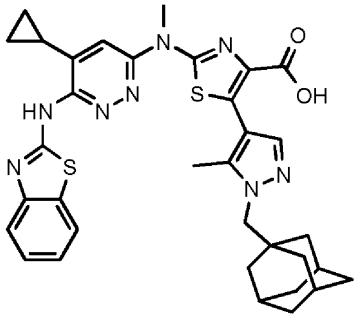
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（６３mg、０．０９mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１８．５mg、０．４４mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮した。残留物を水でトリチュレートし、固体を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１１．５mg、０．０２mmol、１９％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{35}H_{41}N_8O_3S_2$の計算値: 685.2738, 実測値 685.2753.

【０５７５】

実施例５３：　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１００】



工程Ａ：　エチル ５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－［（５－シクロプロピル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

５：２ テトラヒドロフラン／水（７mL）中の調製１１ｄの生成物（１４９mg、０．２３mmol、１当量）、調製１０ａの生成物（９６．３mg、０．２７mmol、１．２当量）及び炭酸カリウム（９３．４mg、０．６８mmol、３当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）（１６．５mg、０．０２mmol、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の泡状物として与えた（１３０mg、０．１６mmol、７１％）。

LC/MS ($C_{42}H_{54}N_8O_3SiS_2$) 811 $[M+H]^+$; 保持時間 1.64 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H),

7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 12H), 1.21 - 1.13 (m, 5H), 1.12 - 1.07 (m, 2H), 0.90 (t, 3H), -0.13 (s, 9H).

【０５７６】

工程Ｂ：　エチル　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、７８．９当量）を、ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（１３８mg、０．１７mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１８時間撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、水及びブラインで連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（１０４mg、０．１５mmol、９０％）。

LC/MS ($C_{36}H_{40}N_8O_2S_2$) 681 $[M+H]^+$; 保持時間 1.45 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.16 (br s, 1H), 7.76 (br s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 3H), 1.72 - 1.53 (m, 12H), 1.20 - 1.12 (m, 5H), 1.07 - 1.00 (m, 2H).

【０５７７】

工程Ｃ：　５－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

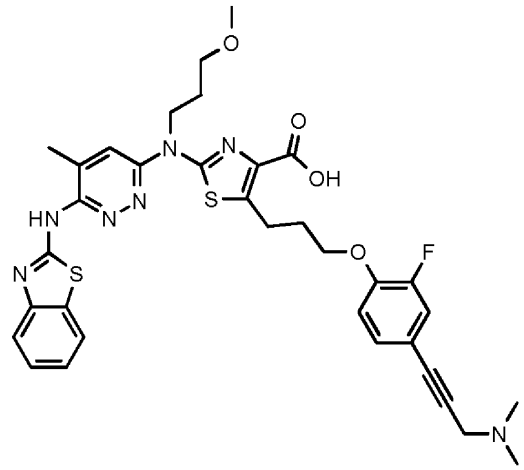
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（１０４mg、０．１５mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３２mg、０．７６mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。得られた固体を水でトリチュレートし、濾過し、そして真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（８３．５mg、０．１３mmol、８４％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{34}H_{37}N_8O_2S_2$の計算値: 653.2475, 実測値 653.2475.

【０５７８】

実施例５４：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１０１】



工程Ａ： エチル ５－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１４０．６mg、０．１２mmol、０．１当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（２０mL）中の調製１１cの生成物（８４４mg、１．２２mmol、１当量）、プロパルギルアルコール（０．２８mL、４．８６mmol、４当量）、トリエチルアミン（１．０２mL、７．３mmol、６当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（４６．４mg、０．２４mmol、０．２当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（６７１mg、１mmol、８３％）。

LC/MS ($C_{31}H_{40}N_6O_5SiS_2$) 669 $[M+H]^+$; 保持時間 1.43 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.98 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０５７９】

工程Ｂ： エチル ５－（３－ヒドロキシプロピル）－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１：１ 酢酸エチル／メタノール（３０mL）中の工程Ａの生成物（６７１mg、１mmol、１当量）の懸濁液を、酸化白金（IV）（０．０２g、０．１mmol、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。混合物を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、そして水素雰囲気下に置いた。混合物を３．５時間振とうし、次にセライト（１０g）により濾過し、そしてメタノールで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（４３１mg、０．６４mmol、６４％）。

LC/MS ($C_{31}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 673 $[M+H]^+$; 保持時間 1.43 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.

46 (s, 3H), 1.96 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.80 (p, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０５８０】

工程Ｃ： エチル ５－（３－ヨードプロピル）－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

４：１ ジエチルエーテル／アセトニトリル（２５mL）中の工程Ｂの生成物（４３１mg、０．６４mmol、１当量）の撹拌した溶液に、イミダゾール（６５．４mg、０．９６mmol、１．５当量）、トリフェニルホスフィン（２５２mg、０．９６mmol、１．５当量）、及びヨウ素（２４４mg、０．９６mmol、１．５当量）を加え、混合物を１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、及びブラインで連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（３７８mg、０．４８mmol、７５％）。

LC/MS ($C_{31}H_{43}IN_6O_4SiS_2$) 783 $[M+H]^+$; 保持時間 1.78 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.97 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０５８１】

工程Ｄ： エチル ５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（鉱油中６０％；３８．６mg、０．９６mmol、２当量）を、ジメチルホルムアミド（８mL）中の調製６ｂの生成物（１０３mg、０．５３mmol、１．１当量）の溶液に加えた。１０分後、反応物を０℃に冷却し、ジメチルホルムアミド（８mL）中の工程Ｃの生成物（３７８mg、０．４８mmol、１当量）の溶液を加えた。混合物を周囲温度に温め、５時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、２Ｎ塩酸水溶液で酸性化し、そして酢酸エチル（×２）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の泡状物として与えた（１１５mg、０．１４mmol、２８％）。

LC/MS ($C_{42}H_{54}FN_7O_5SiS_2$) 848 $[M+H]^+$; 保持時間 1.43 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2. 35 (s, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 9H), 2.13 (p, 2H), 1.97 (p, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.12 (s, 9H).

【０５８２】

工程Ｅ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、９９当量）を、ジクロロメタン（３mL）中の工程Ｄの生成物（１１５mg、０．１４mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１８時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（３２．２mg、０．０４mmol、３３％）。

LC/MS ($C_{36}H_{40}FN_7O_4S_2$) 718 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 4.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.97 (p, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０５８３】

工程Ｆ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

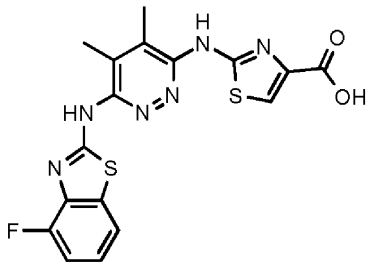
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｅの生成物（３２．２mg、０．０４mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（９．４１mg、０．２２mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水でトリチュレートし、次に遠心分離し、そして溶媒をデカントした。トルエンを残留固体に加え、混合物を超音波処理し、遠心分離し、そして溶媒をデカントした。真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２９．６mg、０．０４mmol、９６％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{34}H_{37}FN_7O_4S_2$の計算値: 690.2327, 実測値 690.2318.

【０５８４】

実施例５５： ２－［［６－［（４－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１０２】



工程Ａ： Ｎ－（６－クロロ－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル）－４－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（８mL）中の１５８mgの６－クロロ－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－アミン（１mmol、１当量）及び２３２mgの２－ブロモ－４－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール（１mmol、１当量）に、１６０mgの水素化ナトリウム（６０ｗ％、４mmol、４当量）を加え、混合物を還流で１時間撹拌した。冷却した後、反応物を水でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせ、乾燥させた有機相を濃縮して、３１１mg（１０１％）の所望の生成物を与えた。

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{11}ClFN_4S$の計算値: 309, 実測値 309.

【０５８５】

工程Ｂ： エチル ２－［［６－［（４－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル

）アミノ］－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（８mL）中の３００mgの工程Ａの生成物（０．９７mmol、１当量）、１６７mgのエチル ２－アミノチアゾール－４－カルボキシラート（０．９７mmol、１当量）、３３mgのＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．０３６mmol、０．０４当量）、５３mgの４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０９２mmol、０．１当量）及び０．２３mLのＤＩＰＥＡ（２当量）の混合物を、マイクロ波反応器中で１６０℃で０．７５時間撹拌した。冷却した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーにより精製して、１１０mg（２６％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 11.17 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 2.39/2.37 (s+s, 6H), 1.31 (t, 3H).

【０５８６】

工程Ｃ： ２－［［６－［（４－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

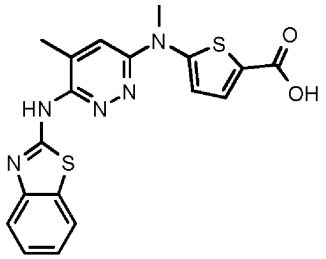
工程Ｂの生成物、ＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏ、水及び１，４－ジオキサンの混合物を、還流で９時間撹拌した。冷却及び濃縮後、１Ｎ ＨＣｌを加え、沈殿物を濾別して、所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^+$C$_{17}$H$_{14}$FN$_6$O$_2$S$_2$の計算値: 417.0604, 実測値: 417.0595.

【０５８７】

実施例５６： ５－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）チオフェン－２－カルボン酸

【化１０３】



工程Ａ： tert－ブチル Ｎ－［（tert－ブトキシ）カルボニル］－Ｎ－（６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－イル）カルバマート

ジクロロメタン（４０mL）中のジ－tert－ブチル ジカルボナート（５．７ｇ、２６．１mmol、３当量）の溶液に、６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－アミン（１．２５ｇ、８．７１mmol、１当量）、続いて４－ジメチルアミノピリジン（５３．２mg、０．４４mmol、０．０５当量）を加え、混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、２：３ 酢酸エチル／ヘプタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、黄色の固体を与えた。ヘプタン（１５mL）でのトリチュレーションが固体を与え、それを濾過により収集し、ヘプタン（２×１５mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（１．８５ｇ、５．３８mmol、６２％）。

LC/MS (C$_{15}$H$_{22}$ClN$_3$O$_4$) 188 [M-Boc-tBu+3H]$^+$; 保持時間 1.28 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 7.43 (d, 1H), 2.27 (d, 3H), 1.40 (s, 9H).

【０５８８】

工程Ｂ： メチル ５－［（６－｛ビス［（tert－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－５－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］チオフェン－２－カルボキシラート

トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１０７mg、０．１２mmol、０．０５当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（２０mL）中の工程Ａの生成物（８００mg、２．３３mmol、１当量）、メチル ５－アミノチオフェン－２－カルボキシラー

ト（４３９mg、２．７９mmol、１．２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．１６mL、６．９８mmol、３当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１３５mg、０．２３mmol、０．１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、物質を与え、それをジエチルエーテルでトリチュレートし、固体を濾過により収集して、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（４４２mg、０．９５mmol、４１％）。

LC/MS ($C_{21}H_{28}N_4O_6S$) 465 $[M+H]^+$; 保持時間 1.10 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.22 (s, 1H), 7.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.74 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.39 (s, 18H).

【０５８９】

工程Ｃ：　メチル ５－［（６－｛ビス［（tert－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］チオフェン－２－カルボキシラート

水素化ナトリウム（６０％分散液；６０．９mg、１．５２mmol、１．６当量）を、ジメチルホルムアミド（１０mL）中の工程Ｂの生成物（４４２mg、０．９５mmol、１当量）の撹拌した溶液に加えた。１５分後、ヨードメタン（０．１２mL、１．９mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で５時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、次に水で（×２）、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（２９５mg、０．６２mmol、６５％）。

LC/MS ($C_{22}H_{30}N_4O_6S$) 479 $[M+H]^+$; 保持時間 1.23 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.22 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.40 (s, 18H).

【０５９０】

工程Ｄ：　メチル ５－［（６－アミノ－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］チオフェン－２－カルボキシラート

ジクロロメタン（８mL）中の工程Ｃの生成物（３４３mg、０．７２mmol、１当量）の溶液を、氷浴中で冷却し、次にトリフルオロ酢酸（２mL、２６．８mmol、３７当量）を加えた。混合物を周囲温度に温め、１８時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、次に残留物をメタノールに溶解し、そしてコンディショニングしたメタノールＳＣＸ－２カートリッジ（５ｇ）にかけた。カートリッジをメタノールで洗浄し、次に３．５Ｎメタノール性アンモニアで溶離した。溶媒を真空中で除去し、得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過して、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（１４２mg、０．５１mmol、７１％）。

LC/MS ($C_{12}H_{14}N_4O_2S$) 279 $[M+H]^+$; 保持時間 0.67 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

【０５９１】

工程Ｅ：　メチル ５－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）チオフェン－２－カルボキシラート

トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２３．４mg、０．０３mmol、０．０５当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｄの生成物（１４２mg、０．５１mmol、１当量）、２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（１３１mg、０．６１mmol、１．２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５mL、１．５３mmol、３当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（２９．５mg、０．０５mmol、０．１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で１８時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～６％メタノールの勾配で溶離する

自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の固体として与えた（１５８mg、０．３８mmol、７５％）。

LC/MS ($C_{19}H_{17}N_5O_2S_2$) 412 $[M+H]^+$; 保持時間 1.18 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 3H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

【０５９２】

工程Ｆ：　５－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）チオフェン－２－カルボン酸

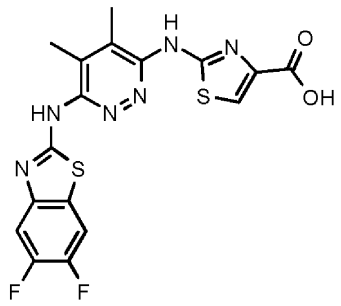
１，４－ジオキサン（１０mL）中の工程Ｅの生成物（１５８mg、０．３８mmol、１当量）の懸濁液に、水酸化リチウム一水和物（１６１mg、３．８４mmol、１０当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、得られた懸濁液を遠心分離し、デカントし、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（９０．５mg、０．２３mmol、５９％）。

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{18}H_{14}N_5O_2S_2$の計算値: 396.0594, 実測値 396.0576.

【０５９３】

実施例５７：　２－［［６－［（５，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１０４】



工程Ａ：　Ｎ－（６－クロロ－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル）－５，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（８mL）中の１５８mgの６－クロロ－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－アミン（１mmol、１当量）及び２５０mgの２－ブロモ－５，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール（１mmol、１当量）に、１６０mgの水素化ナトリウム（６０ｗ％、４mmol、４当量）を加え、混合物を還流で１時間撹拌した。冷却した後、反応物を水でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせて乾燥させた有機相を濃縮して、３００mg（９２％）の所望の生成物与えた。

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{13}H_{10}ClF_2N_4S$の計算値: 327, 実測値 327.

【０５９４】

工程Ｂ：　エチル ２－［［６－［（５，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（８mL）中の３００mgの工程Ａの生成物（０．９mmol、１当量）、１５５mgのエチル ２－アミノチアゾール－４－カルボキシラート（０．９mmol、１当量）、３３mgのPd_2（ｄｂａ）$_3$（０．０３６mmol、０．０４当量）、５３mgの４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０９２mmol、０．１当量）及び０．２３mLのＤＩＰＥＡ（２当量）の混合物を、マイクロ波反応器中で２００℃で１時間撹拌した。冷却した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーにより精製して、１１０mg（２６％）の所望の生成物を与えた。

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{19}H_{17}F_2N_6O_2S_2$の計算値: 463, 実測値 463.

【０５９５】

工程Ｃ： ２－［［６－［（５，６－ジフルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

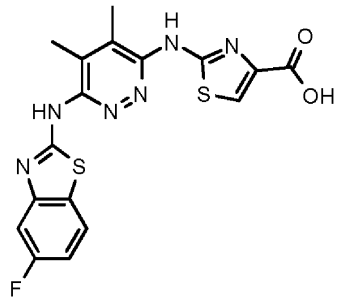
工程Ｂの生成物、ＬｉＯＨ×Ｈ２Ｏ、水及び１，４－ジオキサンの混合物を、還流で９時間撹拌した。冷却した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{13}F_2N_6O_2S_2$の計算値: 435.0509, 実測値: 435.0506.

【０５９６】

実施例５８： ２－［［６－［（５－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１０５】



工程Ａ： Ｎ－（６－クロロ－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル）－５－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン

１，４－ジオキサン（２０mL）中の１５８mgの６－クロロ－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－アミン（１mmol、１当量）及び３４８mgの２－ブロモ－５－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール（１．５mmol、１．５当量）に、１６０mgの水素化ナトリウム（６０w%、４mmol、４当量）を加え、混合物を還流で１時間撹拌した。冷却した後、反応物をＥｔＯＨ（２mL）でクエンチし、濃縮し、そして水（２０mL）で処理した。沈殿した固体を濾別して、３００mg（９７%）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (dd, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.00 (td, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H); ^{13}C NMR (125 MHz DMSO-d_6) δ ppm 162.2, 161.9, 154.1, 152.0, 145.5, 137.4, 131.1, 125.8, 123.3, 110.6, 103.5, 15.7, 13.3; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{11}ClFN_4S$の計算値: 309.8, 実測値: 309及び307 $[M-H]^-$.

【０５９７】

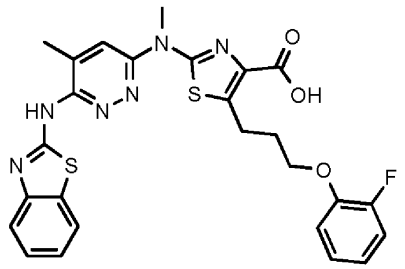
工程Ｂ： エチル ２－［［６－［（５－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（１０mL）中の３００mgの工程Ａの生成物（０．９７mmol、１当量）、１６７mgのエチル ２－アミノチアゾール－４－カルボキシラート（０．９７mmol、１当量）、３６mgのＰｄ２（ｄｂａ）３（０．０３９mmol、０．０４当量）、５６mgの４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０９７mmol、０．１当量）及び０．３４mLのＤＩＰＥＡ（２当量）の混合物を、マイクロ波反応器中で２００℃で１時間撹拌した。冷却した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーにより精製して、１５０mg（３５%）の所望の生成物を与えた。

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{19}H_{18}FN_6O_2S_2$の計算値: 445.5, 実測値: 445及び443 $[M-H]^-$.

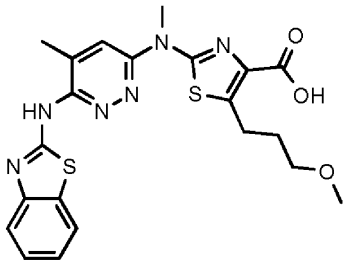
【０５９８】

工程Ｃ： ２－［［６－［（５－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－４，５－ジメチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（１０mL）中の１５０mgの工程Ｂの生成物（０．３３８mmol、１当量）、２８mgのＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏ（０．６７mmol、２当量）、及び１０滴の水の混合物を、還流で３時間撹拌した。冷却及び濃縮後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーにより精製して、１１２mg（７９％）の所望の生成物を与えた。
HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{17}H_{14}FN_6O_2S_2$の計算値: 417.0604, 実測値: 417.0598.
【０５９９】
実施例５９： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１０６】



工程Ａ： エチル ５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
水素化ナトリウム（鉱油中６０％；１９．５mg、０．４９mmol、２当量）を、ジメチルホルムアミド（４mL）中の２－フルオロフェノール（０．０３mL、０．２９mmol、１．２当量）の溶液に加えた。１５分後、反応物を０℃に冷却し、ジメチルホルムアミド（３mL）中の調製５ｇの生成物（１７７mg、０．２４mmol、１当量）の溶液を加えた。混合物を周囲温度に温め、１８時間撹拌した。反応物を水の添加によりクエンチし、２Ｎ塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した（×２）。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をベージュ色の泡状物として与えた（１４４mg、０．２mmol、８３％）。
LC/MS ($C_{34}H_{41}FN_6O_4SiS_2$) 709 $[M+H]^+$; 保持時間 1.62 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.08 (m, 4H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.45 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.12 (s, 9H).
【０６００】
工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、６６当量）を、ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（１４４mg、０．２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSe

pカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（７１mg、０．１２mmol、６１％）。
LC/MS ($C_{28}H_{27}FN_6O_3S_2$) 579 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.08 (m, 4H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０６０１】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（７１mg、０．１２mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２５．７mg、０．６１mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水でトリチュレートし、固体を濾過により収集した。固体をジエチルエーテルで更にトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４９mg、０．０９mmol、７３％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{26}H_{24}FN_6O_3S_2$の計算値: 551.1330, 実測値 551.1335.
【０６０２】
実施例６０：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１０７】



工程Ａ：　エチル ５－（３－メトキシプロパ－１－イン－１－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３６．４mg、０．０４mmol、０．１当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（５mL）中の調製１１ｂの生成物（２００mg、０．３１mmol、１当量）、メチル プロパルギルエーテル（０．０６mL、０．７６mmol、２．４当量）、トリエチルアミン（０．２６mL、１．８８mmol、６当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（１２mg、０．０６mmol、０．２当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（７８mg、０．１２mmol、４０％）。
LC/MS ($C_{29}H_{36}N_6O_4SiS_2$) 625 $[M+H]^+$; 保持時間 1.56 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

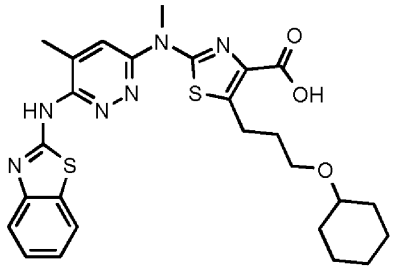
【０６０３】
工程Ｂ：　エチル　５－（３－メトキシプロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　１：１　酢酸エチル／メタノール（８mL）中の工程Ａの生成物（７８mg、０．１２mmol、１当量）の懸濁液を、酸化白金（IV）（２．８３mg、０．０１mmol、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、水素雰囲気下に置き、一晩振とうした。混合物をセライト（２．５ｇ）により濾過し、メタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の泡状物として与えた（５６．１mg、０．０９mmol、７１％）。
LC/MS ($C_{29}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 629 $[M+H]^+$; 保持時間 1.54 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.38 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.189 - 3.09 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.86 (p, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).
【０６０４】
工程Ｃ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、１５０当量）を、ジクロロメタン（３mL）中の工程Ｂの生成物（５６mg、０．０９mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～６％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（４０mg、０．０８mmol、９０％）。
LC/MS ($C_{23}H_{26}N_6O_3S_2$) 499 $[M+H]^+$; 保持時間 1.25 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０６０５】
工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｃの生成物（４０mg、０．０８mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１６．８mg、０．４mmol、５当量）を加え、混合物を還流で５時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮し、水でトリチュレートし、そして固体を濾過により収集した。固体を１，４－ジオキサン（４mL）に懸濁し、次に塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；０．５mL）を加えた。懸濁液を周囲温度で２時間撹拌し、次に遠心分離し、溶媒をデカントすることにより除去した。固体を１，４－ジオキサン（２×２mL）で洗浄し、次に再び遠心分離し、溶媒をデカントすることにより除去した。最後に、固体を水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（２８．４mg、０．０６mmol、７５％）［塩酸塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$の計算値: 471.1268, 実測値 471.1271.

【０６０６】

実施例６１： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１０８】



工程Ａ： エチル ５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３６．４mg、０．０４mmol、０．１当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（６mL）中の調製１１ｂの生成物（２００mg、０．３１mmol、１当量）、（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）シクロヘキサン（１２０mg、０．８６mmol、２．７６当量）、トリエチルアミン（０．２６mL、１．８８mmol、６当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（１２mg、０．０６mmol、０．２当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチルで希釈し、水（×２）、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～７０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（５０mg、０．０７mmol、２３％）。

LC/MS ($C_{34}H_{44}N_6O_4SiS_2$) 693 $[M+H]^+$; 保持時間 1.66 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 2.48 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 4H), 0.92 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６０７】

工程Ｂ： エチル ５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロピル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１：１ 酢酸エチル／メタノール（６mL）中の工程Ａの生成物（５０mg、０．０７mmol、１当量）の懸濁液を、酸化白金（IV）（２１．６mg、０．０１mmol、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、水素雰囲気下に置き、そして１８時間振とうした。反応物をセライト（２．５ｇ）により濾過し、酢酸エチル及びメタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色のガラス状物として与えた（４２．２mg、０．０６mmol、８４％）。

LC/MS ($C_{34}H_{48}N_6O_4SiS_2$) 697 $[M+H]^+$; 保持時間 1.71 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.28 - 1.17 (m, 5H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６０８】

工程Ｃ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（０．６mL、８．０６mmol、１３４当量）を、ジクロロメタン（３mL）中の工程Ｂの生成物（４２mg、０．０６mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（１９．６mg、０．０３mmol、５７％）。

LC/MS ($C_{28}H_{34}N_6O_3S_2$) 567 $[M+H]^+$; 保持時間 1.43 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.085 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 4H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.29 - 1.15 (m, 4H).

【０６０９】

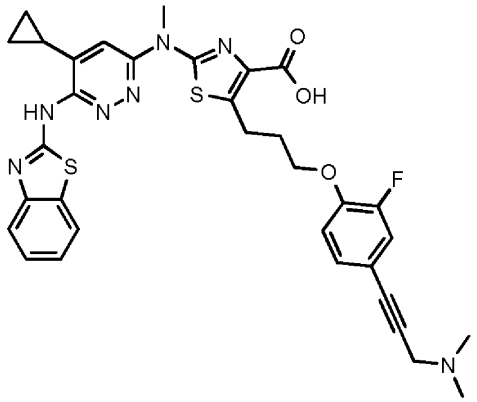
工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｃの生成物（１９．６mg、０．０３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（７．２６mg、０．１７mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で６．５時間加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして真空中で濃縮した。残留物を水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１１mg、０．０２mmol、５９％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{26}H_{31}N_6O_3S_2$の計算値: 539.1894, 実測値 539.1895.

【０６１０】

実施例６２：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１０９】



工程Ａ： エチル ２－［（５－シクロプロピル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－５－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４２２mg、０．３６mmol、０．１当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（５０mL）中の調製１１ｄの生成物（２．４２ｇ、３．６５mmol、１当量）、プロパルギルアルコール（０．８６mL、１４．６mmol、４当量）、トリエチルアミン（３．０４mL、２１．９mmol、６当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（１３９mg、０．７２mmol、０．２当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（０．９１ｇ、１．４３mmol、３９％）。

LC/MS ($C_{30}H_{36}N_6O_4SiS_2$) 637 $[M+H]^+$; 保持時間 1.44 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.18 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (td, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.00 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 5.88 (s, 2H), 5.43 (t, 1H), 4.39 (d, J = 5.9, 0.8 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６１１】

工程Ｂ： エチル ２－［（５－シクロプロピル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－５－（３－ヒドロキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１：１ 酢酸エチル／メタノール（４０mL）中の工程Ａの生成物（９１３mg、１．４３mmol、１当量）の懸濁液を、酸化白金（IV）（３２．６mg、０．１４mmol、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、水素雰囲気下に置き、そして３．５時間振とうした。反応物をセライト（１０ｇ）により濾過し、メタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～７０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（７６２mg、１．１９mmol、８３％）。

LC/MS ($C_{30}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 641 $[M+H]^+$; 保持時間 1.44 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.56 (t, J = 5.1, 3.1 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 1.79 (p, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz,

3H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６１２】

工程Ｃ：　エチル　２－［（５－シクロプロピル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－５－（３－ヨードプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１０：３　ジエチルエーテル／アセトニトリル（２６mL）中の工程Ｂの生成物（７６２mg、１．１９mmol、１当量）の撹拌した溶液に、イミダゾール（１２２mg、１．７８mmol、１．５当量）、トリフェニルホスフィン（４６８mg、１．７８mmol、１．５当量）及びヨウ素（４５３mg、１．７８mmol、１．５当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液、続いて水、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（６１３mg、０．８２mmol、６９％）。

LC/MS ($C_{30}H_{39}IN_6O_3SiS_2$) 751 $[M+H]^+$; 保持時間 1.62 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.14 (p, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 2H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６１３】

工程Ｄ：　エチル　２－［（５－シクロプロピル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（鉱油中６０％；６５．３mg、１．６３mmol、２当量）を、ジメチルホルムアミド（１０mL）中の調製６ｂの生成物（１８９mg、０．９８mmol、１．２当量）の溶液に加えた。１０分後、反応物を０℃に冷却し、ジメチルホルムアミド（１０mL）中の工程Ｃの生成物（６１３mg、０．８２mmol、１当量）の溶液を加えた。混合物を周囲温度に温め、３．５時間撹拌した。反応物を水の添加によりクエンチし、２Ｎ塩酸水溶液で酸性化し、そしてジクロロメタンで抽出した（×２）。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、固体を与え、更に分取ＨＰＬＣ（ＨＰＬＣ－Ｖ－Ａ１法）により精製して、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（２８３mg、０．３５mmol、４３％）。

LC/MS ($C_{41}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 816 $[M+H]^+$; 保持時間 1.41 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.11 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.10(p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 2H), 0.89 (dd, J = 8.7, 7.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６１４】

工程Ｅ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（４mL、５３．７mmol、１５５当量）を、ジクロロメタン（１０mL）中の工程Ｄの生成物（２８３mg、０．３５mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、ブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（５６．５mg、０．０８mmol、２４％）。

LC/MS ($C_{35}H_{36}FN_7O_3S_2$) 686 $[M+H]^+$; 保持時間 1.12 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.71 (br s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 4H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.13 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 2H).

【０６１５】

工程Ｆ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－シクロプロピルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

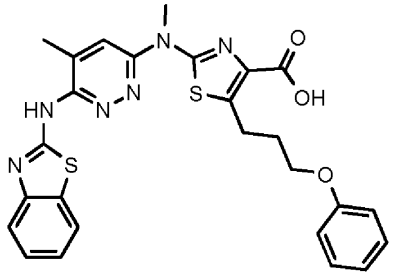
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｅの生成物（５６．５mg、０．０８mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１７．３mg、０．４１mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で６．５時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４６．５mg、０．０７mmol、８６％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$の計算値: 658.2065, 実測値 658.2070.

【０６１６】

実施例６３：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１１０】



工程Ａ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（３－フェノキシプロパ－１－イン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（８５．２mg、０．０８mmol、０．１当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（１２mL）中の調製１１ｂの生成物（４６９mg、０．７４mmol、１当量）、フェニルプロパルギルエーテル（０．３８mL、２．９６mmol、４当量）、トリエチルアミン（０．６２mL、４．４２mmol、６当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（２８．１mg、０．１４mmol、０．２当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロ

マトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の泡状物として与えた（２９６mg、０．４３mmol、５８％）。
LC/MS ($C_{34}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 687 $[M+H]^+$; 保持時間 1.57 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 9.2, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 7.00 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６１７】

工程Ｂ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１：１ 酢酸エチル／メタノール（１０mL）中の工程Ａの生成物（２９６mg、０．４３mmol、１当量）の懸濁液を、酸化白金（IV）（９．７８mg、０．０４mmol、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、水素雰囲気下に置き、そして一晩振とうした。反応物をセライト（２．５ｇ）により濾過し、メタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（１４８mg、０．２１mmol、５０％）。
LC/MS ($C_{34}H_{42}N_6O_4SiS_2$) 691 $[M+H]^+$; 保持時間 1.59 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.05 - 6.88 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.78 (s, H), 3.73 (t, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.11 (p, 1H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６１８】

工程Ｃ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；３mL）を、テトラヒドロフラン（５mL）中の工程Ｂの生成物（１４８mg、０．２１mmol、１当量）の溶液にゆっくりと加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、ブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（４６．７mg、０．０８mmol、３９％）。
LC/MS ($C_{28}H_{28}N_6O_3S_2$) 561 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (br s, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 - 1.99 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６１９】

工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

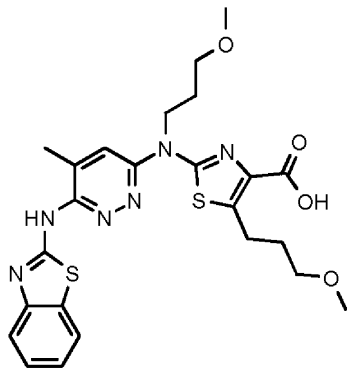
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｃの生成物（４６．７mg、０．０８mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１７．５mg、０．４２mmol、５当量）を加

え、混合物を１００℃で６時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２８．７mg、０．０５mmol、６５％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{26}H_{23}N_6O_3S_2$の計算値: 531.1279, 実測値 531.1285.

【０６２０】

実施例６４： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１１１】



工程Ａ： エチル ５－（３－メトキシプロパ－１－イン－１－イル）－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（８３．３mg、０．０８mmol、０．１当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（１０mL）中の調製１１ｃの生成物（５００mg、０．７２mmol、１当量）、メチル プロパルギルエーテル（０．２４mL、２．８８mmol、４当量）、トリエチルアミン（０．６mL、４．３２mmol、６当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（２７．５mg、０．１４mmol、０．２当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～８０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（３３７mg、０．４９mmol、６８％）。
LC/MS ($C_{32}H_{42}N_6O_5SiS_2$) 683 $[M+H]^+$; 保持時間 1.57 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.26 (dt, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.48 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.99 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６２１】

工程Ｂ： エチル ５－（３－メトキシプロピル）－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１：１ 酢酸エチル／メタノール（１０mL）中の工程Ａの生成物（３３７mg、０．４９mmol、１当量）の懸濁液を、酸化白金（IV）（１１．２mg、０．０５mmol、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、水素雰囲気下に置き、そして一晩振とうした。反応物をセライト（２．５ｇ）により濾過し、酢酸エチル、次にメタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中０～３％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラム

クロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（２８６mg、０．４２mmol、８４％）。
LC/MS ($C_{32}H_{46}N_6O_5SiS_2$) 687 $[M+H]^+$; 保持時間 1.58 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６２２】

工程Ｃ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；５mL、２０mmol、４８当量）を、１，４－ジオキサン（２mL）中の工程Ｂの生成物（２８６mg、０．４２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、ブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（１６２mg、０．２９mmol、７０％）。
LC/MS ($C_{26}H_{32}N_6O_4S_2$) 557 $[M+H]^+$; 保持時間 1.28 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (br s + s, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６２３】

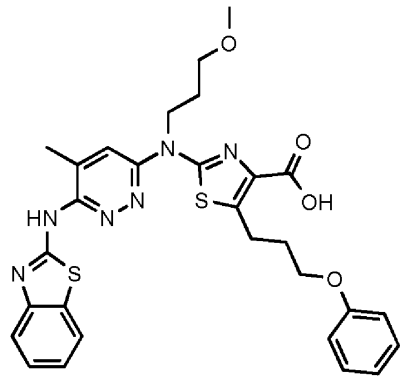
工程Ｄ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－（３－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｃの生成物（１６２mg、０．２９mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（６０．９mg、１．４５mmol、５当量）を加え、混合物を還流で７時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮し、次に水に溶解し、２Ｎ塩酸水溶液で酸性化し、そして再蒸発させた。残留物を水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（８７．８mg、０．１７mmol、５７％）［塩酸塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{24}H_{29}N_6O_4S_2$の計算値: 529.1686, 実測値 529.1685.

【０６２４】

実施例６５： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１１２】



工程Ａ： エチル ２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（３－フェノキシプロパ－１－イン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（８３．３mg、０．０８mmol、０．１当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（１０mL）中の調製１１ｃの生成物（５００mg、０．７２mmol、１当量）、フェニルプロパルギルエーテル（０．３６mL、２．８８mmol、４当量）、トリエチルアミン（０．６mL、４．３２mmol、６当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（２７．５mg、０．１４mmol、０．２当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の泡状物として与えた（３５６mg、０．４８mmol、６６％）。

LC/MS ($C_{37}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 745 $[M+H]^+$; 保持時間 1.67 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.00 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.98 (p, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６２５】

工程Ｂ： エチル ２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

酢酸エチル（５mL）中の工程Ａの生成物（３５６mg、０．４８mmol、１当量）の懸濁液を、酸化白金（IV）（１０．８mg、０．０５mmol、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、水素雰囲気下に置き、そして一晩振とうした。反応物をセライト（２．５ｇ）により濾過し、酢酸エチル及びメタノールで溶離し、溶媒を真空中で除去して、イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（２８６mg、０．３８mmol、８０％）。

LC/MS ($C_{37}H_{48}N_6O_5SiS_2$) 749 $[M+H]^+$; 保持時間 1.66 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 4.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.05 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.

17 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1, 5.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６２６】

工程Ｃ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；５mL、２０mmol、５２当量）を、１，４－ジオキサン（２mL）中の工程Ｂの生成物（２８６mg、０．３８mmol、１当量）の溶液にゆっくりと加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18　１３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（１４５mg、０．２３mmol、６２％）。

LC/MS ($C_{31}H_{34}N_6O_4S_2$) 619 $[M+H]^+$; 保持時間 1.40 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.68 (br s + s, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 4.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６２７】

工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－（３－フェノキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

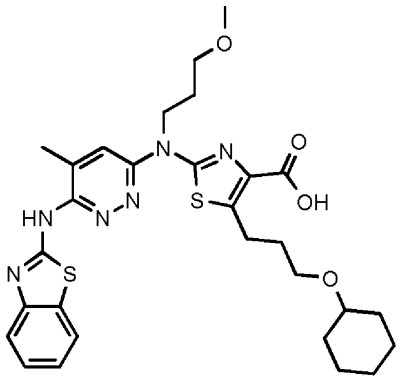
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｃの生成物（１４５mg、０．２３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（４９．３mg、１．１７mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で７時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮し、水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を褐色の固体として与えた（９０．６mg、０．１５mmol、６５％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{29}H_{31}N_6O_4S_2$の計算値: 591.1843, 実測値 591.1843.

【０６２８】

実施例６６：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

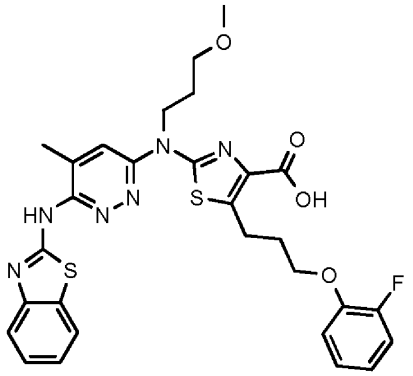
【化１１３】



工程Ａ：　エチル　５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カル

ボキシラート
テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（８３．３mg、０．０８mmol、０．１当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（１０mL）中の調製１１ｃの生成物（５００mg、０．７２mmol、１当量）、（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）シクロヘキサン（４００mg、２．８８mmol、４当量）、トリエチルアミン（０．６０mL、４．３２mmol、６当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（２７．５mg、０．１４mmol、０．２当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～７０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（３３０mg、０．４４mmol、６１％）。
LC/MS ($C_{37}H_{50}N_6O_5SiS_2$) 751 $[M+H]^+$; 保持時間 1.81 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.98 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.36 - 1.17 (m, 7H), 0.92 (dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).
【０６２９】
工程Ｂ： エチル ５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロピル］－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
１：１ 酢酸エチル／メタノール（１０mL）中の工程Ａの生成物（３３０mg、０．４４mmol、１当量）の懸濁液を、酸化白金（IV）（９．９８mg、０．０４mmol、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、水素雰囲気下に置き、そして一晩振とうした。反応物をセライト（２．５g）により濾過し、酢酸エチル及びメタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（２７２mg、０．３６mmol、８２％）。
LC/MS ($C_{37}H_{54}N_6O_5SiS_2$) 755 $[M+H]^+$; 保持時間 1.79 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 3.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.97 (p, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 5H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.28 - 1.14 (m, 4H), 0.92 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).
【０６３０】
工程Ｃ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；４mL、１６mmol、４５当量）を、１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（２７２mg、０．３６mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（１２

０mg、０．１９mmol、５３%）。
LC/MS ($C_{31}H_{40}N_6O_4S_2$) 625 $[M+H]^+$; 保持時間 1.45 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (br s + s, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45 (dt, J = 9.9, 6.1 Hz, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.97 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 4H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 - 1.16 (m, 4H).
【０６３１】
工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－［３－（シクロヘキシルオキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｃの生成物（１２０mg、０．１９mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（４０．３mg、０．９６mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮し、水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（９８mg、０．１６mmol、８６%）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{29}H_{37}N_6O_4S_2$の計算値: 597.2312, 実測値 597.2314.
【０６３２】
実施例６７：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１１４】



工程Ａ：　エチル ５－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（８３．３mg、０．０８mmol、０．１当量）を、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド（１０mL）中の調製１１ｃの生成物（５００mg、０．７２mmol、１当量）、プロパルギルアルコール（０．１６mL、２．８８mmol、４当量）、トリエチルアミン（０．６０mL、４．３２mmol、６当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（２７．５mg、０．１４mmol、０．２当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００%酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の固体として与えた（３６２mg、０．５４mmol、７５%）。
LC/MS ($C_{31}H_{40}N_6O_5SiS_2$) 669 $[M+H]^+$; 保持時間 1.45 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29 (q, J =

7.1 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.99 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６３３】

工程Ｂ：　エチル　５－（３－ヒドロキシプロピル）－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１：１　酢酸エチル／メタノール（１０ｍＬ）中の工程Ａの生成物（３６２ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１当量）の懸濁液を、酸化白金（ＩＶ）（１２．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、０．１当量）を含有しているフラスコに窒素雰囲気下で加えた。容器を排気し、窒素で逆充填し（×３）、次に排気し、水素雰囲気下に置き、そして一晩振とうした。混合物をセライト（２．５ｇ）でにより濾過し、メタノールで溶離し、そして溶媒を真空中で除去した。イソヘプタン中０～８０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（２３０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、６３％）。

LC/MS ($C_{31}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 673 $[M+H]^+$; 保持時間 1.47 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.57 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.96 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６３４】

工程Ｃ：　エチル　５－（３－ヨードプロピル）－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

３：１　ジエチルエーテル／アセトニトリル（１６ｍＬ）中の工程Ｂの生成物（２３０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌した溶液に、イミダゾール（３４．９ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．５当量）、トリフェニルホスフィン（１３５ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びヨウ素（１３０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液、続いて水、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（１２９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、４８％）。

LC/MS ($C_{31}H_{43}IN_6O_4SiS_2$) 783 $[M+H]^+$; 保持時間 1.63 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６３５】

工程Ｄ：　エチル　５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－２－［（３－メトキシプロピル）（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（鉱油中６０％；１３．２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、２当量）を、ジメチ

ルホルムアミド（３mL）中の２－フルオロフェノール（０．０２mL、０．２mmol、１．２当量）の溶液に加えた。１５分後、混合物を０℃に冷却し、ジメチルホルムアミド（３mL）中の工程Ｃの生成物（１２９mg、０．１６mmol、１当量）の溶液を加えた。混合物を周囲温度に温め、一晩撹拌した。反応物を水の添加によりクエンチし、２N塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した（×２）。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～６％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色のガム状物として与えた（７５．６mg、０．１mmol、６０％）。

LC/MS ($C_{37}H_{47}FN_6O_5SiS_2$) 767 $[M+H]^+$; 保持時間 1.61 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.07 (m, 4H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.97 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６３６】

<u>工程Ｅ</u>： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４M；１mL、４mmol、４０．６当量）を、１，４－ジオキサン（２mL）中の工程Ｄの生成物（７５．６mg、０．１mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（３６．２mg、０．０６mmol、５８％）。

LC/MS ($C_{31}H_{33}FN_6O_4S_2$) 637 $[M+H]^+$; 保持時間 1.39 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.92 (br s, 1H), 7.67 (br s + s, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 4H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 4.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.97 (p, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６３７】

<u>工程Ｆ</u>： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－メトキシプロピル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

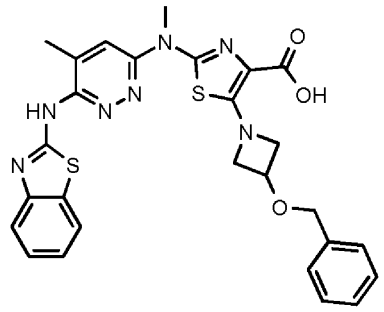
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｅの生成物（３６．２mg、０．０６mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１１．９mg、０．２８mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（１９．５mg、０．０３mmol、５６％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{29}H_{30}FN_6O_4S_2$の計算値: 609.1749, 実測値 609.1753.

【０６３８】

<u>実施例６８</u>： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（ベンジルオキシ）アゼチジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１１５】



工程Ａ： エチル ５－［３－（ベンジルオキシ）アゼチジン－１－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したマイクロ波バイアルに、調製１１ｂの生成物（５００mg、０．７９mmol、１当量）、３－（ベンジルオキシ）アゼチジン塩酸塩（３１４mg、１．５７mmol、２当量）、炭酸セシウム（７６９mg、２．３６mmol、３当量）、及び１，４－ジオキサン（１０mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、その後Ｘａｎｔｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（７４．７mg、０．０８mmol、０．１当量）を加え、混合物をマイクロ波照射下、１４０℃で２時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、次に水、続いてブラインで洗浄し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（３８０mg、０．５３mmol、６７％）。

LC/MS ($C_{35}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 718 $[M+H]^+$; 保持時間 1.53 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, 1H), 7.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.32 (ddd, J = 8.9, 6.3, 1.2 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.44 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６３９】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（ベンジルオキシ）アゼチジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、９６．３当量）を、ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（１００mg、０．１４mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（４８mg、０．０８mmol、５９％）。

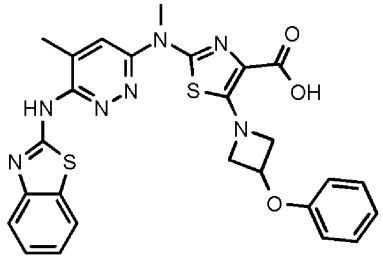
LC/MS ($C_{29}H_{29}N_7O_3S_2$) 588 $[M+H]^+$; 保持時間 1.31 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.02 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.59 (br s + s, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 6H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６４０】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチ

ルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（ベンジルオキシ）アゼチジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（４８mg、０．０８mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１７．１mg、０．４１mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（３３．２mg、０．０６mmol、７３％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{27}H_{26}N_7O_3S_2$の計算値: 560.1533, 実測値 560.1531.
【０６４１】
実施例６９： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－フェノキシアゼチジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１１６】



工程Ａ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（３－フェノキシアゼチジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
オーブン乾燥したバイアルに、調製１１ｂの生成物（１００mg、０．１６mmol、１当量）、３－フェノキシ－アゼチジン塩酸塩（５８．４mg、０．３１mmol、２当量）、炭酸セシウム（１５４mg、０．４７mmol、３当量）、及び１，４－ジオキサン（４mL）加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、rac－ＢＩＮＡＰ Ｐｄ Ｇ３（１５．６mg、０．０２mmol、０．１当量）を加え、混合物を１００℃で２４時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（５５．７mg、０．０８mmol、５０％）。
LC/MS ($C_{34}H_{41}N_7O_4SiS_2$) 704 $[M+H]^+$; 保持時間 1.60 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, 1H), 7.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 5.85 (s, 2H), 5.16 (tt, J = 6.6, 3.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.45 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).
【０６４２】
工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－フェノキシアゼチジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、１７０当量）を、ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（５５．７mg、０．０８mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃

縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（２０．４mg、０．０４mmol、４５％）。

LC/MS ($C_{28}H_{27}N_7O_3S_2$) 574 $[M+H]^+$; 保持時間 1.31 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (br s, 1H), 7.60 (br s + s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 5.16 (tt, J = 6.5, 3.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６４３】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－フェノキシアゼチジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

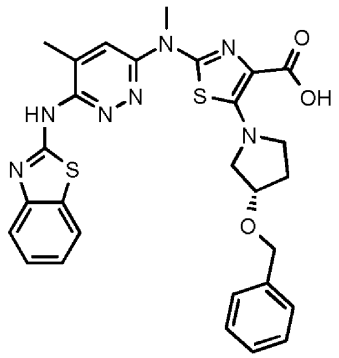
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（２０mg、０．０３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（７．３１mg、０．１７mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮し、水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（１１．２mg、０．０２mmol、５９％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{26}H_{24}N_7O_3S_2$の計算値: 546.1377, 実測値 546.1381.

【０６４４】

実施例７０： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）ピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１１７】



工程Ａ： エチル ５－［（３Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）ピロリジン－１－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したバイアルに、調製１１ｂの生成物（２００mg、０．３１mmol、１当量）、（Ｓ）－３－ベンジルオキシ－ピロリジン塩酸塩（１３５mg、０．６３mmol、２当量）、炭酸セシウム（３０８mg、０．９４mmol、３当量）、及び１，４－ジオキサン（８mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、その後rac－ＢＩＮＡＰ Ｐｄ Ｇ３（１５．６mg、０．０２mmol、０．０５当量）を加え、そして混合物を１００℃で２４時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、次に水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（１１３mg、０．１５mmol、４９％）。

LC/MS ($C_{36}H_{45}N_7O_4SiS_2$) 732 $[M+H]^+$; 保持時間 1.54 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2

H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.44 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６４５】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）ピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；４mL、１６mmol、１０４当量）を、１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（１１３mg、０．１５mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を４０℃で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（８３mg、０．１４mmol、８９％）。

LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_3S_2$) 602 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.60 (br s + s, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 5H), 7.21 (s, 2H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 11.4, 4.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６４６】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）ピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

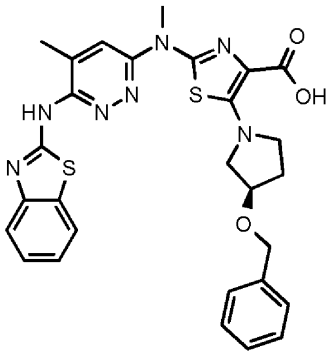
１，４－ジオキサン（８mL）中の工程Ｂの生成物（８３mg、０．１４mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２８．９mg、０．６９mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮し、水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（６５．６mg、０．１１mmol、８３％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{28}H_{28}N_7O_3S_2$の計算値: 574.1690, 実測値 574.1687.

【０６４７】

実施例７１： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｒ）－３－（ベンジルオキシ）ピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

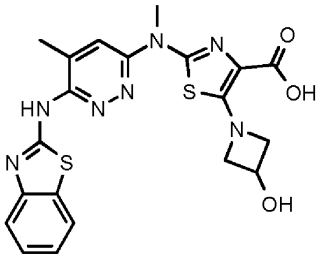
【化１１８】



工程Ａ： エチル ５－［（３Ｒ）－３－（ベンジルオキシ）ピロリジン－１－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝

ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　オーブン乾燥したバイアルに、調製１１ｂの生成物（２００mg、０．３１mmol、１当量）、（Ｒ）－３－ベンジルオキシ－ピロリジン塩酸塩（１３５mg、０．６３mmol、２当量）、炭酸セシウム（３０８mg、０．９４mmol、３当量）、及び１，４－ジオキサン（８mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、その後rac－ＢＩＮＡＰ Ｐｄ Ｇ３（３１．２mg、０．０３mmol、０．１当量）を加え、混合物を１００℃で２４時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（１０１mg、０．１４mmol、４４％）。
LC/MS ($C_{36}H_{45}N_7O_4SiS_2$) 732 $[M+H]^+$; 保持時間 1.55 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, 1H), 7.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).
【０６４８】
工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｒ）－３－（ベンジルオキシ）ピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；４mL、１６mmol、１１７当量）を、１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ａの生成物（１０１mg、０．１４mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を４０℃で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（８０mg、０．１３mmol、９７％）。
LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_3S_2$) 602 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (br s + s, 2H), 7.42 - 7.11 (m, 7H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.42 (td, J = 9.3, 8.7, 3.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 2.06 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０６４９】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｒ）－３－（ベンジルオキシ）ピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（８０mg、０．１３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２８mg、０．６７mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮し、水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５０．１mg、０．０９mmol、６５％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{28}H_{28}N_7O_3S_2$の計算値: 574.1690, 実測値 574.1723.
【０６５０】
実施例７２：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１１９】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の実施例６８、工程Ｂの生成物（９４．２mg、０．１６mmol、１当量）の溶液を、－７８℃に冷却し、三塩化ホウ素（ジクロロメタン中１Ｍ；０．４８mL、０．４８mmol、３当量）をゆっくりと加えた。混合物を－７８℃で１時間維持し、次に２時間かけて周囲温度に放温した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、次にジクロロメタン（×２）、続いて３：１ ジクロロメタン／イソプロパノールで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～６％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１３．４mg、０．０３mmol、１７％）。

LC/MS ($C_{22}H_{23}N_7O_3S_2$) 498 $[M+H]^+$; 保持時間 1.00 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.55 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６５１】

工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

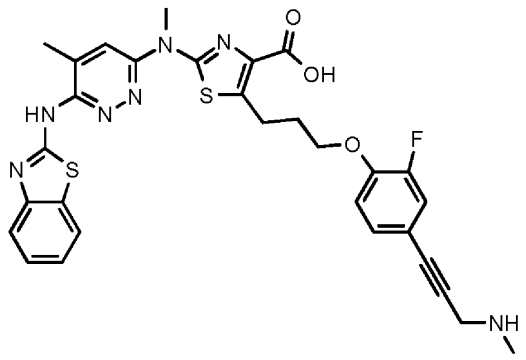
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｃの生成物（１３．４mg、０．０３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（５．６５mg、０．１３mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（８．１mg、０．０２mmol、６４％）。

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ $C_{20}H_{20}N_7O_3S_2$の計算値: 470.1064, 実測値 470.1072.

【０６５２】

実施例７３： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１２０】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（２０mL）を、ジクロロメタン（６０mL）中の調製５ｊ、工程Ａの生成物（１．５ｇ、１．７１mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、０℃に冷却し、次に２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の添加により塩基性化し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３６１mg、０．５６mmol、３３％）。

LC/MS ($C_{32}H_{32}FN_7O_3S_2$) 646 $[M+H]^+$; 保持時間 1.98 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, 1H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 4H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.27 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６５３】

工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

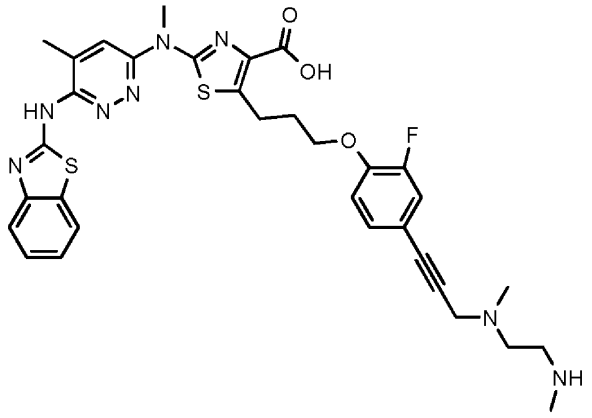
１，４－ジオキサン（１５mL）中の工程Ｂの生成物（３６１mg、０．５６mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３５２mg、８．３９mmol、１５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水でトリチュレートし、濾過し、水、次にジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２８６mg、０．４６mmol、８３％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{30}H_{29}FN_7O_3S_2$の計算値: 618.1752, 実測値 618.1767.

【０６５４】

実施例７４： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－｛メチル［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１２１】



工程Ａ：　エチル　５－［３－（４－｛３－［（２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝エチル）（メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝－２－フルオロフェノキシ）プロピル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アセトニトリル（３０ｍＬ）中の調製５ｊの生成物（５２３ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｎ－Ｂｏｃ－（メチルアミノ）アセトアルデヒド（２３４ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２当量）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３４３ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、２．４当量）及び氷酢酸（５０μＬ）を加え、混合物を周囲温度で６時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（７０５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、＞１００％）。

LC/MS ($C_{46}H_{61}N_8O_6FSiS_2$) 933 $[M+H]^+$; 保持時間 1.39 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.12 (m, 4H), 5.87 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６５５】

工程Ｂ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－｛メチル［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の工程Ａの生成物（７０５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で１２時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、０℃に冷却し、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の添加により塩基性化し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中ジクロロメタンから２０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（１２３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、２２％）。

LC/MS ($C_{35}H_{39}FN_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; 保持時間 2.07 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (d, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (dd, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 4.27 (q

, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 6.7, 5.2 Hz, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６５６】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－｛メチル［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

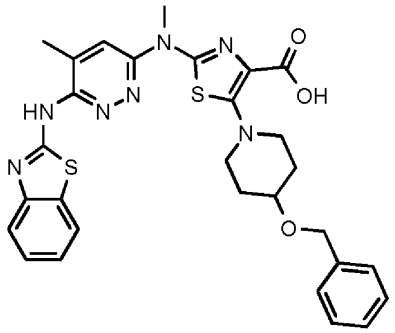
１，４－ジオキサン（１５mL）中の工程Ｂの生成物（１２３mg、０．１７mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１１０mg、２．６２mmol、１５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水（ｐＨ９；ギ酸アンモニウム）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ９；ギ酸アンモニウム）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（７５．８mg、０．１１mmol、６４％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$の計算値: 675.2330, 実測値 675.2331.

【０６５７】

実施例７５：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１２２】



工程Ａ：　エチル ５－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］－２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（鉱油中６０％；２７．２mg、０．６８mmol、１．２当量）を、テトラヒドロフラン（６mL）中の調製３ｚａの生成物（２１３mg、０．５７mmol、１当量）及び３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（９２．５mg、０．５７mmol、１当量）の冷却した溶液に加え、混合物を周囲温度に温め、そして一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。０～６０％酢酸エチル／イソヘプタンの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１０１mg、０．２mmol、３５％）。

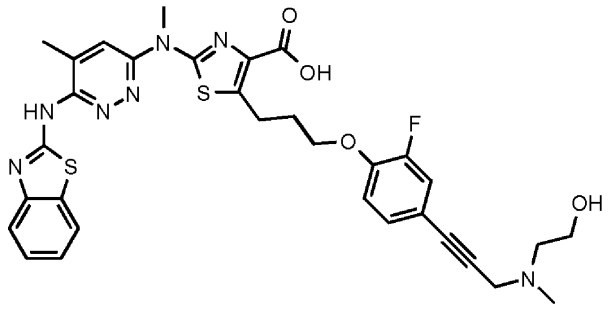
LC/MS ($C_{24}H_{28}ClN_5O_3S$) 502 $[M+H]^+$; 保持時間 1.29 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.02 (td, J = 10.1, 8.7, 3.0 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６５８】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５

－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ａの生成物（１０１mg、０．２mmol、１当量）、２－アミノベンゾチアゾール（３６．２mg、０．２４mmol、１．２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１mL、０．６mmol、３当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１１．６mg、０．０２mmol、０．１当量）の溶液に、窒素を散布し（１０分）、次にトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（９．１９mg、０．０１mmol、０．０５当量）を加え、混合物を密閉したフラスコ中で１５０℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離するによる逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（３１．２mg、０．０５mmol、２５％）。
LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_3S_2$) 616 $[M+H]^+$; 保持時間 1.36 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (br s + s, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 5H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.32 (t, 3H).
【０６５９】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（３１．２mg、０．０５mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１０．６mg、０．２５mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（１２．２mg、０．０２mmol、４１％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{29}H_{30}N_7O_3S_2$の計算値: 588.1846, 実測値 588.1854.
【０６６０】
実施例７６：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１２３】



工程Ａ：　エチル ５－（３－｛４－［３－（｛２－［（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ］エチル｝（メチル）アミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アセトニトリル（５０mL）中の調製５ｊの生成物（７４７mg、０．９６mmol、１当量）の溶液に、（tert－ブチルジメチルシロキシ）アセトアルデヒド（３６７μL、１．９３mmol、２当量）、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６１２mg、２．８９mmol、３当量）及び氷酢酸（５０μL）を加えて、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を澄明な油状物として与えた（９０７mg、０．９６mmol、１００％）。

LC/MS ($C_{46}H_{64}FN_7O_5Si_2S_2$) 934 $[M+H]^+$; 保持時間 1.47 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 - 7.40 (m 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.62 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.04 (s, 9H), -0.11 (s, 9H).

【０６６１】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１３mL）を、ジクロロメタン（４０mL）中の工程Ａの生成物（９０７mg、０．９７mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で９時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、０℃に冷却し、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の添加により塩基性化し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～２０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（９５mg、０．１４mmol、１４％）。

LC/MS ($C_{34}H_{36}FN_7O_4S_2$) 690 $[M+H]^+$; 保持時間 1.98 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (dt, 1H), 7.29 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 4.41 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６６２】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

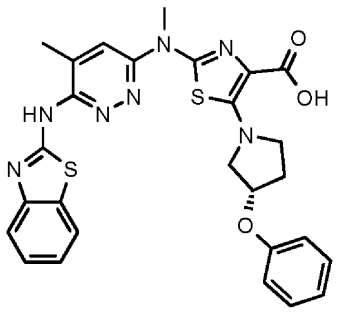
１，４－ジオキサン（１５mL）中の工程Ｂの生成物（９５mg、０．１４mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（５７．８mg、１．３８mmol、１０当量）を加え、混合物を１００℃で６時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水（ｐＨ９；酢酸アンモニウム）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ９；酢酸アンモニウム）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（６１．８mg、０．０９mmol、６７％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$の計算値: 662.2014, 実測値 662.2035.

【０６６３】

実施例７７： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｓ）－３－フェノキシピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１２４】



工程Ａ：　エチル　２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－［（３Ｓ）－３－フェノキシピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したバイアルに、調製１１ｂの生成物（２００mg、０．３１mmol、１当量）、（３Ｓ）－３－フェノキシピロリジン塩酸塩（０．０９mL、０．６３mmol、２当量）、炭酸セシウム（３０８mg、０．９４mmol、３当量）及び１，４－ジオキサン（８mL）を加えた、混合物に窒素を散布し（１０分）、次にrac－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ３（３１．２mg、０．０３mmol、０．１当量）を加え、混合物を１００℃で６時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、次に水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（１８４mg、０．２６mmol、８１％）。

LC/MS ($C_{35}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 718 $[M+H]^+$; 保持時間 1.54 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 5.86 (s, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.21 (qd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.49 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.45 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

【０６６４】

工程Ｂ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｓ）－３－フェノキシピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；３mL、１２mmol、４７当量）を、１，４－ジオキサン（７mL）中の工程Ａの生成物（１８４mg、０．２６mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSep カラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（５５．８mg、０．０９mmol、３７％）。

LC/MS ($C_{29}H_{29}N_7O_3S_2$) 588 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (br s, 1H), 7.59 (br s + s, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.21 (qd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.48 (td, J = 9.2, 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６６５】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｓ）－３－フェノキシピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

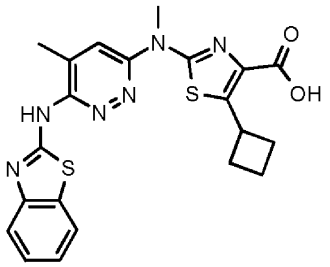
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（５５．８mg、０．０９mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１９．９mg、０．４７mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮し、残留物を水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３８．５mg、０．０７mmol、７２％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{27}H_{26}N_7O_3S_2$の計算値: 560.1533, 実測値 560.1541.

【０６６６】

実施例７８：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－シクロブチル－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１２５】



工程Ａ：　エチル ５－シクロブチル－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したフラスコに、調製１１ｂの生成物（５００mg、０．７９mmol、１当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（３００mg、１．５７mmol、２当量）を加え、フラスコを排気し、窒素でフラッシュし（×３）、次にジメチルアセトアミド（１５mL）を加えた。シクロブチル亜鉛ブロミド（テトラヒドロフラン中０．５Ｍ；９．４４mL、４．７２mmol、６当量）を一度に加え、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチすると沈殿が生じる。混合物を５分間激しく撹拌し、次にジクロロメタン湿性セライトパッドにより濾過し、ジクロロメタン及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で溶離した。層を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した（×２）。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を微黄色のガラス状物／泡状物として与えた（３１３mg、０．５１mmol、６５％）。

LC/MS ($C_{29}H_{38}N_6O_3SiS_2$) 611 $[M+H]^+$; 保持時間 1.38 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.21 (ddd, J = 7.6, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.51 - 4.28 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 1.83 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

【０６６７】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－シクロブチル－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

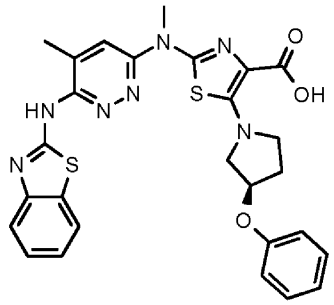
トリフルオロ酢酸（５．０４mL、６５．８mmol、１３０当量）を、ジクロロメタン（１０mL）中の工程Ａの生成物（３０９mg、０．５１mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。１，４－ジオキサン（１０mL）を撹拌しながら加えて、濃いオフホワイトの懸濁液を与え、これに１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５mL）を加え、混合物を還流で２０分間加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、次にセライトパッドにより濾過し、水、次にジオキサンで溶離し、そして真空中で濃縮した。残留物をクロロホルムと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。固体物質をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の粉末として与えた（９８．５mg、０．２２mmol、４３％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{21}H_{21}N_6O_2S_2$の計算値: 453.1162, 実測値 453.1172.

【０６６８】

実施例７９： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｒ）－３－フェノキシピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１２６】



工程Ａ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－フェノキシピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したフラスコに、調製１１ｂの生成物（３００mg、０．４４mmol、１当量）、（Ｒ）－３－フェノキシ－ピロリジン（０．１３mL、０．８８mmol、２当量）、炭酸セシウム（４３０mg、１．３２mmol、３当量）、及び１，４－ジオキサン（１２mL）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、rac－ＢＩＮＡＰ Ｐｄ Ｇ３（４３．６mg、０．０４mmol、０．１当量）を加え、そして混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、次に水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（２５３mg、０．３５mmol、８０％）。

LC/MS ($C_{35}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 718 $[M+H]^+$; 保持時間 1.54 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.01 - 6.80 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.21 (qd, J = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 3H), 3.49 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 2.44 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.83 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０６６９】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｒ）－３－フェノキシピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；４mL、１６mmol、４５当量）を、１，４－ジオキサン（８mL）中の工程Ａの生成物（２５３mg、０．３５mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（１８９mg、０．３２mmol、９１％）。

LC/MS ($C_{29}H_{29}N_7O_3S_2$) 588 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (br s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.60 (br s + s, 2H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (s, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 3H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.21 (qd, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６７０】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（３Ｒ）－３－フェノキシピロリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

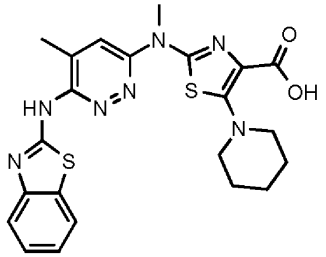
１，４－ジオキサン（１０mL）中の工程Ｂの生成物（１８９mg、０．３２mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（６７．４mg、１．６１mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮し、水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（１１８mg、０．２１mmol、６５％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{27}H_{26}N_7O_3S_2$の計算値: 560.1533, 実測値 560.1535.

【０６７１】

実施例８０：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（ピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１２７】



工程Ａ：　エチル ５－（ピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アセトニトリル（１５mL）中のエチル ５－ブロモチアゾール－４－カルボキシラート（５００mg、２．１２mmol、１当量）、ピペリジン（０．２５mL、２．５４mmol、１．２当量）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（０．６４mL、４．２４mmol、２当量）の溶液を、８０℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮して、イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の油状物として与えた（３７６mg、１．５７mmol、７４％）。

LC/MS ($C_{11}H_{16}N_2O_2S$) 241 $[M+H]^+$; 保持時間 1.12 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 -

3.07 (m, 4H), 1.67 (p, J = 5.6 Hz, 4H), 1.58 -1.49 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６７２】

工程Ｂ： エチル ２－ブロモ－５－（ピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Ｎ－ブロモスクシンイミド（４５３mg、２．５５mmol、１．２当量）を、アセトニトリル（２０mL）中の工程Ａの生成物（５１０mg、２．１２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で７時間撹拌した。反応物を１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルとの間で分配し、有機相を水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色の油状物として与えた（４８２mg、１．５１mmol、７１％）。

LC/MS ($C_{11}H_{15}BrN_2O_2S$) 273 $[M - OEt^-]^+$; 保持時間1.14 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 1.70 - 1.60 (m, 4H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６７３】

工程Ｃ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（ピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ｂの生成物（４８２mg、１．５１mmol、１当量）及びtert－ブチル メチルカルバマート（０．２６mL、１．８１mmol、１．２当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（１０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（６９．１mg、０．０８mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（８７．４mg、０．１５mmol、０．１当量）の溶液に加えた。炭酸セシウム（７３８mg、２．２６mmol、１．５当量）を加え、混合物を１００℃で７．５時間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、５０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（４３４mg、１．１７mmol、７８％）。

LC/MS ($C_{17}H_{27}N_3O_4S$) 370 $[M+H]^+$; 保持時間 1.304 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 4H), 1.64 (p, J = 5.6 Hz, 4H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６７４】

工程Ｄ： エチル ２－（メチルアミノ）－５－（ピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１．３２mL、１７．６mmol、１５当量）を、０℃でジクロロメタン（１５mL）中の工程Ｃの生成物（４３４mg、１．１７mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度に温め、そして一晩撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過により収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色の固体として与えた（１９７mg、０．７３mmol、６２％）。

LC/MS ($C_{12}H_{19}N_3O_2S$) 270 $[M+H]^+$; 保持時間 0.91 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.26 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.61 (p, J = 5.6 Hz, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６７５】

工程Ｅ： エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－５－（ピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（鉱油中６０％；３５．２mg、０．８８mmol、１．２当量）を、テトラヒドロフラン（８mL）中の工程Ｄの生成物（１９７mg、０．７３mmol、１当量）及び３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（１１９mg、０．７３mmol、１当量）の冷却した溶液に加え、混合物を周囲温度に温め、そして３．５時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１３１mg、０．３３mmol、４５％）。

LC/MS ($C_{17}H_{22}ClN_5O_2S$) 396 $[M+H]^+$; 保持時間 1.20 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.16 - 3.08 (m, 4H), 2.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.66 (q, J = 5.8 Hz, 4H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６７６】

工程Ｆ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（ピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（７mL）中の工程Ｅの生成物（１３１mg、０．３３mmol、１当量）、２－アミノベンゾチアゾール（７４．７mg、０．５mmol、１．５当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１６mL、０．９９mmol、３当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１９．２mg、０．０３mmol、０．１当量）の溶液に、窒素を散布し（１０分）、次にトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１５．２mg、０．０２mmol、０．０５当量）を加え、そして混合物を密閉したフラスコ中で１５０℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（６４．８mg、０．１３mmol、３８％）。

LC/MS ($C_{24}H_{27}N_7O_2S_2$) 510 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.63 (br s + s, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1, 2.7 Hz, 3H).

【０６７７】

工程Ｇ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（ピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

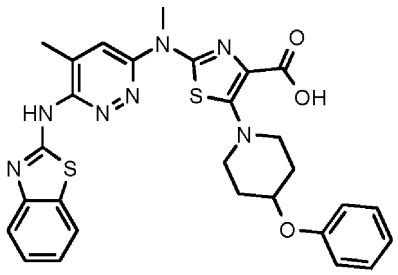
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｆの生成物（６４．８mg、０．１３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２６．７mg、０．６４mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２３mg、０．０５mmol、３８％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{22}H_{24}N_7O_2S_2$の計算値: 482.1427, 実測値 482.1435.

【０６７８】

実施例８１： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１２８】



工程Ａ： エチル ５－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アセトニトリル（１５mL）中のエチル ５－ブロモチアゾール－４－カルボキシラート（５００mg、２．１２mmol、１当量）、４－フェノキシピペリジン（４５１mg、２．５４mmol、１．２当量）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（０．６４mL、４．２４mmol、２当量）の溶液を、８０℃で一晩加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の油状物として与えた（４２４mg、１．２７mmol、６０％）。

LC/MS ($C_{17}H_{20}N_2O_3S$) 333 $[M+H]^+$; 保持時間 1.28 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.94 (tt, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 4.61 (tt, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６７９】

工程Ｂ： エチル ２－ブロモ－５－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Ｎ－ブロモスクシンイミド（２７２mg、１．５３mmol、１．２当量）を、アセトニトリル（２０mL）中の工程Ａの生成物（４２４mg、１．２７mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で５．５時間撹拌した。反応物を１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、次に酢酸エチルで抽出し、水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（４０４mg、０．９８mmol、７７％）。

LC/MS ($C_{17}H_{19}BrN_2O_3S$) 413 $[M+H]^+$; 保持時間 1.26 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.04 - 6.89 (m, 3H), 4.62 (dt, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.28 (t, 3H).

【０６８０】

工程Ｃ： エチル ２－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝－５－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

工程Ｂの生成物（４０４mg、０．９８mmol、１当量）及びtert－ブチル メチルカルバマート（０．１７mL、１．１８mmol、１．２当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（１０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（４５mg、０．０５mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（５６．８mg、０．１mmol、０．１当量）の溶液に加えた。炭酸セシウム（４８０mg、１．４７mmol、１．５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮した。残留物を酢酸エルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸

マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（２８５mg、０．６２mmol、６３％）。

LC/MS ($C_{23}H_{31}N_3O_5S$) 462 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (tt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.09 (ddd, J = 11.8, 8.5, 3.2 Hz, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.79 (dtd, J = 12.3, 8.2, 3.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６８１】

工程Ｄ：　エチル ２－（メチルアミノ）－５－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（０．４６mL、６．１７mmol、１０当量）を、０℃でジクロロメタン（８mL）中の工程Ｃの生成物（２８５mg、０．６２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度に温め、そして一晩撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル／ヘプタンでトリチュレートし、濾過し、そして真空下で乾燥して、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（１６１mg、０．４５mmol、７２％）。

LC/MS ($C_{18}H_{23}N_3O_3S$) 362 $[M+H]^+$; 保持時間 1.08 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (tt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (dt, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.90 (ddd, J = 11.6, 8.6, 3.2 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.77 (dtd, J = 12.3, 8.2, 3.6 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６８２】

工程Ｅ：　エチル ２－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］－５－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

水素化ナトリウム（鉱油中６０％；２１．４mg、０．５３mmol、１．２当量）を、テトラヒドロフラン（５mL）中の工程Ｄの生成物（１６１mg、０．４５mmol、１当量）及び３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（７２．６mg、０．４５mmol、１当量）の冷却した溶液に加え、混合物を周囲温度に温め、そして一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（６３．３mg、０．１３mmol、２９％）。

LC/MS ($C_{23}H_{26}ClN_5O_3S$) 488 $[M+H]^+$; 保持時間 1.289 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 6.93 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.13 (ddd, J = 11.5, 8.5, 3.2 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.81 (dtd, J = 12.2, 8.3, 3.5 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６８３】

工程Ｆ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｅの生成物（６３．３mg、０．１３mmol、１

当量）、２－アミノベンゾチアゾール（２９．２mg、０．１９mmol、１．５当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６mL、０．３９mmol、３当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（７．５１mg、０．０１mmol、０．１当量）の溶液に、窒素を散布し（１０分）、次にトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（５．９４mg、０．０１mmol、０．０５当量）を加え、混合物を密閉したフラスコ中で１５０℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（２３mg、０．０４mmol、３０％）。

LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_3S_2$) 602 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (br s, 1H), 7.64 (br s + s, 2H), 7.36 (dd, J = 31.4, 7.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 4.61 (dt, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.32 (t, 3H).

【０６８４】

工程Ｇ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

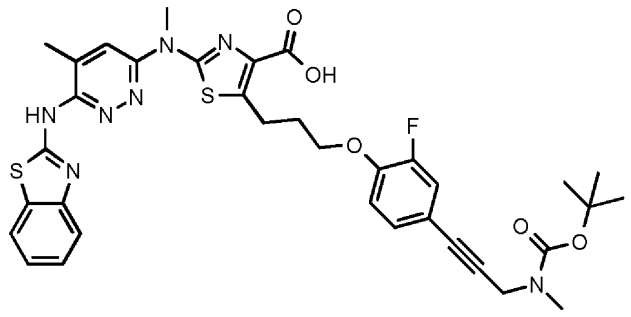
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｆの生成物（２３mg、０．０４mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８．０２mg、０．１９mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（Combi Flash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３．７mg、０．０１mmol、１７％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{28}H_{28}N_7O_3S_2$の計算値: 574.1690, 実測値 574.1697.

【０６８５】

実施例８２：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［４－（３－｛［(tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）－２－フルオロフェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

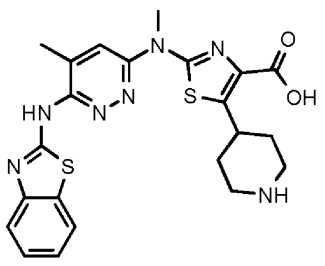
【化１２９】



工程Ａ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－ヨードプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の調製５ｇの生成物（１７６mg、０．２４mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（５mL）を加え、混合物を周囲温度で４時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。残留物をアセトニトリルでトリチュレートし、濾過し、そして真空下で乾燥して、所望の生成物を白色の固体として与えた（９３mg、

０．１６mmol、６４％）。
LC/MS ($C_{22}H_{23}IN_6O_2S_2$) 595 $[M+H]^+$; 保持時間 2.63 (LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０６８６】
工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［４－（３－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）－２－フルオロフェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジメチルホルムアミド（５mL）中の工程Ａの生成物（９３mg、０．１６mmol、１当量）の溶液に、調製６ａの生成物（５６．８mg、０．２mmol、１．３当量）及び炭酸セシウム（１５３mg、０．４７mmol、３当量）を加え、混合物を８０℃で一晩加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（４５mg、０．０６mmol、３９％）。
LC/MS ($C_{37}H_{40}FN_7O_5S_2$) 747 $[M+H]^+$; 保持時間 2.77 (LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 4.26 (q, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (t, 3H).
【０６８７】
工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［４－（３－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）－２－フルオロフェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（４５mg、０．０６mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２５．３mg、０．６mmol、１０当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５．１mg、０．０１mmol、１２％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{35}H_{37}FN_7O_5S_2$の計算値: 718.2276, 実測値 718.2284.
【０６８８】
実施例８３： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（ピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１３０】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５

－メチルピリダジン－３－イル}（メチル）アミノ）－５－（ピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、１６６当量）を、ジクロロメタン（４mL）中の調製５ｋ、工程Ｂの生成物（６０mg、０．０８mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を、ＳＣＸ－２カートリッジ（５ｇ、ジクロロメタン、次にメタノールでプレコンディショニングした）にかけ、次にジクロロメタン、続いてメタノールで洗浄した。３．５Ｎメタノール性アンモニアで溶離し、真空中で濃縮して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４０．９mg、０．０８mmol、９９％）。
LC/MS ($C_{24}H_{27}N_7O_2S_2$) 510 $[M+H]^+$; 保持時間 0.857 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.67 (m, 4H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.63 (qd, J = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

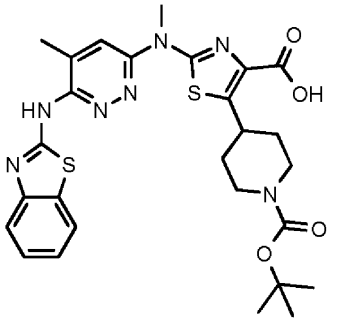
【０６８９】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル}（メチル）アミノ）－５－（ピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ａの生成物（４０．９mg、０．０８mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１６．８mg、０．４mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、固体を与え、それをクロロホルムでトリチュレートし、濾過し、そして真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２７．４mg、０．０６mmol、７１％）。
LC/MS ($C_{22}H_{23}N_7O_2S_2$) 482 $[M+H]^+$; 保持時間 0.772 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 4.21 (tt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.43 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.83 (dd, J = 12.9, 9.4 Hz, 2H), 1.47 (qd, J = 12.1, 3.9 Hz, 2H)
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{22}H_{23}N_7O_2S_2$の計算値: 482.1427, 実測値 482.1430.

【０６９０】

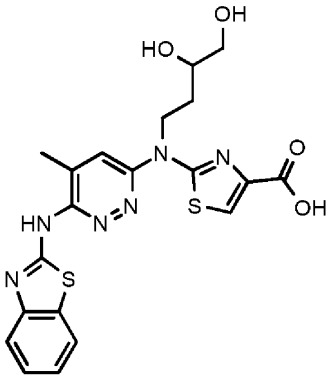
実施例８４：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル}（メチル）アミノ）－５－｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］ピペリジン－４－イル}－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１３１】



工程Ａ：　tert－ブチル ４－［２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル}（メチル）アミノ）－４－（エトキシカル

ボニル）－１，３－チアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート
フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ、０．４８mL、０．４８mmol、６当量）を、テトラヒドロフラン（３mL）中の調製５ｋ、工程Ｂの生成物（６０mg、０．０８mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を５５℃で一晩加熱した。混合物を周囲温度に放冷し、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（Combi Flash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（３７．７mg、０．０６mmol、７６％）。
LC/MS ($C_{29}H_{35}N_7O_4S_2$) 610 $[M+H]^+$; 保持時間 1.356 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (br s, 1H), 7.68 (br s + s, 2H), 7.52 - 7.351 (m, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.86 - 3.70 (m, 4H), 2.97 - 2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (t, 3H).
【０６９１】
工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ａの生成物（４７mg、０．０８mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１６．２mg、０．３９mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水（ｐＨ４；ギ酸）中５～９５％アセトニトリル（ｐＨ４；ギ酸）の勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２３mg、０．０４mmol、５１％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{27}H_{31}N_7O_4S_2$の計算値: 582.1952, 実測値 582.1956.
【０６９２】
実施例８５：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸
【化１３２】



工程Ａ：　メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
Mitsunobuの一般手順を用い、出発物質としてメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート及び２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エタノールから出発して、３．０７ｇ（９９％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.17/4.07 (m+m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.03/3.54 (dd+dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.88/1.84 (m+m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{17}H_{26}N_2O_6S$の計算値:

387.1589, 実測値: 387.1585.

【０６９３】

工程Ｂ： メチル ２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、１．２１ｇ（６０％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (t, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.02/3.49 (dd+dd, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.33/3.24 (m+m, 2H), 1.78/1.75 (m+m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{12}H_{18}N_2O_4S$の計算値: 287.1065, 実測値: 287.1055.

【０６９４】

工程Ｃ： メチル ２－［（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

求核置換の一般手順を用い、出発物質として工程Ｂの生成物から出発して、１７８ｍｇ（３５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 4.57/4.37 (m+m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.03/3.62 (dd+dd, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (d, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.35/1.23 (s+s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{17}H_{22}ClN_4O_4S$の計算値: 413.1045, 実測値: 413.1048.

【０６９５】

工程Ｄ： メチル ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、１５０℃で４時間、トルエン中の出発物質として工程Ｃの生成物から出発して、１８４ｍｇ（８１％）の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{24}H_{27}N_6O_4S_2$の計算値: 527.1530, 実測値 527.1512.

【０６９６】

工程Ｅ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

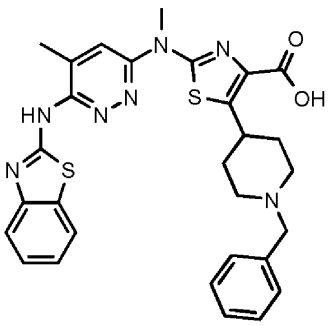
１，４－ジオキサン中の工程Ｄの生成物の溶液に、２Ｍ ＮａＯＨ溶液を加え、混合物を８０℃で１時間撹拌した。１Ｎ ＨＣｌ溶液で混合物を酸性化した後、反応物を８０℃で０．５時間撹拌し、次に沈殿物を濾別し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{20}H_{21}N_6O_4S_2$の計算値: 473.1066, 実測値: 473.1055.

【０６９７】

実施例８６： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１３３】



工程Ａ： エチル ５－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アセトニトリル（５mL）中の調製５ｋの生成物（６５mg、０．１mmol、１当量）の撹拌した溶液に、ベンズアルデヒド（０．０２mL、０．２mmol、２当量）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６４．６mg、０．３mmol、３当量）、及び氷酢酸（５μL）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色のガム状物として与えた（４４．７mg、０．０６mmol、６０％）。

LC/MS ($C_{37}H_{47}N_7O_3SiS_2$) 730 $[M+H]^+$; 保持時間 1.32 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (d, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (tt, J = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.94 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.15 - 1.89 (m, 4H), 1.67 (qd, J = 12.2, 3.6 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０６９８】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；３mL、１２mmol、１９６当量）を、１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ａの生成物（４４．７mg、０．０６mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応物を周囲温度に放冷し、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（２２mg、０．０４mmol、６０％）。

LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_2S_2$) 600 $[M+H]^+$; 保持時間 0.99 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.68 (br s + s, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (tt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (t, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.67 (qd, J = 12.2, 3.6 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０６９９】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（２２mg、０．０４mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（７．７mg、０．１８mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして真空中で濃縮した。得られた固体を水で、次にジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（９．６mg、０．０２mmol、４６％）。

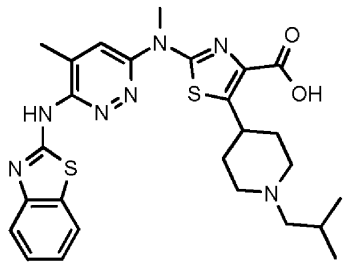
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{29}H_{30}N_7O_2S_2$の計算値: 572.1897, 実測値 572.1903.

【０７００】

実施例８７： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－

メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－メチルプロピル）ピペリジン－４－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１３４】



工程Ａ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－［１－（２－メチルプロピル）ピペリジン－４－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

２：１ アセトニトリル／ジクロロメタン（６mL）中の調製５ｋの生成物（１３４mg、０．２１mmol、１当量）の撹拌した溶液に、イソブチルアルデヒド（０．０４mL、０．４２mmol、２当量）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１３３mg、０．６３mmol、３当量）、及び氷酢酸（１０μL）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（１１４mg、０．１６mmol、７９％）。

LC/MS ($C_{34}H_{49}N_7O_3SiS_2$) 696 $[M+H]^+$; 保持時間 1.30 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.07 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.79 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.85 (m, 8H), -0.11 (s, 9H).

【０７０１】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－メチルプロピル）ピペリジン－４－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１．２mL、１６．１mmol、９８当量）を、ジクロロメタン（４mL）中の工程Ａの生成物（１１４mg、０．１６mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を周囲温度に放冷し、次にジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（７６．８mg、０．１４mmol、８３％）。

LC/MS ($C_{28}H_{35}N_7O_2S_2$) 566 $[M+H]^+$; 保持時間 0.96 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 2.96 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.08 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 4H), 1.80 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.66 (td, J = 14.3, 13.7, 10.3 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

【０７０２】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－メチルプロピル）ピペリジン－４－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

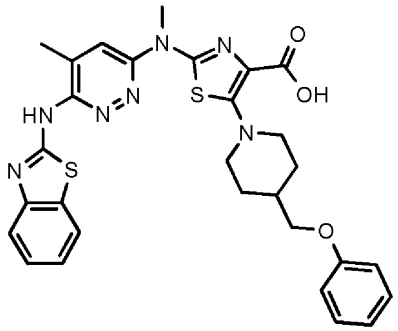
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（７６．８mg、０．１４mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２８．５mg、０．６８mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５０mg、０．０９mmol、６９％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{26}H_{32}N_7O_2S_2$の計算値: 538.2053, 実測値 538.2060.

【０７０３】

実施例８８：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［４－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１３５】



工程Ａ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－［４－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（８mL）中の調製１１ｂの生成物（２００mg、０．３１mmol、１当量）、４－（フェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（１４３mg、０．６３mmol、２当量）及び炭酸セシウム（３０８mg、０．９４mmol、３当量）の撹拌した溶液に、rac－ＢＩＮＡＰ－Ｐｄ－Ｇ３（３１．２mg、０．０３mmol、０．１当量）を窒素雰囲気下で加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチルで希釈し、水、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（１５３mg、０．２mmol、６５％）。

LC/MS ($C_{37}H_{47}N_7O_4SiS_2$) 746 $[M+H]^+$; 保持時間 1.60 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, 1H), 7.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 6.99 - 6.90 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 5H), 3.55 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.88 (td, J = 11.6, 2.3 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.54 (qd, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７０４】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［４－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ；３mL、１２mmol、５８．７当量）を、ジクロロメタン（１０mL）中の工程Ａの生成物（１５３mg、０．２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応物を周囲温度に放冷し、次にジクロロメ

タンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（８３．８mg、０．１４mmol、６７％）。

LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_3S_2$) 616 $[M+H]^+$; 保持時間 1.39 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.63 (br s + s, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.88 (dd, J = 12.2, 9.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.02 - 1.81 (m, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７０５】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［４－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

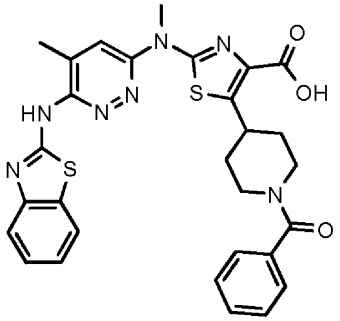
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（８３．８mg、０．１４mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２８．６mg、０．６８mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５９．７mg、０．１mmol、７５％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{29}H_{30}N_7O_3S_2$の計算値: 588.1846, 実測値 588.1853。

【０７０６】

実施例８９： ５－（１－ベンゾイルピペリジン－４－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１３６】



工程Ａ： エチル ５－（１－ベンゾイルピペリジン－４－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の調製５ｋの生成物（８８mg、０．１４mmol、１当量）及びトリエチルアミン（０．０４mL、０．２８mmol、２当量）の撹拌した溶液に、塩化ベンゾイル（０．０２mL、０．１７mmol、１．２当量）を加え、混合物を周囲温度で４．５時間撹拌し、次に真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をオフホワイトの泡状物として与えた（８９．６mg、０．１２mmol、８８％）。

LC/MS ($C_{37}H_{45}N_7O_4SiS_2$) 744 $[M+H]^+$; 保持時間 1.49 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz,

1H), 7.51 - 7.40 (m, 7H), 7.25 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.66 (br s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.19 (br s, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.47 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.10 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.88 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

【０７０７】

工程Ｂ： エチル ５－（１－ベンゾイルピペリジン－４－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１．２mL、１６．１mmol、１３４当量）を、ジクロロメタン（４mL）中の工程Ａの生成物（８９．６mg、０．１２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（５５mg、０．０９mmol、７４％）。

LC/MS ($C_{31}H_{31}N_7O_3S_2$) 614 $[M+H]^+$; 保持時間 1.41 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.69 (br s + s, 2H), 7.64 - 7.43 (m, 5H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.80 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 4H), 3.30 - 2.74 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.57 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７０８】

工程Ｃ： ５－（１－ベンゾイルピペリジン－４－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

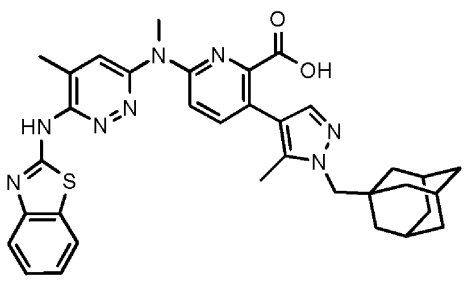
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（５５mg、０．０９mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１８．８mg、０．４５mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３５．８mg、０．０６mmol、６８％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{29}H_{28}N_7O_3S_2$の計算値: 586.1690, 実測値 586.1702.

【０７０９】

実施例９０： ３－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－６－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）ピリジン－２－カルボン酸

【化１３７】



工程Ａ： エチル ３－ブロモ－６－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝ピリジン－２－カルボキシラート

炭酸セシウム（４．９ｇ、１５．１mmol、１．５当量）を、窒素雰囲気下で１，４－

ジオキサン（４０mL）中のエチル ３，６－ジブロモピリジン－２－カルボキシラート（３．１ｇ、１０．０３mmol、１当量）、tert－ブチル Ｎ－メチルカルバマート（１．６５ｇ、１２．６mmol、１．２５当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（９１．９mg、０．１mmol、０．０１当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１１６mg、０．２mmol、０．０２当量）の溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、酢酸エチル（２５０mL）を加えた。混合物を水（２×１００mL）、ブライン（１００mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を微緑色の油状物として与えた（１．７８ｇ、４．９６mmol、４９％）。

LC/MS ($C_{14}H_{19}BrN_2O_4$) 303 $[M-tBu+H]^+$; 保持時間 1.43 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.74 (m, 2H), 4.45 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７１０】

工程Ｂ： エチル ３－ブロモ－６－（メチルアミノ）ピリジン－２－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１．９mL、２４．８mmol、５当量）を、０℃でジクロロメタン（１５mL）中の工程Ａの生成物（１．７８ｇ、４．９６mmol、１当量）の溶液に加え、混合物を周囲温度に温め、一晩撹拌した。反応物をジクロロメタン（５０mL）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を水（２×５０mL）及びブライン（５０mL）で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（１．２ｇ、４．６３mmol、９４％）。

LC/MS ($C_9H_{11}BrN_2O_2$) 260 $[M+H]^+$; 保持時間 1.11 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７１１】

工程Ｃ： エチル ３－ブロモ－６－［（６－クロロ－１，２，４，５－テトラジン－３－イル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート

アセトニトリル（２０mL）中の３，６－ジクロロ－１，２，４，５－テトラジン（６６４mg、４．４mmol、０．９５当量）及び工程Ｂの生成物（１．２ｇ、４．６３mmol、１当量）の溶液を、密閉したフラスコ中で１８時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を赤色の固体として与えた（８９８mg、２．４mmol、５５％）。

LC/MS ($C_{11}H_{10}BrClN_6O_2$) 373 $[M+H]^+$; 保持時間 1.31 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７１２】

工程Ｄ： エチル ３－ブロモ－６－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート

エチル－１－プロペニル エーテル（２．６４mL、２３．８mmol、１０当量）を、１，４－ジオキサン（１５mL）中の工程Ｃの生成物（８９０mg、２．３８mmol、１当量）の溶液に加え、混合物を密閉管中で１００℃で２４時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、８０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を橙色の固体として与えた（７７６mg、２．０１mmol、８５％）。

LC/MS ($C_{14}H_{14}BrClN_4O_2$) 385 $[M+H]^+$; 保持時間 1.29 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (q, J = 1.0 Hz, 1H

), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.35 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７１３】

工程Ｅ：　エチル　３－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－６－［（６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－イル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（１２mL）中の工程Ｄの生成物（７７０mg、２mmol、１当量）と調製１０ａの生成物（７８３mg、２．２mmol、１．１当量）の懸濁液に、水（２mL）中の炭酸カリウム（５５２mg、３．９９mmol、２当量）の溶液を加え、混合物に窒素を散布した（１０分）。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１６３mg、０．２mmol、０．１当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチルとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（６８０mg、１．２７mmol、６４％）。

LC/MS ($C_{29}H_{35}ClN_6O_2$) 535 $[M+H]^+$; 保持時間 1.55 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 9H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７１４】

工程Ｆ：　エチル　３－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－６－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）ピリジン－２－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（２０mL）中の工程Ｅの生成物（６００mg、１．１２mmol、１当量）及び２－アミノベンゾチアゾール（２５３mg、１．６８mmol、１．５当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５９mL、３．３６mmol、３当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（６４．９mg、０．１１mmol、０．１当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（５１．３mg、０．０６mmol、０．０５当量）を加え、混合物を密閉管中で６４時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、そして真空中で濃縮した。水中３０～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３０ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（５１３mg、０．７９mmol、７１％）。

LC/MS ($C_{36}H_{40}N_8O_2S$) 649 $[M+H]^+$; 保持時間 1.62 (LCMS-V-B1)

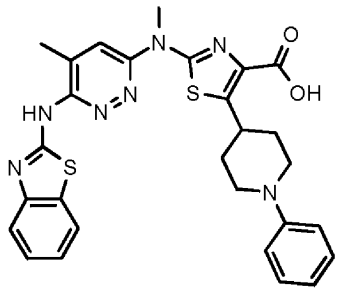
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.74 - 7.51 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 3H), 1.62 - 1.46 (m, 9H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７１５】

工程Ｇ：　３－｛１－［（アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－６－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）ピリジン－２－カルボン酸

１，４－ジオキサン（１０mL）中の工程Ｆの生成物（５１０mg、０．７９mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８２．５mg、１．９７mmol、２．５当量）を加え、混合物を還流で１時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮し、次に水（５mL）を加え、そして２Ｍ塩酸水溶液の添加によりｐＨを３に調整した。混合物をジクロロメタンに抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウ

ム）、そして真空中で濃縮した。得られた固体をメタノールでトリチュレートし、濾過し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（３６２mg、０．５８mmol、７４％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{34}H_{37}N_8O_2S$の計算値: 621.2755, 実測値 621.2765.
【０７１６】
実施例９１： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－フェニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１３８】



工程Ａ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（１－フェニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１０．７mg、０．０１mmol、０．０５当量）を、窒素雰囲気下で１，４－ジオキサン（５mL）中の調製５ｋの生成物（１５０mg、０．２３mmol、１当量）、ブロモベンゼン（０．０４mL、０．３５mmol、１．５当量）、炭酸セシウム（２２９mg、０．７mmol、３当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１３．６mg、０．０２mmol、０．１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次にジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を水、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の泡状物として与えた（１５６mg、０．２２mmol、９３％）。
LC/MS ($C_{36}H_{45}N_7O_3SiS_2$) 716 $[M+H]^+$; 保持時間 1.68 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.79 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 - 3.64 (m, 8H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.10 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 - 0.86 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).
【０７１７】
工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－フェニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トリフルオロ酢酸（１．２mL、１６．１mmol、７４当量）を、ジクロロメタン（６mL）中の工程Ａの生成物（１５６mg、０．２２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。得られた固体を１：１ ジクロロメタン／ヘプタンでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（９２mg、０．１６mmol、７２％）。

LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_2S_2$) 586 $[M+H]^+$; 保持時間 1.40 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (br s, 1H), 11.02 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.81 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.80 (t, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.69 (m, 6H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.11 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７１８】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－フェニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

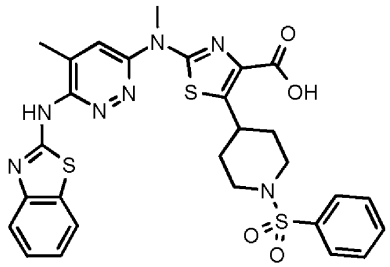
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（９２mg、０．１６mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３３mg、０．７９mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、固体を濾過により収集し、１，４－ジオキサンで洗浄し、次に水でトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５０．３mg、０．０９mmol、５７％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{28}H_{28}N_7O_2S_2$の計算値: 558.1740, 実測値 558.1749。

【０７１９】

実施例９２：　５－［１－（ベンゼンスルホニル）ピペリジン－４－イル］－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１３９】



工程Ａ：　エチル ５－［１－（ベンゼンスルホニル）ピペリジン－４－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の調製５ｋの生成物（２００mg、０．３１mmol、１当量）及びトリエチルアミン（０．０９mL、０．６３mmol、２当量）の撹拌した溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド（０．０５mL、０．３８mmol、１．２当量）及び触媒量の４－（ジメチルアミノ）ピリジンを加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（２０４mg、０．２６mmol、８４％）。

LC/MS ($C_{36}H_{45}N_7O_5SiS_3$) 780 $[M+H]^+$; 保持時間 1.53 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.64 (m, 6H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 5H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.05 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７２０】

工程Ｂ： エチル ５－［１－（ベンゼンスルホニル）ピペリジン－４－イル］－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、５１当量）を、ジクロロメタン（６mL）中の工程Ａの生成物（２０４mg、０．２６mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（１２１mg、０．１９mmol、７１％）。

LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_4S_3$) 650 $[M+H]^+$; 保持時間 1.28 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.14 - 7.86 (m, 2H), 7.86 - 7.63 (m, 6H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 - 3.47 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.04 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７２１】

工程Ｃ： ５－［１－（ベンゼンスルホニル）ピペリジン－４－イル］－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

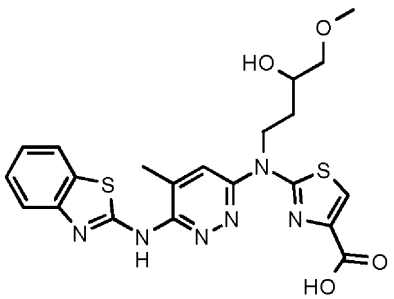
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（１２１mg、０．１９mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３９．１mg、０．９３mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、固体を濾過により収集し、そして１，４－ジオキサンで洗浄した。物質を水でトリチュレートし、濾過し、そして真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１０２mg、０．１６mmol、８８％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{28}H_{28}N_7O_4S_3$の計算値: 622.1359, 実測値 622.1367.

【０７２２】

実施例９３： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－ブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１４０】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、室温で１時間、ＴＨＦ中の出発物質としてメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート及び調製２ｈから出発して、４．１６ｇ（８１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.14/4.07 (m+m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35/3.29 (dd+dd, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.83/1.74 (m+m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.04/0.03 (s+s, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMS

O-d_6)δ ppm 161.9, 160.7, 153.0, 141.0, 124.8, 83.8, 76.6, 69.8, 58.9, 52.3, 44.4, 32.7, 28.1, 26.2, 18.3, -4.1/-4.5.

【０７２３】

工程Ｂ：　メチル ２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、３．１ｇ（５５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 7H), 1.75(m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

【０７２４】

工程Ｃ：　メチル ２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、１１８mg（６１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.52/4.44 (m+m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.93/1.81 (m+m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.09/0.07 (s+s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.3, 160.4, 157.7, 155.3, 150.9, 140.5, 137.5, 137.2, 127.2, 125.4, 123.5, 123.2, 123.2, 117.5, 112.0, 76.7, 72.9, 69.6, 66.7, 58.9, 52.2, 44.8, 31.8, 26.3, 17.9, 17.8, -1.0, -4.1/-4.5; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{34}H_{53}N_6O_5S_2Si_2$の計算値: 745, 実測値: 745.

【０７２５】

工程Ｄ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－ブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

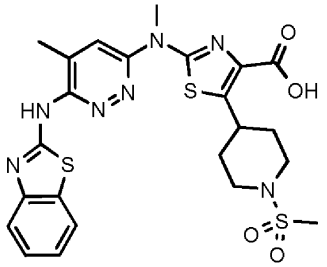
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{21}H_{23}N_6O_4S_2$の計算値: 487.1217, 実測値: 487.1222。

【０７２６】

実施例９４：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１４１】



工程Ａ：　エチル ５－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の調製５kの生成物（１５０mg、０．２３mmol、１当量）及びトリエチルアミン（０．０７mL、０．４７mmol、２当量）の撹拌した溶液に、メタンスルホニルクロリド（０．０２mL、０．２８mmol、１．２当量）を加え、続いて触媒量の４－（ジメチルアミノ）ピリジンを加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の泡状物として与えた（１０６mg、０．１５mmol、６３％）。

LC/MS ($C_{31}H_{43}N_7O_5SiS_3$) 718 $[M+H]^+$; 保持時間 1.45 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７２７】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、９１当量）を、ジクロロメタン（５mL）中の工程Ａの生成物（１０６mg、０．１５mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、固体を与え、それをジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（７５mg、０．１３mmol、８６％）。

LC/MS ($C_{25}H_{29}N_7O_4S_3$) 588 $[M+H]^+$; 保持時間 1.36 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (dd, J = 13.0, 10.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.12 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.79 - 1.59 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７２８】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

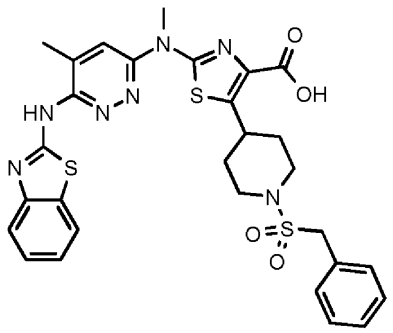
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（７５mg、０．１３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２６．８mg、０．６４mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、固体を濾過により収集し、１，４－ジオキサンで洗浄した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３７．１mg、０．０７mmol、５２％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{23}H_{26}N_7O_4S_3$の計算値: 560.1203, 実測値 560.1209.

【０７２９】

実施例９５： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－フェニルメタンスルホニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１４２】



工程Ａ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（１－フェニルメタンスルホニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の調製５ｋの生成物及びトリエチルアミン（０．０７mL、０．４７mmol、２当量）の撹拌した溶液に、アルファ－トルエンスルホニルクロリド（５３．６mg、０．２８mmol、１．２当量）、続いて触媒量の４－（ジメチルアミノ）ピリジンを加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、水、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（９５mg、０．１２mmol、５１％）。

LC/MS ($C_{37}H_{47}N_7O_5SiS_3$) 794 $[M+H]^+$; 保持時間 1.50 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 7H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 5H), 2.82 (td, J = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７３０】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－フェニルメタンスルホニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．７１mmol、５６当量）を、ジクロロメタン（５mL）中の工程Ａの生成物（９５mg、０．１２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、そして真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（７４mg、０．１１mmol、９３％）。

LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_4S_3$) 664 $[M+H]^+$; 保持時間 1.27 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.03 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 7H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７３１】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－フェニルメタンスルホニルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（７４mg、０．１１mmol、１当量

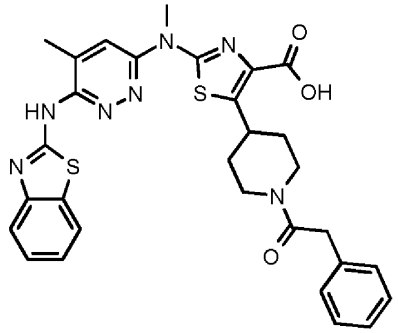
）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２３．４mg、０．５６mmol、５当量）を加え、混合物を還流で６．５時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４３．２mg、０．０７mmol、６１％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{29}H_{30}N_7O_4S_3$の計算値: 636.1516, 実測値 636.1521.

【０７３２】

実施例９６： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－フェニルアセチル）ピペリジン－４－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１４３】



工程Ａ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－［１－（２－フェニルアセチル）ピペリジン－４－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の調製５ｋの生成物（１５０mg、０．２３mmol、１当量）及びトリエチルアミン（０．０７mL、０．４７mmol、２当量）の撹拌した溶液に、フェニルアセチルクロリド（０．０４mL、０．２８mmol、１．２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をオフホワイトの泡状物として与えた（１２２mg、０．１６mmol、６９％）。

LC/MS ($C_{38}H_{47}N_7O_4SiS_2$) 758 $[M+H]^+$; 保持時間 1.49 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 4H), 5.87 (s, 2H), 4.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.66 (m, 8H), 3.09 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.11 - 1.83 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７３３】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－フェニルアセチル）ピペリジン－４－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．７１mmol、４２当量）を、ジクロロメタン（５mL）中の工程Ａの生成物（１２２mg、０．１６mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシ

ュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（８１．８mg、０．１３mmol、８１％）。
LC/MS ($C_{32}H_{33}N_7O_3S_2$) 628 $[M+H]^+$; 保持時間 1.22 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.31 - 7.14 (m, 4H), 4.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 6H), 3.09 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７３４】

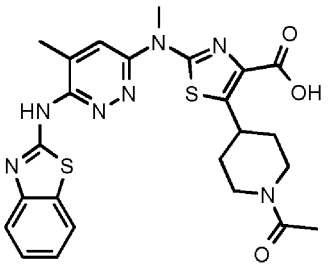
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－フェニルアセチル）ピペリジン－４－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン(fioxane)（３mL）中の工程Ｂの生成物（８１．８mg、０．１３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２７．３mg、０．６５mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５４．３mg、０．０９mmol、７０％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{30}H_{30}N_7O_3S_2$の計算値: 600.1846, 実測値 600.1850.

【０７３５】

実施例９７：　５－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１４４】



工程Ａ：　エチル ５－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の調製５ｋの生成物及びトリエチルアミン（０．０７mL、０．４７mmol、２当量）の撹拌した溶液に、塩化アセチル（０．０２mL、０．２８mmol、１．２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色の泡状物として与えた（１１９mg、０．１７mmol、７４％）。
LC/MS ($C_{32}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 682 $[M+H]^+$; 保持時間 1.44 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.57 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.14 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H),

2.45 (d, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.38 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７３６】

工程Ｂ：　エチル ５－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（５mL）中の工程Ａの生成物（１１９mg、０．１７mmol、１当量）の撹拌した溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ；０．０７mL、０．５mmol、３当量）及びエチレンジアミン（０．０３mL、０．５mmol、３当量）を加え、混合物を６０℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次にジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～４％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４０mg、０．０７mmol、４２％）。

LC/MS ($C_{26}H_{29}N_7O_3S_2$) 552 $[M+H]^+$; 保持時間 1.09 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.58 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.76 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７３７】

工程Ｃ：　５－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

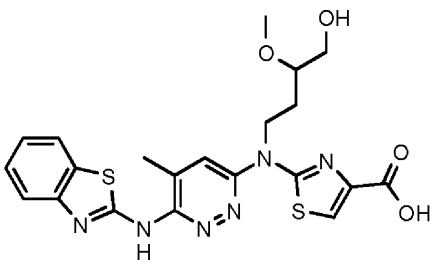
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（４０mg、０．０７mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１５．２mg、０．３６mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３２．４mg、０．０６mmol、８５％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{24}H_{26}N_7O_3S_2$の計算値: 524.1533, 実測値 524.1541.

【０７３８】

実施例９８：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－３－メトキシ－ブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１４５】



工程Ａ：　メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－ブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、室温で３時間、ＴＨＦ中の出発物質としてメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート及び調製２ｉから出発して、４．５４ｇ（８６％）の所望の生成物を得た。

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{21}H_{39}N_2O_6SSi$の計算値: 475, 実測値: 475.

【０７３９】

工程Ｂ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－ブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、２．８８ｇ（５５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

【０７４０】

工程Ｃ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－ブチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、３１９ｍｇ（７０％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.85 (dm, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.66 (dd, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.12 (s, 9H).

【０７４１】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－３－メトキシ－ブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

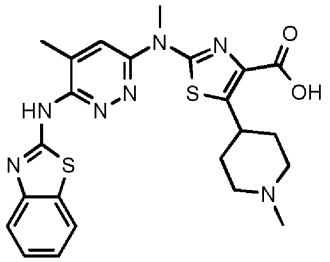
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{21}H_{23}N_6O_4S$の計算値: 487.1217, 実測値: 487.1222.

【０７４２】

実施例９９： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１４６】



工程Ａ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１：１ アセトニトリル／ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の調製５ｋの生成物（１５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌した溶液に、ホルムアルデヒド（水中３７％；０．０４ｍＬ、０．４７ｍｍｏｌ、２当量）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１４９ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、３当量）、及び氷酢酸（１０μＬ）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌

した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をオフホワイトの泡状物として与えた（７６．７mg、０．１２mmol、５０％）。

LC/MS ($C_{31}H_{43}N_7O_3SiS_2$) 654 $[M+H]^+$; 保持時間 1.24 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 2.89 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 4H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７４３】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１．０mL、１３．４mmol、１１４当量）を、ジクロロメタン（４mL）中の工程Ａの生成物（７６．７mg、０．１２mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（２４．１mg、０．０５mmol、３９％）。

LC/MS ($C_{25}H_{29}N_7O_2S_2$) 524 $[M+H]^+$; 保持時間 0.87 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 4H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７４４】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

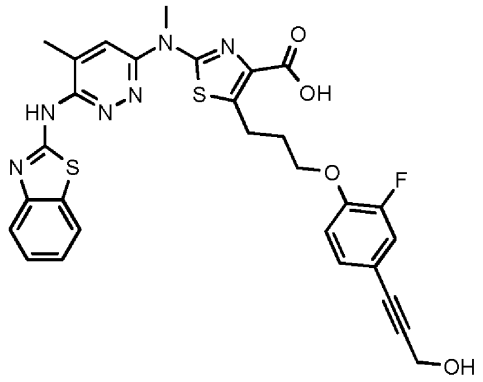
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（２４mg、０．０５mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（９．６２mg、０．２３mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１７．２mg、０．０３mmol、７６％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{23}H_{26}N_7O_2S_2$の計算値: 496.1584, 実測値 496.1602.

【０７４５】

実施例１００：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１４７】



工程Ａ：　エチル　５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の調製５ｇの生成物（２４９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、調製６ｋの生成物（１２８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１．３当量）及び炭酸セシウム（３３６ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を８０℃で一晩加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（２３１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、７６％）。

LC/MS ($C_{45}H_{51}FN_6O_6SiS_2$) 883 $[M+H]^+$; 保持時間 1.41 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７４６】

工程Ｂ：　エチル　５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トリフルオロ酢酸（１．８ｍＬ）を、ジクロロメタン（１８ｍＬ）中の工程Ａの生成物（３９１ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に加え、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、０℃に冷却し、そして０．５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液の添加により中和した。層を分離し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（１２１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、３６％）。

LC/MS ($C_{37}H_{43}FN_6O_5SiS_2$) 763 $[M+H]^+$; 保持時間 1.29 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.13 (m, 4H), 5.86 (s, 2H), 5.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 4H), 4.15 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.32 - 3

.22 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).

【０７４７】

工程Ｃ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（１５mL）中の工程Ｂの生成物（１２１mg、０．１６mmol、１当量）の溶液に、エチレンジアミン（３１．８μL、０．４８mmol、３当量）及びＴＢＡＦ（４７６μL、０．４８mmol、３当量）を加え、混合物を６５℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチルと水との間で分配し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４３mg、０．０７mmol、４３％）。

LC/MS ($C_{31}H_{29}FN_6O_4S_2$) 633 $[M+H]^+$; 保持時間 2.43 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.67 (br s + s, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 5.29 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 4H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０７４８】

工程Ｄ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛３－［２－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）フェノキシ］プロピル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

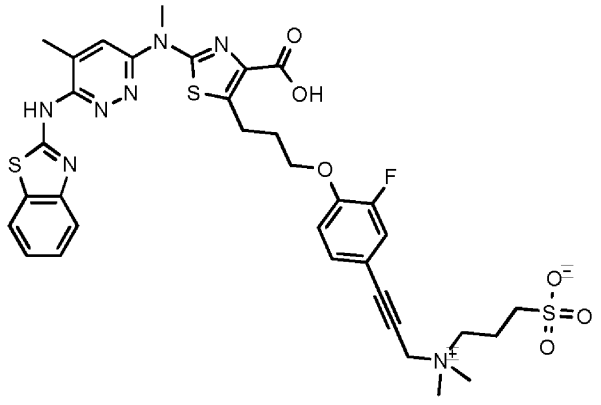
１，４－ジオキサン（１５mL）中の工程Ｃの生成物（５０mg、０．０８mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３３．２mg、０．７９mmol、１０当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中３０～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３１．９mg、０．０５mmol、６７％）。

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{29}H_{24}FN_6O_4S_2$の計算値: 603.1290, 実測値 603.1294.

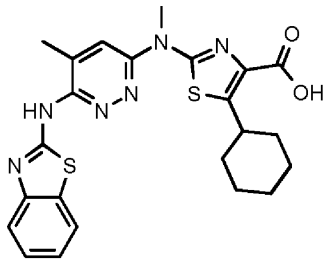
【０７４９】

実施例１０１： ３－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート

【化１４８】



アルキル化、脱保護及び加水分解の一般手順を用い、実施例５０、工程Ａ及びオキサチオラン ２，２－ジオキシドから出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{37}FN_7O_6S_3$の計算値: 754.1946, 実測値: 754.1947。
【０７５０】
実施例１０２： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－シクロヘキシル－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１４９】



工程Ａ： シクロヘキシル（ヨード）亜鉛
亜鉛（３．０３ｇ、４６．３mmol、３当量）及び塩化リチウム（０．９８ｇ、２３．１mmol、１．５当量）を、５０mLのオーブン乾燥したシュレンクフラスコに加え、混合物を高真空下、１６０℃で２０分間加熱し、次に周囲温度に放冷し、そしてシュレンクラインの窒素下に置いた。ジメチルアセトアミド（１０mL）を加え、続いて１，２－ジブロモエタン（０．１３mL、１．５４mmol、０．１当量）を加えて、混合物を２０分間撹拌した。ヨードシクロヘキサン（２mL、１５．４mmol、１当量）をゆっくりと加え、次に混合物を４０℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、２５mLの乾燥シュレンク管にわずかな真空下でフィルター（脱脂綿／セライト／脱脂綿）によるカニュレーションが、所望の生成物を１Ｍ溶液として与え（ヨウ素の０．５Ｍ溶液での滴定により決定した）、それを更に特徴づけすることなく使用した。
【０７５１】
工程Ｂ： エチル ５－シクロヘキシル－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
オーブン乾燥したフラスコに、調製１１ｂの生成物（２００mg、０．３１mmol、１当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（１１２mg、０．６３mmol、２当量）の溶液を加えた。ジメチルアセトアミド（５mL）を加え、混合物を５分間撹拌し、その後、工程Ａの生成物（ジメチルアセトアミド中１Ｍ；１．４２mL、１．４２mmol、４．５当量）をゆっくりと加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、次にジクロロメタンで抽出した（×２）。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（１３５mg、０．２１mmol、６７％）。
LC/MS ($C_{31}H_{42}N_6O_3S_2Si$) 639 $[M+H]^+$; 保持時間 1.68 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 1.32 (t, 3H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).
【０７５２】
工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチ

ルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－シクロヘキシル－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

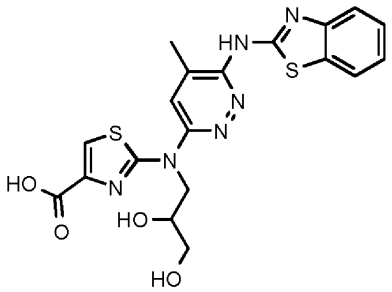
トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、６３．７当量）を、ジクロロメタン（６mL）中の工程Ｂの生成物（１３５mg、０．２１mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。得られた固体を１，４－ジオキサン（４mL）に懸濁し、次に水酸化リチウム（４４．２mg、１．０５mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４２mg、０．０９mmol、４１％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{23}H_{25}N_6O_2S_2$の計算値: 481.1475, 実測値 481.1518.

【０７５３】

実施例１０３： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１５０】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、室温で１９時間、ＴＨＦ中の出発物質としてメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート及び（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノールから出発して、５．０９ｇ（９１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.26/4.07 (dd+dd, 2H), 4.01/3.79 (dd+dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161.8, 161.1, 153.2, 140.9, 124.9, 73.1, 67.1, 52.4, 49.1, 28.1, 27.1, 25.8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{16}H_{25}N_2O_6S$の計算値: 373.1433 実測値: 373.1431.

【０７５４】

工程Ｂ： メチル ２－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、１．７７ｇ（４８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 (t, 1H), 7.53 (s,H), 4.23 (m, 1H), 4.00/3.66 (dd+dd, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.39/3.35 (m+m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168.7, 162.0, 142.3, 117.6, 74.3, 67.0, 52.1, 47.4, 27.3, 25.8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{11}H_{17}N_2O_4S$の計算値: 273.0909 実測値: 273.0906.

【０７５５】

工程Ｃ： メチル ２－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル

－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、４５０mg（３３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.09/3.83 (dd+dd, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.27/1.19 (s+s, 6H), 0.92 (t, 2H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.2, 161.1, 157.7, 155.4, 151.7, 140.4, 137.5, 136.4, 127.2, 125.4, 123.5, 123.4, 123.2, 119.1, 112.0, 73.9, 72.8, 66.9, 66.7, 52.3, 50.2, 26.6/25.6, 17.8, 17.7, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{29}H_{39}N_6O_5S_2Si$の計算値: 643.2192 実測値: 643.2184.

【０７５６】

工程Ｄ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

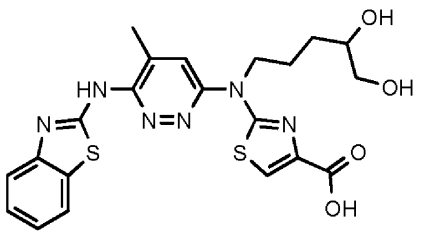
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{19}H_{19}N_6O_4S_2$の計算値: 459.0909 実測値: 459.0891.

【０７５７】

実施例１０４：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４，５－ジヒドロキシペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１５１】



工程Ａ：　メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル（ペンタ－４－エニル）アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、室温で２時間、ＴＨＦ中の出発物質としてメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート及び４－ペンテン－１－オールから出発して、４．３６ｇ（８９％）の所望の生成物を得た。

【０７５８】

工程Ｂ：　メチル ２－［３－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）プロピルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

４．３５ｇの工程Ａの生成物（１３．３mmol）に、３．６ｇの４－メチル－４－オキシド－モルホリン－４－イウム；水和物（２６．６mmol、２当量）、１３５mgのテトラオキソオスミウム（２－メチルプロパン－２－オール中２．５ｗ％、０．０１３mmol、０．００１当量）、水（１０mL）、及び２－メチルプロパン－２－オール（１００mL）を加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。１Ｍ $Na_2S_2O_3$（５０mL）を添加し、減圧下で^{t}ＢｕＯＨを除去した後、混合物をＤＣＭで抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮して、６．２５ｇ（１３０％）のメチル ２－［tert－ブトキシカルボニル（４，５－ジヒドロキシペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボキシラートを与えた。粗生成物をＥｔＯＨ（１００mL）に溶解し、１Ｎ ＨＣｌ（２０mL）を用いて１００℃で２４時間

処理し、濃縮して、５．４２ｇ（１５７％）のメチル ２－（４，５－ジヒドロキシペンチルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラートを与えた（ＬＣ－ＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{10}H_{17}N_2O_4S$の計算値：２６１、実測値２６１）。生成物を２，２－ジメトキシプロパン（５０ｍＬ）に溶解し、１２４ｍｇの４－メチルベンゼンスルホン酸（０．７２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた後、混合物を還流で３時間撹拌した。濃縮後、残留物をＤＣＭに溶解し、濃$NaHCO_3$で洗浄して、３．６６ｇ（３工程で９２％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.98/3.42 (dd+dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (q, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 117.0, 75.6, 69.0, 52.0, 44.7, 27.3, 27.3, 26.1, 25.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{13}H_{21}N_2O_4S$の計算値: 301.1222 実測値: 301.1217.

【０７５９】

工程Ｃ： メチル ２－［３－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）プロピル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、７４ｍｇ（５０％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (brs., 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.49/4.39 (m+m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.02/3.44 (dd+t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.79/1.73 (m+m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.29/1.26 (s+s, 6H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.3, 157.7, 155.3, 150.9, 137.5, 137.2, 127.2, 125.4, 123.5, 123.2, 123.2, 117.7, 112.0, 75.5, 72.9, 69.1, 66.7, 52.3, 47.3, 30.3, 27.4/26.1, 23.7, 17.8, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{31}H_{43}N_6O_5S_2Si$の計算値: 671.2505 実測値: 671.2489.

【０７６０】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４，５－ジヒドロキシペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

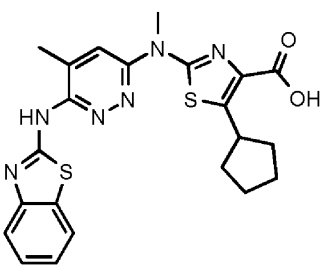
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５ｍＭ水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{21}H_{23}N_6O_4S_2$の計算値: 487.1222, 実測値: 487.1212.

【０７６１】

実施例１０５： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－シクロペンチル－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１５２】



工程Ａ： ブロモ（シクロペンチル）亜鉛

亜鉛（１．８３ｇ、２８ｍｍｏｌ、３当量）及び塩化リチウム（５９３ｍｇ、１４ｍｍｏｌ、

１．５当量）を、オーブン乾燥したシュレンクフラスコ（５０mL）に加えた。フラスコを真空下に置き、１６０℃で２０分間加熱し、次に周囲温度に放冷し、シュレンクラインの窒素下に置いた。ジメチルアセトアミド（１０mL）を加え、続いて１，２－ジブロモエタン（０．０８mL、０．９３mmol、０．１当量）を加えて、混合物を２０分間撹拌した。ブロモシクロペンタン（１mL、９．３３mmol、１当量）をゆっくりと加え、次に反応物を４０℃で一晩加熱した。反応混合物を周囲温度に放冷し、２５mLの乾燥シュレンク管にわずかな真空下でフィルター（脱脂綿／セライト／脱脂綿）によるカニュレーションが、所望の生成物を０．２５M溶液として与え（ヨウ素の０．５M溶液での滴定により決定した）、それを更に特徴づけすることなく使用した。

【０７６２】

工程Ｂ： エチル ５－シクロペンチル－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

オーブン乾燥したフラスコに、調製１１ｂの生成物（２００mg、０．３１mmol、１当量）及びヨウ化銅（Ｉ）（１２０mg、０．６３mmol、２当量）、続いてジメチルアセトアミド（５mL）を加え、混合物を５分間撹拌し、その後、工程Ａの生成物（ジメチルアセトアミド中０．２５Ｍ；５．６６mL、１．４２mmol、４．５当量）をゆっくりと加え、そして混合物を一晩撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した（×２）。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、固体を与え、それをイソヘプタンでトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色の固体として与えた（１１２mg、０．１８mmol、５７％）。

LC/MS ($C_{30}H_{40}N_6O_3S_2Si$) 625 $[M+H]^+$; 保持時間 1.79 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.29- 7.21 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.45 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.49 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.81 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７６３】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－シクロペンチル－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

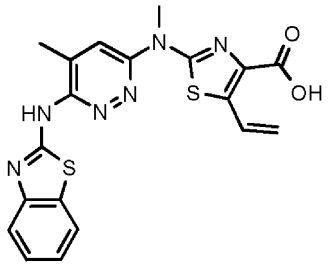
トリフルオロ酢酸（０．８mL、１０．７３mmol、６０当量）を、ジクロロメタン（４mL）中の工程Ｂの生成物（１１２mg、０．１８mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。得られた固体を１，４－ジオキサン（３mL）に懸濁し、次に水酸化リチウム（３７．６mg、０．９mmol、５当量）を加え、そして混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を褐色の固体として与えた（３４．８mg、０．０７mmol、４２％）。

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{22}H_{21}N_6O_2S_2$の計算値: 465.1173, 実測値 465.1175.

【０７６４】

実施例１０６： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－エテニル－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１５３】



工程Ａ： エチル ５－エテニル－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

５：１ テトラヒドロフラン／水（６mL）中の調製１１ｂの生成物（１００mg、０．１６mmol、１当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１２．９mg、０．０２mmol、０．１当量）、カリウム ビニルトリフルオロボラート（３１．６mg、０．２４mmol、１．５当量）及び炭酸カリウム（６５．２mg、０．４７mmol、３当量）を加え、混合物を還流で３日間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（３９．５mg、０．０７mmol、４３％）。

LC/MS ($C_{27}H_{34}N_6O_3S_2Si$) 583 $[M+H]^+$; 保持時間 1.52 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 5.45 - 5.37 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０７６５】

工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－エテニル－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

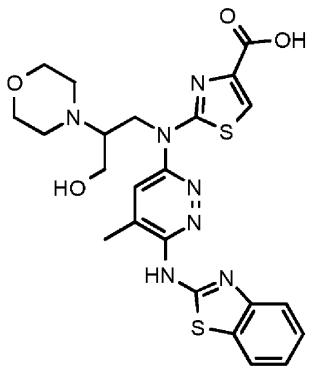
トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．７１mmol、９９当量）を、ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（３９．５mg、０．０７mmol、１当量）の撹拌した溶液に加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。得られた固体を１，４－ジオキサン（３mL）に懸濁し、水酸化リチウム一水和物（１４．２mg、０．３４mmol、５当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１３．４mg、０．０３mmol、４７％）。

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{19}H_{15}N_6O_2S_2$の計算値: 423.0703, 実測値 423.0711.

【０７６６】

実施例１０７： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－２－モルホリノ－プロピル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１５４】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－モルホリノ－プロピル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、室温で１時間、出発物質としてメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート及び調製２ｋから出発して、１．２９ｇ（８９％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.36/3.86 (dd+dd, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77/3.67 (dd+dd, 2H), 3.32/3.21 (m+m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.82/2.36 (m+m, 4H), 1.53 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04/0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 161.8, 161.6, 153.3, 140.7, 124.5, 67.4, 63.8, 61.0, 52.3, 50.1, 45.8, 28.2, 26.2, 18.3, -5.1; IR: 2954, 1703; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{43}N_3O_6SSi$の計算値: 516.2564, 実測値: 516.2570.

【０７６７】

工程Ｂ： メチル ２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－モルホリノ－プロピル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、０．７１ｇ（６８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.74/3.66 (dd+dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59-3.45 (m, 4H), 3.32/3.29 (m+m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.70/2.56 (m+m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 168.8, 162.0, 142.5, 117.1, 67.3, 64.5, 61.2, 52.0, 50.1, 43.2, 26.3, 18.3, -5.0; IR: 2854, 1729; HRMS-ESI (m/z): $[M-C_4H_9]^+$ $C_{14}H_{24}N_3O_4SSi$の計算値: 358.1262, 実測値: 358.1255.

【０７６８】

工程Ｃ： メチル ２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－モルホリノ－プロピル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順II、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM 水中 NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、２７０mg（７０％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.71/4.26 (dd+dd, 2H), 3.84/3.79 (dd+dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.27/3.16 (t+t, 4H), 2.97 (m, 1H), 2.88/2.39 (t+t, 4H), 2.45 (s, 3H), 0.92 (t, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 127.2, 123.5, 123.2, 122.9, 118.5, 112.0, 72.8, 67.3, 66.7, 64.2, 61.0, 52.3, 50.3, 46.4, 26.3, 17.8, 17.8, -1, -5.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{36}H_{56}N_7O_5S_2Si_2$の計算値: 786.3322, 実測値: 786.3312.

【０７６９】

工程Ｄ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－２－モルホリノ－プロピル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

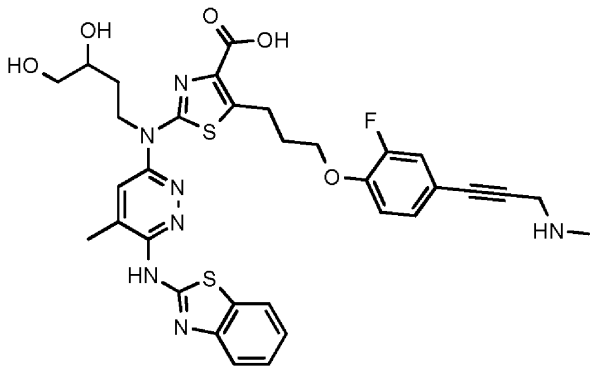
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５ｍＭ水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{23}H_{26}N_7O_4S_2$の計算値: 528.1487, 実測値: 528.1489.

【０７７０】

実施例１０８：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１５５】



工程Ａ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３５０ｍｇの調製３ｈ（０．５７ｍｍｏｌ、１当量）及び２３５ｍｇの調製４ａ（０．５７ｍｍｏｌ、１当量）から出発して、４９０ｍｇ（８７％）の所望の生成物を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.32 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.49/4.33 (m+m, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.17 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.04/3.63 (dd+dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37/1.24 (s+s, 6H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.5, 123.2, 119.3, 117.5, 115.5, 112.0, 108.6, 73.7, 72.8, 68.9, 68.4, 66.7, 51.9, 44.4, 38.5, 33.8, 30.9, 28.5, 27.3/26.0, 23.3, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{48}H_{63}FN_7O_8S_2Si$の計算値: 976.3927, 実測値 976.3916.

【０７７１】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

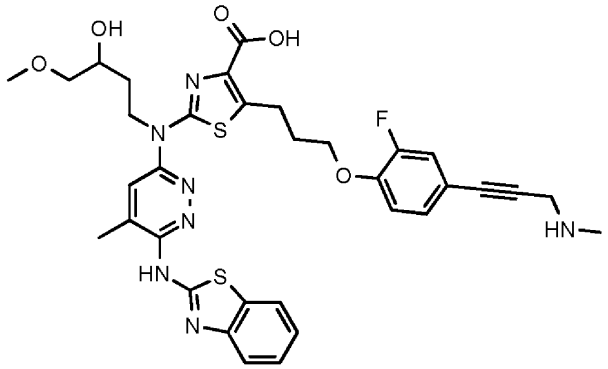
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$の計算値: 692.2120, 実測値 692.2114.

【０７７２】

実施例１０９： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－ブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１５６】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ブチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３２０mgの調製３ｌ（０．４６mmol、１当量）及び１８８mgの調製４ａ（０．４６mmol、１当量）から出発して、４１５mg（８４％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.32 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.49/4.37 (m+m, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.14 (t, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.90/1.79 (m+m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.08/0.06 (s/s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.3, 115.5, 112.0, 76.6, 72.8, 69.6, 68.4, 66.7, 58.8, 51.9, 44.2, 38.5, 33.8, 31.8, 30.9, 28.5, 26.3, 23.1, 17.8, 17.8, -1.0, -4.1/-4.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{52}H_{75}FN_7O_8S_2Si_2$の計算値: 1064.4636, 実測値 1064.4629.

【０７７３】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－４－メトキシ－ブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

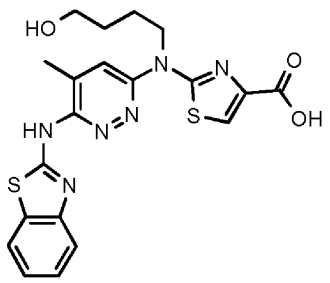
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$の計算値: 706.2276, 実測値 706.2285.

【０７７４】

実施例１１０： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１５７】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、室温で１時間、ＴＨＦ中の出発物質としてメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート及び４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブタン－１－オールから出発して、３．３８ｇ（９８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.09 (s, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 1.69 (qn, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (qn, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161.9, 160.9, 153.1, 141.0, 124.8, 83.7, 62.5, 52.4, 47, 30.0, 28.1, 26.3, 24.5, 18.3, -4.9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^{+}$$C_{20}H_{37}N_2O_5SSi$の計算値: 445.2192 実測値: 445.2193.

【０７７５】

工程Ｂ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、２．０ｇ（８０％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.22 (q, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168.7, 162.0, 142.6, 116.9, 62.7, 52.0, 44.7, 30.2, 26.3, 25.6, -4.8; IR: 2929, 1732; HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^{+}$$C_{15}H_{29}N_2O_3SSi$の計算値: 345.1668 実測値: 345.1652.

【０７７６】

工程Ｃ： メチル ２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、４５１mg（７３％）の所望の生成物を得た。

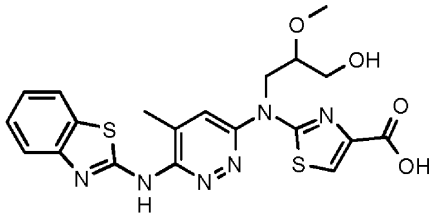
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.84 (dm, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), -0.01 (s, 6H), -0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 127.2, 123.5, 123.2, 123.1, 117.7, 112.0, 72.9, 66.7, 62.5, 52.2, 47.2, 29.7, 26.2, 23.8, 17.8, 17.8, -1.0, -4.9; IR: 2951, 1732;HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^{+}$ $C_{33}H_{51}N_6O_4S_2Si_2$の計算値: 715.2952 実測値: 715.2963.

【０７７７】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、

所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{20}H_{21}N_6O_3S_2$の計算値: 457.1117, 実測値: 457.1108.
【０７７８】
実施例１１１： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－プロピル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸
【化１５８】

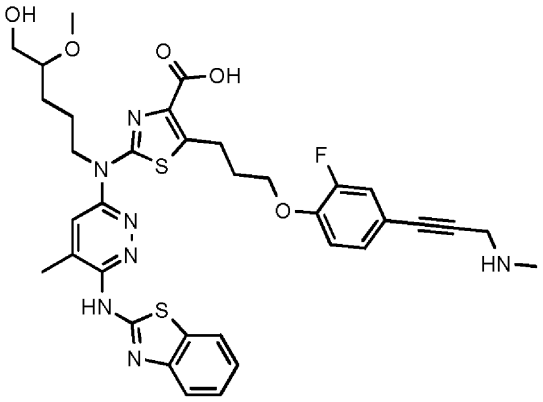


工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロピル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
Mitsunobuの一般手順を用い、室温で１時間、ＴＨＦ中の出発物質としてメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート及び調製２ｊから出発して、６８３mg（８８％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.09 (s, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.55 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).
【０７７９】
工程Ｂ： メチル ２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロピル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、５１４mg（定量）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.66 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.41 (m. 1H), 3.39 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{15}H_{29}N_2O_4SSi$の計算値: 361, 実測値: 361.
【０７８０】
工程Ｃ： メチル ２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロピル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、３１３mg（７０％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.26 (tm, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 0.92 (t, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.12 (s, 9H).
【０７８１】
工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－プロピル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{20}H_{21}N_6O_4S_2$の計算値: 473.1066 実測値: 473.1063.

【０７８２】

実施例１１２：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ヒドロキシ－４－メトキシ－ペンチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１５９】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として１２ｇの調製３ｆ（１３mmol）及び６．３０ｇの調製４ａ（１５．６mmol）から出発して、１４ｇ（８３％）の所望の生成物を得た。

【０７８３】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ヒドロキシ－４－メトキシ－ペンチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

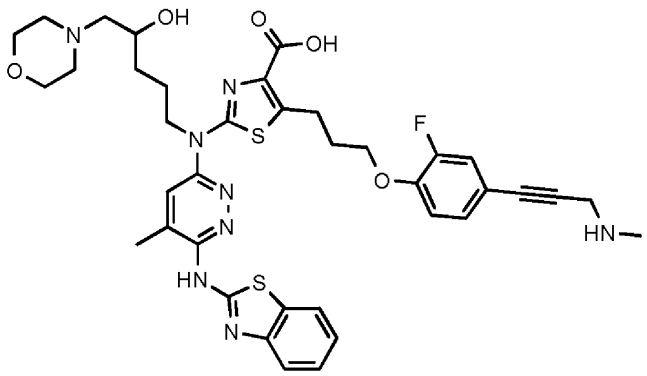
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (td, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.41/3.36 (dd+dd, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.57/1.49 (m+m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128.9, 126.6, 122.6, 122.3, 119.1, 118.3, 116.9, 115.5, 81.4, 68.5, 62.7, 57.1, 47.0, 40.2, 35.2, 31.0, 28.2, 23.3, 23.1, 17.8 HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{35}H_{39}FN_7O_5S_2$の計算値: 720.2433, 実測値 720.2437.

【０７８４】

実施例１１３：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－モルホリノ－ペンチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１６０】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－モルホリノ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ａ及びモルホリンから出発して、所望の生成物を得た。

【０７８５】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－モルホリノ－ペンチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

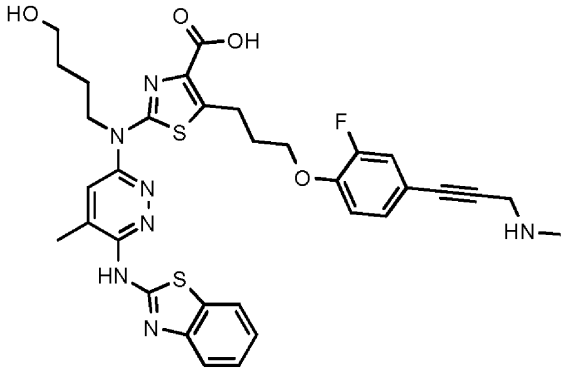
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{38}H_{44}FN_8O_5S_2$の計算値: 775.2855, 実測値 775.2851.

【０７８６】

実施例１１４：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－ヒドロキシブチル）アミノ）－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１６１】



脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして調製５ｃ、工程Ａから出発して、所望の生成物を得た。

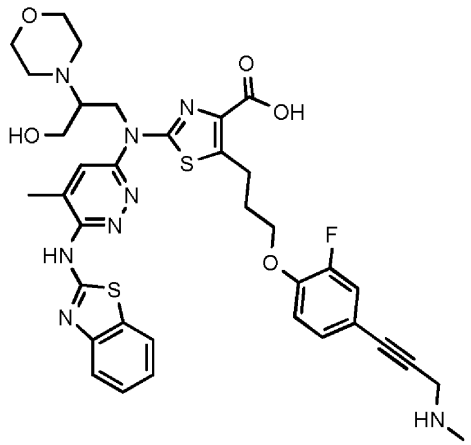
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{35}FN_7O_4S_2$の計算値: 676.2170, 実測値 676.2177.

【０７８７】

実施例１１５：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メ

チル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－２－モルホリノ－プロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１６２】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－モルホリノ－プロピル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３９０mgの調製３ｒ（０．５９mmol、１当量）及び２１６mgの調製４ａ（０．５９mmol、１当量）から出発して、５００mg（８３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (brd, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.88/5.85 (d+d, 2H), 4.66/4.19 (dd+dd, 2H), 4.20 (brs, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.82/3.77 (dd+dd, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.29/3.26 (m+m, 2H), 3.28/3.18 (m+m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.89/2.39 (m+m, 4H), 2.84 (brs, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.1, 157.4, 156.8/151.5, 141.2, 134.6, 129.0, 127.2, 123.4, 123.1, 119.2, 118.3, 115.4, 111.9, 85.1, 82.2, 72.7, 68.3, 67.3, 66.6, 64.1, 60.9, 51.8, 50.1, 45.9, 38.5, 33.7, 30.9, 28.4, 26.2, 23.0, 17.9, 17.7, -1.1, -5.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{54}H_{78}FN_8O_8S_2Si_2$の計算値: 1105.4901, 実測値 1105.4896.

【０７８８】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－２－モルホリノ－プロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

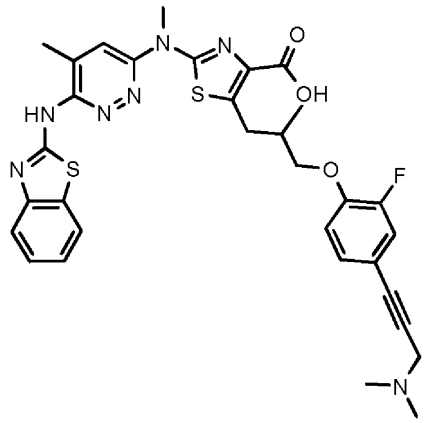
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{36}H_{40}FN_8O_5S_2$の計算値: 747.2542, 実測値 747.2531.

【０７８９】

実施例１１６：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１６３】



工程Ａ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（２－メチル－３－オキソプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（２０mL）中の調製１１ｂの生成物（１．２ｇ、１．８９mmol、１当量）の溶液に、２－メチル－２－プロペン－１－オール（０．４８mL、５．６６mmol、３当量）、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン（０．８１mL、３．７８mmol、２当量）及び２－（ジ－tert－ブチル－ホスフィノ）－１－フェニル－１Ｈ－ピロール（５４．３mg、０．１９mmol、０．１当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（８６．４mg、０．０９mmol、０．０５当量）を加え、混合物を密閉したフラスコ中で１００℃で一晩加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（７７９mg、１．２４mmol、６６％）。

LC/MS ($C_{29}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 627 $[M+H]^+$; 保持時間 2.86 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.44 (d, 3H), 1.31 (t, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).

【０７９０】

工程Ｂ： エチル ５－（３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

０℃に冷却したメタノール（２０mL）中の工程Ａの生成物（７７９mg、１．２４mmol、１当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（５１．７mg、１．３７mmol、１．１当量）を加え、混合物を２０分間撹拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（３３６mg、０．５３mmol、４３％）。

LC/MS ($C_{29}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 629 $[M+H]^+$; 保持時間 2.74 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H

), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 14.2, 6.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.2, 8.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), -0.11 (s, 9H).

【０７９１】

工程Ｃ： エチル ５－（３－ヨード－２－メチルプロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

６：１ ジエチルエーテル／アセトニトリル（２１mL）中の工程Ｂの生成物（４６９mg、０．７５mmol、１当量）の溶液に、ヨウ素（２８４mg、１．１２mmol、１．５当量）、トリフェニルホスフィン（２９３mg、１．１２mmol、１．５当量）及びイミダゾール（０．０７mL、１．１２mmol、１．５当量）を加え、混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。反応物を酢酸エチルと１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（５２３mg、０．７１mmol、９５％）。

LC/MS ($C_{29}H_{39}IN_6O_3SiS_2$) 739 $[M+H]^+$; 保持時間 3.23 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.45 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), -0.13 (s, 9H).

【０７９２】

工程Ｄ： エチル ５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジメチルホルムアミド（２０mL）中の工程Ｃの生成物（５２３mg、０．７１mmol、１当量）の溶液に、調製６ｂの生成物（１７８mg、０．９２mmol、１．３当量）及び炭酸セシウム（６９２mg、２．１２mmol、３当量）を加え、混合物を８０℃で３時間加熱した。反応物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた（２５７mg、０．３２mmol、４５％）。

LC/MS ($C_{40}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 804 $[M+H]^+$; 保持時間 2.66 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.10 (m, 4H), 5.85 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.08 - 3. 95 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1 H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.44 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), -0 .12 (s, 9H).

【０７９３】

工程Ｅ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（１５mL）中の工程Ｄの生成物（２５７mg、０．３２mmol、１当量）の溶液に、エチレンジアミン（６４μL、０．９６mmol、３当量）、続いてＴＢＡＦ（テトラヒドロフラン中１Ｍ；０．９６mL、０．９６mmol、３当量）を加えて、混合物を６０℃で１８時間加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（１１０mg、０．１６mmol、５１％）。

LC/MS ($C_{34}H_{36}FN_7O_3S_2$) 674 $[M+H]^+$; 保持時間 2.11 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.55 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【０７９４】

工程Ｆ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

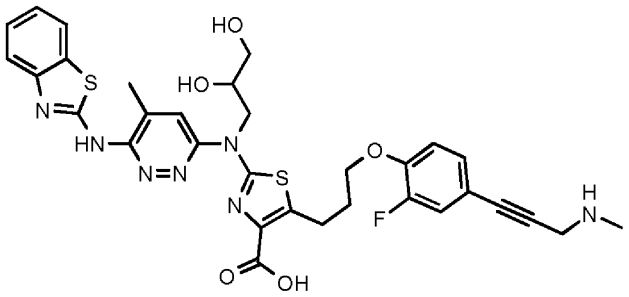
１，４－ジオキサン（１５mL）中の工程Ｅの生成物（１１０mg、０．１６mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（６８．５mg、１．６３mmol、１０当量）を加え、混合物を還流で１６時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を水（５mL）でトリチュレートし、濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（９１．２mg、０．１４mmol、８７％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$の計算値: 646.2065, 実測値 646.2091.

【０７９５】

実施例１１７：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１６４】



工程Ａ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として２８０mgの調製３ｏ（０．４７mmol、１当量）及び１９３mgの調製４ａ（０．４７mmol、１当量）から出発して、４００mg（８８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (d, 1H),

7.44 (td, 1H), 7.32 (brd., 1H), 7.26 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 4.07/3.83 (dd+dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.27/1.20 (s+s, 6H), 0.92 (t, 2H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.2, 123.2, 119.3, 118.9, 115.5, 112.0, 109.2, 74.0, 72.8, 68.4, 66.9, 66.7, 52.0, 49.6, 38.5, 33.8, 30.9, 28.5, 26.6/25.7, 23.1, 17.8, 17.7, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{47}H_{61}FN_7O_8S_2Si$の計算値: 962.3771, 実測値 962.3767.

【０７９６】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

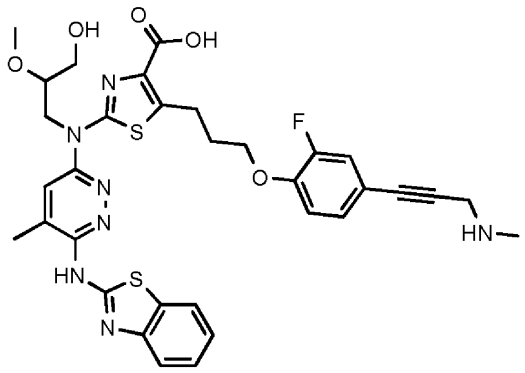
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{32}H_{33}FN_7O_5S_2$の計算値: 678.1963, 実測値 678.1965.

【０７９７】

実施例１１８： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－プロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１６５】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メトキシ－プロピル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として４００mgの調製３ｑ（０．５９mmol、１当量）及び２４０mgの調製４ａ（０．５９mmol、１当量）から出発して、５３４mg（８６％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.88/5.85 (d+d, 2H), 4.48/4.35 (dd+dd, 2H), 4.20 (brs, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77/3.66 (dd+dd, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.84 (brs, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 118.6, 115.5, 112.0, 79.4, 72.8, 68.4, 66.7, 63.1, 58.2, 51.8, 48.4, 38.3, 33.7, 30.9, 28.4, 26.2, 23.0, 1

8.0, 17.7, -1.6, -5.1, -5.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{51}H_{73}FN_7O_8S_2Si_2$の計算値: 1050.4479, 実測値 1050.4469.

【０７９８】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシ－２－メトキシ－プロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

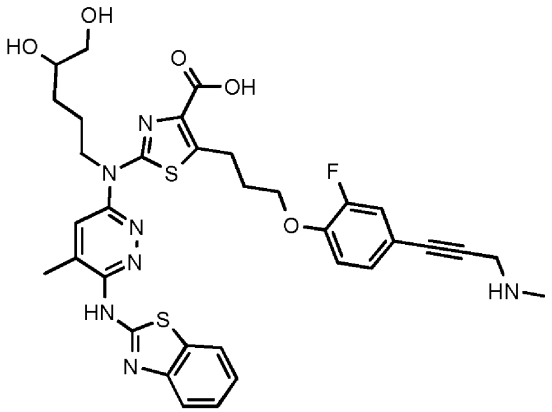
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$の計算値: 692.2120, 実測値 692.2117.

【０７９９】

実施例１１９： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４，５－ジヒドロキシペンチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１６６】



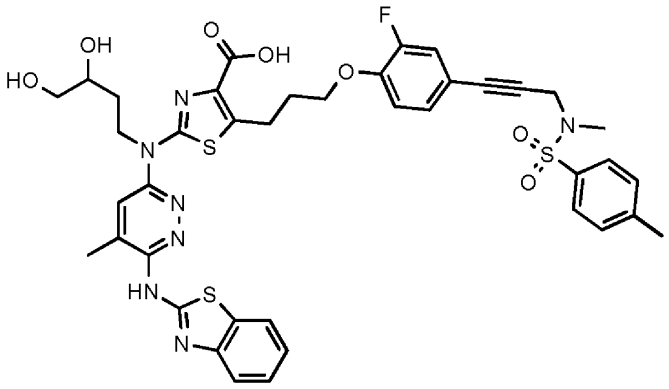
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして調製５ａ、工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$の計算値: 706.2276, 実測値 706.2274.

【０８００】

実施例１２０： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［メチル（ｐ－トリルスルホニル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１６７】



工程Ａ： メチル ２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－

１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［メチル（ｐ－トリルスルホニル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として４７０mgの調製３ｋ（０．７１mmol、１当量）及び２９０mgの調製４ａ（０．７１mmol、１当量）から出発して、６６０mg（９０％）の所望の生成物を得た。

【０８０１】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［メチル（ｐ－トリルスルホニル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

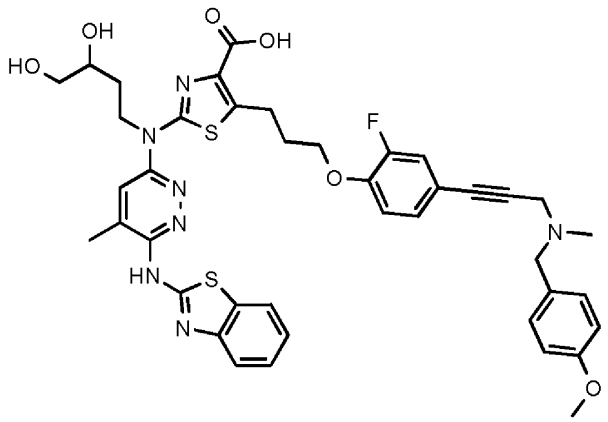
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{40}H_{41}FN_7O_7S_3$の計算値: 846.2208, 実測値 846.2201.

【０８０２】

実施例１２１：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル－メチル－アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１６８】



工程Ａ：　メチル ２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル－メチル－アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として６２５mgの調製３ｊ（１mmol、１当量）及び４０７mgの調製４ａ（１mmol、１当量）から出発して、５５０mg（５５％）の所望の生成物を得た。

【０８０３】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル－メチル－アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

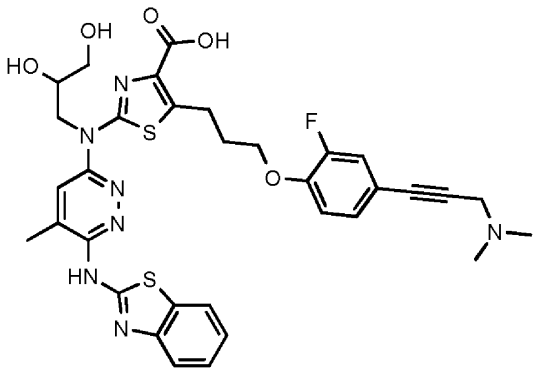
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{41}H_{43}FN_7O_6S_2$の計算値: 812.2695, 実測値 812.2674.

【０８０４】

実施例１２２：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メ

チル－ピリダジン－３－イル］－（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１６９】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３８０mgの調製３ｐ（０．７５mmol、１当量）及び３０６mgの調製４ａ（０．７５mmol、１当量）から出発して、４８０mg（７２％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.57/4.53 (m+m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.07/3.83 (dd+dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.1, 157.6, 156.8/151.7, 141.5, 137.6, 134.9, 128.9, 127.1, 123.4, 123.2, 119.2, 118.8, 115.4, 111.9, 85.1, 84.1, 73.9, 72.7, 68.3, 66.9, 66.6, 51.9, 49.6, 48.1, 44.2, 30.9, 26.6, 25.6, 23.0, 17.8, 17.7, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$の計算値: 876.3403, 実測値 876.3408.

【０８０５】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

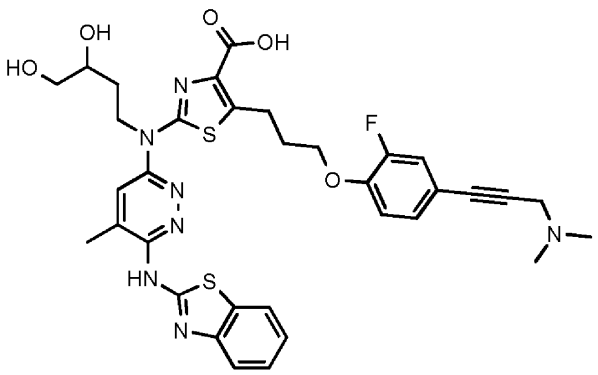
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$の計算値: 692.2120, 実測値 692.2117.

【０８０６】

実施例１２３：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１７０】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［２－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３５０mgの調製３ｉ（０．６７mmol、１当量）及び２７５mgの調製４ａ（０．６７mmol、１当量）から出発して、５１０mg（８５％）の所望の生成物を得た。

【０８０７】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３，４－ジヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

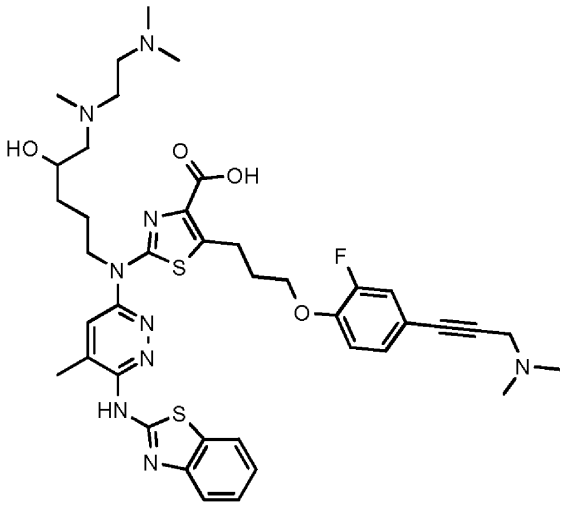
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$の計算値: 706.2276, 実測値 706.2270.

【０８０８】

実施例１２４： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１７１】



工程Ａ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－［２

－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｂ及びＮ，Ｎ’，Ｎ’－トリメチルエタン－１，２－ジアミンから出発して、所望の生成物を得た。

【０８０９】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

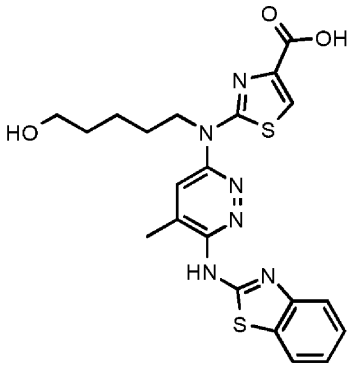
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{40}H_{51}FN_9O_4S_2$の計算値: 804.3484, 実測値 804.3487.

【０８１０】

実施例１２５：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ヒドロキシペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１７２】



工程Ａ：　メチル　２－［tert－ブトキシカルボニル－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、室温で２時間、ＴＨＦ中の出発物質としてメチル　２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート及び５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンタン－１－オールから出発して、５６５mg（８２％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (s, 6H).

【０８１１】

工程Ｂ：　メチル　２－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ａの生成物から出発して、４８４mg（１１３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.40-1.29 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

【０８１２】

工程Ｃ：　メチル　２－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチル－［５

－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、５３５mg（６１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.25 (dt, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.45 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.04 (s, 6H), -0.11 (s, 9H).

【０８１３】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ヒドロキシペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

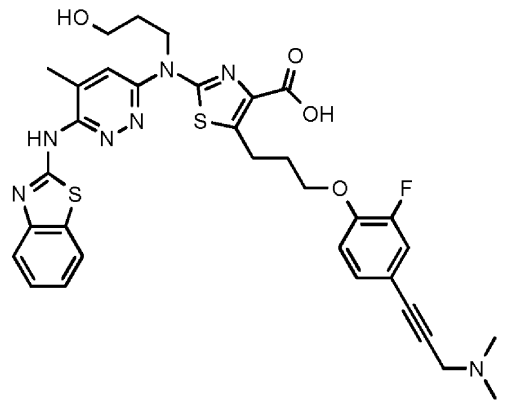
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$の計算値: 471.1273, 実測値: 471.1271.

【０８１４】

実施例１２６： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１７３】



工程Ａ： エチル ３－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－ヘキサノアート

CCl_4（２０mL）中の２ｇのエチル ６－クロロ－２－オキソ－ヘキサノアート（１０．４mmol、１当量）に、０．６mLの臭素（１１．５mmol、１．１当量）を滴下し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を１Ｍ $Na_2S_2O_3$水溶液（５０mL）に注いだ後、それを酢酸エチル（２×５０mL）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮しして、溶離液として石油エーテル及びＥｔＯＡｃを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２．０５ｇ（７３％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.25 (dd, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.21-1.80 (m, 4H), 1.29 (t, 3H); GC/LR-EI: $[M]^+$ = 270.

【０８１５】

工程Ｂ： ３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロパン－１－アミン

ＤＣＭ（２００mL）中の８．２５ｇの３－アミノプロパン－１－オール（１１０mmol、１当量）、２３mLのＮ，Ｎ－ジエチルエタンアミン（１７０mmol、１．５当量）、及び３０mgのイミダゾール（０．４４mmol、０．００４当量）に、１８．２ｇのtert－ブチルジメチルシリルクロリド（１５０mmol、１．４当量）を加え、混合物を室温で１５

時間撹拌した。反応混合物を水（２５０mL）に注ぎ、ＤＣＭ（２×２００mL）で抽出した後、合わせた有機層を水（５０mL）及びブライン（５０mL）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、２０．９ｇ（１００％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.60 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.50 (quint, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); IR: 3000-2900, 1100, 830-770.
【０８１６】
工程Ｃ： ３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピルチオウレア
ＤＣＭ（５０mL）中の５．３ｇの９－フルオレニルメトキシカルボニル イソチオシアナート（１８．９mmol、１当量）及び６．４mLのＤＩＰＥＡ（３７．６mmol、２当量）に、ＤＣＭ（１０mL）中の３．５ｇの工程Ｂの生成物（１８．５mmol、１当量）の溶液を滴下し、混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、粗生成物を溶離液として石油エーテル及びＥｔＯＡｃを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３．８７ｇ（８０％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.34/3.02 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.83 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H); IR: 3275, 1619.
【０８１７】
工程Ｄ： エチル ２－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピルアミノ］－５－（３－クロロプロピル）チアゾール－４－カルボキシラート
エタノール（２０６mL）中の７．４ｇの工程Ｃの生成物（２９．７mmol、１当量）、８．１ｇの工程Ａの生成物（３０mmol、１当量）及び８．２mLのＮ，Ｎ－ジエチルエタンアミン（５９．４mmol、２当量）の溶液を、１８時間加熱還流した。濃縮後、粗残留物をＤＣＭに溶解し、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、溶離液として石油エーテル及びＥｔＯＡｃを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１０．１ｇ（８１％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 (t, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.62 (2t, 4H), 3.18 (q, 2H), 3.06 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); IR: 3197, 1716, 1586.
【０８１８】
工程Ｅ： エチル ２－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル－（６－クロロピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（３－クロロプロピル）チアゾール－４－カルボキシラート
ＴＨＦ（１２０mL）中の１０ｇの工程Ｄの生成物（２３．７mmol、１当量）及び５．８ｇの３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジン（３５．６mmol、１．５当量）に、２．１ｇの水素化ナトリウム（５２．１mmol、２．２当量）を５０℃で少量ずつ加えた。冷混合物を氷に注ぎ、酢酸エチル（２×２００mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、溶離液として石油エーテル及びＥｔＯＡｃを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４．３ｇ（３２％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (s, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.19 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); IR: 1704, 1592, 1195, 1095 + 1066, 649.
【０８１９】
工程Ｆ： エチル ２－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル－（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（３－ヨードプロピル）チアゾール－４－カルボキシラート
アセトン（５８mL）中の４．６ｇの工程Ｅの生成物（８．４２mmol、１当量）と１２．６ｇのヨウ化ナトリウム（８４．２mmol、１０当量）との混合物を、６０℃で１８時間保持した。濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶解し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を与え、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (s, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

【０８２０】

工程Ｇ： エチル ２－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル－（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

ＭｅＣＮ（６mL）中の８００mgの工程Ｆの生成物（１．２５mmol、１当量）、８２１mgの炭酸セシウム（２．５mmol、２当量）及び２９０mgの調製６ｂ（１．５mmol、１．２当量）の混合物を、２時間加熱還流した。酢酸エチル（１００mL）で希釈した後、有機層を水（５０mL）及びブライン（５０mL）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（７Ｎ ＮＨ$_3$を含有）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、５００mg（５７％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.27 (t, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); IR: 3600-3100, 2237, 1716, 835, 777.

【０８２１】

工程Ｈ： エチル ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Ｎ－メチル－２－ピロリドン（０．７mL）中の１００mgの工程Ｇの生成物（０．１４２mmol、１当量）、２８mgの１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン（０．１８５mmol、１．３当量）、１０mgの４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０１７mmol、０．１２当量）、８mgのトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（８．５２μmol、０．０６当量）、及び７２μLのＤＩＰＥＡ（０．４２６mmol、３当量）の混合物を、１２０℃で１８時間保持した。混合物をＤＣＭ（５０mL）に注いだ後、有機層を水（１０mL）及び飽和塩化リチウム水溶液（１０mL）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（７Ｎ ＮＨ$_3$を含有）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４０mg（４０％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.54 (brs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.2 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.29 (t, 3H); IR: 3414, 3400-2200, 1709, 1602, 1149/1087.

【０８２２】

工程Ｉ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

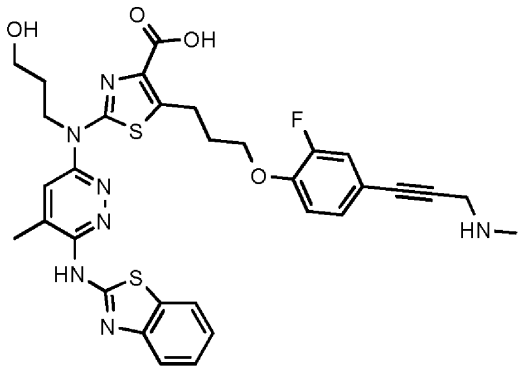
１，４－ジオキサン及び水中の工程Ｈの生成物とＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏ（４当量）との混合物を、室温で３時間撹拌した。水中、更に１当量のＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏを添加した後、反応物を室温で１８時間撹拌した。２Ｎ ＨＣｌ溶液をゆっくりと添加した後、反応混合物を濃縮し、逆相分取クロマトグラフィー（水中０．２Ｍ ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$：ＭｅＣＮ）を介して精製して、所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{33}H_{35}FN_7O_4S_2$の計算値: 676.2170 実測値: 676.2169.

【０８２３】

実施例１２７： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１７４】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［３－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３００mgの調製３ｎ（０．４６mmol、１当量）及び１８７mgの調製４ａ（０．４６mmol、１当量）から出発して、３９５mg（８３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.91 (t, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.2, 147.5, 137.6, 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.5, 115.4, 112.0, 79.7, 72.8, 68.4, 66.7, 60.5, 51.9, 44.6, 38.1, 33.8, 30.9, 30.4, 28.6, 26.3, 23.1, 17.9, 17.8, -0.9, -5.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{50}H_{71}FN_7O_7S_2Si_2$の計算値: 1020.4373, 実測値 1020.4365.

【０８２４】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

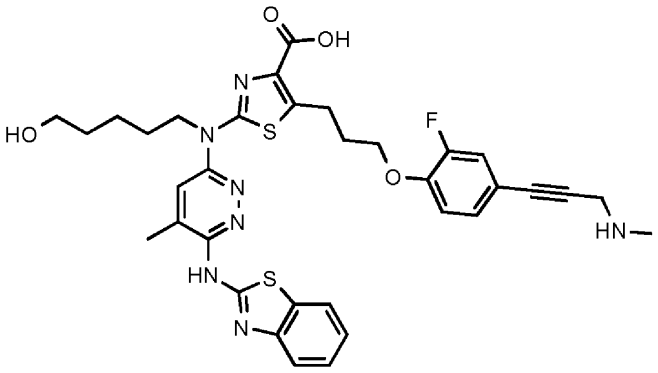
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$の計算値: 662.2014, 実測値 662.2016.

【０８２５】

実施例１２８： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ヒドロキシペンチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１７５】

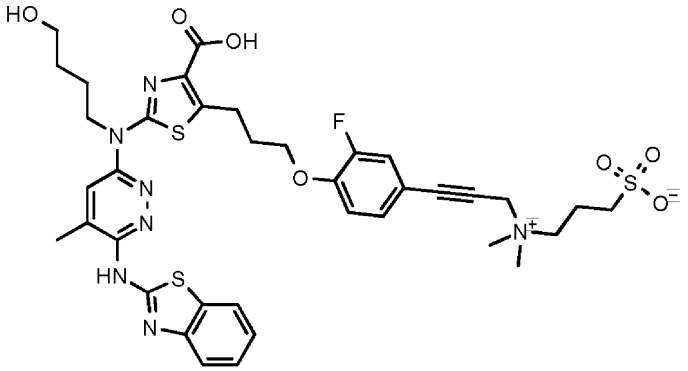


脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして調製５ｅ、工程Ａから出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{37}FN_7O_4S_2$の計算値: 690.2327, 実測値 690.2318.

【０８２６】

実施例１３０： ３－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート

【化１７６】



工程Ａ： ３－［３－［４－［３－［２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート

乾燥アセトニトリル（５mL）中の６６０mgの調製５ｄ、工程Ａ（０．７mmol、１当量）の懸濁液に、２５７mgのオキサチオラン ２，２－ジオキシド（２．１mmol、３当量）を一度に加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５５０mg（７５％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83-7.20 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.52 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 0.90 (t, 2H), 0.78 (s, 9H), -0.03 (s, 6H), -0.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.2, 148.5, 137.5, 129.8, 120.0, 117.5, 115.3, 89.6, 72.8, 68.5, 66.7, 63.1, 62.5, 54.6, 51.9, 50.3, 48.2, 46.5, 31.0, 29.7, 26.2, 23.7, 23.2, 19.6, 17.9, 17.7, -1.0, -4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{50}H_{74}FN_7O_8S_3Si_2$の計算値: 535.7136, 実測値 535.7136.

【０８２７】

工程Ｂ：　３－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート

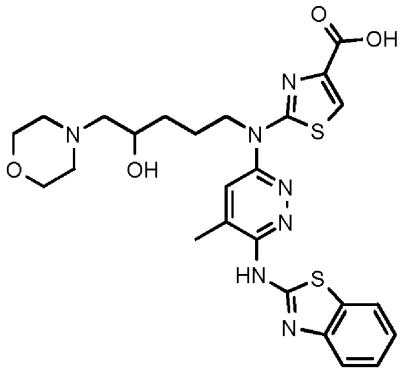
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{37}H_{43}FN_7O_7S_3$の計算値: 812.2365, 実測値 812.2357.

【０８２８】

実施例１３１：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－モルホリノ－ペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１７７】



工程Ａ：　メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－モルホリノ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なアルコールとして６３９mgのメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート（２．４７mmol、１．５当量）及び５００mgの調製２ｅ（１．６５mmol、１当量）から出発して、７３０mg（８１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.79 (s+m, 4H), 3.51 (t, 4H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.21 (ddd, 2H). 1.85-1.73 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.53 (s+m, 10H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 160.3, 140.6, 124.2, 71.2, 68.9, 66.2, 64.7, 59.8, 54.2, 51.8, 46.8, 32.3, 27.6, 25.7, 23.2, 21.8, 21.5, 20.8, 17.7, 14.1, -4.3, -4.9; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{46}N_3O_6SSi$の計算値: 544.3, 実測値 544.3.

【０８２９】

工程Ｂ：　メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－モルホリノ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして３０４mgの工程Ａの生成物（０．５６mmol）から出発して、２３１mg（９３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.79 (brs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (t, 4H), 3.21 (q, 2H), 2.42-2.23 (m, 4H), 2.23 (ddd, 2H), 1.69-1.34 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 168.3, 161.6, 142.2, 116.3, 66.2, 65.2, 59.8, 54.3, 51.5, 44.5, 32.7, 25.8, 24.5, 17.8, -4.2, -4.8; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{20}H_{38}N_3O_4SSi$の計算値: 444.2, 実測値 444.3.

【０８３０】

工程Ｃ：　メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－モルホ

リノ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として２３１mgの工程Ｂの生成物（０．５２mmol、１当量）及び３１５mgの調製４ａ（０．７７mmol、１．５当量）から出発して、３４４mg（８１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.85-7.23 (4H), 7.69 (s, 1H), 5.86 (d, 2H), 4.49 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.50-2.13 (8H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.83-1.73 (m+m, 2H), 1.56-1.41 (m+m, 2H), 0.91 (t, 2H), 0.75 (s, 9H), 0.01-(-0.05) (s+s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.3, 160.8, 157.6, 155.3, 123.1, 117.9, 72.9, 69.0, 66.7, 65.4, 52.3, 47.1, 32.4, 26.2, 22.9, 17.9, 17.8, -1.0, -3.8, -4.5; HR MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{38}H_{60}N_7O_5S_2Si_2$の計算値: 814.3630, 実測値 814.3629.

【０８３１】

工程Ｄ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－モルホリノ－ペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

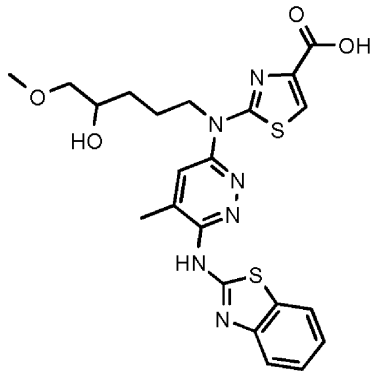
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{25}H_{30}N_7O_4S_2$の計算値: 556.1795, 実測値 556.1807.

【０８３２】

実施例１３２：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－メトキシ－ペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１７８】



工程Ａ：　メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－（５－メトキシ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－ペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なアルコールとして２８４mgのメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート（１．１０mmol、１．１当量）及び２９１mgの調製２ｃ（１．００mmol、１当量）から出発して、４５６mg（８６％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.07 (dt, 2H), 3.89 (qv, 1H), 3.79 (s 3H), 3.27 (dd, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.73 (qv, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.96 (s, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161.4, 160.3, 140.6, 124.2, 75.7, 70.5, 58.4, 51.9, 46.8, 31.2, 22.5, 17.89, 17.87, 11.9; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{47}N_2O_6SSi$の計算値: 531.3, 実測値 531.4.

【０８３３】

工程Ｂ：　メチル ２－［（５－メトキシ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－ペンチル

）アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして４４４mgの工程Ａの生成物（０．８４mmol）から出発して、３３４mg（９３％）の所望の生成物を得た。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.91 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.01 (m, 21H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.0, 116.9, 76.7, 71.2, 58.9, 52.0, 45.0, 32.2, 24.4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{20}H_{39}N_2O_4SSi$の計算値: 431.2394, 実測値 431.2392.

【０８３４】

工程Ｃ： メチル ２－［（５－メトキシ－４－トリイソプロピルシリルオキシ－ペンチル）－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３２４mgの工程Ｂの生成物（０．７５mmol、１当量）及び３３７mgの調製４ａ（０．８３mmol、１．１当量）から出発して、５４０mg（９０％）の所望の生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.85-7.22 (4H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.26 (d, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.91 (t, 2H), 0.91 (m, 21H), -0.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.3, 160.7, 123.1, 117.7, 76.4, 73.0, 71.0, 66.7, 58.8, 52.2, 47.2, 31.4, 22.5, 18.3, 12.3, 17.8, 17.8, -1.0HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{38}H_{61}N_6O_5S_2Si_2$の計算値: 801.3678, 実測値 801.3671.

【０８３５】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－メトキシ－ペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

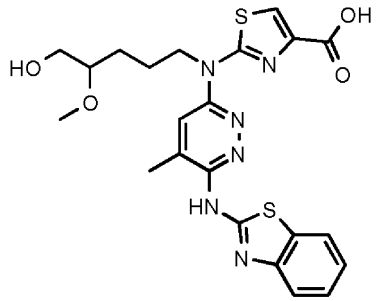
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{22}H_{25}N_6O_4S_2$の計算値: 501.1373, 実測値 501.136.

【０８３６】

実施例１３３： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ヒドロキシ－４－メトキシ－ペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１７９】

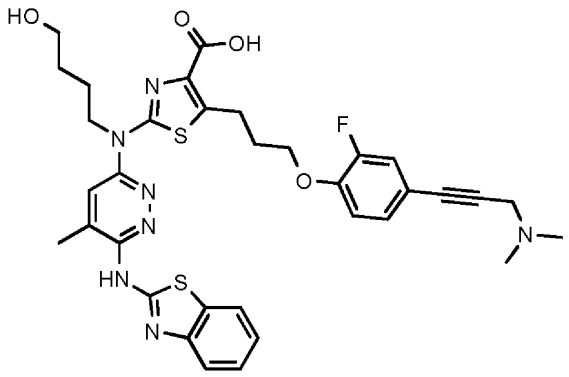


工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なアルコールとして５７１mgのメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート（２．２１mmol、１．１当量）及び５００mgの調製２ｂ（２．０１、１当量）から出発して、８１８mg（８

３％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (ddd, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.49-1.33 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161.4, 160.4, 140.6, 124.3, 80.4, 63.6, 56.9, 51.9, 46.8, 27.4, 27.6, 25.7, 23.4, 17.9, -5.5; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{22}H_{41}N_2O_6SSi$の計算値: 489.2, 実測値 489.3.
【０８３７】
工程Ｂ： メチル ２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして３０６mgの工程Ａの生成物（０．６３mmol）から出発して、２３４mg（９６％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.24-3.15 (m, 3H), 1.64-1.34 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168.3, 161.6, 142.1, 116.4, 80.7, 64.3, 57.0, 51.6, 44.5, 25.8, 24.6, 17.9, -5.4; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{33}N_2O_4SSi$の計算値: 389.2, 実測値 389.3.
【０８３８】
工程Ｃ： メチル ２－［［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－メトキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として２２４mgの工程Ｂの生成物（０．５８mmol、１当量）及び３４９mgの調製４ａ（０．８６mmol、１．５当量）から出発して、３５７mg（８２％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.46 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.56-3.51 (dd+dd, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.54-1.47 (m+m, 2H), 0.91 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.04 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.3, 127.2, 123.4, 123.2, 123.1, 117.6, 112.0, 80.9, 72.9, 66.7, 64.2, 57.3, 52.2, 47.4, 28.1, 26.2, 23.3, 17.9, 17.8, -1.0, -5.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{35}H_{55}N_6O_5S_2Si_2$の計算値: 759.3208, 実測値 759.3212.
【０８３９】
工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ヒドロキシ－４－メトキシ－ペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{22}H_{25}N_6O_4S_2$の計算値: 501.1373, 実測値 501.1366.
【０８４０】
実施例１３４： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１８０】



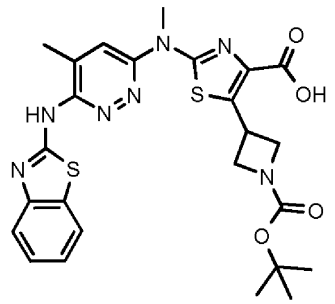
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして調製５ｄ、工程Ａから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{37}FN_7O_4S_2$の計算値: 690.2327, 実測値 690.2347.

【０８４１】

実施例１３５： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］アゼチジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１８１】



工程Ａ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］アゼチジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（６mL）中の調製５ｌ、工程Ａの生成物（１２２mg、０．１７mmol、１当量）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ；０．２４mL、１．３８mmol、８当量）を加え、混合物を５０℃で１３時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次にジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（３８mg、０．０７mmol、３８％）。

LC/MS ($C_{27}H_{31}N_7O_4S_2$) 582 $[M+H]^+$; 保持時間 1.26 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.81 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.31 (t, 3H).

【０８４２】

工程Ｂ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛１－［（tert－ブトキシ）カルボニル］アゼチジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

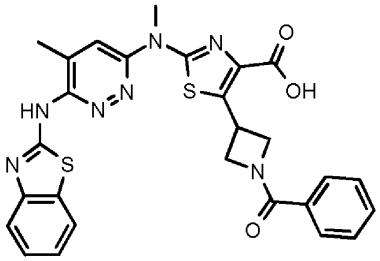
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ａの生成物（３８mg、０．０７mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化ナトリウム水溶液（０．５mL、１mmol、１５当量）を加え、混合物を１００℃で３０分間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２１．４mg、０．０４mmol、５９％）。

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{25}H_{26}N_7O_4S_2$の計算値: 552.1493, 実測値 552.1511.

【０８４３】

実施例１３６： ５－（１－ベンゾイルアゼチジン－３－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１８２】



工程Ａ： エチル ５－（１－ベンゾイルアゼチジン－３－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の調製５ｌの生成物（２９．６mg、０．０５mmol、１当量）及び塩化ベンゾイル（６．７４μL、０．０６mmol、１．２当量）の溶液に、トリエチルアミン（０．０１mL、０．１mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で３．５時間撹拌した。イソヘプタン中０～８５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色のガラス状物として与えた（３２mg、０．０４mmol、９２％）。

LC/MS ($C_{35}H_{41}N_7O_4SiS_2$) 716 $[M+H]^+$; 保持時間 1.59 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 3H), 7.58 - 7.39 (m, 5H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H) 4.46 - 4.34 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０８４４】

工程Ｂ： エチル ５－（１－ベンゾイルアゼチジン－３－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（３２mg、０．０４mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．４５mL、６．０５mmol、１３５当量）を加え、混合物を周囲温度で５時間撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（１７．５mg、０．０３mmol、６７％）。

LC/MS ($C_{29}H_{27}N_7O_3S_2$) 586 $[M+H]^+$; 保持時間 1.30 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 3H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０８４５】

工程Ｃ：　５－（１－ベンゾイルアゼチジン－３－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

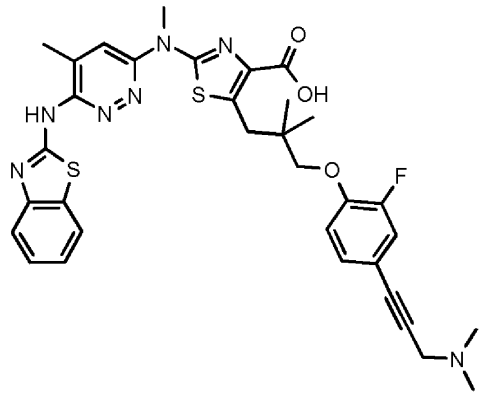
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（１７．５mg、０．０３mmol、１当量）の溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．５mL、１mmol、３３．５当量）を加え、混合物を還流で２時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１６mg、０．０３mmol、９６％）［ナトリウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{27}H_{22}N_7O_3S_2$の計算値: 556.1231, 実測値 556.1260.

【０８４６】

実施例１３７：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２，２－ジメチルプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１８３】



工程Ａ：　メチル ５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２，２－ジメチルプロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（２mL）中の調製３ｚｃの生成物（８mg、０．０２mmol、１当量）の溶液に、調製４ａの生成物（９．７６mg、０．０２mmol、１．３当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２．１４mg、３．６９μmol、０．２当量）、炭酸セシウム（１８mg、０．０６mmol、３当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９．６４μL、０．０６mmol、３当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１．６９mg、０．１当量）を加え、混合物を１２０℃で一晩加熱した。反応物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～６％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１５mg、０．０２mmol、１００％）。

LC/MS ($C_{40}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 804 $[M+H]^+$; 保持時間 2.65 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz,

1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 5H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), -0.11(s, 9H).

【０８４７】

工程Ｂ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２，２－ジメチルプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

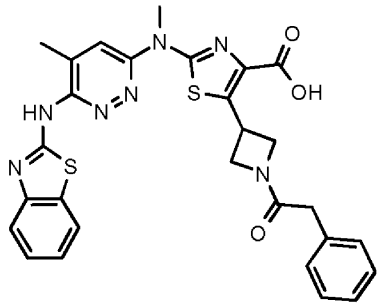
テトラヒドロフラン（６mL）中の工程Ａの生成物（６０mg、０．０７mmol、１当量）の溶液に、エチレンジアミン（１５μL、０．２２mmol、３当量）及びフッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１M、２２４μL、０．２２mmol、３当量）を加え、混合物を７０℃で一晩加熱した。溶媒を真空中で除去し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、固体を与え、それをジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１３．１mg、０．０２mmol、２７％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{33}H_{35}FN_7O_3S_2$の計算値: 660.2221, 実測値 660.2264.

【０８４８】

実施例１３８：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－フェニルアセチル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１８４】



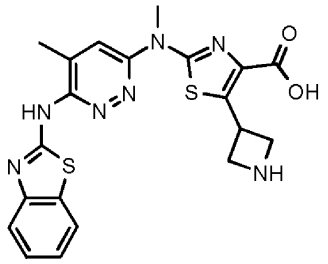
工程Ａ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－［１－（２－フェニルアセチル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（６mL）中の調製５ｌの生成物（１０５mg、０．１７mmol、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（０．０５mL、０．３４mmol、２当量）及びフェニルアセチルクロリド（０．０３mL、０．２１mmol、１．２当量）を加え、混合物を周囲温度で３時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の泡状物として与えた（６６mg、０．０９mmol、５３％）。

LC/MS ($C_{36}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 730 $[M+H]^+$; 保持時間 1.45 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 4.39 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.51 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

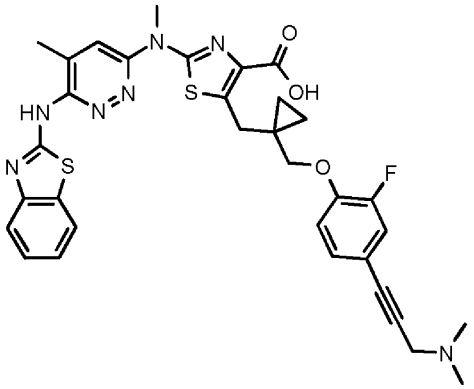
【０８４９】
工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－フェニルアセチル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（６６mg、０．０９mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１mL、１３．４mmol、１４８当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（３９mg、０．０７mmol、７２％）。
LC/MS ($C_{30}H_{29}N_7O_3S_2$) 600 $[M+H]^+$; 保持時間 1.33 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.72 (br s + s, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 2H), 4.40 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０８５０】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－フェニルアセチル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（３９mg、０．０７mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化ナトリウム水溶液（１mL、２mmol、３０．８当量）を加え、混合物を還流で１．５時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２８．７mg、０．０５mmol、７７％）［ナトリウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{28}H_{24}N_7O_3S_2$の計算値: 570.1388, 実測値 570.1423.
【０８５１】
実施例１３９：　５－（アゼチジン－３－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１８５】



実施例１３８、工程Ｃの調製中に、ナトリウム ５－（アゼチジン－３－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（７．５mg、０．０２mmol、２５％）を副生成物として単離した［ナトリウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M-H]- $C_{20}H_{18}N_7O_2S_2$の計算値: 452.0969, 実測値 452.0977.
【０８５２】
実施例１４０：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛［１－（｛４－［３－（ジ

メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝メチル）シクロプロピル］メチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１８６】



工程Ａ：　メチル５－｛［１－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝メチル）シクロプロピル］メチル｝－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（６mL）中の調製３ｚｄの生成物（８４mg、０．１９mmol、１当量）の溶液に、調製４ａの生成物（１０３mg、０．２５mmol、１．３当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２２．５mg、０．０４mmol、０．２当量）、炭酸セシウム（１９０mg、０．５８mmol、３当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０２μL、０．５８mmol、３当量）を加えた。混合物に窒素を散布し（１０分）、次にトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１７．８mg、０．０２mmol、０．１当量）を加え、混合物を１２０℃で一晩加熱した。反応物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の固体として与えた（９８mg、０．１２mmol、６３％）。

LC/MS ($C_{40}H_{48}FN_7O_4SiS_2$) 802 $[M+H]^+$; 保持時間 2.63 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.18 (s, 6H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.78 - 0.65 (m, 4H), -0.10 (s, 9H).

【０８５３】

工程Ｂ：　メチル２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛［１－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝メチル）シクロプロピル］メチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（６mL）中の工程Ａの生成物（９８mg、０．１２mmol、１当量）の溶液に、エチレンジアミン（２４．５μL、０．３７mmol、３当量）及びフッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ；２２４μL、０．３７mL、０．３７mmol、３当量）を加え、混合物を７０℃で一晩加熱した。反応物を水と９：１ ジクロロメタン／メタノールとの間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５．０１mg、０．００１mmol、６％）。

LC/MS ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; 保持時間 2.04 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.52 (br s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.47 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.19 (s, 6H), 0.78 - 0.65 (m, 4H).

【０８５４】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－｛［１－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝メチル）シクロプロピル］メチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

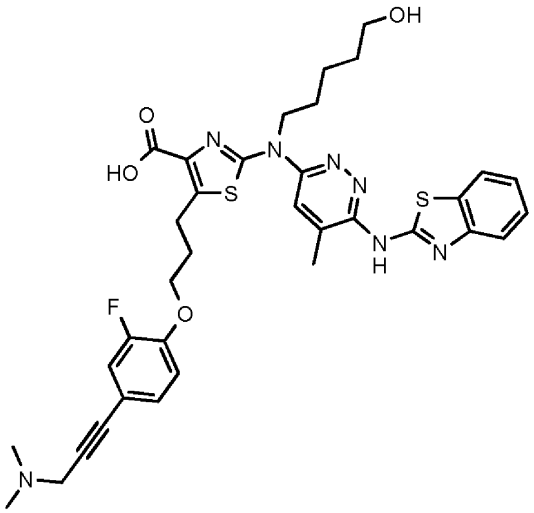
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（３５mg、０．０５mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２１．９mg、０．５２mmol、１０当量）を加え、混合物を１１０℃で一晩加熱した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を水でトリチュレートし、濾過し、そして真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２３．８mg、０．０４mmol、７０％）［リチウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$の計算値: 658.2065, 実測値 658.2109.

【０８５５】

実施例１４１：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ヒドロキシペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１８７】



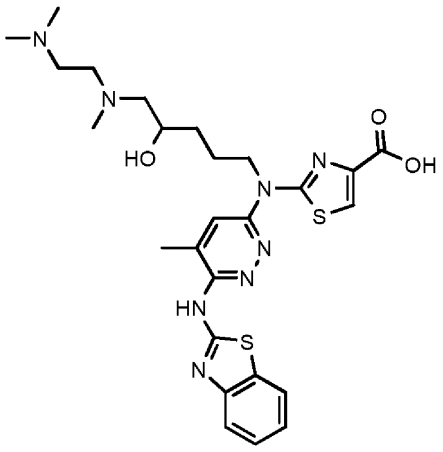
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、調製５ｆから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI(m/z): $[M+H]^+C_{35}H_{39}FN_7O_4S_2$の計算値: 704.2489 実測値: 704.2483.

【０８５６】

実施例１４２：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１８８】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なアルコールとして４２６mgのメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート（１．６５mmol、１．１当量）及び４７８mgの調製２ｆ（１．６５mmol、１当量）から出発して、３５９mg（４３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.44-2.20 (m, 8H), 2.18 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.85-1.56 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.39-1.25 (m, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{51}N_4O_5SSi$の計算値: 559.3, 実測値 559.4.

【０８５７】

工程Ｂ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして８１１mgの工程Ａの生成物（１．４５mmol）から出発して、２６２mg（３９％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.27 (d, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.63-1.54 (m+m, 2H), 1.61-1.37 (m+m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168.7, 162.0, 142.6, 116.8, 70.4, 64.6, 57.4, 56.5, 52.0, 45.9, 45.1, 43.8, 33.0, 26.3, 24.9, -3.8, -4.3; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{21}H_{43}N_4O_3SSi$の計算値: 459.3, 実測値 459.4.

【０８５８】

工程Ｃ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として２５５mgの工程Ｂの生成物（０．５６mmol、１当量）及び２２６mgの調製４ａ（０．７７mmol、１．０当量）から出発して、３１１mg（６７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.71 (t, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (brs, 6H), 2.29 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.83-1.72 (m+m, 2H), 1.65-1.43 (m+m, 2H), 0.91 (t, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.01 & -0.06 (s+s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NM

R (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 127.2, 123.4, 123.2, 123.1, 117.7, 112.0, 72.9, 69.9, 66.7, 64.0, 55.7, 54.9, 52.2, 47.3, 44.5, 43.2, 32.1, 26.1, 22.8, 17.9, 17.8, -0.9, -3.9, -4.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{39}H_{65}N_8O_4S_2Si_2$の計算値: 829.4103, 実測値 829.4096.

【０８５９】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

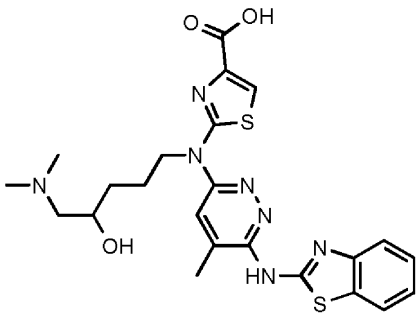
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５ｍＭ水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{26}H_{34}N_8O_3S_2$の計算値: 571.2268, 実測値 571.2270.

【０８６０】

実施例１４３： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（ジメチルアミノ）－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化１８９】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（ジメチルアミノ）ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なアルコールとして５６８ｍｇのメチル ２－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート（２．２ｍｍｏｌ、１．１当量）及び５２３ｍｇの調製２ｄ（２．０ｍｍｏｌ、１当量）から出発して、５３０ｍｇ（５３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.15 (d, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.79-1.63 (m+m, 2H), 1.55-1.34 (m+m, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), 0.01 & -0.02 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 160.8, 153.3, 124.7, 70.1, 65.9, 52.3, 47.3, 46.6, 32.7, 28.1, 26.2, 23.7, -3.8, -4.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{44}N_3O_5SSi$の計算値: 502.2765, 実測値 502.2762.

【０８６１】

工程Ｂ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（ジメチルアミノ）ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして１３２ｍｇの工程Ａの生成物（０．２６ｍｍｏｌ）から出発して、７８ｍｇ（７４％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 2.17 (d, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.63-1.55 (m+m, 2H), 1.60-1.37 (m+m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.04 & 0.03 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168.7, 162.0, 116.9, 70.3, 66.3, 52.0, 46.6, 45.0, 33.1, 26.3, 25.0, -3.8, -4.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{18}H_{36}N_3O_3SSi$の計算値: 402.2241, 実測値 402.2249.

【０８６２】

工程Ｃ：　メチル　２－［［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（ジメチルアミノ）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として７２mgの工程Ｂの生成物（０．１８mmol、１当量）及び７３mgの調製４ａ（０．１８mmol、１．５当量）から出発して、１２６mg（９１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86-7.23 (4H), 7.97 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 5.87 (dd, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (brs, 6H), 1.83-1.71 (m+m, 2H), 1.59-1.41 (m+m, 2 H), 0.92 (t, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.01 & -0.06 (s+s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 123.1, 117.9, 72.9, 69.9, 66.8, 66.7, 52.2, 47.3, 46.6, 32.4, 26.2, 22.9, 17.8, 17.8, -1.0, -4.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{36}H_{57}N_7O_4S_2Si_2$の計算値: 772.3525, 実測値 772.3521.

【０８６３】

工程Ｄ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（ジメチルアミノ）－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

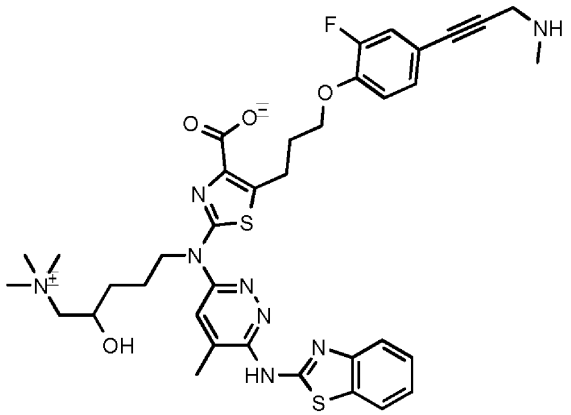
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{23}H_{28}/N_7O_3S_2$の計算値: 514.1690, 実測値 514.1694.

【０８６４】

実施例１４４：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化１９０】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－（ジメチルアミノ）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ａ及びＮ－メチルメタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{64}H_{84}FN_8O_7S_2Si_2$の計算値: 1215.5421, 実測値 1215.5

389.

【０８６５】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

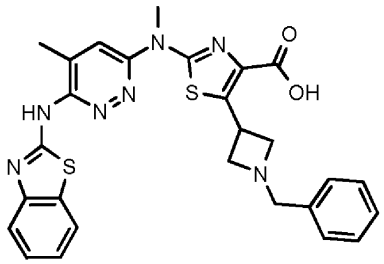
工程Ａの生成物を、アセトニトリル（４mL/mmol）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１mL/mmol）との混合物に溶解し、次にヨードメタン（５当量）を加え、室温で完全な変換を観察するまで撹拌した（約１時間）。反応混合物を濃縮した。［５－［［５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－２－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］－トリメチル－アンモニウム（ＬＣ－ＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：［Ｍ］$^{+}$$C_{65}H_{86}FN_8O_7S_2Si_2$の計算値：１２２９．６、実測値　１２２９．４）を含有する粗混合物を、四級塩脱保護の一般手順を用いて次の反応に移して、所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{37}H_{44}FN_8O_4S_2$の計算値: 747.2905, 実測値 747.2900.

【０８６６】

実施例１４５：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－ベンジルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１９１】



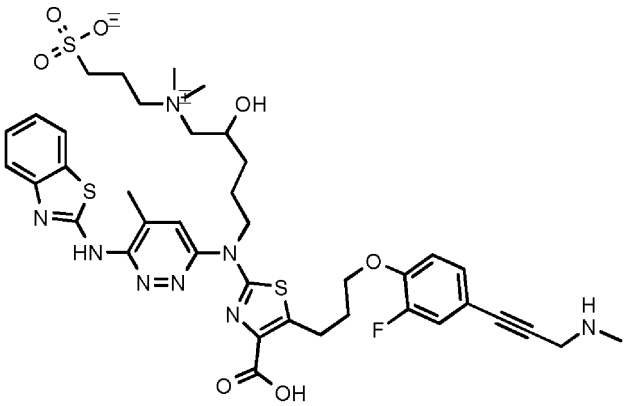
工程Ａ：　エチル　５－（１－ベンジルアゼチジン－３－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アセトニトリル（３mL）中の調製５ｌの生成物（３６．３mg、０．０６mmol、１当量）の溶液に、ベンズアルデヒド（１２．１μL、０．１２mmol、２当量）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３７．７mg、０．１８mmol、３当量）及び氷酢酸（２滴）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインでで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～７０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を無色のガム状物として与えた（２８．６mg、０．０４mmol、６９％）。

LC/MS ($C_{35}H_{43}N_7O_3SiS_2$) 702 $[M+H]^+$; 保持時間 1.49 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.65 (m, 6H), 3.18 (dd, J = 7.0, 5.9 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H).

【０８６７】
工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－ベンジルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（２８．６mg、０．０４mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３mL、４．０３mmol、９９当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（１７mg、０．０３mmol、７３％）。
LC/MS ($C_{29}H_{29}N_7O_2S_2$) 572 $[M+H]^+$; 保持時間 1.14 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (br s, 1H), 7.71 (br s + s, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 4H), 3.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０８６８】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－ベンジルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（１７mg、０．０３mmol、１当量）の溶液に、２M水酸化ナトリウム水溶液（０．５mL、１mmol、３３．６当量）を加え、混合物を還流で２時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒を真空中で除去した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１３．９mg、０．０３mmol、８６％）［ナトリウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{27}H_{26}N_7O_2S_2$の計算値: 544.1584, 実測値 544.1616.
【０８６９】
実施例１４６：　３－［［５－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－カルボキシ－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－ペンチル］－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート
【化１９２】



実施例１４４、工程Ａを、ＭｅＣＮ（５mL/mmol）に懸濁し、次にオキサチオラン ２，２－ジオキシド（１０当量）を加え、６０℃で一晩撹拌した（完全な変換を観察した）。反応混合物を濃縮した。３－［［５－［［５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカ

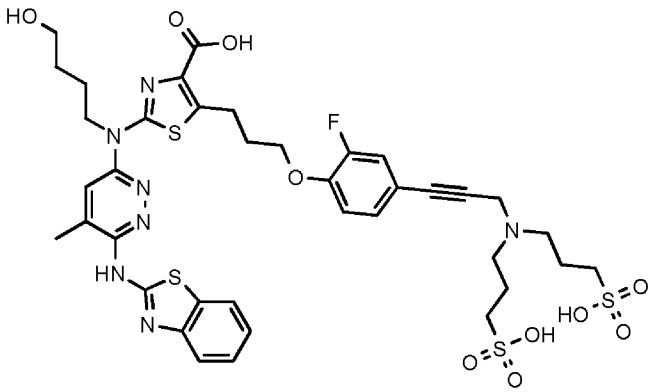
ルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－２－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート（ＬＣ－ＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{67}H_{90}FN_8O_{10}S_3Si_2$の計算値：１３３７．５、実測値 １３３７．６）を含有した粗混合物を、四級塩脱保護の一般手順を用いて次の反応にそのまま移して、所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^{+}$$C_{39}H_{48}FN_8O_7S_3$の計算値: 855.2787, 実測値 855.2786.

【０８７０】

実施例１４７：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－ヒドロキシブチル）アミノ）－５－［３－（４－｛３－［ビス（３－スルホプロピル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝－２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１９３】



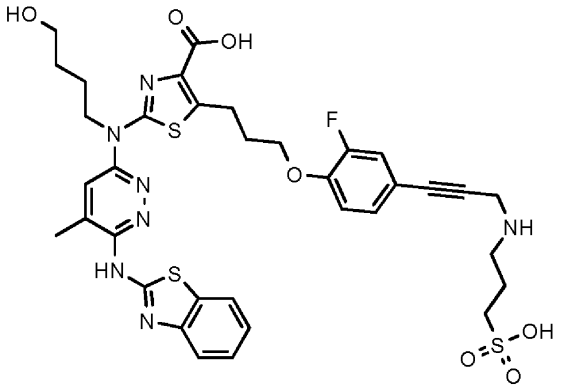
実施例１４７を、実施例１４８、工程Ｂの反応から副生成物として単離した。

HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^{+}$$C_{38}H_{44}FN_7O_{10}S_4$の計算値: 906.2089, 実測値 906.2098.

【０８７１】

実施例１４８：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（３－スルホプロピルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１９４】



工程Ａ：　５－［３－［４－（３－アミノプロパ－１－イニル）－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

脱保護及び加水分解の一般手順を用い、３７０mgの調製５ｉ、工程Ａ（０．３６mmol

、１当量）から出発して、１５０mg（６２％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δppm 126.7, 126.5, 122.6, 122.2, 119.1, 118.6, 116.8, 115.9, 91.0, 81.1, 68.8, 60.9, 47.2, 31.6, 31.0, 29.9, 24.2, 23.2, 17.7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$の計算値: 662.2014, 実測値 662.2011.

【０８７２】

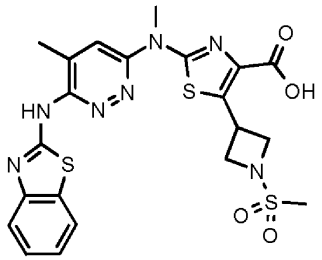
工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（３－スルホプロピルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

乾燥アセトニトリル中の工程Ａの生成物の懸濁液に、オキサチオラン ２，２－ジオキシドを一度に加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、ここで二置換生成物も形成した（実施例１４７）。粗生成物をＤＭＳＯに溶解し、次にそれを逆相分取クロマトグラフィー（２５mM 水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介して精製して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{35}H_{39}FN_7O_7S_3$の計算値: 784.2052, 実測値 784.2052.

【０８７３】

実施例１４９： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メタンスルホニルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１９５】



工程Ａ： エチル ５－（１－メタンスルホニルアゼチジン－３－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の調製５ｌの生成物（２４．６mg、０．０４mmol、１当量）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（３．７３μL、０．０５mmol、１．２当量）、続いて触媒量の４－（ジメチルアミノ）ピリジン及びトリエチルアミン（０．０１mL、０．０８mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた（１６．４mg、０．０２mmol、５９％）。
LC/MS ($C_{29}H_{39}N_7O_5SiS_3$) 690 $[M+H]^+$; 保持時間 1.41 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.61 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０８７４】

工程Ｂ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メタンスルホニルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（１６．４mg、０．０２mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２mL、２．６８mmol、１１３当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（×２）、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をベージュ色の固体として与えた（１０mg、０．０２mmol、７５％）。

LC/MS ($C_{23}H_{25}N_7O_4S_3$) 560 $[M+H]^+$; 保持時間 1.24 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.49 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.04 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０８７５】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メタンスルホニルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

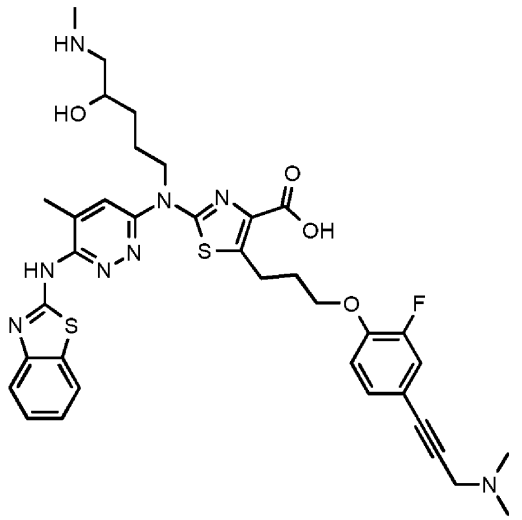
１，４－ジオキサン（２mL）中の工程Ｂの生成物（１０mg、０．０２mmol、１当量）の溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．２mL、０．４mmol、２２．４当量）を加え、混合物を６０℃で１．５時間加熱した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（７．６mg、０．０１mmol、８０％）［ナトリウム塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{21}H_{22}N_7O_4S_3$の計算値: 532.0890, 実測値 532.0894.

【０８７６】

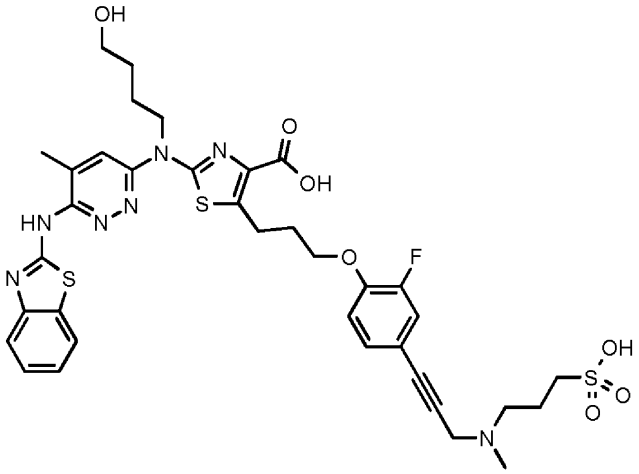
実施例１５０：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（メチルアミノ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化１９６】



トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｂ及びメタ

ンアミンから出発して、中間体のメチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－（メチルアミノ）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラートは単離されなかったが、揮発物を蒸発させた後、脱保護及び加水分解の一般手順を適用して所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{36}H_{43}FN_8O_4S_2$の計算値: 367.1411, 実測値 367.1413.
【０８７７】
実施例１５１： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［メチル（３－スルホプロピル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化１９７】



工程Ａ： ３－［メチル（プロパ－２－イニル）アミノ］プロパン－１－スルホン酸
ＭｅＣＮ（１mL）中の０．３４mLのＮ－メチルプロパルギルアミン（４mmol、１当量）に、２４４mgのオキサチオラン ２，２－ジオキシド（２mmol、０．５当量）を加え、混合物を６０℃で３時間撹拌した。濃縮後、残留物を溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、２９９mg（７８％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.10 (br, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 1.94 (qui, 2H).
【０８７８】
工程Ｂ： ３－［３－［４－［３－［２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル］アミノ］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニル－メチル－アミノ］プロパン－１－スルホン酸
Sonogashiraの一般手順を用い、出発物質として工程Ａの生成物及び調製３ｃ、工程Ａから出発して、３０３mg（５６％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.45 (vbrs, 1H), 7. 45 (dd, 1H), 7.33 (dm, 1H), 7.18 (t, 1H), 4. 24 (brs, 2H), 4.16-4.06 (m, 4H), 4.02 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.80 (brs, 3H), 2.61 (brt, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.43 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.01 (s, 6H).
【０８７９】
工程Ｃ： ３－［３－［４－［３－［２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチルアミノ］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－

３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニル－メチル－アミノ］プロパン－１－スルホン酸

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なカルバマートとして工程Ｂの生成物から出発して、２００mg（８１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.38 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.28 (brs, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.27 (brs, 2H), 3.17 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.00 (q, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 148.2, 129.6, 119.7, 115.4, 68.1, 62.6, 55.2, 51.7, 49.3, 45.8, 44.4, 40.0, 30.6, 30.2, 26.3, 25.6, 23.3, 21.0, -4.8.

【０８８０】

工程Ｄ：　３－［３－［４－［３－［２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニル－メチル－アミノ］プロパン－１－スルホン酸

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｃの生成物及び調製４ａから出発して、２７０mg（８８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (td, 1H), 7.21 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.24 (br., 2H), 4.17 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.29 (br., 2H), 3.27 (t, 2H), 2.79 (br., 3H), 2.60 (br., 2H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (br., 2H), 1.74 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.02 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.5, 127.2, 123.5, 123.2, 119.7, 117.6, 115.4, 112.0, 72.9, 68.5, 66.7, 62.5, 51.9, 49.3, 46.5, 45.7, 40.0, 31.0, 29.7, 26.2, 23.8, 23.1, 21.1, 17.9, 17.8, -1.0, -4.9.

【０８８１】

工程Ｅ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［メチル（３－スルホプロピル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

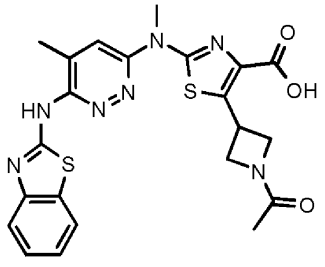
ＴＨＦと水との１：１ 混合物中の工程Ｄの生成物及びＬｉＯＨ×H_2O（１０当量）を、５０℃で１８時間保持した。０℃で濃ＨＣｌ（２mL）を用いて反応混合物を処理した後、反応物を５０℃で１時間保持した。冷アンモニア溶液に混合物を注いだ後、沈殿した物質を濾別し、逆相分取クロマトグラフィー（水：ＭｅＣＮ中２５mM NH_4HCO_3）を介して精製して、所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{36}H_{41}FN_7O_7S_3$の計算値: 798.2214 実測値: 798.2204.

【０８８２】

実施例１５２：　５－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化１９８】



工程Ａ： エチル ５－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の調製５ｌの生成物（１００mg、０．１６mmol、１当量）の溶液に、塩化アセチル（１４μL、０．２mmol、１．２当量）及びトリエチルアミン（０．０５mL、０．３３mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で４時間撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（６７．７mg、０．１mmol、６３％）。

LC/MS ($C_{30}H_{39}N_7O_4SiS_2$) 654 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０８８３】

工程Ｂ： エチル ５－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（３mL）中の工程Ａの生成物（６７．７mg、０．１mmol、１当量）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ；０．０４mL、０．３１mmol、３当量）及びエチレンジアミン（０．０２mL、０．３１mmol、３当量）を加え、混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応物を周囲温度に放冷し、次にジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（１０．５mg、０．０２mmol、１９％）。

LC/MS ($C_{24}H_{25}N_7O_3S_2$) 524 $[M+H]^+$; 保持時間 0.97 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.31 (q, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０８８４】

工程Ｃ： ５－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

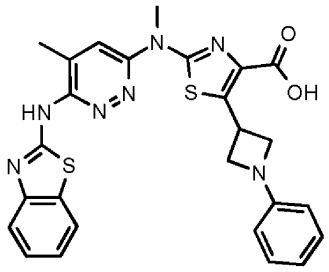
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（１０．５mg、０．０２mmol、１当量）の溶液に、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．１mL、０．１mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与えた（２mg、４．０４μmol、２０％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{22}H_{22}N_7O_3S_2$の計算値: 496.1220, 実測値 496.1252.

【０８８５】

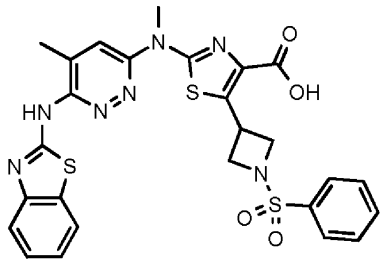
実施例１５３： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－フェニルアゼチジン－

３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化１９９】



工程Ａ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（１－フェニルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　１，４－ジオキサン（３mL）中の調製５ｌの生成物（１００mg、０．１６mmol、１当量）の溶液に、ブロモベンゼン（２０．６μL、０．２mmol、１．２当量）、炭酸セシウム（１６０mg、０．４９mmol、３当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８mL、０．４９mmol、３当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１８．９mg、０．０３mmol、０．２当量）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１５mg、０．０２mmol、０．１当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４４．２mg、０．０６mmol、３９％）。
LC/MS ($C_{34}H_{41}N_7O_3SiS_2$) 688 $[M+H]^+$; 保持時間 1.58 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 6.74 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.64 - 6.49 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 4H), 3.86 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 2.45 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).
【０８８６】
工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－フェニルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　ジクロロメタン（５mL）中の工程Ａの生成物（４４mg、０．０６mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．７１mmol、１０５当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（×２）、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（１８mg、０．０３mmol、５１％）。
LC/MS ($C_{28}H_{27}N_7O_2S_2$) 558 $[M+H]^+$; 保持時間 1.49 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 2H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【０８８７】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチ

ルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－フェニルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（１８mg、０．０３mmol、１当量）の溶液に、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．１６mL、０．１６mmol、５当量）を加え、混合物を還流で６時間加熱した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（９．５mg、０．０２mmol、５６％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{26}H_{24}N_7O_2S_2$の計算値: 530.1427, 実測値 530.1455.
【０８８８】
実施例１５４： ５－［１－（ベンゼンスルホニル）アゼチジン－３－イル］－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化２００】



工程Ａ： エチル ５－［１－（ベンゼンスルホニル）アゼチジン－３－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　ジクロロメタン（３mL）中の調製５ｌの生成物（４６．７mg、０．０８mmol、１当量）の溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド（１１．７μL、０．０９mmol、１．２当量）、続いて４－（ジメチルアミノ）ピリジン（２mg、０．０２mmol、０．２１当量）及びトリエチルアミン（０．０２mL、０．１５mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、次に乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６７％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（４０．３mg、０．０５mmol、７０％）。
LC/MS ($C_{34}H_{41}N_7O_5SiS_3$) 752 $[M+H]^+$; 保持時間 1.47 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 4H), 3.79 - 3.67 (m, 7H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).
【０８８９】
工程Ｂ： エチル ５－［１－（ベンゼンスルホニル）アゼチジン－３－イル］－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　ジクロロメタン（５mL）中の工程Ａの生成物（４０．３mg、０．０５mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．７１mmol、１２５当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（×２）、次にブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～６％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep商標シリカカートリッジ）による

精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２０mg、０．０３mmol、６０％）。
LC/MS ($C_{28}H_{27}N_7O_4S_3$) 622 $[M+H]^+$; 保持時間 1.37 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (br s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 4H), 3.81 - 3.66 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

【０８９０】

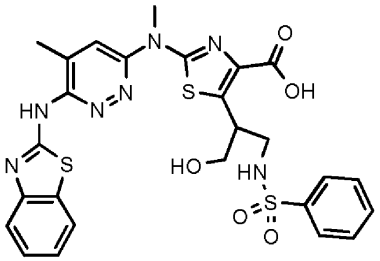
工程Ｃ：　５－［１－（ベンゼンスルホニル）アゼチジン－３－イル］－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（２０mg、０．０３mmol、１当量）の溶液に、１M水酸化リチウム水溶液（０．１６mL、０．１６mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １５．５g Gold RediSepカラム）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（４．９mg、０．０１mmol、２６％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{26}H_{24}N_7O_4S_3$の計算値: 594.1046, 実測値 594.1060.

【０８９１】

実施例１５５：　５－（１－ベンゼンスルホンアミド－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２０１】

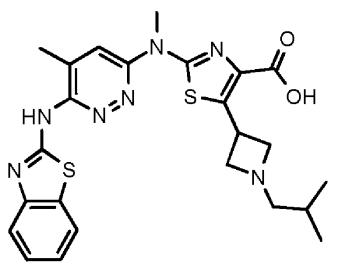


５－（１－ベンゼンスルホンアミド－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸（２．９mg、４．７４μmol、１５％）を、実施例１５４、工程Ｃの精製中に副生成物として単離した。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{26}H_{26}N_7O_5S_3$の計算値: 612.1152, 実測値 612.1154

【０８９２】

実施例１５６：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－メチルプロピル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

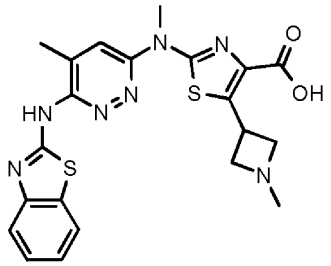
【化２０２】



工程Ａ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－

イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－［１－（２－メチルプロピル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
２：１ アセトニトリル／ジクロロメタン（６mL）中の調製５ｌの生成物（１３４mg、０．２２mmol、１当量）の溶液に、イソブチルアルデヒド（０．０４mL、０．４４mmol、２当量）、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１３９mg、０．６６mmol、３当量）及び氷酢酸（１０μL）を加え、混合物を周囲温度で４．５時間撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の泡状物として与えた（８１．５mg、０．１２mmol、５６％）。
LC/MS ($C_{32}H_{45}N_7O_3SiS_2$) 668 $[M+H]^+$; 保持時間 1.25 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.58 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.86 (m, 8H), -0.11 (s, 9H).
【０８９３】
工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－メチルプロピル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
ジクロロメタン（５mL）中の工程Ａの生成物（８１．５mg、０．１２mmol、１当量）の冷却した溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．７１mmol、５５当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、次にジクロロメタンで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５０mg、０．０９mmol、７６％）。
LC/MS ($C_{26}H_{31}N_7O_2S_2$) 538 $[M+H]^+$; 保持時間 0.91 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
【０８９４】
工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（２－メチルプロピル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（５０mg、０．０９mmol、１当量）の溶液に、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．４６mL、０．４６mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３４．２mg、０．０７mmol、７２％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{24}H_{28}N_7O_2S_2$の計算値: 510.1740, 実測値 510.1776.
【０８９５】
実施例１５７： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２０３】



工程Ａ： エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

２：１ アセトニトリル／ジクロロメタン（６mL）中の調製５ｌの生成物（１３４mg、０．２２mmol、１当量）の溶液に、ホルムアルデヒド（水中３７％；０．０３mL、０．４４mmol、２当量）、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１３９mg、０．６６mmol、３当量）及び氷酢酸（１０μL）を加え、混合物を周囲温度で４．５時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（６５mg、０．１mmol、４７％）。

LC/MS ($C_{29}H_{39}N_7O_3SiS_2$) 626 $[M+H]^+$; 保持時間 1.18 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０８９６】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（６５mg、０．１mmol、１当量）の冷却した溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３mL、４．０３mmol、３８．８当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、次にジクロロメタンで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４０mg、０．０８mmol、７８％）。

LC/MS ($C_{23}H_{25}N_7O_2S_2$) 496 $[M+H]^+$; 保持時間 0.80 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０８９７】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（４０mg、０．０８mmol、１当量

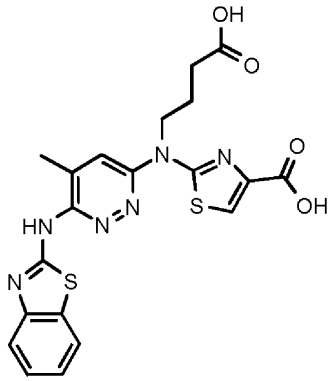
）の溶液に、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．４mL、０．４mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１５．５mg、０．０３mmol、４１％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{21}H_{22}N_7O_2S_2$の計算値: 468.1271, 実測値 468.1301.

【０８９８】

実施例１５８： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－カルボキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２０４】



工程Ａ： エチル ２－｛［４－（tert－ブトキシ）－４－オキソブチル］（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（６０mL）中の調製３ｚｅの生成物（１．７４ｇ、５．５３mmol、１．５当量）の溶液に、調製４ａの生成物（１．５ｇ、３．６９mmol、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．９３mL、１１．１mmol、３当量）、炭酸セシウム（３．６ｇ、１１．１mmol、３当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（４２７mg、０．７４mmol、０．２当量）を加え、混合物に窒素を散布した（１０分）。トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（３３８mg、０．３７mmol、０．１当量）を加え、混合物を密閉したフラスコ中で１４０℃で２時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次に水と酢酸エチルとの間で分配し、水相を酢酸エチル（３×８０mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２５％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４０ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（０．９３ｇ、１．３６mmol、３７％）。

LC/MS ($C_{32}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 685 $[M+H]^+$; 保持時間 1.75 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.878 (s, 2H), 4.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.95 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０８９９】

工程Ｂ： ４－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝［４－（エトキシカルボニル）－１，３－チアゾール－２－イル］アミノ）ブタン酸

ジクロロメタン（４５mL）中の工程Ａの生成物（９２９mg、１．３６mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（８．３１mL、１０９mmol、８０当量）を加え、混合物

を周囲温度で４時間撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、次にジクロロメタン（３×４０mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～２０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１８６．８mg、０．３７mmol、２８％）。

LC/MS ($C_{22}H_{22}N_6O_4S_2$) 499 $[M+H]^+$; 保持時間 1.27 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (br s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 4.39 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.98 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

【０９００】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－カルボキシプロピル）アミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

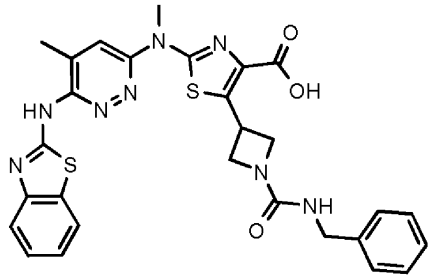
１，４－ジオキサン（１０mL）中の工程Ｂの生成物（８０mg、０．１６mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１３．５mg、０．３２mmol、２当量）を加え、混合物を還流で２時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、そして水中５～９５％アセトニトリルで溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３ｇ RediSepカラム）による精製が、粗生成物を与えた。これをメタノール及び数滴のトリエチルアミンに溶解し、次にメタノールでコンディショニングしたＰＥ－ＡＸカートリッジにかけ、メタノール及びジクロロメタンで順次洗浄し、次にジクロロメタン中１０％ギ酸で溶離し、真空中で濃縮して、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２８．９mg、０．０６mmol、３８％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{20}H_{19}N_6O_4S_2$の計算値: 471.0904, 実測値 471.0915.

【０９０１】

実施例１５９：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（ベンジルカルバモイル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２０５】



工程Ａ：　エチル ５－［１－（ベンジルカルバモイル）アゼチジン－３－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の調製５ｌの生成物（１５０mg、０．２５mmol、１当量）の溶液に、ベンジルイソシアナート（０．０４mL、０．２９mmol、１．２当量）、続いてトリエチルアミン（０．０７mL、０．４９mmol、２当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１２５mg、０．１７mmol、６８％）。

LC/MS ($C_{36}H_{44}N_8O_4SiS_2$) 745 $[M+H]^+$; 保持時間 1.43 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 5H), 7.19 (td, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 4.36 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 8.2, 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０９０２】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（ベンジルカルバモイル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（５mL）中の工程Ａの生成物（１２５mg、０．１７mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．７mL、９．３９mmol、５６当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、次にジクロロメタンで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～９％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep^{商標}シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（８７．６mg、０．１４mmol、８５％）。

LC/MS ($C_{30}H_{30}N_8O_3S_2$) 615 $[M+H]^+$; 保持時間 1.10 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 7H), 7.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.94 - 3. 83 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (d, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０９０３】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（ベンジルカルバモイル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

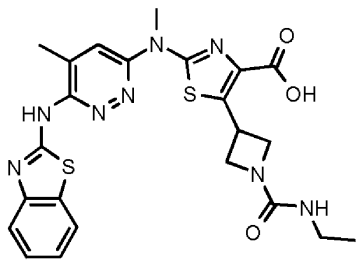
１，４－ジオキサン（５mL）中の工程Ｂの生成物（８７．６mg、０．１４mmol、１当量）の溶液に、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．７１mL、０．７１mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で一晩加熱した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２５．６mg、０．０４mmol、３１％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{28}H_{27}N_8O_3S_2$の計算値: 587.1642, 実測値 587.1669.

【０９０４】

実施例１６０： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（エチルカルバモイル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

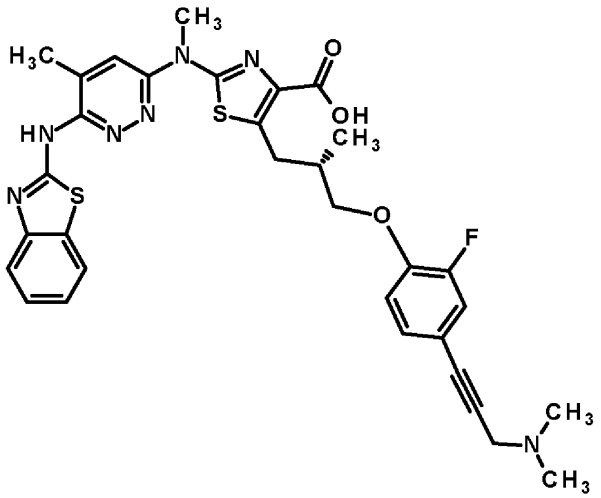
【化２０６】



工程Ａ： エチル ５－［１－（エチルカルバモイル）アゼチジン－３－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メ

チル}－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ}ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　ジクロロメタン（３mL）中の調製５ｌの生成物（１００mg、０．１６mmol、１当量）の溶液に、エチルイソシアナート（０．０２mL、０．２mmol、１．２当量）、続いてトリエチルアミン（０．０３mL、０．２５mmol、１．５当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物をクリーム色の固体として与えた（７８mg、０．１１mmol、７０％）。
LC/MS ($C_{31}H_{42}N_8O_4SiS_2$) 683 $[M+H]^+$; 保持時間 1.38 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.2, 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).
【０９０５】
工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（エチルカルバモイル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
　ジクロロメタン（３mL）中の工程Ａの生成物（７８mg、０．１１mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．４mL、５．３７mmol、４７当量）を加え、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガラス状物として与えた（４４mg、０．０８mmol、７０％）。
LC/MS ($C_{25}H_{28}N_8O_3S_2$) 553 $[M+H]^+$; 保持時間 1.00 (LCMS-V-B1)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.18 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 6.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 4H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, 3H).
【０９０６】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［１－（エチルカルバモイル）アゼチジン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（４４mg、０．０８mmol、１当量）の溶液に、１M水酸化リチウム水溶液（０．４mL、０．４mmol、５当量）を加え、混合物を１００℃で４．５時間加熱した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（２７．４mg、０．０５mmol、６６％）［リチウム塩として］。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{23}H_{25}N_8O_3S_2$の計算値: 525.1486, 実測値 525.1516.
【０９０７】
実施例１６１：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（２Ｓ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２０７】



工程Ａ：　エチル　５－［（２Ｓ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の調製３ｚｆの生成物（４０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、調製４ａ（３７．６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ、３当量）、炭酸セシウム（９０．２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、３当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１０．７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．２当量）、続いてトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（８．４５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、０．１当量）を加え、混合物を１００℃で２４時間加熱し、次に周囲温度に放冷した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～７％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色のガラス状物として与えた（３０．７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、４１％）。

LC/MS ($C_{40}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 804 $[M+H]^+$; 保持時間 1.59 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０９０８】

工程Ｂ：　エチル　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（２Ｓ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の工程Ａの生成物（３０．７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のフッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ、０．２２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ、６当量）及びエチレンジアミン（０．０２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ、６当量）を加え、混合物を還流で一晩加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、水相を酢酸エチル（×２）で、次にジクロロメタン（×２）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、真空中で濃縮して、所望の生成物を与え、それを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【０９０９】

工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（２Ｓ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

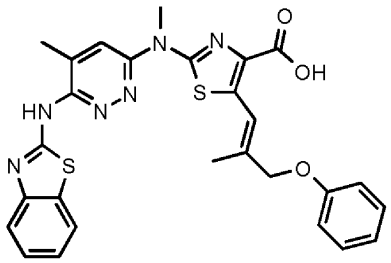
１，４－ジオキサン（３mL）中の工程Ｂの生成物（３８mg、０．０６mmol、１当量）の溶液に、１Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．５６mL、０．５６mmol、１０当量）を加え、混合物を１００℃で２．５時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 １３g RediSepカラム）による精製が、褐色のガラス状物を与えた。物質をジクロロメタンとメタノールとの混合物に溶解し、２gのＰＥ－ＡＸカートリッジ（ジクロロメタン、次にメタノールでプレコンディショニングした）に適用した。カートリッジをジクロロメタン、続いてメタノールで洗浄し、次にジクロロメタン中１０％ギ酸で溶離し、溶媒を除去し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を褐色のガラス状物として与えた（６．４mg、０．０１mmol、１８％）［ギ酸塩として］。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$の計算値: 646.2065, 実測値 646.2110.

【０９１０】

実施例１６２：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（１Ｅ）－２－メチル－３－フェノキシプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２０８】



工程Ａ：　エチル ２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－５－［（１Ｅ）－２－メチル－３－フェノキシプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トルエン（３mL）中の調製５mの生成物（１６０mg、０．２６mmol、１当量）の溶液に、フェノール（３４μL、０．３８mmol、１．５当量）、トリフェニルホスフィン（１００mg、０．３８mmol、１．５当量）及びジイソプロピルアゾジカルボキシラート（７５μL、０．３８mmol、１．５当量）を加え、混合物をマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～６０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色のガム状物として与えた（１００mg、０．１４mmol、５６％）。

LC/MS ($C_{35}H_{42}N_6O_4SiS_2$) 703 $[M+H]^+$; 保持時間 3.12 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.28 (t, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０９１１】

工程Ｂ：　エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（１Ｅ）－２－メチル－３

－フェノキシプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
テトラヒドロフラン（１５mL）中の工程Ａの生成物（４９６mg、０．７１mmol、１当量）の溶液に、エチレンジアミン（１４１μL、２．１２mmol、３当量）及びフッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ；２．１２mL、２．１２mmol、３当量）を加え、混合物を７０℃で一晩加熱した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３７mg、０．０６mmol、９％）。
LC/MS ($C_{29}H_{28}N_6O_3S_2$) 573 $[M+H]^+$; 保持時間 2.65 (LCMS-V-C)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

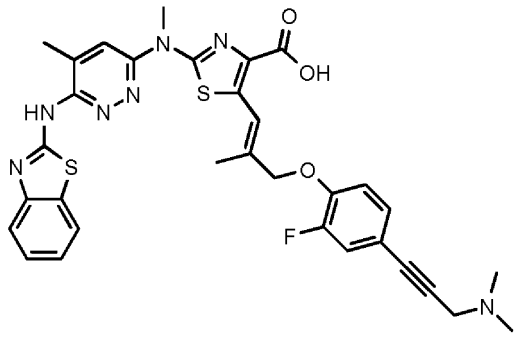
【０９１２】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（１Ｅ）－２－メチル－３－フェノキシプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（４mL）中の工程Ｂの生成物（３７mg、０．０６mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２７．１mg、０．６５mmol、１０当量）を加え、混合物を１１０℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、ジクロロメタン中０～１０％ ７Ｎメタノール性アンモニアの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、暗黄色の固体を与えた。固体をアセトニトリルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１２．１mg、０．０２mmol、３４％）。
HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{27}H_{25}N_6O_3S_2$の計算値: 545.1424, 実測値 545.1426.

【０９１３】

実施例１６３： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（１Ｅ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２０９】



工程Ａ： エチル ５－［（１Ｅ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トルエン（１８mL）中の調製５mの生成物（６１８mg、０．９９mmol、１当量）の溶液に、調製６ｂの生成物（２８６mg、１．４８mmol、１．５当量）、トリフェニルホスフィン（３８８mg、１．４８mmol、１．５当量）及びジイソプロピルアゾジカルボキ

シラート（２９１μL、１．４８mmol、１．５当量）を加え、混合物をマイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を褐色の油状物として与えた（４０６mg、０．５１mmol、５１％）。

LC/MS ($C_{40}H_{48}FN_7O_4SiS_2$) 802 $[M+H]^+$; 保持時間 2.68 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 5H), 5.86 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

【０９１４】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（１Ｅ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アセトニトリル（５mL）中の工程Ａの生成物（４０６mg、０．５１mmol、１当量）の溶液に、ピリジニウム ポリ（フッ化水素）（０．８８mL、１０．１mmol、２０当量）を加え、混合物を６０℃で一晩加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次にジクロロメタンと２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２５mL）との間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１３９mg、０．２１mmol、４１％）。

LC/MS ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; 保持時間 2.07 (LCMS-V-C)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.56 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０９１５】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（１Ｅ）－３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

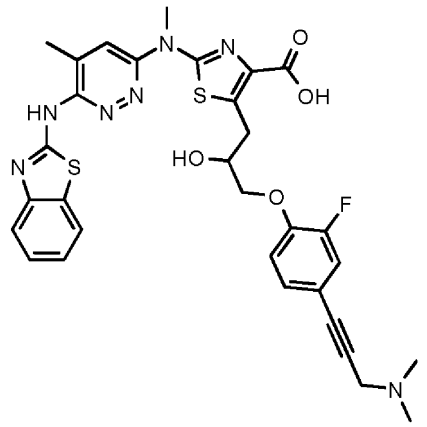
１，４－ジオキサン（１０mL）中の工程Ｂの生成物（１３９mg、０．２１mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８６．８mg、２．０７mmol、１０当量）を加え、混合物を１１０℃で４時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、溶媒をロータリーエバポレーターにより除去した。ジクロロメタン中０～２５％ ７Ｎメタノール性アンモニアの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、固体を与えた。物質をアセトニトリルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（７７．９mg、０．１２mmol、５９％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{32}H_{31}FN_7O_3S_2$の計算値: 644.1908, 実測値 644.1908.

【０９１６】

実施例１６４： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－ヒドロキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２１０】



工程Ａ： エチル ５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－（オキサン－２－イルオキシ）プロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

調製４ａの生成物（１５０mg、０．３７mmol、１．１６当量）及び調製３ｚｇの生成物（１６５mg、０．３２mmol、１当量）を、１，４－ジオキサン（８mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（２９．１mg、０．０３mmol、０．１当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（３６．８mg、０．０６mmol、０．２当量）の溶液に加えた。炭酸セシウム（３１０mg、０．９５mmol、３当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２mL、０．９５mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１２５℃で１８時間加熱した。懸濁液を放冷し、混合物をセライトにより濾過し、固体を酢酸エチル（３０mL）で洗浄し、そして濾液を真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～２．５％メタノールの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（２０ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を暗褐色のガム状物として与えた（２３０mg、０．２６mmol、８１％）。

LC/MS ($C_{44}H_{56}FN_7O_6SiS_2$) 890 $[M+H]^+$; 保持時間 1.59 (LCMS-V-B1)

【０９１７】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－ヒドロキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

氷水で冷却したクロロホルム（４．５mL）中の工程Ａの生成物（２２５mg、０．２５mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５mL、６．３２mmol、２５当量）を加え、混合物を０℃で１時間、そして周囲温度で１８時間撹拌した。ジクロロメタン（５０mL）を加え、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（３０mL）、水（２×３０mL）及びブライン（３０mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～５％メタノールの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（２０ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を暗黄色の固体として与えた（９８mg、０．１５mmol、５７％）。

LC/MS ($C_{33}H_{34}FN_7O_4S_2$) 676 $[M+H]^+$; 保持時間 1.15 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 - 7.63 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 3H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.92 - 3.76 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 1.43 (t, J= 7.1 Hz, 3H).

【０９１８】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチ

ルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－ヒドロキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

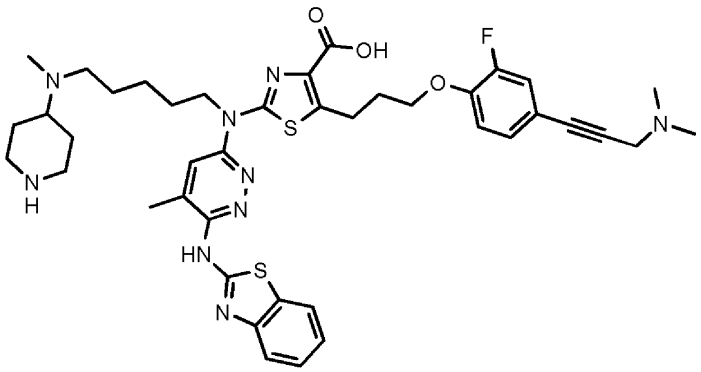
１，４－ジオキサン／水の１：３ 混合物（２mL）中の工程Ｂの生成物（９０mg、０．１３mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１１．２mg、０．２７mmol、２当量）を加え、懸濁液を４０℃で７時間加熱した。反応物を放冷し、得られた溶液を酢酸でｐＨ５に酸性化して、黄色の沈殿物を与えた。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（５４mg、０．０８mmol、６３％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{31}H_{31}FN_7O_4S_2$の計算値: 648.1857, 実測値 648.1888.

【０９１９】

実施例１６５： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［メチル（４－ピペリジル）アミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２１１】



工程Ａ： メチル ２－［５－［（１－tert－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－メチル－アミノ］ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及びtert－ブチル ４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシラートから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{53}H_{74}FN_9O_6S_2Si$の計算値: 522.7551, 実測値 522.7542.

【０９２０】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［メチル（４－ピペリジル）アミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

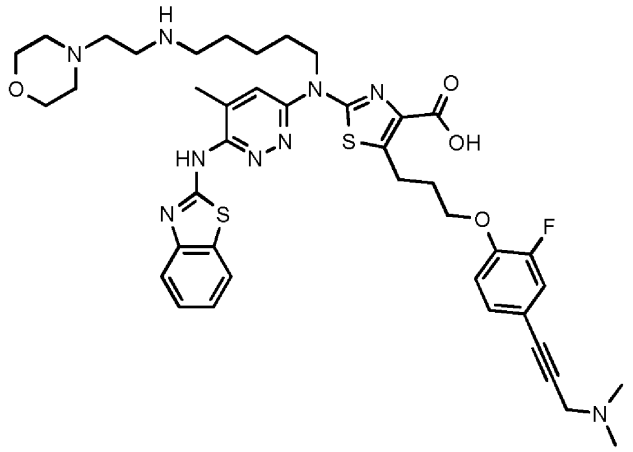
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{41}H_{52}FN_9O_3S_2$の計算値: 400.6804, 実測値 400.6803.

【０９２１】

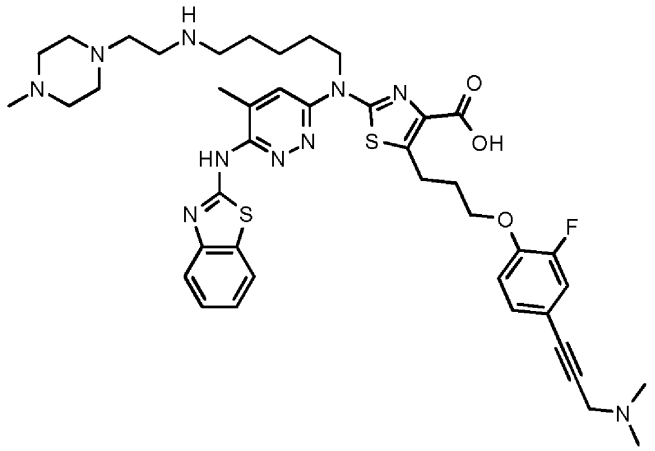
実施例１６６： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（２－モルホリノエチルアミノ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ

－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化２１２】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］－［５－（２－モルホリノエチルアミノ）ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
　in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及び２－モルホリノエタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{48}H_{68}FN_9O_5S_2Si$の計算値: 480.7269, 実測値 480.7264.
【０９２２】
工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（２－モルホリノエチルアミノ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
　脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{41}H_{52}FN_9O_4S_2$の計算値: 408.6779, 実測値 408.6769.
【０９２３】
実施例１６７：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２１３】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルアミノ］ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及び２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.50-2.10 (brs, 4H), 2.50-2.10 (brs, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{49}H_{71}FN_{10}O_4S_2Si$の計算値: 487.2422, 実測値 487.2422.

【０９２４】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

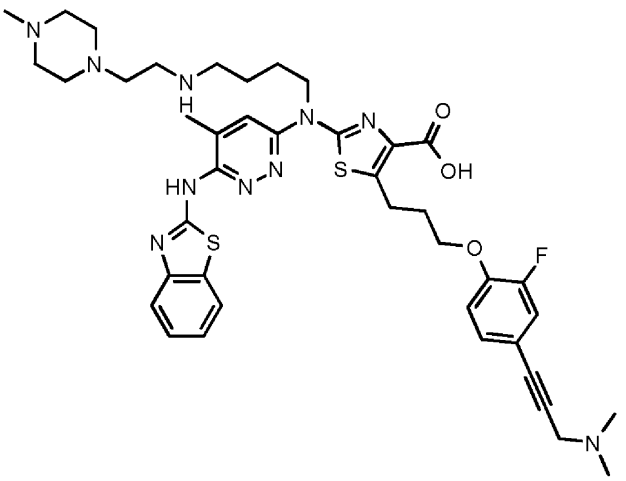
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{42}H_{55}FN_{10}O_3S_2$の計算値: 415.19366, 実測値 415.1939.

【０９２５】

実施例１６８： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルアミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２１４】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルアミノ］ブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｄ及び２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.50-2.00 (brs, 8H), 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (t, 2H), 2.20 (brs, 6H), 2.13 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{48}H_{69}FN_{10}O_4S_2Si$の計算値: 480.2344, 実測値 480.2340.

【０９２６】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルアミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

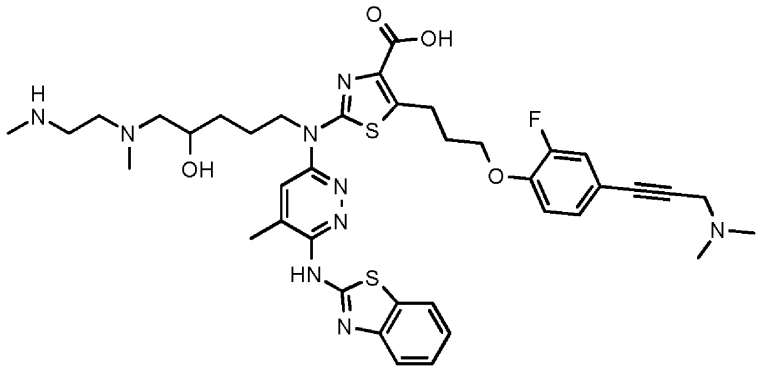
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$$C_{41}H_{53}FN_{10}O_3S_2$の計算値: 408.1858, 実測値 408.1857.

【０９２７】

実施例１６９：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２１５】



工程Ａ： メチル ２－［［５－［２－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］エチル－メチル－アミノ］－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｂ及びtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（メチルアミノ）エチル］カルバマートから出発して、所望の生成物を得た。

【０９２８】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

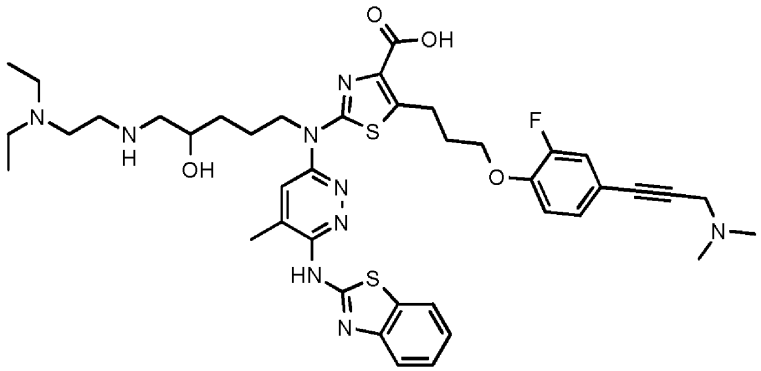
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{39}H_{49}FN_9O_4S_2$の計算値: 790.3327, 実測値 790.3317.

【０９２９】

実施例１７０： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２１６】



工程Ａ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）

プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｂ及びＮ’，Ｎ’－ジエチルエタン－１，２－ジアミンから出発して、所望の生成物を得た。

【０９３０】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

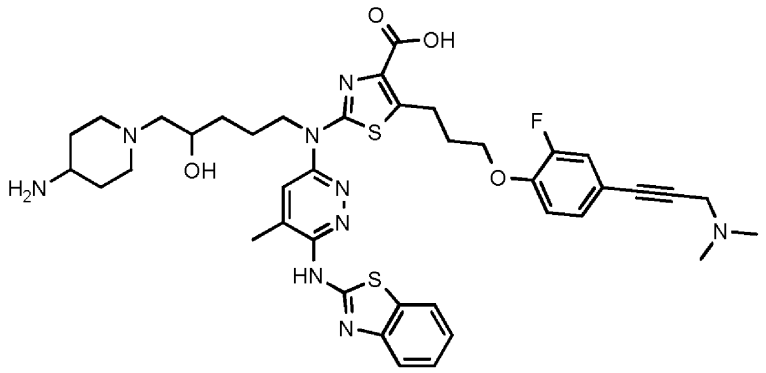
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{41}H_{53}FN_9O_4S_2$の計算値: 818.3640, 実測値 818.3613.

【０９３１】

実施例１７１：　２－［［５－（４－アミノ－１－ピペリジル）－４－ヒドロキシ－ペンチル］－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２１７】



工程Ａ：　メチル ２－［［５－［４－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－１－ピペリジル］－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｂ及びtert－ブチル Ｎ－（４－ピペリジル）カルバマートから出発して、所望の生成物を得た。

【０９３２】

工程Ｂ：　２－［［５－（４－アミノ－１－ピペリジル）－４－ヒドロキシ－ペンチル］－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

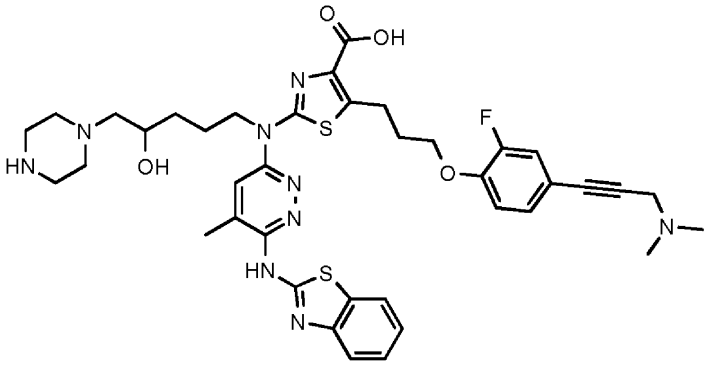
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{40}H_{49}FN_9O_4S_2$の計算値: 802.3327, 実測値 802.3324.

【０９３３】

実施例１７２：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－ピペラジン－１－イル－ペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２１８】



工程Ａ： メチル ２－［［５－（４－tert－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｂ及びtert－ブチル ピペラジン－１－カルボキシラートから出発して、所望の生成物を得た。

【０９３４】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－ピペラジン－１－イル－ペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

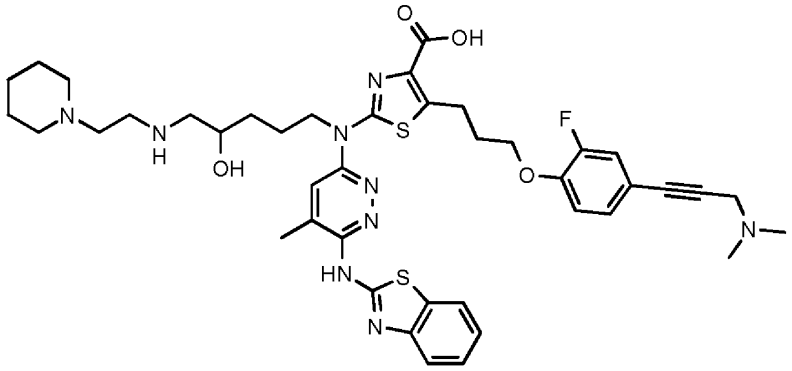
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{39}H_{48}FN_9O_4S_2$の計算値: 394.6622, 実測値 394.6614.

【０９３５】

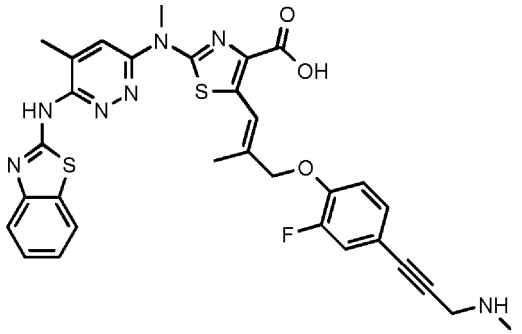
実施例１７３： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２１９】



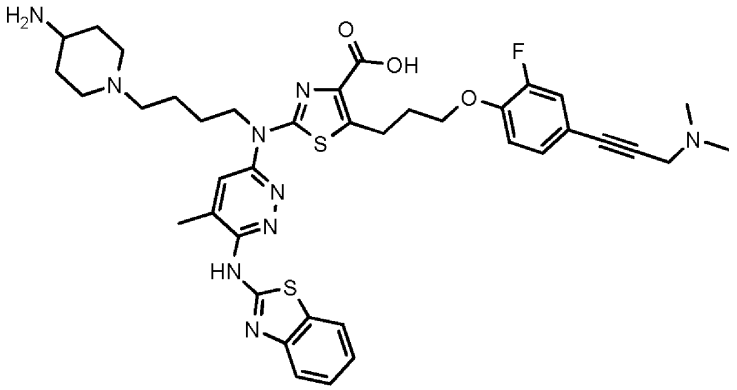
工程Ａ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボ

キシラート
トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｂ及び２－（１－ピペリジル）エタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。
【０９３６】
工程Ｂ：２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{42}H_{54}FN_9O_4S_2$の計算値: 415.6857, 実測値 415.6853.
【０９３７】
実施例１７４：２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（１Ｅ）－３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化２２０】



工程Ａ：エチル ５－［（１Ｅ）－３－［４－（３－｛［（tert－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ｝プロパ－１－イン－１－イル）－２－フルオロフェノキシ］－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
トルエン（１８ｍL）中の調製５ｍの生成物（６４１ｍg、１．０２ｍmol、１当量）の溶液に、調製６ａの生成物（４２８ｍg、１．５３ｍmol、１．５当量）、トリフェニルホスフィン（４０２ｍg、１．５３ｍmol、１．５当量）及びジイソプロピルアゾジカルボキシラート（０．３ｍL、１．５３ｍmol、１．５当量）を加え、混合物を１２０℃で１時間加熱した。反応物をジクロロメタンと水との間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～４０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、２４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（３８０ｍg、０．４３ｍmol、４２％）。
LC/MS ($C_{44}H_{54}FN_7O_6SiS_2$) 888 $[M+H]^+$; 保持時間 1.43 (LCMS-V-B2)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7. 32 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 5.86 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (t, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).
【０９３８】
工程Ｂ：エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（１Ｅ）－３－｛２－フル

オロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート
アセトニトリル（５mL）中の工程Ａの生成物（３８０mg、０．４３mmol、１当量）の溶液に、ピリジニウム ポリ（フッ化水素）（７４４μL、８．５６mmol、２０当量）を加え、混合物を６０℃で３時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、次にジクロロメタンと２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液との間で分配し、水相を１：３ イソプロパノール／ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機物を乾燥させ（ＰＴＦＥ相分離器）、そして真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～６％メタノールの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（１３３mg、０．２mmol、４７％）。
LC/MS ($C_{33}H_{32}FN_7O_3S_2$) 658 $[M+H]^+$; 保持時間 2.02 (LCMS-V-C)
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.48 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.29 (t, 3H).
【０９３９】
工程Ｃ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［（１Ｅ）－３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝－２－メチルプロパ－１－エン－１－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
１，４－ジオキサン（６mL）中の工程Ｂの生成物（１３３mg、０．２mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８４．９mg、２．０２mmol、１０当量）を加え、混合物を１１０℃で４時間加熱した。反応物を周囲温度に放冷し、ジクロロメタン中０～２５％ ７Ｎメタノール性アンモニアの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、１２g RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、固体を与えた。固体をアセトニトリルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として与えた（４．３２mg、０．０１mmol、３％）。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{31}H_{29}FN_7O_3S_2$の計算値: 630.1752, 実測値 630.1781.
【０９４０】
実施例１７５：　２－［４－（４－アミノ－１－ピペリジル）ブチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化２２１】

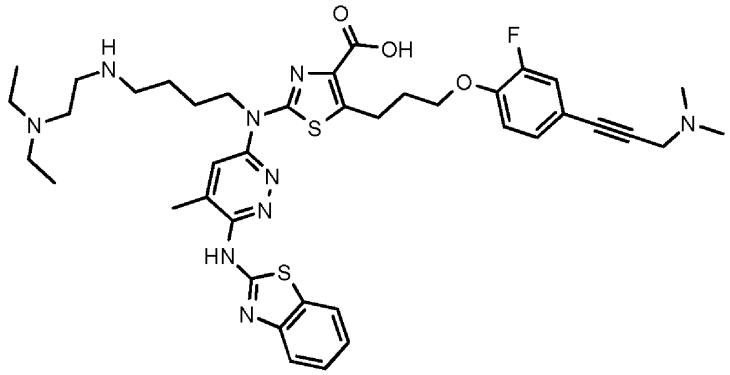


工程Ａ：　メチル ２－［４－［４－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－１－ピペリジル］ブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ

－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｄ及びtert－ブチル Ｎ－（４－ピペリジル）カルバマートから出発して、所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (q, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.54 (brs, 1H), 3.36/3.00 (brs, 4H), 3.29 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.52 (brs, 6H), 2.48 (d, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.94/1.66 (m+m, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), -0.07 (s, 9H);
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{51}H_{71}FN_9O_6S_2Si$の計算値: 1016.4716, 実測値 1016.4704.

【０９４１】
工程Ｂ： ２－［４－（４－アミノ－１－ピペリジル）ブチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{39}H_{46}FN_9O_3S_2$の計算値: 772.3222 実測値 772.3228.

【０９４２】
実施例１７６： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化２２２】



工程Ａ： メチル ２－［４－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｄ及びＮ’，Ｎ’－ジエチルエタン－１，２－ジアミンから出発して、所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (t, 2H), 2.40 (q, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 0.89 (

t, 6H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{47}H_{67}FN_9O_4S_2Si$の計算値: 932.4505, 実測値 932.4489.

【０９４３】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

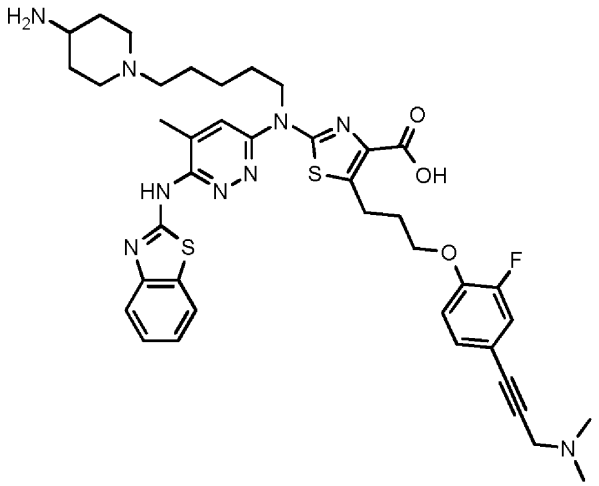
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{40}H_{52}FN_9O_3S_2$の計算値: 394.6804, 実測値 394.6802.

【０９４４】

実施例１７７： ２－［５－（４－アミノ－１－ピペリジル）ペンチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２２３】



工程Ａ： メチル ２－［５－［４－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－１－ピペリジル］ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

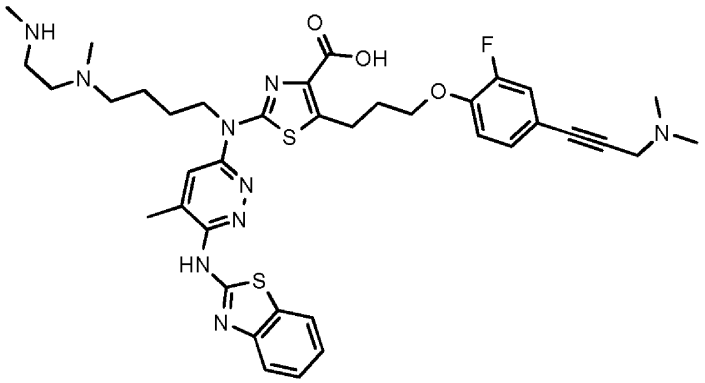
in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及びtert－ブチル Ｎ－（４－ピペリジル）カルバマートから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91-7.18 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.49/3.31 (m+m, 4H), 3.27 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.89/1.60 (m+m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{52}H_{74}FN_9O_6S_2Si$の計算値: 515.7473, 実測値 515.74725.

【０９４５】

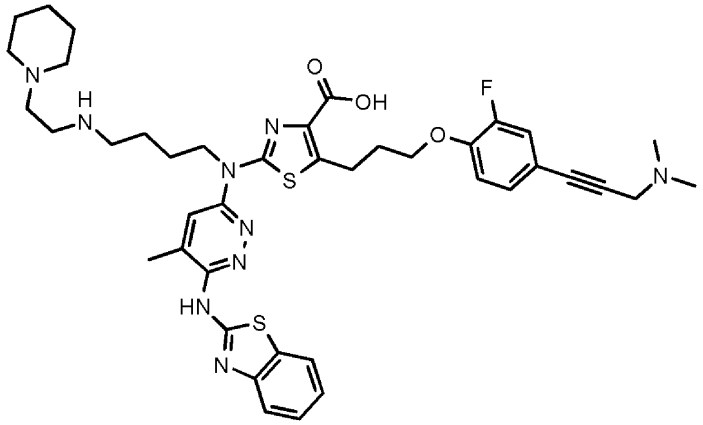
工程Ｂ： ２－［５－（４－アミノ－１－ピペリジル）ペンチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキ

シ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{40}H_{50}FN_9O_3S_2$の計算値: 393.6726, 実測値 393.6723.
【０９４６】
実施例１７８： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化２２４】



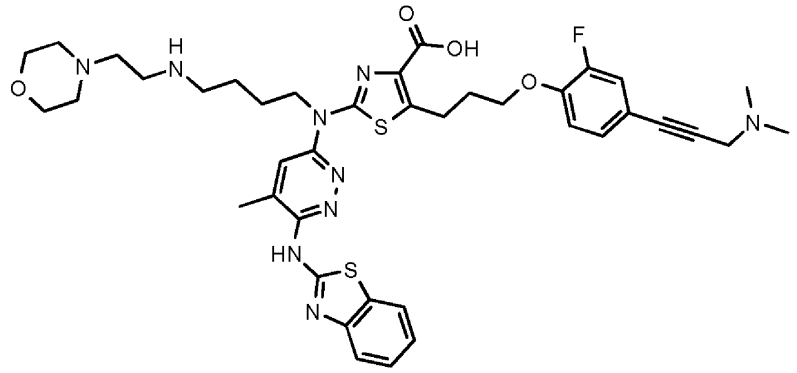
工程Ａ： メチル ２－［４－［２－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］エチル－メチル－アミノ］ブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｄ及びtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（メチルアミノ）エチル］カルバマートから出発して、所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.19 (brm, 2H), 2.71 (brs, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.31 (brs, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{50}H_{71}FN_9O_6S_2Si$の計算値: 1004.4716, 実測値 502.73931.
【０９４７】
工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{38}H_{48}FN_9O_3S_2$の計算値: 380.6647, 実測値 380.6640.
【０９４８】
実施例１７９： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フ

ルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化２２５】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］－［４－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
　in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｄ及び２－（１－ピペリジル）エタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (dm, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.63 (brs, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.60 (brm, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (brs, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), -0.07 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{48}H_{67}FN_9O_4S_2Si$の計算値: 944.4505, 実測値 944.44978.
【０９４９】
工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
　脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{41}H_{51}FN_9O_3S_2$の計算値: 800.3535, 実測値 800.3540.
【０９５０】
実施例１８０：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－（２－モルホリノエチルアミノ）ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２２６】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］－［４－（２－モルホリノエチルアミノ）ブチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｄ及び２－モルホリノエタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (dm, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.28 (dm, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.85 (brs, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.27 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.58 (brm, 2H), 2.51 (brs, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (brm, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 4H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{47}H_{66}FN_9O_5S_2Si$の計算値: 473.7186, 実測値 473.7183.

【０９５１】

工程Ｂ： －［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－（２－モルホリノエチルアミノ）ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

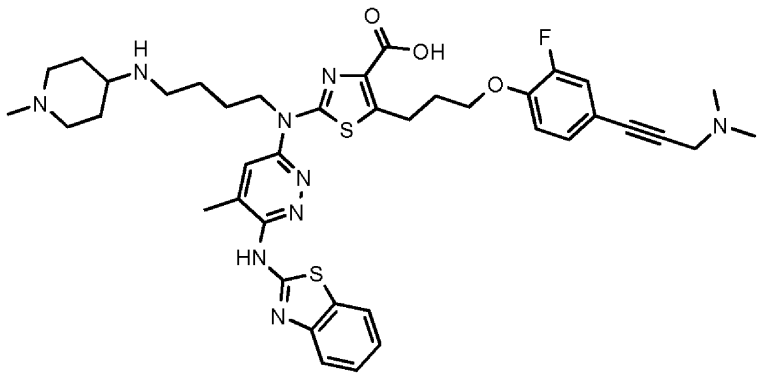
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{40}H_{50}FN_9O_4S_2$の計算値: 401.6700, 実測値 401.6697.

【０９５２】

実施例１８１： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２２７】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］ブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｄ及び１－メチルピペリジン－４－アミンから出発して、所望の生成物を得た。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.65/1.84 (m+m, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.7/1.19 (m+m, 4H), 1.46 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{47}H_{64}FN_9O_4S_2Si$の計算値: 465.7211, 実測値 465.7210.

【０９５３】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

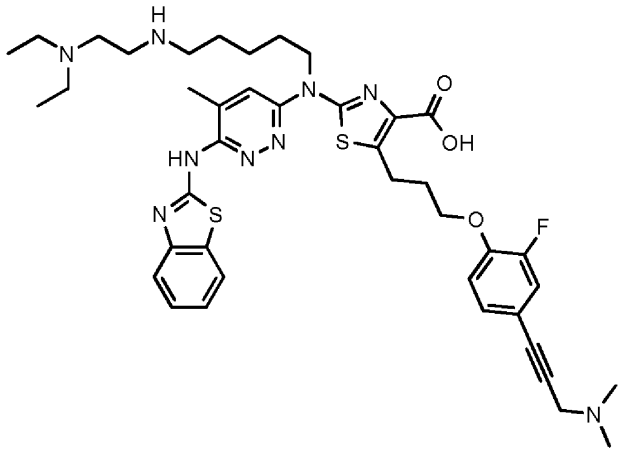
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{40}H_{48}FN_9O_3S_2$の計算値: 393.6726, 実測値 393.6735.

【０９５４】

実施例１８２：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２２８】



工程Ａ： メチル ２－［５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及びＮ’，Ｎ’－ジエチルエタン－１，２－ジアミンから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{48}H_{70}FN_9O_4S_2Si$の計算値: 473.7367, 実測値 473.7360.

【０９５５】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

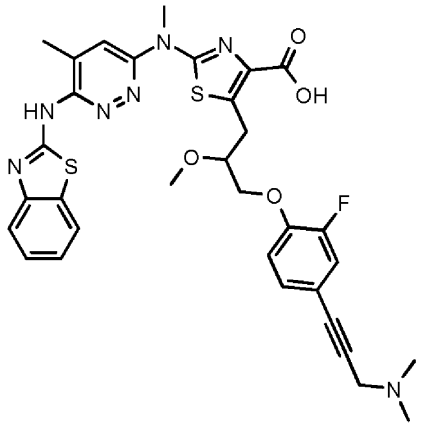
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^{+}C_{41}H_{53}FN_9O_3S_2$の計算値: 802.3691, 実測値 802.3702.

【０９５６】

実施例１８３： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２２９】



工程Ａ：　エチル　５－（２－メトキシ－３－｛［トリス（プロパン－２－イル）シリル］オキシ｝プロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

調製４ａの生成物（１．６ｇ、３．９３mmol、１当量）及び調製３ｚｈの生成物（１．７５ｇ、４．０６mmol、１．０３当量）を、１，４－ジオキサン（４０mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（１８０mg、０．２mmol、０．０５当量）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（２２８mg、０．３９mmol、０．１当量）の溶液に加えた。炭酸セシウム（３．８４ｇ、１１．８mmol、３当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．１mL、１１．８mmol、３当量）を加え、混合物を密閉管中で１２５℃で２４時間加熱した。懸濁液を放冷し、混合物をセライトにより濾過し、固体を１，４－ジオキサン（３０mL）で洗浄し、そして濾液を真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～２５％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を微黄色の固体として与えた（２．４９ｇ、３．１１mmol、７９％）。

LC/MS ($C_{38}H_{60}N_6O_5Si_2S_2$) 801 $[M+H]^+$; 保持時間 1.74 (LCMS-V-B2)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 4.8, 2.4 Hz, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.32 - 3.15 (m, 1H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 - 1.02 (m, 21H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

【０９５７】

工程Ｂ：　エチル　５－（３－ヒドロキシ－２－メトキシプロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

氷水で冷却したテトラヒドロフラン（１５mL）中の工程Ａの生成物（２．４５ｇ、３．０６mmol、１当量）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ；１０mL、９．１７mmol、３当量）を加え、混合物を０℃で６０分間撹拌した。反応物を水（７５mL）と酢酸エチル（１５０mL）との間で分配し、有機相を水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を微黄色／緑色の泡状物として与えた（１．８３ｇ、２．８４mmol、９３％）。

LC/MS ($C_{29}H_{40}N_6O_5SiS_2$) 645 $[M+H]^+$; 保持時間 1.56 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m,

2H), 7.33 (d, J= 1.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.46 (d, J= 1.0 Hz, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.03 - 0.90 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

【０９５８】

工程Ｃ： エチル ５－［３－（２－フルオロ－４－ヨードフェノキシ）－２－メトキシプロピル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

トルエン（１５mL）中の工程Ｂの生成物（７５０mg、１．１６mmol、１当量）の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート（０．５mL、２．３３mmol、２当量）、２－フルオロ－４－ヨードフェノール（５００mg、２．１mmol、１．８１当量）及びトリフェニルホスフィン（６１０mg、２．３３mmol、２当量）を加え、混合物を１００℃で１８時間加熱し、次に周囲温度に放冷し、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～３５％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を橙色のガム状物として与えた（１．２ｇ、１．０４mmol、９０％）。

LC/MS ($C_{35}H_{42}FIN_6O_5SiS_2$) 865 $[M+H]^+$; 保持時間 1.78 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 (d, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.72 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

【０９５９】

工程Ｄ： エチル ５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メトキシプロピル）－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジメチルホルムアミド（１５mL）中の工程Ｃの生成物（１．２ｇ、１．０４mmol、１当量）の溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（１９．８mg、０．１mmol、０．１当量）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（７３mg、０．１mmol、０．１当量）及びジメチル（プロパ－２－イン－１－イル）アミン（０．２５mL、２．３２mmol、２．２３当量）を加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５５mL、３．１２mmol、３当量）を加え、混合物を８０℃で９０分間加熱した。溶液を周囲温度に放冷し、酢酸エチル（１００mL）と水（７５mL）との間で分配し、有機相を水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～１００％酢酸エチルの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカ）による精製が、所望の生成物を褐色のガム状物として与えた（４６０mg、０．５６mmol、５４％）。

LC/MS ($C_{40}H_{50}FN_7O_5SiS_2$) 820 $[M+H]^+$; 保持時間 1.52 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.88 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 4H), 3.49 - 3.37 (m, 3H), 2.47 (t, J = 0.9 Hz, 3H), 2.34 (s, 6H), 1.43 (t, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), -0.07 (d, J = 0.7 Hz, 9H).

【０９６０】

工程Ｅ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチ

ルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジクロロメタン（４mL）中の工程Ｄの生成物（４６０mg、０．５６mmol、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．１mL、１４mmol、２５当量）を加え、混合物を周囲温度で７２時間撹拌した。ジクロロメタン（１５０mL）を加え、混合物を１０％炭酸カリウム水溶液（７５mL）、水（２×７５mL）及びブライン（７５mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。ジエチルエーテル（１０mL）でトリチュレートして固体を与え、それを濾過により収集し、ジエチルエーテル（２×１０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を緑色の粉末として与えた（２５０mg、０．３３mmol、５８％）。

LC/MS ($C_{34}H_{36}FN_7O_4S_2$) 690 $[M+H]^+$; 保持時間 1.23 (LCMS-V-B1)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.94 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 4.28 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０９６１】

工程Ｆ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝－２－メトキシプロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

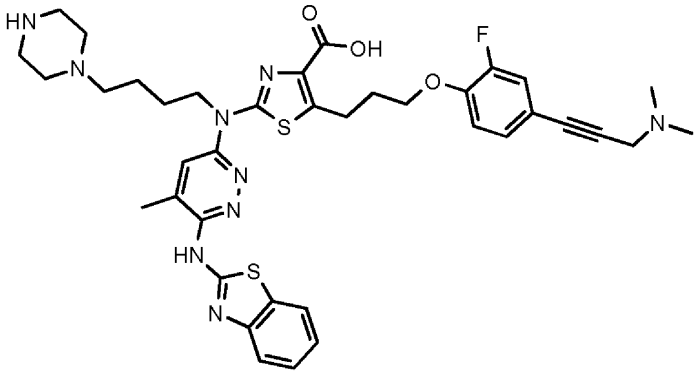
１，４－ジオキサン（６mL）の１：２ 混合物中の工程Ｅの生成物（２４０mg、０．３１mmol、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１３１mg、３．１３mmol、１０当量）を加え、懸濁液を６０℃で１時間加熱した。反応物を放冷し、セライトにより濾過し、そして固体を水（４mL）で洗浄した。濾液を酢酸でｐＨ６に酸性化して懸濁液を与え、固体を濾過により収集し、水（２０mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を緑色の固体として与えた（１１０mg、０．１７mmol、５３％）。

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$の計算値: 662.2014, 実測値 662.2052.

【０９６２】

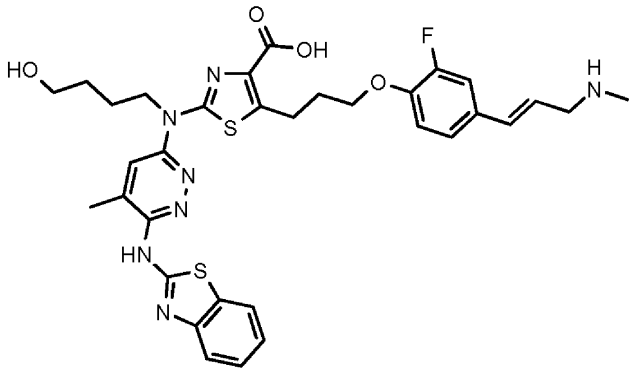
実施例１８４：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ピペラジン－１－イルブチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２３０】



工程Ａ：　メチル ２－［４－（４－tert－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）ブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｄ及びtert－ブチル ピペラジン－１－カルボキシラートから出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{50}H_{69}FN_9O_6S_2Si$の計算値: 1002.4560, 実測値 1002.4544.
【０９６３】
工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ピペラジン－１－イルブチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{38}H_{46}FN_9O_3S_2$の計算値: 379.6569, 実測値 379.6565.
【０９６４】
実施例１８５： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［（Ｅ）－３－（メチルアミノ）プロパ－１－エニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化２３１】



工程Ａ： tert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－［（Ｅ）－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）アリル］カルバマート
１．５０ｇのtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマート（８．８６mmol、１当量）、１．７０ｇの４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１３．３０mmol、１．５当量）、９０mgのＮ，Ｎ－ジエチルエタンアミン（０．８９mmol、０．１当量）及び２２９mgのクロリドビス（η^5－シクロペンタジエニル）ヒドリドジルコニウム（Schwartz試薬）（０．８９mmol、０．１当量）の混合物を、６５℃で一晩撹拌した。反応後、ＥｔＯＡｃ及び濃NH_4Clを加え、有機層を分離し、濃$NaHCO_3$、濃ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次にCeliteに濃縮した。それを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１３４７mg（５１％）の所望の生成物を無色の濃い油状物として与えた。
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.38 (dt, 1H), 5.35 (dt, 1H), 3.84 (dd, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (s, 12H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 155.3, 148.9, 119.1, 83.4, 79.1, 52.2, 34.5, 28.5, 25.1; HRMS-EI (m/z): $[M-{}^tBu+H]^+$ $C_{11}H_{20}BNO_4$の計算値: 241.1480, 実測値 241.1597.
【０９６５】
工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［（Ｅ）－３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－エニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－

［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

１．００ｇの調製３ｃ、工程Ｂ（１．６１mmol、１当量）、７１６mgの工程Ａの生成物（２．４１mmol、１．５当量）、９３mgのＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．０８mmol、０．０５当量）及び６６６mgのK_2CO_3（４．８２mmol、３当量）を、ＭＷ容器中で１，２－ジメトキシエタン（１５mL）及び水（１．９mL）に混合し、１１０℃で１時間照射した。完全な変換を観察した。ＥｔＯＡｃ及び水を加え、有機層を分離し、濃ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次にCeliteに濃縮した。それをヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、７０８mg（６６％）の所望の生成物を無色の濃い油状物として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.39 (brd, 1H), 6.13 (dt, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.90 (brd, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.8, 163.0, 155.3, 152.5, 146.3, 137.0, 136.1, 130.7, 130.5, 125.3, 123.4, 115.7, 113.8, 79.1, 68.4, 62.7, 51.6, 50.5, 44.5, 34.1, 30.9, 30.2, 28.6, 26.3, 25.7, 23.4, 18.4, -4.8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{33}H_{53}FN_3O_6SSi$の計算値: 666.3403, 実測値 666.3409.

【０９６６】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［（Ｅ）－３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－エニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として１３８mgの工程Ｂの生成物（０．２１mmol、１当量）及び１０１mgの調製４ａ（０．２５mmol、１．２当量）から出発して、１０２mg（４８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (dm, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (dm, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.10 (dt, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.45 (d, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 0.81 (s, 3H), -0.01 (s, 6H), -0.09 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{51}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$の計算値: 1036.4686, 実測値 1036.4706.

【０９６７】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［（Ｅ）－３－（メチルアミノ）プロパ－１－エニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

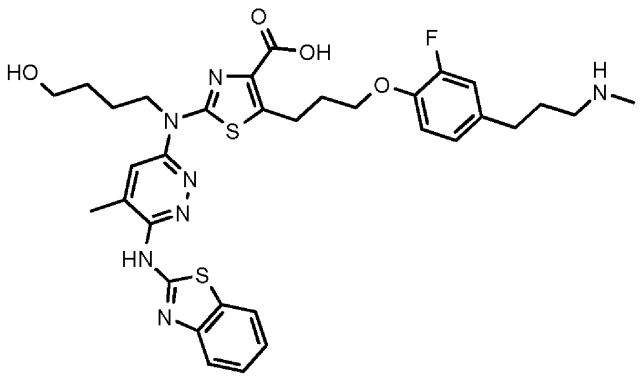
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を約８２％Ｅと１８％Ｚとの異性体比率で得た（ＮＭＲに基づいて）。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{37}FN_7O_4S_2$の計算値: 678.2327, 実測値 678.2326.

【０９６８】

実施例１８６： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロピル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２３２】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロピル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた２０mLのオーブン乾燥した耐圧瓶に、メタノール（６mL）中の４００mgの実施例１８５、工程Ｂ（０．６０mmol、１当量）、６４mgの１０w% Ｐｄ／Ｃ（０．０６mmol、０．１当量）を入れ、次に水素化システムを用いて窒素雰囲気下に置いた。その後、それを４barのH_2ガスで充填し、室温で３時間撹拌した。完全な変換を観察し、Celiteを反応混合物に加え、そして揮発物を減圧下で除去した。次にそれを溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、３８１mg（９５%）の所望の生成物を無色の油状物として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.17 (q, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.75 (brs, 3H), 2.47 (t, 2H), 1.98 (quin, 2H), 1.72 (br, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.38/1.33 (brs+brs, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.6, 163.1, 155.2, 152.0, 144.7, 136.5, 135.3, 124.6, 116.2, 115.3, 79.0, 68.1, 62.7, 51.7, 47.9, 44.4, 34.1, 31.7, 30.9, 30.1, 29.3, 28.6, 26.3, 25.7, 23.4, 18.5, -4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{55}FN_3O_6SSi$の計算値: 668.3559, 実測値 668.3544.

【０９６９】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロピル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として３７５mgの工程Ａの生成物（０．５６mmol、１当量）及び２７４mgの調製４ａ（０．６７mmol、１．２当量）から出発して、４７９mg（８２%）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (dm, 1H), 7.65/7.61 (s/s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.24 (td, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (dm, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.80/3.79 (s/s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.63/3.47 (t, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.46/2.45 (s/s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.35 (br., 9H), 0.92 (m, 2H), 0.85/0.81 (s/s, 9H), -0.01/-0.03 (s, 6H), -0.09/-0.1 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 155.4/155.3, 127.1, 124.6, 123.4, 123.1, 117.8, 116.2, 116.1, 111.9, 78.7, 73.1, 68.9, 66.8, 62.6/61, 51.8, 48.0, 46.9, 34.2, 31.8, 31.2, 29.8, 29.2, 28.5, 26.3/26.2, 23.9, 23.2, 17.9, 17.7, -1.0, -2.7/-4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{51}H_{77}FN_7O_7S_2Si_2$の計算値: 103

8.4843, 実測値 1038.4837.

【０９７０】

工程Ｃ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシブチル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロピル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

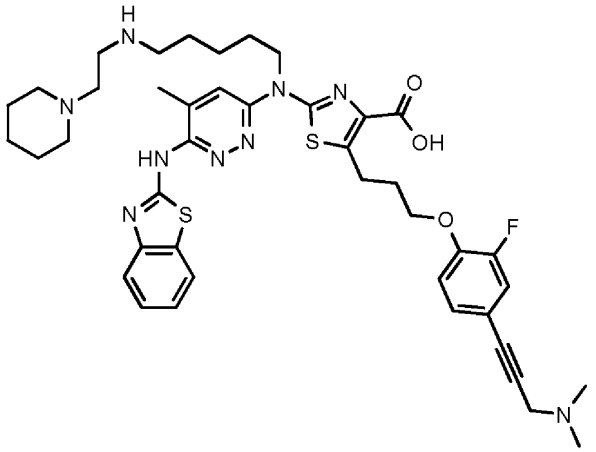
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｂの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{39}FN_7O_4S_2$の計算値: 680.2483, 実測値 680.2469.

【０９７１】

実施例１８７： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２３３】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及び２－（１－ピペリジル）エタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{49}H_{70}FN_9O_4S_2Si$の計算値: 479.7367, 実測値 479.7353.

【０９７２】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－（１－ピペリジル）エチルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

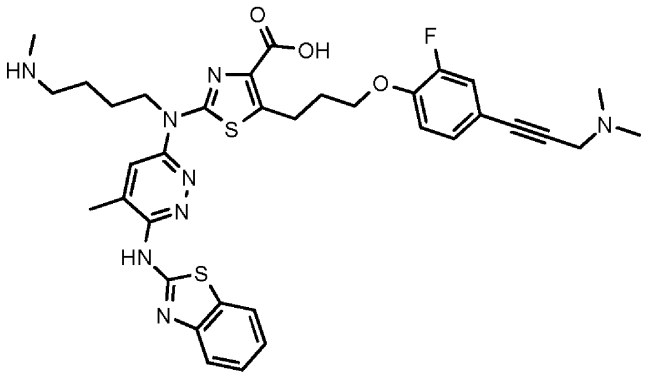
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{42}H_{53}FN_9O_3S_2$の計算値: 814.3691, 実測値 814.3670.

【０９７３】

実施例１８８： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－（メチルアミノ）ブチル］アミノ］－５－［３－

［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２３４】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－（メチルアミノ）ブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｄ及びメタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (dd, 1 H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{42}H_{56}FN_8O_4S_2Si$の計算値: 847.3614, 実測値 847.3594.

【０９７４】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－（メチルアミノ）ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

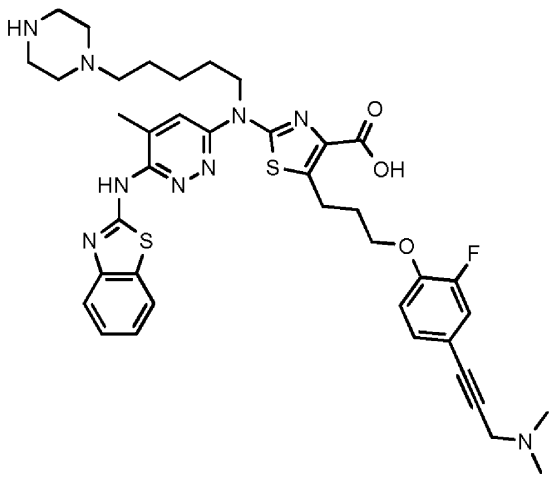
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$$C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$の計算値: 352.1358, 実測値 352.1361.

【０９７５】

実施例１８９： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ピペラジン－１－イルペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２３５】



工程Ａ： メチル ２－［５－（４－tert－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及びtert－ブチル ピペラジン－１－カルボキシラートから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{51}H_{71}FN_9O_6S_2Si$の計算値: 1016.4716, 実測値 1016.4710.

【０９７６】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（５－ピペラジン－１－イルペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

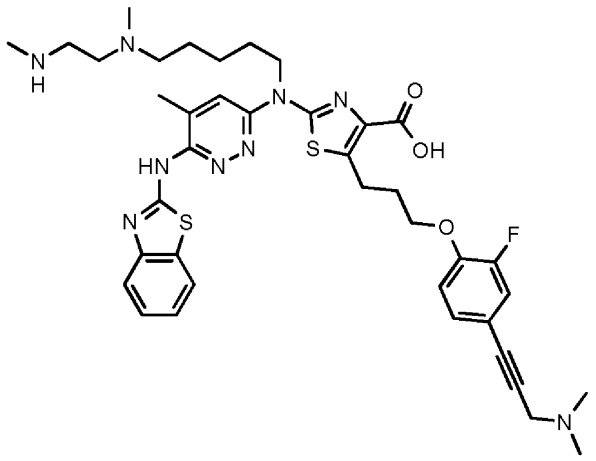
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{39}H_{48}FN_9O_3S_2$の計算値: 386.6647, 実測値 386.6642.

【０９７７】

実施例１９０： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２３６】



工程Ａ：　メチル　２－［５－［２－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］エチル－メチル－アミノ］ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及びtert－ブチル　Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（メチルアミノ）エチル］カルバマートから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.16 (br., 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (br., 2H), 2.28 (brt., 2H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.0, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 57.4, 55.2, 51.9, 48.1, 46.8, 46.4, 44.2, 42.6, 34.5, 31.0, 28.5, 27.0, 26.8, 24.1, 23.1, 17.8, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{51}H_{73}FN_9O_6S_2Si$ の計算値: 1018.4873, 実測値 1018.4869.

【０９７８】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［メチル－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

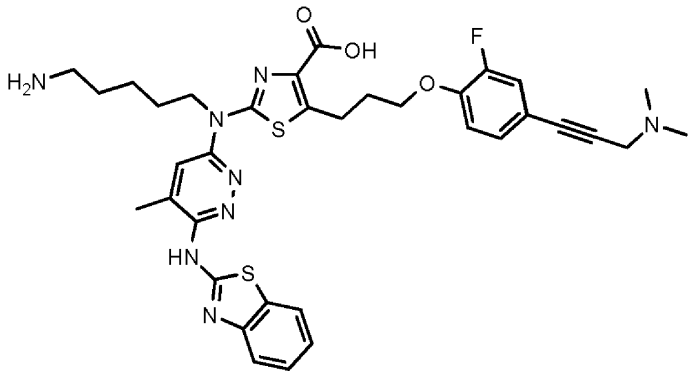
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$$C_{39}H_{50}FN_9O_3S_2$の計算値: 387.6726, 実測値 387.6731.

【０９７９】

実施例１９１：　２－［５－アミノペンチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２３７】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［５－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なアルコールとして２５０mgの調製１ｃ（０．５１mmol、１当量）及び２０７mgのtert－ブチル Ｎ－（５－ヒドロキシペンチル）カルバマート（１．０２mmol、２当量）から出発して、１８９mg（５５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.29 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (br.s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 2.08 (qv, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.28-1.20 (m, 2H); LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$
$C_{34}H_{50}FN_4O_7S$の計算値: 677.3, 実測値 677.4.

【０９８０】

工程Ｂ： メチル ２－［５－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）ペンチルアミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なBoc保護アミンとして１８２mgの工程Ａの生成物（０．２７mmol、１当量）から出発して、１０６mg（６８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.16-3.09 (m, 4H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 2H); LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$
$C_{29}H_{42}FN_4O_5S$の計算値: 577.3, 実測値 577.4.

【０９８１】

工程Ｃ： メチル ２－［５－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として１０２mgの工程Ｂの生成物（０．１８mmol、１当量）及び９０mgの調製４ａ（０．２２mmol、１．２５当量）から出発して、１０２mg（６１％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.34 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.92 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.35 (s, 18H), 1.34 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s,

9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 947.4138, 実測値 947.4133.

【０９８２】

工程Ｄ： ２－［５－アミノペンチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

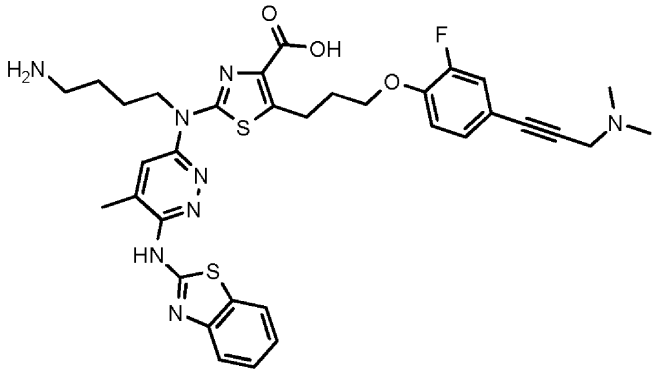
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$$C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$の計算値: 352.1364, 実測値 352.1370.

【０９８３】

実施例１９２： ２－［４－アミノブチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２３８】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）ブチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なアルコールとして２５０mgの調製１ｃ（０．５１mmol、１当量）及び１９３mgのtert－ブチル Ｎ－（４－ヒドロキシブチル）カルバマート（１．０２mmol、２当量）から出発して、２２０mg（６５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.30 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.80 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.91 (q, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.08 (qv, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{33}H_{48}FN_4O_7S$の計算値: 663.3, 実測値 663.4.

【０９８４】

工程Ｂ： メチル ２－［４－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）ブチルアミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なBoc保護アミンとして２１５mgの工程Ａの生成物（０．３３mmol、１当量）から出発して、１３７mg（７５％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.81 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 4H), 1.36 (s, 9H); LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{28}H_{40}FN_4O_5S$の計算値: 563.3, 実測値 5

63.2.

【０９８５】

工程Ｃ：　メチル　２－［４－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）ブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として１３３mgの工程Ｂの生成物（０．２４mmol、１当量）及び１２０mgの調製４ａ（０．２９mmol、１．２５当量）から出発して、２２０mg（９８％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.98 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 156.1, 128.9, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 52.0, 48.1, 46.7, 44.2, 39.8, 31.0, 28.7, 27.2, 24.7, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{46}H_{62}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 933.3982, 実測値 933.3995.

【０９８６】

工程Ｄ：　２－［４－アミノブチル－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

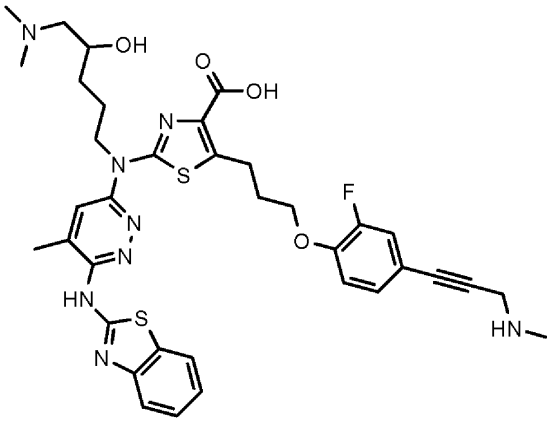
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$$C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$の計算値: 345.1280, 実測値 345.1281.

【０９８７】

実施例１９３：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（ジメチルアミノ）－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２３９】



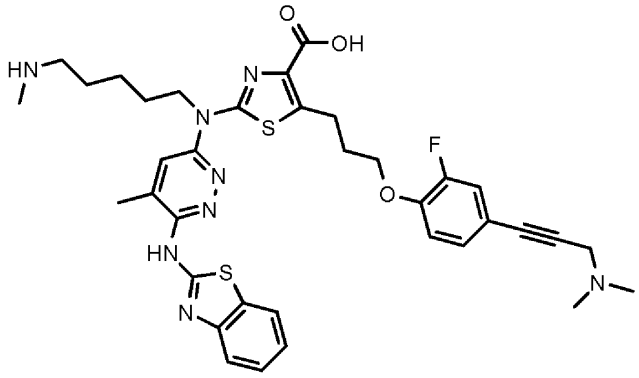
四級塩脱保護の一般手順を用い、実施例１４４、工程Ａから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{36}H_{42}FN_8O_4S_2$の計算値: 733.2749, 実測値 733.2745.

【０９８８】

実施例１９４： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（メチルアミノ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２４０】



工程Ａ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－（メチルアミノ）ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及びメタンアミンから出発して、所望の生成物を濃縮後に得て、更にいかなる精製もすることなく次の工程にそのまま移した。

【０９８９】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（メチルアミノ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

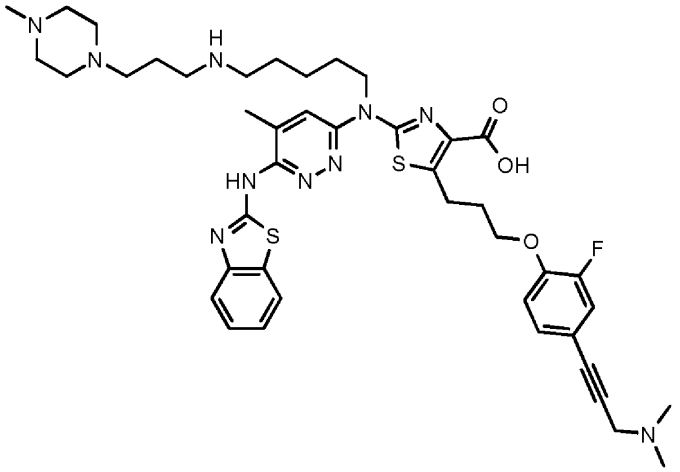
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの粗生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$の計算値: 717.2800, 実測値 717.2785.

【０９９０】

実施例１９５： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２４１】



工程Ａ：　メチル　５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピルアミノ］ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及び３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－アミンから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (dm, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 4H), 5.85 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.70-2.00 (m, 26H), 2.45 (s, 3H), 1.80-1.30 (m, 8H), 0.91 (t, 2H), -0.12 (s, 9H); LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{50}H_{72}FN_{10}O_4S_2Si$ の計算値: 987.5, 実測値 987.4.

【０９９１】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピルアミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

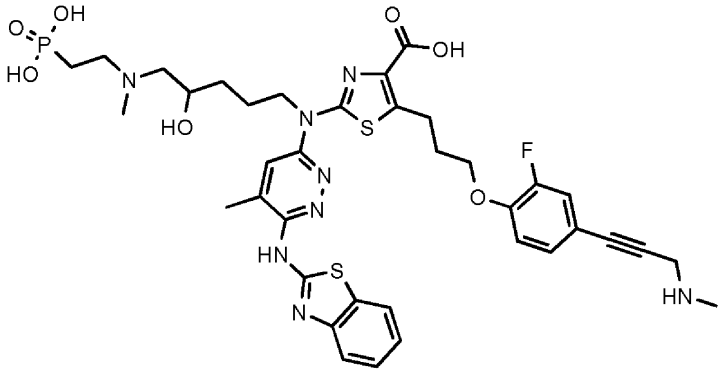
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{43}H_{56}FN_{10}O_3S_2$の計算値: 843.3962 実測値: 843.3943.

【０９９２】

実施例１９６：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－［メチル（２－ホスホノエチル）アミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２４２】



工程Ａ：　２－ジエトキシホスホリル－Ｎ－メチル－エタンアミン

　３．２８ｇの１－［エトキシ（ビニル）ホスホリル］オキシエタン（２０mmol、１．０当量）及び２５mLのメタンアミン（ＥｔＯＨ中３３ｗ％、２００mmol、１００当量）を、密閉管中で混合し、室温で２０時間撹拌した。完全な変換を観察した。反応混合物を濃縮し、３．８７ｇ（９９％）の所望の粗生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.04-3.90 (m, 4H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18-1.95 (brs, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.22 (t, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 60.9, 60.8, 45.03, 45.01, 35.6, 26.1, 24.7, 16.32, 16.26; GC-TOF (EI) (m/z): $[M]^+$ $C_7H_{18}NO_3P$の計算値: 195.1024, 実測値 195.1009.

【０９９３】

工程Ｂ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－［２－ジエトキシホスホリルエチル（メチル）アミノ］ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

　トシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ａ及び工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{69}H_{95}FN_8O_{10}PS_2Si_2$の計算値: 1365.5867, 実測値 1365.5916.

【０９９４】

工程Ｃ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－［メチル（２－ホスホノエチル）アミノ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

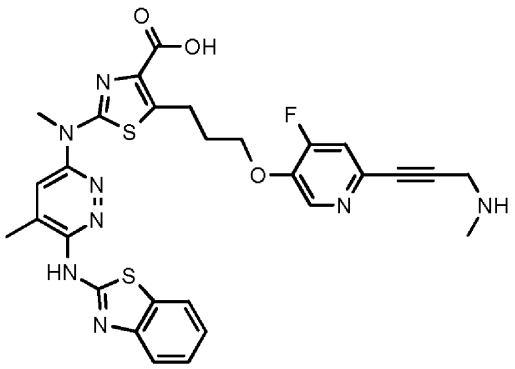
　ホスホン酸誘導体の脱保護及び加水分解の一般手順を用い、工程Ｂの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{37}H_{45}FN_8O_7PS_2$の計算値: 827.2569, 実測値 827.2561.

【０９９５】

実施例１９７：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（｛４－フルオロ－６－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］ピリジン－３－イル｝オキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２４３】



工程Ａ：　２－クロロ－４－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン

テトラヒドロフラン（３０mL）中の２－クロロ－４－フルオロピリジン（２．５ｇ；１９．０１mmol）の溶液に、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．４１ｇ；９．５０mmol；０．５当量）、４，４’－ジ－tert－ブチル－２，２’－ジピリジル（５１．０mg；０．１９０mmol；０．０１当量）、及び（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）二量体（６３．０mg；０．０９５mmol；０．００５当量）を連続して加えた。反応混合物をアルゴンでフラッシュし、８０℃で１６時間撹拌し、次に濃縮乾固した。得られた残留物を、溶離液としてシクロヘキサン／酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を与えた（３．６４ｇ；７４％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (s, 12H), 7.58 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 9.2 Hz).

【０９９６】

工程Ｂ：　６－クロロ－４－フルオロ－ピリジン－３－オール

テトラヒドロフラン（１６mL）中の工程Ａの生成物（２．００ｇ；７．７７mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム（３１１mg；７．７７mmol；１．０当量）及び３３％過酸化水素水溶液（２．３８mL；２３．３mmol；３．０当量）を連続して０℃で加えた。反応混合物を０℃で３時間、そして室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５０mL）で希釈し、１Ｎ塩化水素水溶液でｐＨ＝１になるまで酸性化した。水層をジクロロメタン（３×１００mL）で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮乾固した。得られた残留物を、溶離液としてシクロヘキサン／酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を与えた（６４０mg；５６％）。

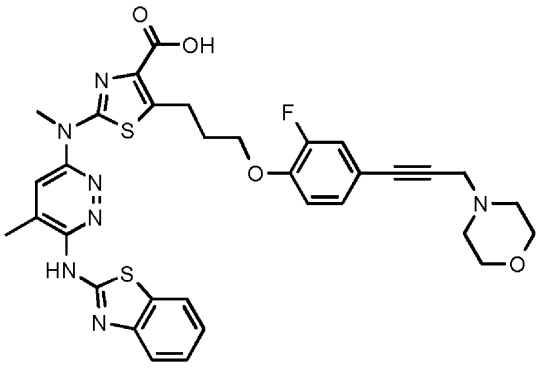
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 10.76 (s, 1H).

【０９９７】

工程Ｃ：　tert－ブチル Ｎ－［３－（４－フルオロ－５－ヒドロキシ－２－ピリジル）プロパ－２－イニル］－Ｎ－メチル－カルバマート

アセトニトリル（１２mL）中の工程Ｂの生成物（３００mg；２．０３mmol）の溶液に、tert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマート（６８８mg；４．０７mmol；２．０当量）、炭酸セシウム（１．６６ｇ；５．０８mmol；２．５当量）、Ｘｐｈｏｓ（１４５．４mg；０．３０５mmol；０．１５当量）、及びビス（アセトニトリル）パラジウム（II）クロリド（２９．４３mg；０．１０２mmol；０．０５当量）を連続して加えた。反応混合物をアルゴンでフラッシュし、７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５０mL）で希釈し、１Ｎ塩化水素水溶液でｐＨ＝１になるまで酸性化した。水層をジクロロメタン（３×１００mL）で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮乾固した。得られた残留物を、溶離液としてシクロヘキサン／酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望

の化合物を与えた（２５７ｍｇ；４５％）。
^{1}H NMR (DMSO): 1.41 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.45 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 10.87 (s, 1H); 13C NMR (DMSO): 28.01, 33.45, 37.80, 79.41, 82.10, 82.13, 83.56, 115.42, 115.53, 115.58, 133.79, 133.87, 140.96, 141.00, 142.56, 142.65, 154.13, 154.47, 156.69; LC/MS [M-tBu]+: 225.02.
【０９９８】
工程Ｄ：　エチル　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［［６－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－４－フルオロ－３－ピリジル］オキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
　アルキル化の一般手順を用い、適切なフェノールとして調製５ｇ及び工程Ｃの生成物から出発して、所望の化合物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (d, 1H), 7.91 (br., 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.53 (br., 1H), 7.38 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.24 (br., 2H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.85 (br., 3H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 138.8, 126.6, 122.6, 122.3, 118.4, 115.7, 69.3, 60.7, 38.4, 35.3, 33.9, 31.0, 28.4, 23.1, 17.8, 14.6; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{36}H_{40}FN_8O_5S_2$の計算値: 747.2541, 実測値 747.2526.
【０９９９】
工程Ｅ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（｛４－フルオロ－６－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］ピリジン－３－イル｝オキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
　脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なエチルエステルとして工程Ｄから出発して、所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (tm, 1H), 7.21 (tm, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (quin, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.1, 156.8, 156.7, 151.9, 151.9, 145.5, 143.8, 140.2, 138.8, 137.0, 136.0, 133.1, 130.3, 126.6, 122.6, 122.4, 118.4, 116.8, 115.4, 88.2, 82.4, 69.4, 40.0, 35.3, 35.3, 30.9, 23.1, 17.7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{29}H_{28}FN_8O_3S_2$の計算値: 619.1704, 実測値 619.1698.
【１０００】
実施例１９８：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（３－モルホリノプロパ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化２４４】



工程Ａ： エチル ５－［３－［２－フルオロ－４－（３－モルホリノプロパ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

アルキル化の一般手順を用い、適切なフェノールとして調製５ｇ及び調製６ｅから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (brd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (dm, 1H), 7.42 (tm, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.25 (tm, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.58 (t, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.48 (br, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (quin, 2H), 1.29 (t, 3H), 0.82 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.6, 157.4, 156.7, 155.1, 151.7, 151.6, 147.3, 141.0, 137.6, 137.0, 135.2, 129.0, 127.2, 125.6, 123.5, 123.2, 119.2, 117.6, 115.4, 115.2, 111.9, 85.0, 84.3, 72.8, 68.4, 66.7, 66.5, 60.6, 52.2, 47.4, 35.3, 31.1, 23.3, 17.8, 17.8, 14.6, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}FN_7O_5S_2Si$の計算値: 832.3141, 実測値 832.3146.

【１００１】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（３－モルホリノプロパ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

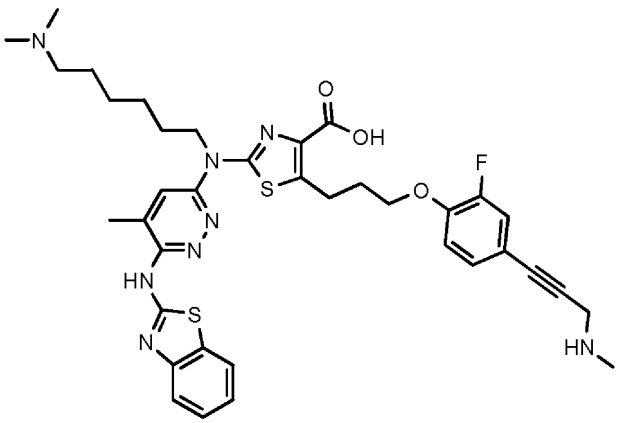
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なエチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{33}H_{33}FN_7O_4S_2$の計算値: 674.2014, 実測値 674.2006.

【１００２】

実施例１９９： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［６－（ジメチルアミノ）ヘキシル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２４５】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［６－（ジメチルアミノ）ヘキシル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、調製１ｂ及び６－（ジメチルアミノ）ヘキサン－１－オールから出発して、１．５１ｇ（定量、約４０n/n% ＤＩＡＤ－２Ｈを含有）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (s,

3H), 2.13 (t, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.70-1.20 (m, 8H), 1.61 (m, 2H), 1.50/1.41 (s, 18H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{36}H_{54}FN_4O_7S$の計算値: 705.3697, 実測値 705.3699.

【１００３】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［６－（ジメチルアミノ）ヘキシルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、６５０mg（５０％）の所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.50 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 60.6, 51.7, 45.6, 44.5, 38.6, 33.9, 30.6, 29.1, 28.5, 27.4, 27.0, 26.8, 23.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{31}H_{46}FN_4O_5S$の計算値: 605.3173, 実測値 605.3160.

【１００４】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［６－（ジメチルアミノ）ヘキシル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、１．０６ｇ（９８％）の所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.62-1.32 (m, 8H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.2, 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 112.0, 79.5, 72.8, 68.4, 66.7, 59.5, 51.9, 46.8, 45.6, 38.6, 33.8, 31.0, 28.5, 23.1, 17.8, 17.7, -0.96; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{49}H_{68}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 975.4457, 実測値 975.4437.

【１００５】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［６－（ジメチルアミノ）ヘキシル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

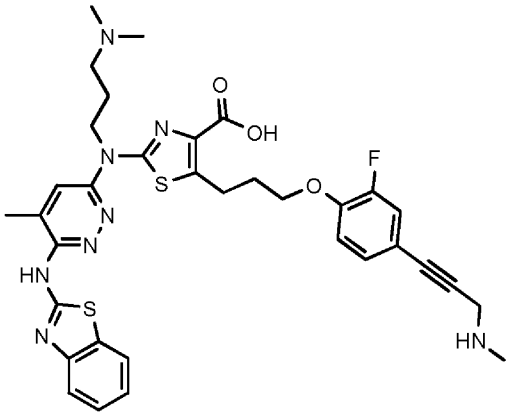
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{37}H_{44}FN_8O_3S_2$の計算値: 731.2962, 実測値 731.2968.

【１００６】

実施例２００： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２４６】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、調製１ｂ及び３－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オールから出発して、１．４０ｇ（定量、試料は約３５ｎ/ｎ％ ＤＩＡＤ－２Ｈを含有した）の所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.51/1.41 (s, 18H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{33}H_{48}FN_4O_7S$の計算値: 663.3228, 実測値 663.3218.

【１００７】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［３－（ジメチルアミノ）プロピルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、０．９５ｇ（８０％）の所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.24 (t, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.63 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 68, 57.0, 51.7, 45.6, 42.8, 38.6, 33.8, 30.6, 28.5, 27.0, 23.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{28}H_{40}FN_4O_5S$の計算値: 563.2703, 実測値 563.2694.

【１００８】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［３－（ジメチルアミノ）プロピル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、０．７９ｇ（５１％）の所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.31 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.4, 111.9, 72

.8, 68.4, 66.7, 56.4, 51.9, 45.7, 45.5, 38.5, 33.8, 31.0, 28.5, 25.0, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{46}H_{62}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 933.3987, 実測値 933.3990.

【１００９】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

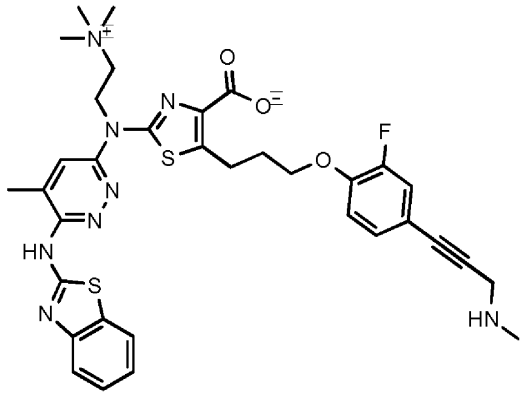
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$$C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$の計算値: 345.1280, 実測値 345.1265.

【１０１０】

実施例２０１： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［２－（トリメチルアンモニオ）エチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２４７】



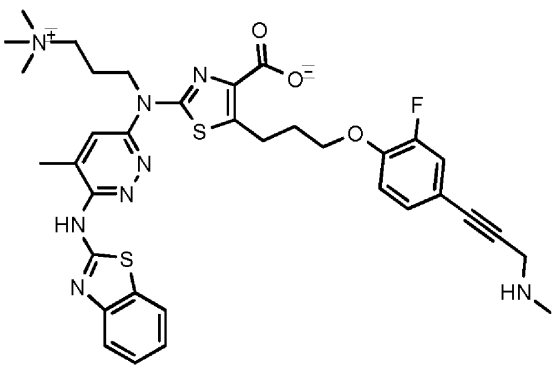
アルキル化、脱保護及び加水分解の一般手順を用い、実施例２０７、工程Ｃ及びヨードメタンから出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$$C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$の計算値: 345.1280, 実測値 345.1279.

【１０１１】

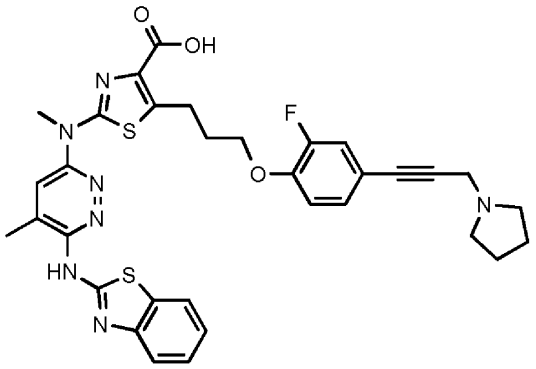
実施例２０２： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［３－（トリメチルアンモニオ）プロピル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２４８】



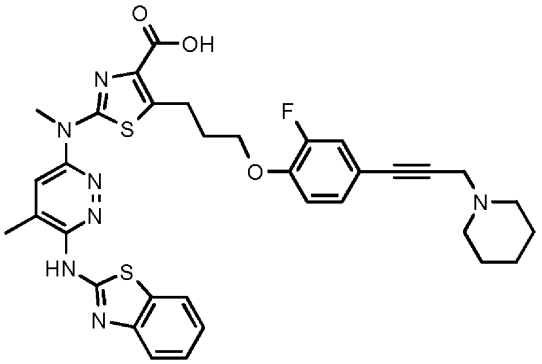
アルキル化、脱保護及び加水分解の一般手順を用い、実施例２００、工程Ｃ及びヨード

メタンから出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$の計算値: 352.1358, 実測値 352.1365.
【１０１２】
実施例２０３： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（３－ピロリジン－１－イルプロパ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化２４９】



工程Ａ： エチル ５－［３－［２－フルオロ－４－（３－ピロリジン－１－イルプロパ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
アルキル化の一般手順を用い、適切なフェノールとして調製５ｇ及び調製６ｃから出発して、所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (dm, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.64 (brm, 4H), 2.45 (d, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}FN_7O_4S_2Si$ の計算値: 816.3192, 実測値 816.3189.
【１０１３】
工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（３－ピロリジン－１－イルプロパ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なエチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$の計算値: 658.2065, 実測値 658.2060.
【１０１４】
実施例２０４： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（１－ピペリジル）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２５０】



工程Ａ： エチル ５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（１－ピペリジル）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

アルキル化の一般手順を用い、適切なフェノールとして調製５ｇ及び調製６ｄから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (dm, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.45 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (dm, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.44 (d, 3H), 2.42 (brm, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.12 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}FN_7O_4S_2Si$の計算値: 830.3348, 実測値 830.3347.

【１０１５】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（１－ピペリジル）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

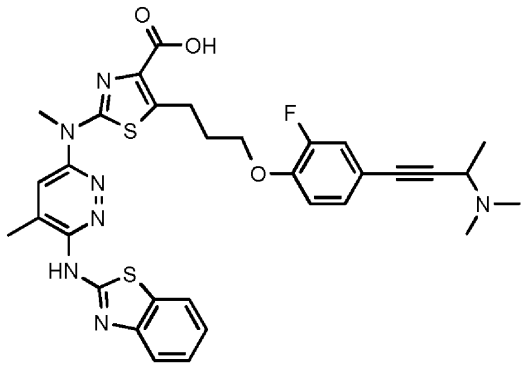
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なエチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$の計算値: 672.2221, 実測値 672.2217.

【１０１６】

実施例２０５： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）ブタ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２５１】



工程Ａ： エチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）ブタ－１－イニル］－２－

フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

アルキル化の一般手順を用い、適切なフェノールとして調製５ｇ及び調製６ｆから出発して、所望の生成物を得た。

【１０１７】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）ブタ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

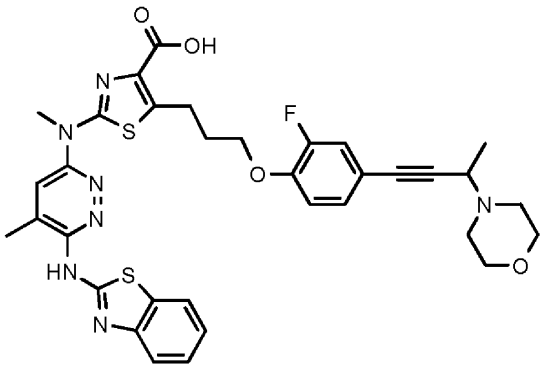
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なエチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$の計算値: 646.2065, 実測値 646.2057.

【１０１８】

実施例２０６：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（（３Ｒ又は３Ｓ）－モルホリノブタ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸（エナンチオマー２）

【化２５２】



工程Ａ：　エチル ５－［３－［２－フルオロ－４－（（３Ｒ又は３Ｓ）－モルホリノブタ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート（エナンチオマー２）

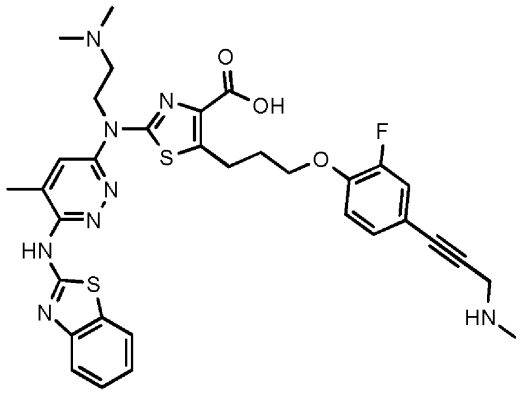
アルキル化の一般手順を用い、適切なフェノールとして調製５ｇ及び調製６ｈから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.66 (q, 1H), 3.59 (br., 4H), 3.27 (t, 2H), 2.57/2.43 (m+m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (quint., 2H), 1.30 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.0, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 111.9, 88.1, 84.2, 72.8, 68.4, 66.7, 66.7, 60.7, 52.1, 49.5, 35.3, 31.1, 23.2, 19.3, 17.8, 17.8, 14.6, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}FN_7O_5S_2Si$の計算値: 846.3297, 実測値 846.3283.

【１０１９】

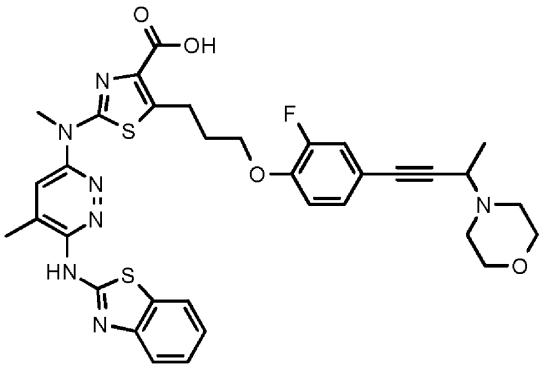
工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（（３Ｒ又は３Ｓ）－モルホリノブタ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カ

ルボン酸（エナンチオマー２）
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なエチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{35}FN_7O_4S_2$の計算値: 688.2176, 実測値 688.2171.
【１０２０】
実施例２０７： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化２５３】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
Mitsunobuの一般手順を用い、調製１ｂ及び２－（ジメチルアミノ）エタノールから出発して、０．９０ｇ（７０％）の所望の生成物を生成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.30 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.22 (brs, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.50/1.41 (s, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 85.2, 82.4, 68.1, 57, 52.0, 46.0, 44.3, 38.6, 33.8, 30.5, 23.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{32}H_{46}FN_4O_7S$の計算値: 649.3071, 実測値 649.3059.
【１０２１】
工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、０．６８ｇ（８９％）の所望の生成物を生成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.26 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.37 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 58.2, 51.7, 45.7, 42.4, 38.6, 33.8, 30.6, 28.5, 23.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{38}FN_4O_5S$の計算値: 549.2547, 実測値 549.2543.
【１０２２】
工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［２－（ジメチルアミノ）エチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル

］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート
Buchwaldの一般手順IIを用い、工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、０．５７ｇ（５０％）の所望の生成物を生成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.31 (brd., 1H), 7.25 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.56 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.1, 129.1, 127.2, 123.5, 123.2, 119.3, 117.8, 115.4, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 56.6, 51.9, 46.1, 45.3, 38.6, 33.8, 31.0, 28.5, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{45}H_{60}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 919.3831, 実測値 919.3829.
【１０２３】
工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$の計算値: 675.2336, 実測値 675.2323.
【１０２４】
実施例２０８： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（（３Ｓ又は３Ｒ）－モルホリノブタ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸（エナンチオマー１）
【化２５４】



工程Ａ： エチル ５－［３－［２－フルオロ－４－（（３Ｓ又は３Ｒ）－モルホリノブタ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート（エナンチオマー１）
アルキル化の一般手順を用い、適切なフェノールとして調製５ｇ及び調製６ｇから出発して、所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.66 (q, 1H), 3.59 (br., 4H), 3.27 (t, 2H), 2.57/2.43 (m+m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (quint., 2H), 1.30 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.0, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 111.9, 88.1,

84.2, 72.8, 68.4, 66.7, 66.7, 60.7, 52.1, 49.5, 35.3, 31.1, 23.2, 19.3, 17.8, 17.8, 14.6, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}FN_7O_5S_2Si$の計算値: 846.3297, 実測値 846.3288.

【１０２５】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（（３Ｓ又は３Ｒ）－モルホリノブタ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸（エナンチオマー１）

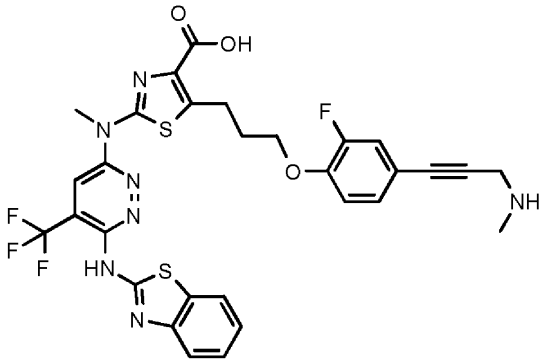
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なエチルエステルとして工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{35}FN_7O_4S_2$の計算値: 688.2170, 実測値 688.2166.

【１０２６】

実施例２０９： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２５５】



工程Ａ： メチル ２－［［６－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

５０mLのオーブン乾燥した一口丸底フラスコには、ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備え、還流冷却器を取り付けた。それに、乾燥ＴＨＦ（１０mL）に溶解した９９１mgの調製３ｓ（２．２０mmol、１．１当量）を入れ、次にそれを０℃に冷却し、そして９６mgのＮａＨ（２．４０mmol、１．２当量、鉱油中６０％）を５分間かけて少量ずつ加えた。０℃で１５分間撹拌した後、４３４mgの３，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリダジン（２mmol、１当量）を一度に加え、反応が完全な変換に達したときに、その温度で１時間撹拌した。反応混合物を濃NH_4Cl溶液の添加でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をＤＣＭに溶解し、次にCeliteを加え、揮発物を減圧下で除去した。それを、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、５００mg（３９％）の所望の生成物を黄色の固体として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.11 (quin, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.7, 156.2, 155.3, 152.2, 147.0, 144.2, 143.2, 135.1, 134, 128.5, 124.9, 121.4, 117.9, 117.6, 82.4, 68.2, 52.1, 35.9, 30.6, 23.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{20}H_{17}ClF_4IN_4O_3S$の計算値: 630.9685, 実測値 630.9679.

【１０２７】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ

]プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［６－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた１２mLのオーブン乾燥したバイアルに、３３０mgの工程Ａの生成物（０．５２mmol、１当量）、１７７mgのtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマート（１．０４mmol、２当量）、乾燥ＴＨＦ（２．５mL）及びＤＩＰＡ（０．５mL）を入れ、次にガス注入口に通して不活性雰囲気下に置いた。１１．５mgの$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．０２６mmol、０．０５当量）及び４．９８mgのＣｕＩ（０．０２６mmol、０．０５当量）の添加後、反応混合物を６０℃まで温め、反応が完全な変換に達したときに、その温度で１時間撹拌した。Celiteを反応混合物に加え、揮発物を減圧下で除去した。次に、それをヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、２７１mg（６９％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 144.2, 129.1, 121.6, 119.3, 117.8, 115.4, 85.2, 82.3, 68.2, 52.1, 38.6, 38.6, 35.8, 30.6, 28.5, 23.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{29}H_{31}ClF_4N_5O_5S$の計算値: 672.1665, 実測値 672.1651.

【１０２８】

工程Ｃ： メチル ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

ＰＴＦＥコーティングした磁気撹拌子を備えた４mLのオーブン乾燥したバイアルに、１３０mgの工程Ｂの生成物（０．１９mmol、１当量）、８７mgの１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン（０．５８mmol、３当量）及び１６８uLのＤＩＰＥＡ（１２５mg、０．９６mmol、５当量）を入れ、ＣｙＯＨ（１mL）に懸濁し、次に不活性雰囲気下に置き、アルゴンでフラッシュした。不活性雰囲気下で２分間撹拌した後、１８mgの$Pd_2(dba)_3$（０．０１９mmol、０．１当量）及び２３mgのＸａｎｔＰｈｏｓ（０．０３８mmol、０．２当量）を加えた。次に、得られた混合物を１４０℃まで温め、反応が完全な変換に達したときに、その温度で４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１mL）で希釈し、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、８５mg（５６％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (br., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.20 (br., 3H), 4.14 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.84 (br., 2H), 2.13 (quint., 2H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δppm 163.0, 160.0, 156.8, 151.7, 151.1, 141.7, 137.0, 135.1, 129.1, 127.3, 126.6, 123.2, 122.9, 122.7, 119.1, 116.4, 115.5, 112.1, 68.3, 38.5, 35.6, 33.8, 30.9, 28.5, 23.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{36}H_{36}F_4N_7O_5S_2$の計算値: 786.2150, 実測値 786.2148.

【１０２９】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

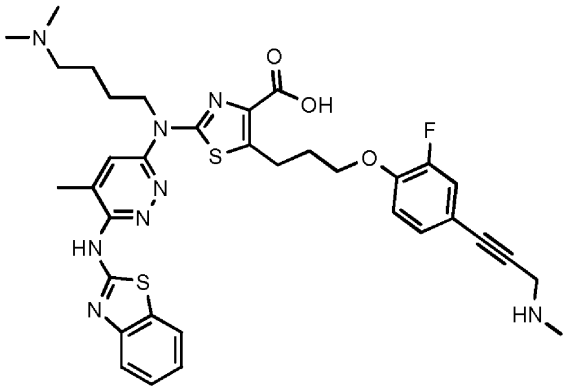
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、適切なメチルエステルとして工程Ｃの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{30}H_{26}F_4N_7O_3S_2$の計算値: 672.1469, 実測値 672.1458.

【１０３０】

実施例２１０：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－（ジメチルアミノ）ブチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２５６】



工程Ａ：　メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［４－（ジメチルアミノ）ブチル］アミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、調製１ａ及び４－（ジメチルアミノ）ブタン－１－オールから出発して、４０１mg（定量）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (dd, 1H), 7.47 (dm, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.53 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.8, 152.7, 147.0, 143.6, 135.5, 134.1, 125.0, 117.7, 84.0, 82.4, 68.2, 56.8, 52.1, 46.0, 42.6, 30.5, 28.2, 25.2, 23.2, 21.7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{36}FIN_3O_5S$の計算値: 636.1399, 実測値 636.1400.

【１０３１】

工程Ｂ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－（ジメチルアミノ）ブチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

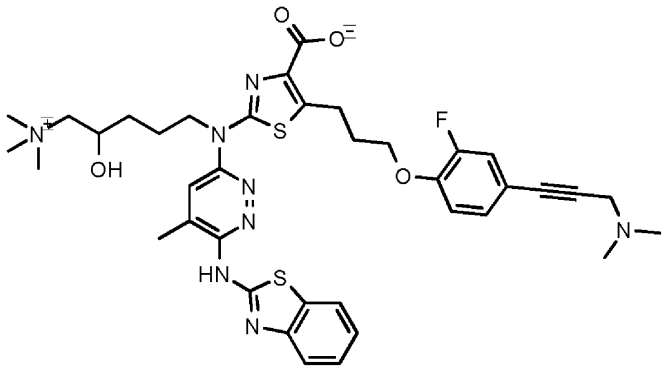
ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、粗メチル ２－［４－（ジメチルアミノ）ブチルアミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート（ＬＣ－ＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{２０}Ｈ_{２８}ＦＩＮ_{３}Ｏ_{３}Ｓ$の計算値：５３６．１、実測値 ５３６．２）を濃縮後に得て、次にSonogashiraの一般手順をアルキン反応体としてtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマートにより適用し、これが２４０mg（６７％）の所望の生成物をもたらした。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.18 (t, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.50 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 59.2, 51.7, 45.6, 44.5, 38.6, 33.9, 30.6, 28.5, 27.0, 24.9, 23.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{29}H_{42}FN_4O_5S$の計算値: 577.2854, 実測値 577.2854.

【１０３２】

工程Ｃ：　メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［４－（ジメチルアミノ）ブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル

]アミノ]チアゾール－４－カルボキシラート
Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として２３５mgの工程Ｂの生成物（０．４１mmol、１当量）及び２４９mgの調製４ａ（０．６１mmol、１．５当量）から出発して、３５３mg（９０％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (brd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.22 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (br, 2H), 4.21 (br, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.13 (br, 2H), 2.85 (brs, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (quin, 2H), 1.75 (brm, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.1, 157.6, 155.3, 151.5, 147.6, 147.4, 141.5, 137.6, 137.5, 135.0, 129.1, 127.2, 123.5, 123.2, 119.4, 117.5, 115.5, 114.8, 112.0, 85.3, 82.3, 72.9, 68.5, 66.9, 56.5, 52.1, 46.2, 42.7, 38.4, 34.0, 31.1, 28.4, 24.5/21.5, 23.2, 17.9, 17.8, -1.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 947.4138, 実測値 947.4144.
【１０３３】
工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－（ジメチルアミノ）ブチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{35}H_{40}FN_8O_3S_2$の計算値: 703.2649, 実測値 703.2637.
【１０３４】
実施例２１１： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
【化２５７】



工程Ａ： ［２－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－［［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ペンチル］－トリメチル－アンモニウム
四級塩形成の一般手順を用い、適切な三級アミンとして調製５ｂ及びＮ，Ｎ－ジメチルメタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。
【１０３５】
工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－

ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

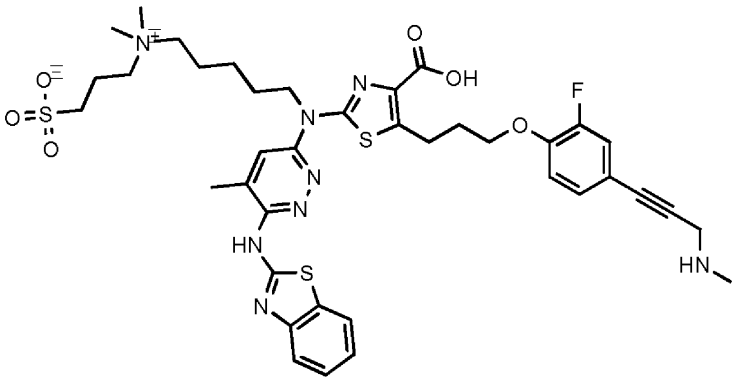
四級塩脱保護の一般手順を用い、四級塩として工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{38}H_{46}FN_8O_4S_2$の計算値: 761.3062, 実測値 761.3057.

【１０３６】

実施例２１２： ３－［５－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－カルボキシ－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－２－イル］アミノ］ペンチル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート

【化２５８】



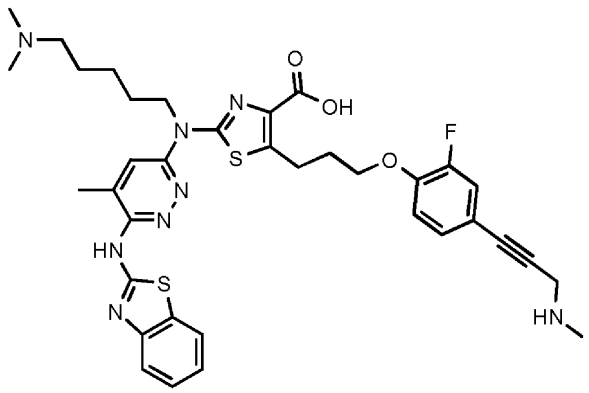
アルキル化、脱保護及び加水分解の一般手順を用い、実施例２１３、工程Ｃ及びオキサチオラン ２，２－ジオキシドから出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{51}H_{72}FN_8O_9S_3Si$の計算値: 839.2843, 実測値 839.2823.

【１０３７】

実施例２１３： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（ジメチルアミノ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２５９】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［５－（ジメチルアミノ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、調製１ｂ及び５－（ジメチルアミノ）ペンタン－１－オールから出発して、１．４７ｇ（定量）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.30 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H),

4.22 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.86 (bs, 3H), 2.35 (bs, 2H), 2.24 (bs, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.62-1.13 (m, 6H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.2, 115.4, 85.2, 79.8, 68.1, 58.8, 52.0, 46.4, 45.0, 38.3, 33.8, 30.5, 28.5, 28.1, 23.2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{35}H_{52}FN_4O_7S$の計算値: 691.3541, 実測値 691.3524.

【１０３８】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－（ジメチルアミノ）ペンチルアミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、０．６６ｇ（５２％）の所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (t, 1H), 7.32 (brd., 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.87 (br., 3H), 2.35 (br., 2H), 2.24 (brs., 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.51 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 58.9, 51.7, 45.0, 44.4, 38.6, 33.8, 30.6, 28.9, 28.5, 26.4, 24.5, 23.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{44}FN_4O_5S$の計算値: 591.3016, 実測値 591.3005.

【１０３９】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－（ジメチルアミノ）ペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、０．４３ｇ（４０％）の所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.32 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.57 (br., 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (br., 6H), 2.12 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.5, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 112, 72.9, 68.4, 66.7, 58.2, 52.0, 46.7, 44.2, 38.4, 33.8, 31.0, 28.5, 26.8, 25.4, 23.8, 23.2, 17.9, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{48}H_{66}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 961.4300, 実測値 461.4293.

【１０４０】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（ジメチルアミノ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

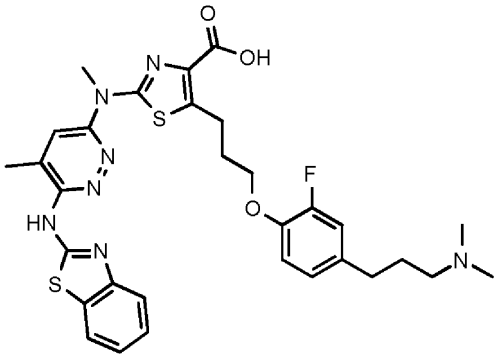
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$の計算値: 717.2805, 実測値 717.2779.

【１０４１】

実施例２１４： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２６０】



工程Ａ： エチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｅ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

エタノール（５mL）中の５９mgの実施例５０、工程Ａ（０．０７５mmol、１当量）と６mgの１０％パラジウム担持炭（０．０７６当量）との混合物を、４barの水素下、室温で１８時間保持した。Celiteにより濾過した後、生成物を濃縮して、５９mg（９９％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.30 (brs, 1H), 7.84 (dm, 1H), 7.68 (q, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.97 (dm, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.75 (d, 6H), 2.55 (t, 2H), 2.46 (d, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{39}H_{53}FN_7O_4S_2Si$の計算値: 794.3354 実測値: 794.3356.

【１０４２】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

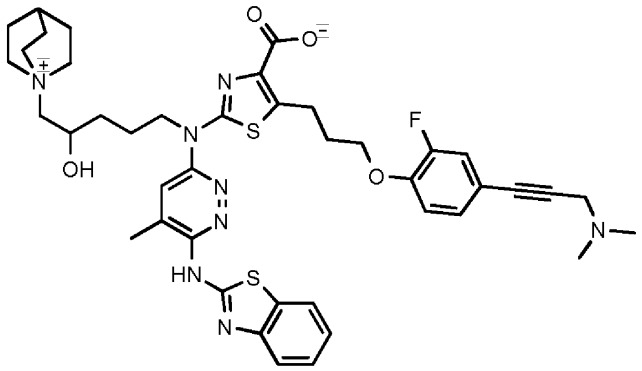
１，４－ジオキサン（５mL）中の５９mgの工程Ａの生成物（０．０７６mmol、１当量）の混合物に、４Ｎ ＨＣｌ溶液（１．５mL）（６．０mmol）を加え、室温で１８時間撹拌した。５１０mgのＬｉＯＨ×H_2O（１２．１４mmol、１６０当量）を添加後、混合物を６０℃で２時間撹拌した。濃縮後、粗生成物を溶離液としてＤＣＭ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3を含有）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー、次に逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM 水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）により精製して、３mg（６％）の所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{31}H_{35}FN_7O_3S_2$の計算値: 636.2226 実測値: 636.2221.

【１０４３】

実施例２１５： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－キヌクリジン－１－イウム－１－イル－ペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２６１】



工程Ａ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－キヌクリジン－１－イウム－１－イル－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

四級塩形成の一般手順を用い、適切な三級アミンとして調製５ｂ及びキヌクリジンから出発して、所望の生成物を得た。

【１０４４】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（４－ヒドロキシ－５－キヌクリジン－１－イウム－１－イル－ペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

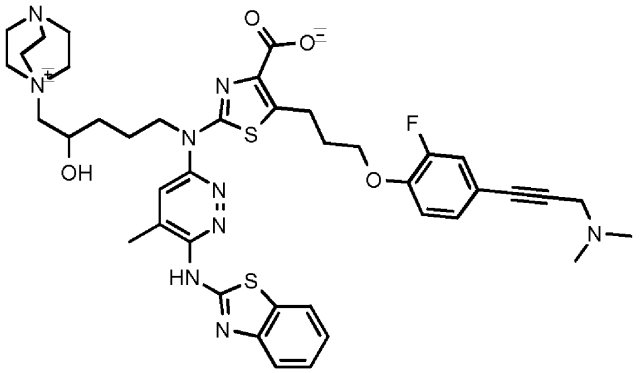
四級塩脱保護の一般手順を用い、四級塩として工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{42}H_{51}FN_8O_4S_2$の計算値: 407.1724, 実測値 407.1724.

【１０４５】

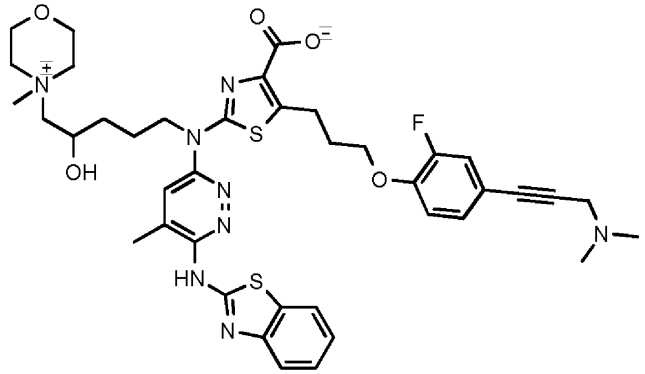
実施例２１６： ２－［［５－（１－アザ－４－アゾニアビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－４－ヒドロキシ－ペンチル］－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２６２】



工程Ａ： メチル ２－［［５－（１－アザ－４－アゾニアビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－

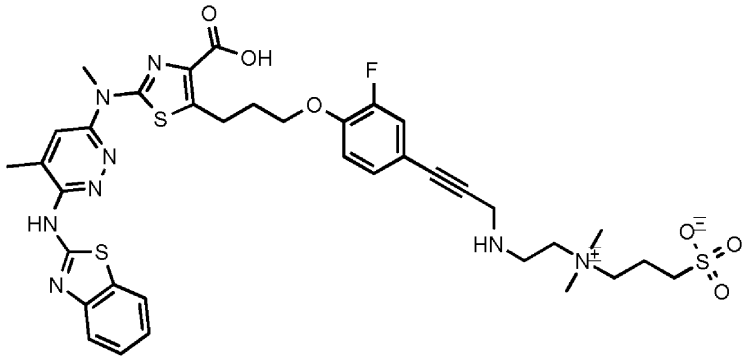
［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
四級塩形成の一般手順を用い、適切な三級アミンとして調製５ｂ及び１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタンから出発して、所望の生成物を得た。
【１０４６】
工程Ｂ：　２－［［５－（１－アザ－４－アゾニアビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－４－ヒドロキシ－ペンチル］－［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
四級塩脱保護の一般手順を用い、四級塩として工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}C_{41}H_{50}FN_9O_4S_2$の計算値: 407.6700, 実測値 407.6699.
【１０４７】
実施例２１７：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（４－メチルモルホリン－４－イウム－４－イル）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
【化２６３】



工程Ａ：　メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－（４－メチルモルホリン－４－イウム－４－イル）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
四級塩形成の一般手順を用い、適切な三級アミンとして調製５ｂ及び４－メチルモルホリンから出発して、所望の生成物を得た。
【１０４８】
工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（４－メチルモルホリン－４－イウム－４－イル）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
四級塩脱保護の一般手順を用い、四級塩として工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^{+}C_{40}H_{48}FN_8O_5S_2$の計算値: 803.3168, 実測値 803.3165.
【１０４９】
実施例２１８：　３－［２－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－４

－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニルアミノ］エチル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート

【化２６４】



工程Ａ： ３－［２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－［４－［３－［４－エトキシカルボニル－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニル］アミノ］エチル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート

１５９mgの調製５h（０．１７mmol、１当量）及び２０８mgのオキサチオラン ２，２－ジオキシド（１．７０mmol、１０当量）を、アセトニトリル（６mL/mmol）に混合し、変換が＞９０％に達したときに、反応混合物を６０℃で２．５時間撹拌した。混合物をCeliteに濃縮し、溶離液としてＥｔＯＡｃ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製して、１２６mg（７０％）の所望の生成物を黄色の固体として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (br., 1H), 7.25 (t, 1H), 7.25 (br., 1H), 7.18 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.28 (br., 2H), 4.26 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.70 (brt., 2H), 3.46 (br., 2H), 3.46 (br., 2H), 3.27 (t, 2H), 3.08 (brs., 6H), 2.46 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.13 (quint., 2H), 2.02 (br., 2H), 1.44 (brs., 9H), 1.29 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 154.4, 129.2, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 111.9, 72.8, 68.4, 66.7, 63.3, 60.7, 59.9, 50.7, 48.0, 40.7, 37.8, 35.3, 31.1, 28.3, 23.2, 19.4, 17.8, 17.8, 14.6, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{49}H_{68}FN_8O_9S_3Si$の計算値: 1055.4019, 実測値 1055.4026.

【１０５０】

工程Ｂ： ３－［２－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニルアミノ］エチル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート

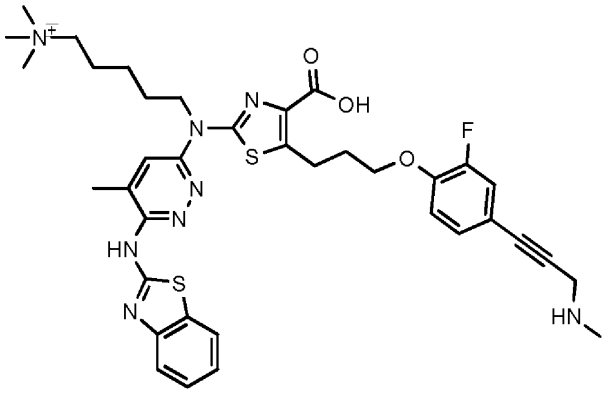
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{36}H_{42}FN_8O_6S_3$の計算値: 797.2368, 実測値 797.2343.

【１０５１】

実施例２１９： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（トリメチルアンモニオ）ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２６５】



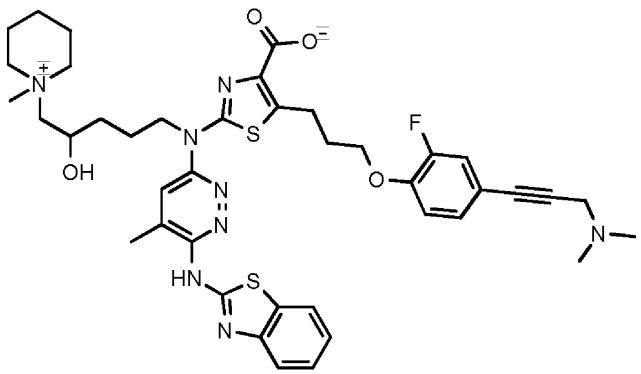
アルキル化、脱保護及び加水分解の一般手順を用い、実施例２１３、工程Ｃ及びヨードメタンから出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{37}H_{44}FN_8O_3S_2$の計算値: 731.2956, 実測値 731.2967.

【１０５２】

実施例２２０： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（１－メチルピペリジン－１－イウム－１－イル）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２６６】



工程Ａ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－（１－メチルピペリジン－１－イウム－１－イル）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

四級塩形成の一般手順を用い、適切な三級アミンとして調製５ｂ及び１－メチルピペリジンから出発して、所望の生成物を得た。

【１０５３】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－ヒドロキシ－５－（１－メチルピペリジン－１－イウム－１－イル）ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

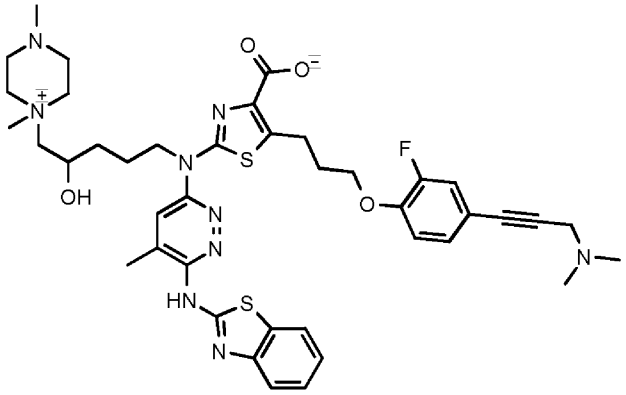
四級塩脱保護の一般手順を用い、四級塩として工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{41}H_{50}FN_8O_4S_2$の計算値: 801.3375, 実測値 801.3378.

【１０５４】

実施例２２１： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（１，４－ジメチルピペラジン－１－イウム－１－イル）－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２６７】



工程Ａ： メチル ２－［［４－［tert－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－５－（１，４－ジメチルピペラジン－１－イウム－１－イル）ペンチル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

四級塩形成の一般手順を用い、適切な三級アミンとして調製５ｂ及び１，４－ジメチルピペラジンから出発して、所望の生成物を得た。

【１０５５】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－（１，４－ジメチルピペラジン－１－イウム－１－イル）－４－ヒドロキシ－ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

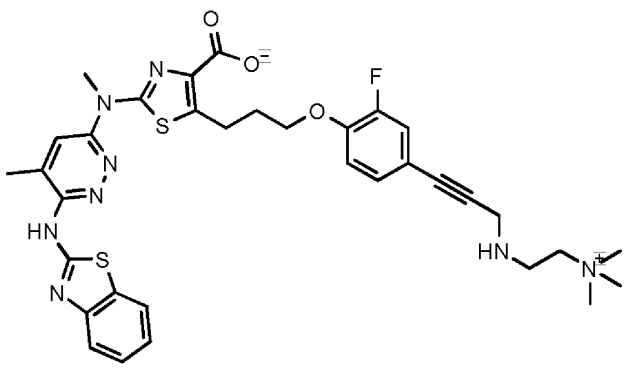
四級塩脱保護の一般手順を用い、四級塩として工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{41}H_{51}FN_9O_4S_2$の計算値: 816.3484, 実測値 816.3489.

【１０５６】

実施例２２２： ２－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニルアミノ］エチル－トリメチル－アンモニウム

【化２６８】



工程Ａ：　２－［tert－ブトキシカルボニル－［３－［４－［３－［４－エトキシカルボニル－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニル］アミノ］エチル－トリメチル－アンモニウム

２００mgの調製５ｈ（０．２１mmol、１当量）をアセトニトリル（４mL/mmol）に溶解し、次に１５２mgのヨードメタン（１．０７mmol、５当量）を加え、そして室温で１．５時間撹拌した。反応はそれ以上進まなかったのでこの時点で停止し、部分的に変換を観察した。揮発物を蒸発させ、粗混合物（調製５ｈ及び所望の生成物を含有）を次の工程にそのまま移した。

LC-MS-ESI (m/z): $[M]^+C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 947.4, 実測値 947.4.

【１０５７】

工程Ｂ：　２－［３－［４－［３－［２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－４－カルボキシ－チアゾール－５－イル］プロポキシ］－３－フルオロ－フェニル］プロパ－２－イニルアミノ］エチル－トリメチル－アンモニウム

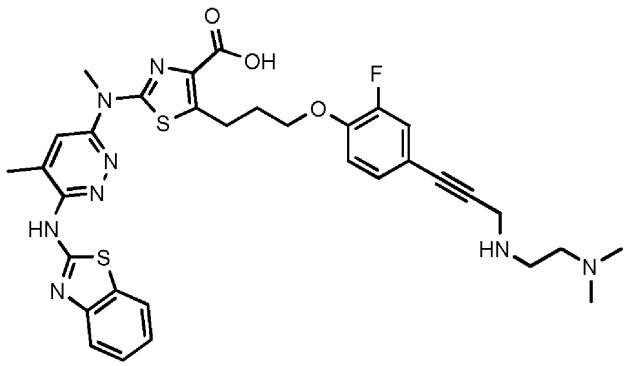
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、所望の生成物及び実施例２２３を分離し、そして単離した。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{38}FN_8O_3S_2$の計算値: 689.2487, 実測値 689.2481.

【１０５８】

実施例２２３：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２６９】



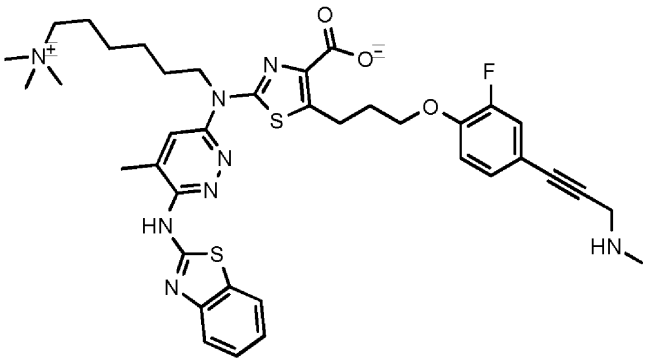
実施例２２３を、実施例２２２、工程Ｂの副生成物として単離した。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$の計算値: 675.2330, 実測値 675.2324.

【１０５９】

実施例２２４：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［６－（トリメチルアンモニオ）ヘキシル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２７０】



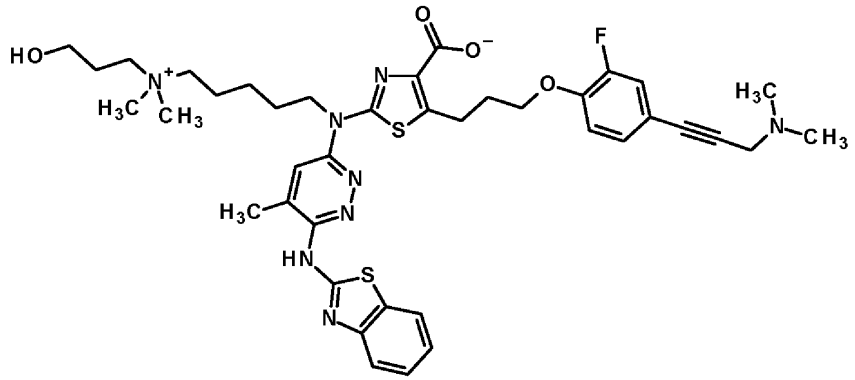
アルキル化、脱保護及び加水分解の一般手順を用い、実施例１９９、工程Ｃ及びヨードメタンから出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (brd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.44 (brs, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.03 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (quin, 2H), 1.72-1.39 (m, 8H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 151.5, 147.1, 128.8, 126.6, 122.6, 122.3, 119.1, 118.4, 117.0, 115.5, 88.5, 82.0, 69.0, 65.8, 52.6, 46.6, 40.3, 35.4, 31.2, 26.6-22.2, 23.2, 18.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{38}H_{44}FN_8O_3S_2$の計算値: 745.3118, 実測値 745.3110.

【１０６０】

実施例２２５： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［３－ヒドロキシプロピル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２７１】



工程Ａ： ５－［［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ペンチル－（３－ヒドロキシプロピル）－ジメチル－アンモニウム

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順、続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及び３－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オールから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.35 (brs, 1H), 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (dm, 1H), 7.26 (m, 1H),

7.24 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.79 (brs, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.86 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.98 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ $C_{47}H_{66}FN_8O_5S_2Si$の計算値: 933.4346, 実測値 933.4342.

【１０６１】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［３－ヒドロキシプロピル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

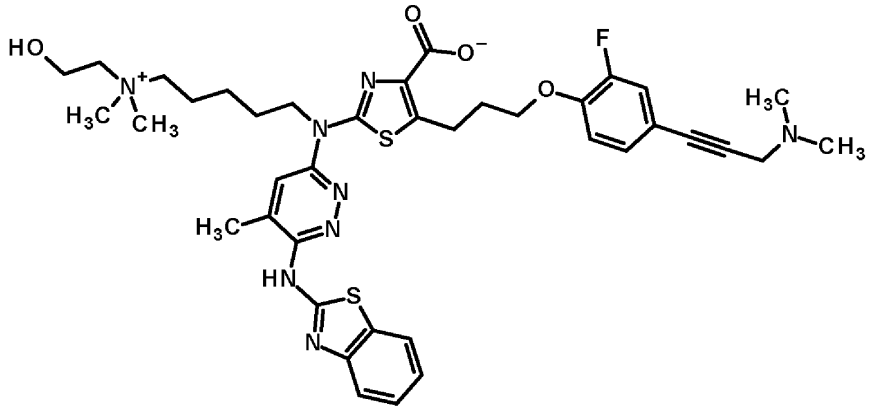
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{40}H_{50}FN_8O_4S_2$の計算値: 789.3375, 実測値 789.3376.

【１０６２】

実施例２２６： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－ヒドロキシエチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２７２】



工程Ａ： ５－［［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ペンチル－（２－ヒドロキシエチル）－ジメチル－アンモニウム

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順、続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及び２－（ジメチルアミノ）エタノールから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.29 (br., 1H), 4.42 (t, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.81 (brt., 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.86 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.6, 127.3, 123.5, 123.2, 119.7, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.6, 66.8, 65.1, 64.4, 55.4, 52.0, 51.2, 46.9, 46.4, 42.2, 31.1, 26.7, 23.2, 23.2, 21.9, 17.9, 17.8, -0.9; HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ $C_{46}H_{64}FN_8O_5S_2Si$の計算値: 919.4189, 実測値 919.4

192.

【１０６３】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－ヒドロキシエチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

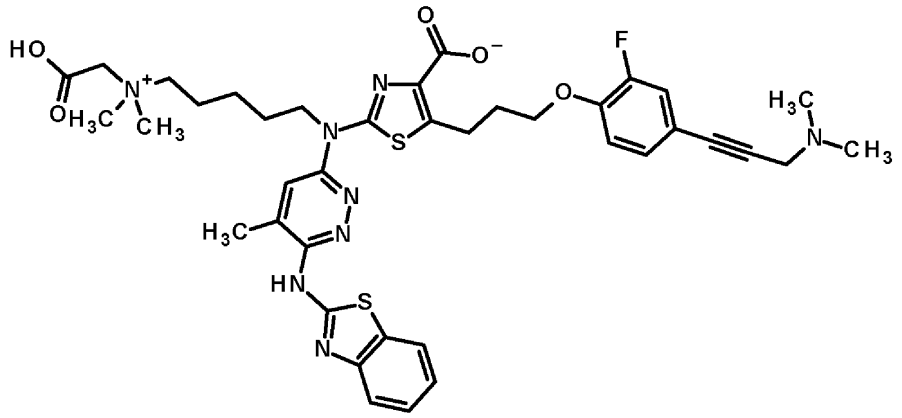
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ $C_{39}H_{49}FN_8O_4S_2$の計算値: 388.16455, 実測値 388.1639.

【１０６４】

実施例２２７：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２７３】



工程Ａ：　５－［［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ペンチル－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－ジメチル－アンモニウム

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順、続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、適切なアミンとして調製５ｆ及びエチル ２－（ジメチルアミノ）アセタートから出発して、所望の生成物を得た。

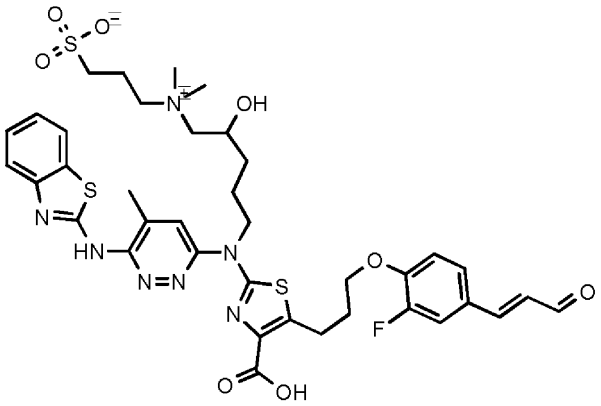
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.33 (brs, 1H), 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (dm, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.18 (s, 6H), 2.87 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.10(s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ $C_{48}H_{66}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 961.4294, 実測値 961.4293.

【１０６５】

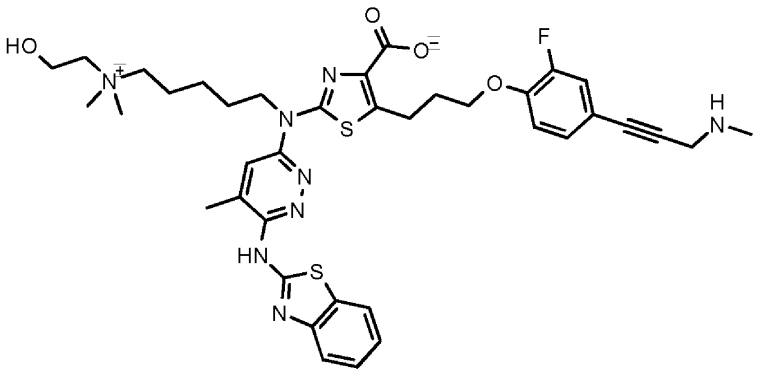
工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０

．１％ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{39}H_{46}FN_8O_5S_2$の計算値: 789.3011, 実測値 789.2995.
【１０６６】
実施例２２８：　３－［［５－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－カルボキシ－５－［３－［２－フルオロ－４－［（Ｅ）－３－オキソプロパ－１－エニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－２－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－ペンチル］－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート
【化２７４】



実施例２２８を、実施例－１４６の合成から副生成物として単離した。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{38}H_{45}FN_7O_8S_3$の計算値: 842.2470, 実測値 842.2494.
【１０６７】
実施例２２９：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－ヒドロキシエチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
【化２７５】



工程Ａ：　５－［［５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ペンチル－（２－ヒドロキシエチル）－ジメチル－アンモニウム
in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順、続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、適切なアミンとして調製５ｅ及び２－（ジメチルアミノ）エタノールから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.28 (brs, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.20 (brs, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.84 (brs, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ $C_{50}H_{70}FN_8O_7S_2Si$の計算値: 1005.4557, 実測値 1005.4554.

【１０６８】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［２－ヒドロキシエチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

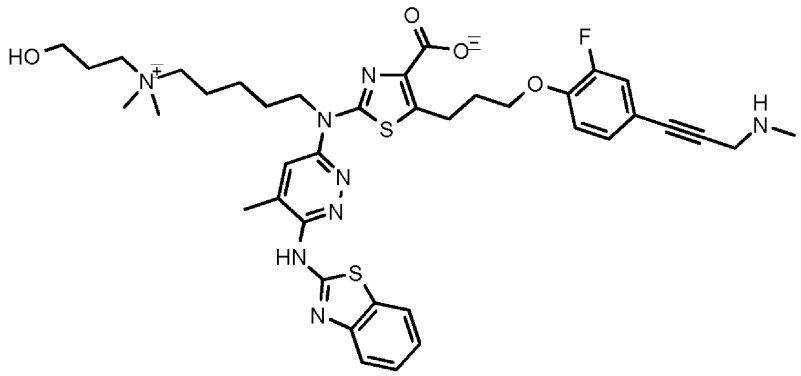
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{38}H_{46}FN_8O_4S_2$の計算値: 761.3062, 実測値 761.3057.

【１０６９】

実施例２３０： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［３－ヒドロキシプロピル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２７６】



工程Ａ： ５－［［５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ペンチル－（３－ヒドロキシプロピル）－ジメチル－アンモニウム

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順、続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、適切なアミンとして調製５ｅ及び３－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オールから出発して、所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (dm, 1H), 7.18 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.78 (brs, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.85 (brs, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ の計算値 $C_{51}H_{72}FN_8O_7S_2Si$: 1019.4713, 実測値 1019.4713.

【１０７０】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［３－ヒドロキシプロピル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

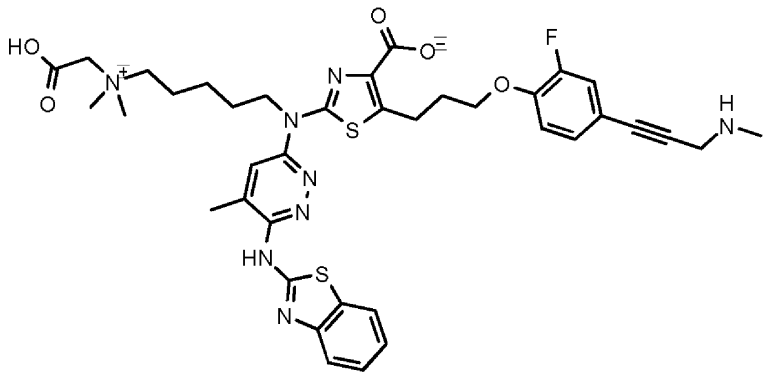
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{39}H_{48}FN_8O_4S_2$の計算値: 775.3218, 実測値 775.3213.

【１０７１】

実施例２３１：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

【化２７７】



工程Ａ：　５－［［５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ペンチル－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－ジメチル－アンモニウム

in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順、続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、適切なアミンとして調製５ｅ及びエチル ２－（ジメチルアミノ）アセタートから出発して、所望の生成物を得た。

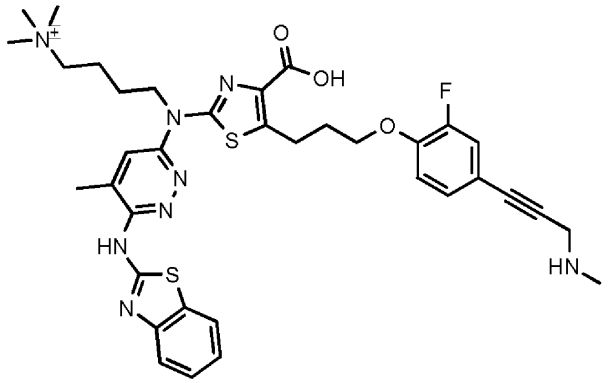
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.71 (q, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.21 (brs, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.18 (s, 6H), 2.84 (brs, 3H), 2.47 (d, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.10 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ $C_{52}H_{72}FN_8O_8S_2Si$の計算値: 1047.4662, 実測値 1047.468.

【１０７２】

工程Ｂ：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［５－［カルボキシメチル（ジメチル）アンモニオ］ペンチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

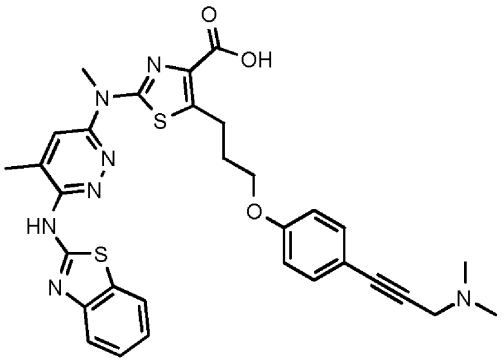
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ

塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{38}H_{44}FN_8O_5S_2$の計算値: 775.2855, 実測値 775.2857.
【１０７３】
実施例２３２： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－（トリメチルアンモニオ）ブチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
【化２７８】



工程Ａ： ４－［［５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ブチル－トリメチル－アンモニウム
in situで生成されたトシラートによるアルキル化の一般手順を用い、適切なアミンとして調製５ｃ及びＮ，Ｎ－ジメチルメタンアミンから出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.33 (brd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.22 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.40 (t, 2), 4.20 (brs, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.06 (s, 9H), 2.84 (brs, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.6, 123.2, 119.3, 117.5, 115.5, 112.1, 72.9, 68.4, 66.7, 65.4, 52.8, 52.1, 46.3, 38.8, 33.8, 31.0, 28.5, 24.4, 23.3, 19.8, 18.0, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ $C_{48}H_{66}FN_8O_6S_2Si$の計算値: 961.4294, 実測値 961.4312.
【１０７４】
工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－（トリメチルアンモニオ）ブチル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): $[M]^+C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$の計算値: 717.2800, 実測値 717.2800.
【１０７５】
実施例２３３： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２７９】



工程Ａ： エチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

シリル保護フェノール類のアルキル化の一般手順、続いて溶離液としてＥｔＯＡｃ及びＭｅＯＨ（１．２％ ＮＨ$_3$を含有）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介する精製を用い、２１９mgの調製５ｇ（０．３０mmol、１当量）及び１００mgの調製６ｊ（０．３０mmol、１当量）から出発して、３７mg（１２％）の所望の生成物を暗黄色の濃い化合物として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7.83 (dm, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.45 (d, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^+$ $C_{39}H_{50}N_7O_4S_2Si$の計算値: 772.3129, 実測値 772.3119.

【１０７６】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

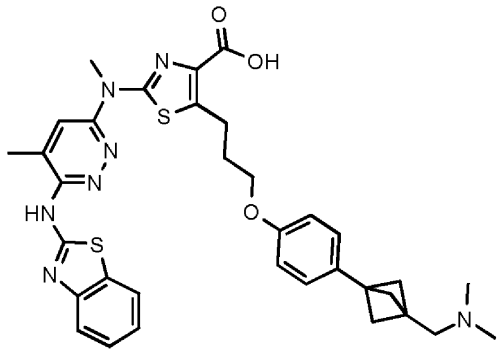
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^+$$C_{31}H_{32}N_7O_3S_2$の計算値: 614.2002, 実測値 614.1998.

【１０７７】

実施例２３４： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［１－［（ジメチルアミノ）メチル］－３－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２８０】



工程Ａ： エチル ５－［３－［４－［１－［（ジメチルアミノ）メチル］－３－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル］フェノキシ］プロピル］－２－［メチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

アルキル化の一般手順、続いて溶離液としてＥｔＯＡｃ及びＭｅＯＨ（１．２％ NH_3 を含有）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介する精製を用い、４７mgの調製６ｉ（０．２２mmol、１当量）及び１５７mgの調製５ｇ（０．２２mmol、１当量）から出発して、１３０mg（７４％）の所望の生成物を黄色の固体として与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.62 (brs, 1H), 7.83 (dm, 1H), 7.65 (q, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.44 (d, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.29 (t, 3H), 0.91 (m, 2H), -0.12 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{42}H_{56}N_7O_4S_2Si$の計算値: 814.3599, 実測値 814.3592.

【１０７８】

工程Ｂ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［１－［（ジメチルアミノ）メチル］－３－ビシクロ［１．１．１］ペンタニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

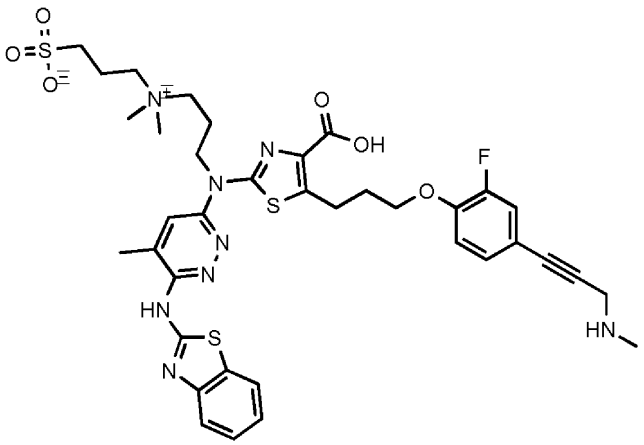
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ａの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{38}N_7O_3S_2$の計算値: 656.2472, 実測値 656.2467.

【１０７９】

実施例２３５： ３－［３－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－［４－カルボキシ－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－２－イル］アミノ］プロピル－ジメチル－アンモニオ］プロパン－１－スルホナート

【化２８１】



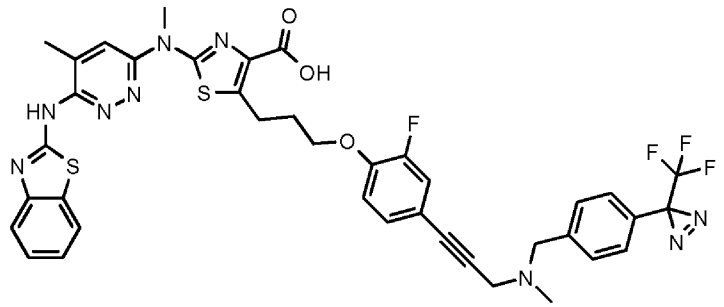
アルキル化、脱保護及び加水分解の一般手順を用い、実施例２００、工程Ｃ及びオキサチオラン ２，２－ジオキシドから出発した。アルキル化の後、スルホン化した中間体を単離し（ＨＲＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{49}H_{68}FN_8O_9S_3Si$の計算値：１０５５．４０２５、実測値 １０５５．４０２８）、次にＨＦ×ピリジン（ＨＲＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{38}H_{45}FN_8O_6S_3$の計算値：８２５．２６８６、実測値 ８２５．２６７５）と反応させ、最後にＬｉＯＨ×H_2Oで加水分解した。精製後、それがＴＦＡ塩の所望の生成物をもたらした。

HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^{+}$$C_{37}H_{44}FN_8O_6S_3$の計算値: 811.2530, 実測値 811.2525.

【１０８０】

実施例２３６： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［メチル（｛４－［３－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－ジアジリン－３－イル］フェニル｝メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２８２】



工程Ａ： エチル ５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［メチル（｛４－［３－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－ジアジリン－３－イル］フェニル｝メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－２－［メチル（５－メチル－６－｛［（２Ｚ）－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ｝ピリダジン－３－イル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

乾燥ジメチルホルムアミド（１mL）中の調製５ｊの生成物（２０mg、２５．８μmol、１当量）の溶液に、炭酸カリウム（３．９mg、２８．４μmol、１．１当量）、続いて３－［４－（ブロモメチル）フェニル］－３－（トリフルオロメチル）ジアジリン（７．９mg、２８．４μmol、１．１当量）を加え、混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。反応物を５％水酸化アンモニウム水溶液（１０mL）で希釈し、酢酸エチル（２×１０mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を、５％水酸化アンモニウム水溶液(aqueous ammonium

hydroxifluorade)（１０mL）及びブライン（１０mL）で連続して洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。イソヘプタン中０～５０％酢酸エチルの勾配で溶離する自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、４ｇ RediSep商標シリカカートリッジ）による精製が、所望の生成物を白色の固体として与え（２７．４mg）、それを更に特徴づけすることなく次の工程でそのまま使用した。

【１０８１】

工程Ｂ： エチル ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［メチル（｛４－［３－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－ジアジリン－３－イル］フェニル｝メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

アセトニトリル（１mL）中の工程Ａの生成物（２７．４mg、２８μmol、１当量）の溶液に、ピリジニウム ポリ（フッ化水素）（１０１μL、０．７８mmol、２８当量）を加え、混合物を６０℃で２０時間加熱した。反応物を５％水酸化アンモニウム水溶液（１０mL）で希釈し、酢酸エチル（２×１０mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、そして真空中で濃縮した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ５．５ｇ RediSep aq Goldカラム）による精製が、所望の生成物を黄色の固体として与えた（６．７mg、０．０１mmol、２８％）。

LC/MS ($C_{41}H_{37}F_4N_9O_3S_2$) 844 $[M+H]^+$; 保持時間 1.64 (LCMS-V-B1)

【１０８２】

工程Ｃ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ）－５－［３－（２－フルオロ－４－｛３－［メチル（｛４－［３－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－ジアジリン－３－イル］フェニル｝メチル）アミノ］プロパ－１－イン－１－イル｝フェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

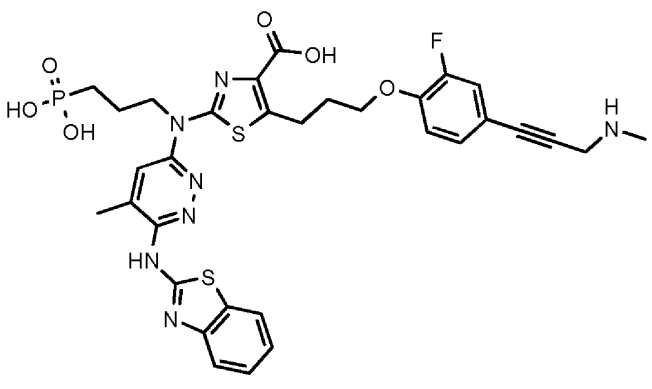
１：１ テトラヒドロフラン／メタノール（０．５mL）中の工程Ｂの生成物（６．７mg、０．０１mmol、１当量）の溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（７９．４μL、０．１６mmol、２０当量）を加え、混合物を周囲温度で４時間撹拌し、次に真空中で濃縮した。残留物を水（０．２mL）で希釈し、２Ｍ塩酸水溶液でｐＨ５に調整した。水中５～９５％アセトニトリルの勾配で溶離する逆相自動フラッシュクロマトグラフィー（CombiFlash Rf、C18 ５．５ｇ RediSep aq Goldカラム）による精製が、所望の生成物を橙色／褐色の固体として与えた（３．５mg、４．２９μmol、５４％）。

LC/MS ($C_{39}H_{33}F_4N_9O_3S_2$) 816 $[M+H]^+$; 保持時間 1.53 (LCMS-V-B1)

【１０８３】

実施例２３７： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ホスホノプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化２８３】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル（３－ジエトキシホスホリルプロピル）アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

アルキル化の一般手順を用い、適切なハロゲン化物として５００mgの調製１ｂ（０．８７mmol、１当量）及び３３６mgの１－ブロモ－３－ジエトキシホスホリル－プロパン（１．３０mmol、１．５当量）から出発して、５１７mg（７９％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.03-3.90 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.51/1.41 (s, 18H), 1.2 (t, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{35}H_{52}FN_3O_{10}PS$の計算値: 756.3090, 実測値 756.3095.

【１０８４】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－（３－ジエトキシホスホリルプロピルアミノ）チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、５１２mgの工程Ａの生成物（０．６８mmol、１当量）から出発して、２１０mg（４７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (brt, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.84-1.63 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.21 (t, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 61.4, 51.8, 44.7, 38.6, 33.8, 30.6, 28.5, 23.3, 16.7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{44}FN_3O_8PS$の計算値: 656.2565, 実測値 656.2555.

【１０８５】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［３－ジエトキシホスホリルプロピル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として４５０mgの工程Ｂの生成物（０．６９mmol、１当量）及び３６３mgの調製４ａ（０．８９mmol、１．３当量）から出発して、５４０mg（７７％）の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{48}H_{66}FN_7O_9PS_2Si$の計算値: 1026.3849, 実測値 1026.3849.

【１０８６】

工程Ｄ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－（３－ホスホノプロピル）アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

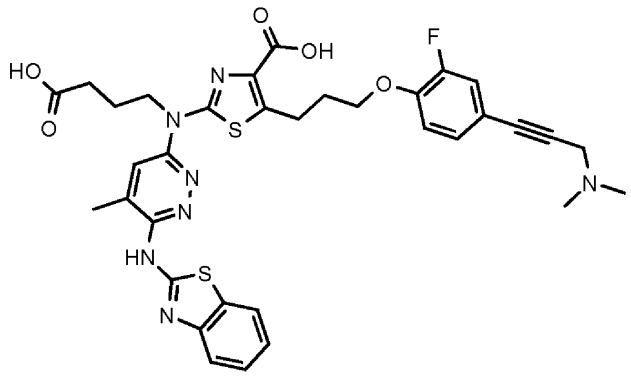
ホスホン酸誘導体の脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{32}H_{34}FN_7O_6PS_2$の計算値: 726.1728, 実測値 726.1707.

【１０８７】

実施例２３８： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－カルボキシプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２８４】



工程Ａ：　メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－（４－エトキシ－４－オキソ－ブチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

アルキル化の一般手順を用い、調製１ｃ及びエチル ４－ブロモブタノアートから出発して、０．４８ｇ（７７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.28 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.13 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128.9, 119.2, 115.4, 68.1, 60.3, 52.1, 48.2, 46.0, 44.3, 31.2, 30.5, 28.0, 23.2, 23.2, 14.5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{41}FN_3O_7S$の計算値: 606.2649, 実測値 606.2640.

【１０８８】

工程Ｂ：　メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（４－エトキシ－４－オキソ－ブチル）アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、０．３２ｇ（８３％）の所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.04 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.118 (q, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.17 (t, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 173.1, 164.6, 163, 128.9, 119.2, 115.4, 68.0, 60.3, 51.7, 48.2, 44.3, 43.7, 31.3, 30.6, 24.5, 23.3, 14.6; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{33}FN_3O_5S$の計算値: 506.2125, 実測値 506.2114.

【１０８９】

工程Ｃ：　メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（４－エトキシ－４－オキソ－ブチル）－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、工程Ｂの生成物、及び調製４ａから出発して、０．２６ｇ（４８％）の所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.38 (br., 2H), 4.14 (t, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$の計算値: 876.3409, 実測値 876.3403; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{42}H_{53}FN_7O_6S_2Si$の計算値 (二重Me-エステル): 862.3252, 実測値 862.3237.

【１０９０】

工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－カルボキシプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

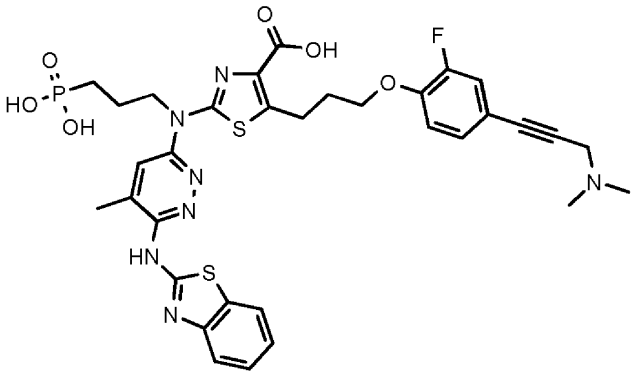
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{35}FN_7O_5S_2$の計算値: 704.2125, 実測値 704.2116.

【１０９１】

実施例２３９：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－ホスホノプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２８５】



工程Ａ：　メチル　２－［tert－ブトキシカルボニル（３－ジエトキシホスホリルプロピル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

アルキル化の一般手順を用い、適切なハロゲン化物として調製１ｃ及び１－ブロモ－３－ジエトキシホスホリル－プロパンから出発して、０．５２ｇ（７７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.29 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.21 (t, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 156.5/153.0, 128.9, 119.2, 115.4, 68.1, 61.4, 52.1, 48.1, 46.9, 44.2, 30.5, 28.1, 23.2, 22.5, 21.3, 16.7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{31}H_{46}FN_3O_8PS$の計算値: 670.2727, 実測値 670.2716.

【１０９２】

工程Ｂ：　メチル　２－（３－ジエトキシホスホリルプロピルアミノ）－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、０．３７ｇ（８６％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.99/3.95 (m+m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.84-1.64 (m, 4H), 1.21 (t, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{38}FN_3O_6PS$の計算値: 570.2203, 実測値 570.2183.

【１０９３】

工程Ｃ：　メチル ２－［３－ジエトキシホスホリルプロピル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、０．５１ｇ（８７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.40 (brt., 2H), 4.14 (t, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.38 (br., 2H), 3.27 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.20 (t, 6H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.1, 128.9, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.4, 115.5, 112.0, 72.9, 68.5, 66.7, 61.5, 52.0, 48.1, 48.1, 44.2, 30.9, 23.1, 22.1, 20.5, 17.8, 17.8, 16.7, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{44}H_{60}FN_7O_7PS_2Si$の計算値: 940.3487, 実測値 940.3471.

【１０９４】

工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－ホスホノプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

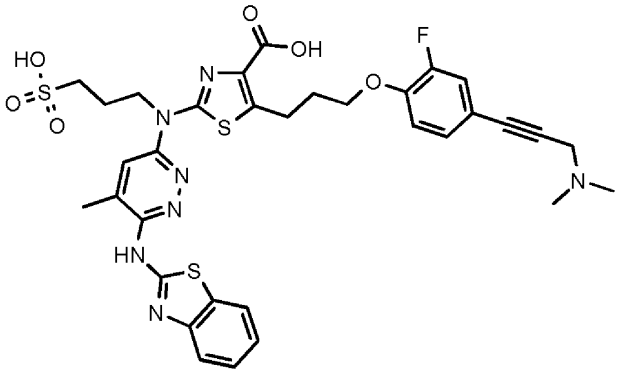
ホスホン酸誘導体の脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{33}H_{36}FN_7O_6PS_2$の計算値: 740.1890, 実測値 740.1871.

【１０９５】

実施例２４０：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－スルホプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２８６】



工程Ａ：　３－［tert－ブトキシカルボニル－［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］アミノ］プロパン－１－スルホン酸

アルキル化の一般手順を用い、適切なハロゲン化物として調製１ｃ及びナトリウム ３－ブロモプロパン－１－スルホナートから出発して、０．５０ｇ（７７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.33 (dd, 1H), 7.23 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.37 (s,

6H), 2.36 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 68.1, 52.0, 49.6, 47.9, 46.1, 43.8, 30.4, 28.1, 24.7, 23.1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{37}FN_3O_8S_2$の計算値: 614.2006, 実測値 614.1993.

【１０９６】

工程Ｂ：　３－［［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］アミノ］プロパン－１－スルホン酸

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、０．２６ｇ（６３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.00 (qn, 2H), 1.80 (qn, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164.7, 163.0, 151.5, 147.6, 136.9, 136.2, 129.1, 119.3, 115.5, 114.8, 85.2, 83.4, 68.1, 51.7, 49.6, 47.9, 44.1, 43.8, 30.6, 25.5, 23.3; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ $C_{22}H_{28}FN_3NaO_6S_2$の計算値: 536.1301, 実測値 536.1293.

【１０９７】

工程Ｃ：　３－［［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］プロパン－１－スルホン酸

Buchwaldの一般手順IIを用い、適切なハロゲン化物として工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、０．２７ｇ（６６％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.48 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.90 (br., 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.57 (br., 6H), 2.53 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.2, 156.1, 134.9, 129.4, 127.2, 123.4, 123.2, 119.4, 117.8, 115.5, 111.9, 72.9, 68.5, 66.7, 52.0, 48.7, 47.3, 46.2, 42.9, 30.9, 23.6, 23.1, 17.9, 17.8, -0.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}FN_7O_7S_3Si$の計算値: 884.2765, 実測値 884.2757.

【１０９８】

工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（３－スルホプロピル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

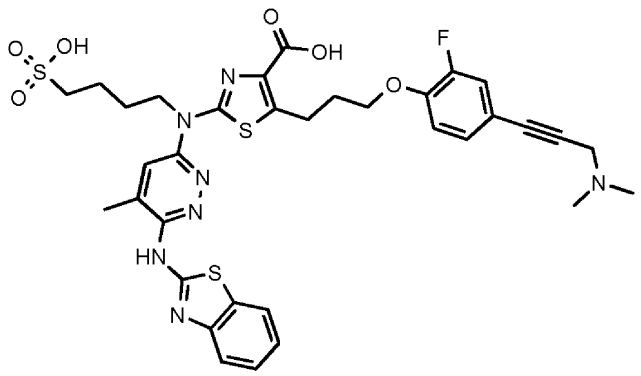
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％　ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する再精製を用い、工程Ｃの生成物から出発して、ＴＦＡ塩の所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{33}H_{35}FN_7O_6S_3$の計算値: 740.1795, 実測値 740.1786.

【１０９９】

実施例２４１：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－スルホブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２８７】



工程Ａ：　４－［tert－ブトキシカルボニル－［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］アミノ］ブタン－１－スルホン酸

アルキル化の一般手順を用い、オキサチアン ２，２－ジオキシド及び調製１ｃから出発して、０．２９ｇの所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.34 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.42 (t, 2H), 2.09 (qn, 2H), 1.65 (qn, 2H), 1.56 (qn, 2H), 1.51 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.5, 68.2, 52.0, 51.7, 47.7, 46.4, 43.5, 30.4, 28.2, 27.4, 23.2, 22.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ $C_{28}H_{38}FN_3NaO_8S_2$の計算値: 650.1982, 実測値 650.1974.

【１１００】

工程Ｂ：　４－［［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］アミノ］ブタン－１－スルホン酸

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、０．１２ｇの所望の生成物を生成した。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{23}H_{31}FN_3O_6S_2$の計算値: 528.1638, 実測値: 528.1632.

【１１０１】

工程Ｃ：　４－［［５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－４－メトキシカルボニル－チアゾール－２－イル］－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］ブタン－１－スルホン酸

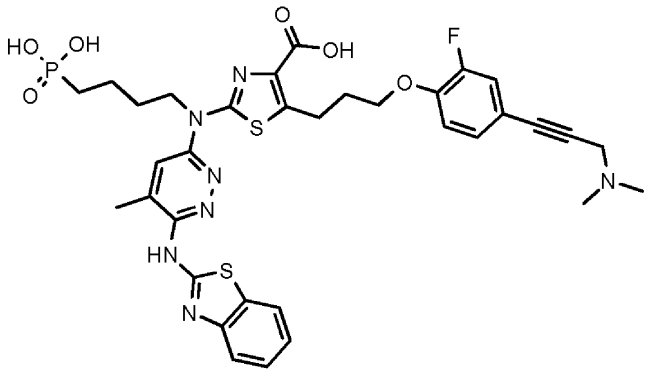
Buchwaldの一般手順IIを用い、工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、０．１６ｇの所望の生成物を生成した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.31 (dm, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.18 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.34 (t, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.51 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.6, 127.2, 123.4, 123.2, 119.6, 117.8, 115.4, 111.9, 72.9, 68.4, 66.8, 51.9, 51.3, 47.0, 47.0, 42.2, 30.7, 26.2, 23.1, 22.9, 17.8, 17.8, -0.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{41}H_{53}FN_7O_7S_3Si$の計算値: 898.2922, 実測値: 898.2907.

【１１０２】

工程Ｄ：　２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－スルホブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－

１，３－チアゾール－４－カルボン酸
脱保護及び加水分解の一般手順を用い、工程Ｃの生成物から出発して、６４mgの所望の生成物を生成した。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{37}FN_7O_6S_3$の計算値: 754.1951, 実測値: 754.1930.
【１１０３】
実施例２４２： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－ホスホノブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
【化２８８】



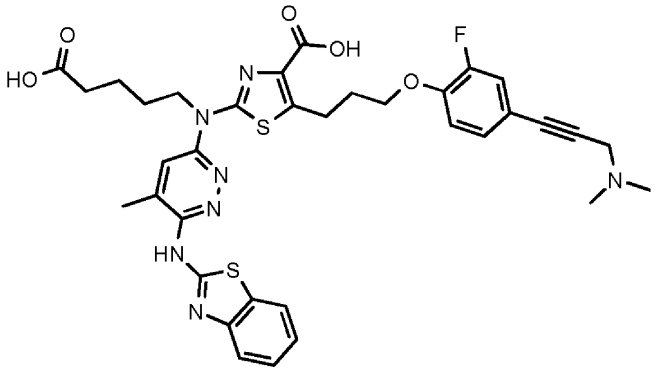
工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル（４－ジエトキシホスホリルブチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
アルキル化の一般手順を用い、１－ブロモ－４－ジエトキシホスホリル－ブタン及び調製１ｃから出発して、１．２８ｇの所望の生成物を生成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.29 (dd, 1 H), 7.20 (dm, 1H), 7.13 (t, 1 H), 4.10 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.93 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 1.18 (t, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128.9, 119.2, 115.4, 68.1, 61.2, 52.0, 48.1, 45.9, 44.2, 30.5, 28.8, 28.0, 24.5, 23.2, 19.9, 16.7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{32}H_{48}FN_3O_8PS$の計算値: 684.2884, 実測値 684.2859.
【１１０４】
工程Ｂ： メチル ２－（４－ジエトキシホスホリルブチルアミノ）－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、０．９２ｇの所望の生成物を生成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (t, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.22 (dm, 1 H), 7.13 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (brs., 2H), 3.17 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.21 (t, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.0, 129.0, 119.2, 115.4, 68.0, 61.2, 51.7, 48.0, 44.0, 43.8, 30.6, 29.8, 24.6, 23.3, 20.1, 16.8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{40}FN_3O_6PS$の計算値: 584.2359, 実測値: 584.2340.
【１１０５】
工程Ｃ： メチル ２－［４－ジエトキシホスホリルブチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４

－カルボキシラート
Buchwaldの一般手順IIを用い、工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、０．６９ｇの所望の生成物を生成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.94/3.91 (m+m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.18 (t, 6H), 0.91 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{45}H_{62}FN_7O_7PS_2Si$の計算値: 954.3643, 実測値: 954.3627.

【１１０６】
工程Ｄ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－ホスホノブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸
ホスホン酸誘導体の脱保護及び加水分解の一般手順を用い、工程Ｃの生成物から出発して、２８８mgの所望の生成物を生成した。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{38}FN_7O_6PS_2$の計算値: 754.2047, 実測値: 754.2036.

【１１０７】
実施例２４３： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－カルボキシブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２８９】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－（５－メトキシ－５－オキソ－ペンチル）アミノ］－５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボキシラート
アルキル化の一般手順を用い、メチル ５－ブロモペンタノアート及び調製１ｃから出発して、０．９９ｇの所望の生成物を生成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.28 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128.9, 119.2, 115.4, 68.1, 52.1, 51.7, 48.2, 46.0, 44.3, 33.2, 30.5, 28.1, 27.3, 23.1, 22.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{30}H_{41}FN_3O_7S$の計算値: 606.2649, 実測値 606.2644.

【１１０８】
工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（５－メトキシ－５－オキソ－ペンチル）アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、工程Ａの生成物から出発して、０．７２ｇの所望の生成物を生成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 173.7, 164.6, 163.0, 128.9, 119.2, 115.4, 85.1, 84.1, 68.0, 51.7, 51.7, 48.2, 44.3, 44.0, 33.4, 30.6, 28.5, 23.3, 22.4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{33}FN_3O_5S$の計算値: 506.2125, 実測値 506.2123.

【１１０９】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［（５－メトキシ－５－オキソ－ペンチル）－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順IIを用い、工程Ｂの生成物及び調製４ａから出発して、０．７９ｇの所望の生成物を生成した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (dm, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$の計算値: 876.3409, 実測値 876.3378.

【１１１０】

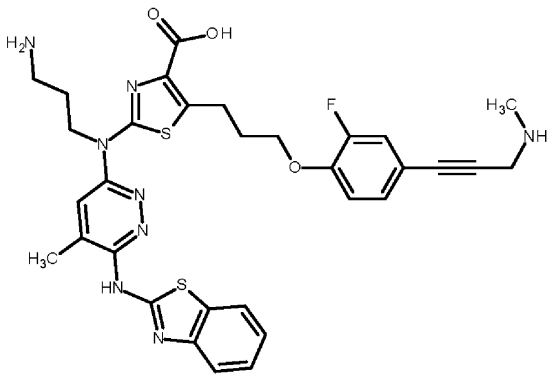
工程Ｄ： ２－（｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（４－カルボキシブチル）アミノ）－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

脱保護及び加水分解の一般手順を用い、工程Ｃの生成物から出発して、２９６mgの所望の生成物を生成した。
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{35}H_{37}FN_7O_5S_2$の計算値: 718.2282, 実測値: 718.2263.

【１１１１】

実施例２４４： ２－［（３－アミノプロピル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

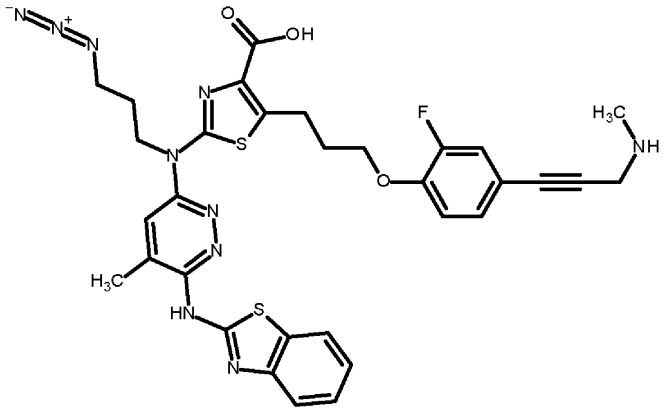
【化２９０】



実施例２４５： ２－［（３－アジドプロピル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛２－フ

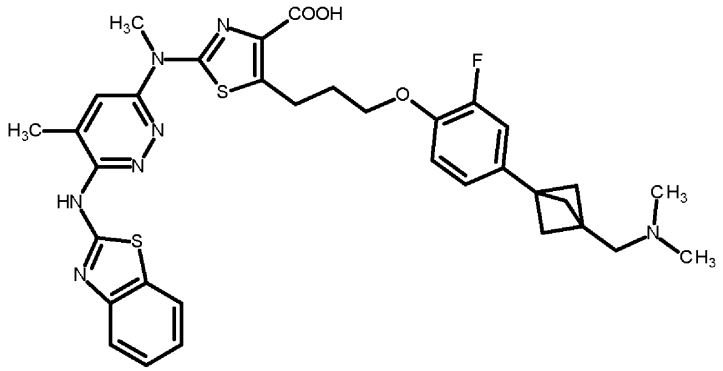
ルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２９１】



実施例２４６：　２－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－５－［３－（４－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル｝－２－フルオロフェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

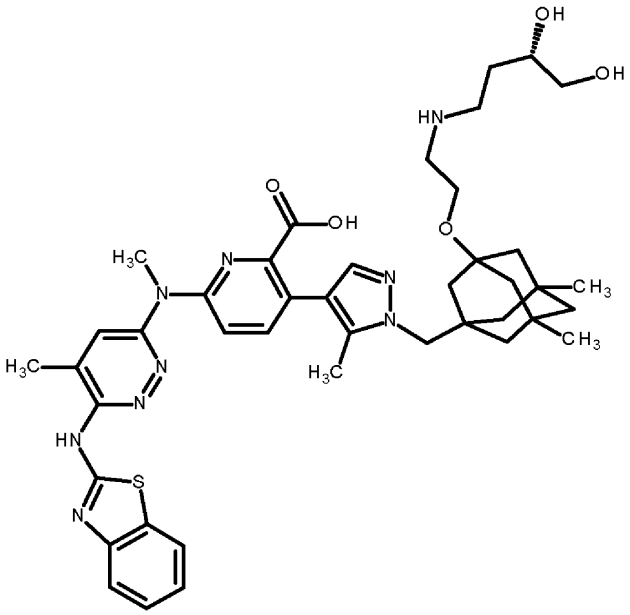
【化２９２】



【１１１２】

実施例２４７：　６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－（１－｛［３－（２－｛［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノ｝エトキシ）－５，７－ジメチルアダマンタン－１－イル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸

【化２９３】

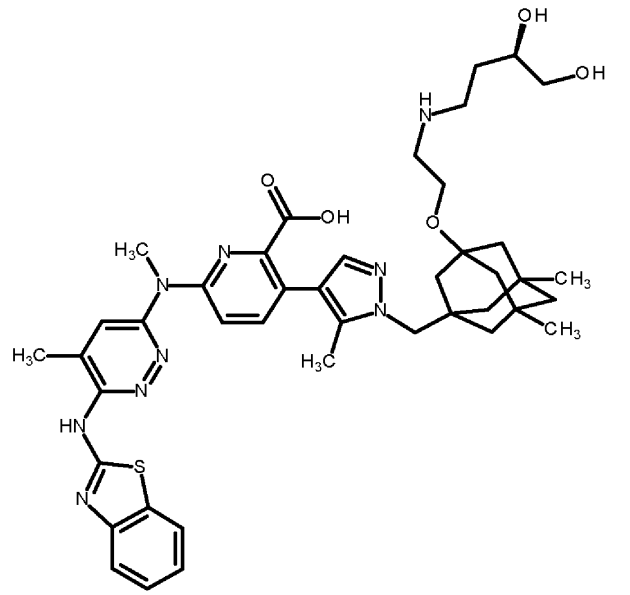


アミンの置換及び加水分解の一般手順を用い、適切なアミンとして調製１４及び２－［（４Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］エタンアミンから出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{42}H_{54}N_9O_5S$の計算値: 796.3969, 実測値: 796.3965.

【１１１３】

実施例２４８： ６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－（１－｛［３－（２－｛［（３Ｒ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノ｝エトキシ）－５，７－ジメチルアダマンタン－１－イル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸

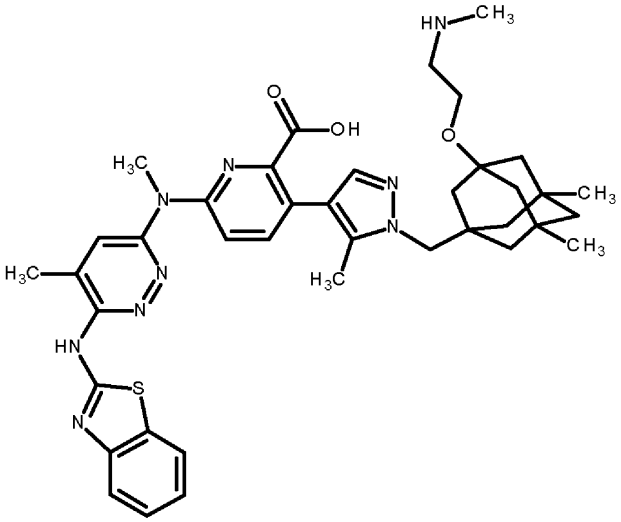
【化２９４】



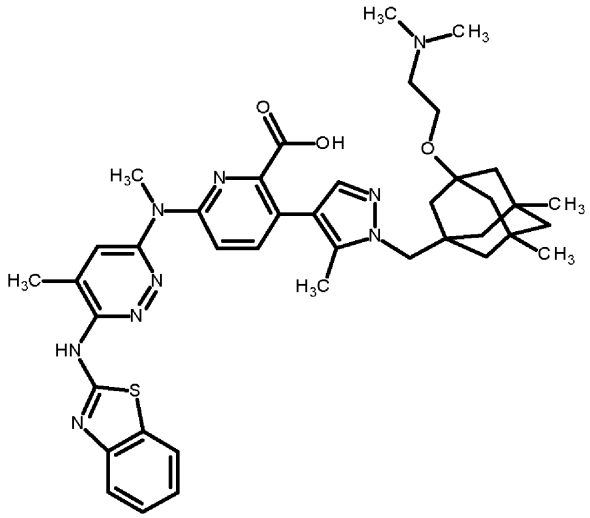
【１１１４】

実施例２４９： ６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－［１－（｛３，５－ジメチル－７－［２－（メチルアミノ）エトキシ］アダマンタン－１－イル｝メチル）－５－メチ

ル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸
【化２９５】

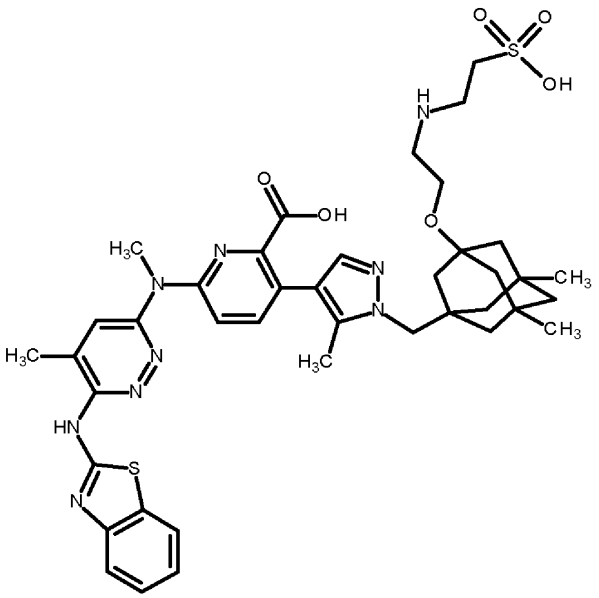


【１１１５】
実施例２５０：　６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－［１－（｛３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチルアダマンタン－１－イル｝メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸
【化２９６】



アミンの置換及び加水分解の一般手順を用い、適切なアミンとして調製１４及びジメチルアミンから出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{40}H_{50}N_9O_3S$の計算値: 736.3757, 実測値: 736.3751.
【１１１６】
実施例２５１：　６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－｛１－［（３，５－ジメチル－７－｛２－［（２－スルホエチル）アミノ］エトキシ｝アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－２－カルボン酸

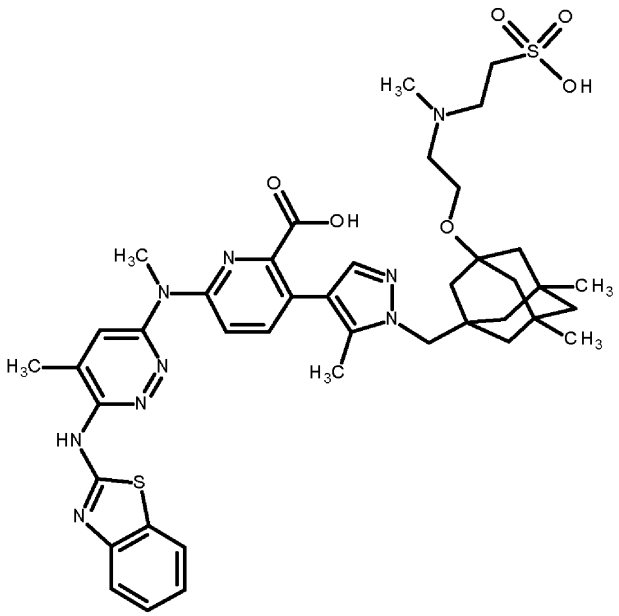
【化２９７】



【１１１７】

実施例２５２：　６－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（メチル）アミノ］－３－｛１－［（３，５－ジメチル－７－｛２－［メチル（２－スルホエチル）アミノ］エトキシ｝アダマンタン－１－イル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ピリジン－２－カルボン酸

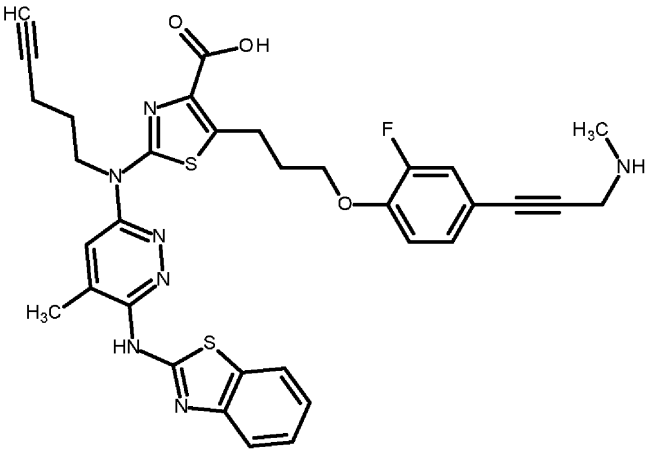
【化２９８】



【１１１８】

実施例２５３：　２－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（ペンタ－４－イン－１－イル）アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化２９９】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル（５－トリメチルシリルペンタ－４－イニル）アミノ］－５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして調製１ａ（１０mmol）及び適切なアルコールとして５－トリメチルシリルペンタ－４－イン－１－オール（２当量）から出発して、６．０ｇ（８９％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (dm, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (dm, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.25 (dm, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.88 (t, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.91 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{34}H_{33}FN_7O_3S_2$の計算値: 670.2070, 実測値 670.2052.

【１１１９】

工程Ｂ： メチル ５－［３－（２－フルオロ－４－ヨード－フェノキシ）プロピル］－２－（５－トリメチルシリルペンタ－４－イニルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なBoc保護アミンとして工程Ａの生成物（６．０ｇ、８．９mmol、１当量）から出発して、４．４６ｇ（８７％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.45 (dm, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 134.0, 124.9, 117.6, 107.8, 85.1, 68.1, 51.7, 43.5, 30.6, 28.0, 23.3, 17.1, 0.6; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{22}H_{29}FIN_2O_3SSi$の計算値: 575.0697, 実測値: 575.0695.

【１１２０】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－（５－トリメチルシリルペンタ－４－イニルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Sonogashiraの一般手順を用い、適切なアセチレンとして工程Ｂの生成物（４．４６ｇ、７．７６mmol、１当量）及びtert－ブチル Ｎ－メチル－Ｎ－プロパ－２－イニル－カルバマート（２．６２ｇ、１５．５３mmol、２当量）から出発して、４．４４ｇ（９３％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (t, 1H), 7.30 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.87 (brs, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$$C_{31}H_{43}FN_3O_5SSi$の計算値: 616.2677,

実測値: 616.2659.

【１１２１】

工程Ｄ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］－（５－トリメチルシリルペンタ－４－イニル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順Ｉを用い、１２０℃で、１，４－ジオキサン中の出発物質として工程Ｃの生成物（４．４４ｇ、７．２mmol）から出発して、３．８５ｇ（５４％）の所望の生成物を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.31 (brd., 1H), 7.24 (td, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (t, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 0.91 (t, 2H), 0.09 (s, 9H), -0.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.1, 157.5, 155.2, 150.9, 137.6, 129.1, 127.2, 125.4, 123.4, 123.2, 119.3, 117.4, 115.4, 111.9, 107.5, 85.2, 72.9, 68.4, 66.7, 52.0, 46.5, 38.6, 33.8, 31.0, 28.5, 26.2, 23.2, 17.9, 17.8, 17.1, 0.5, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{49}H_{65}FN_7O_6S_2Si_2$の計算値: 986.3960, 実測値: 986.3932.

【１１２２】

工程Ｅ： ２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－ペンタ－４－イニル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

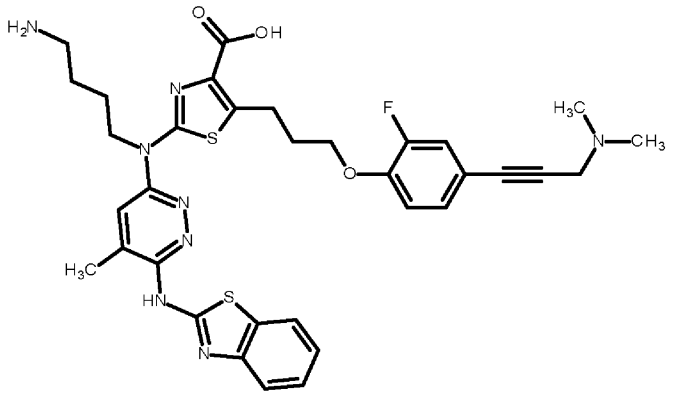
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、２５mM水中NH_4HCO_3：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、工程Ｄの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{33}FN_7O_3S_2$の計算値: 670.2070, 実測値: 670.2052.

【１１２３】

実施例２５４： ２－［（４－アミノブチル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

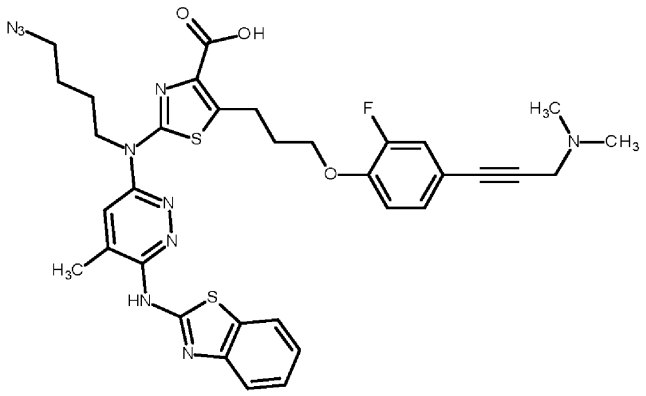
【化３００】



【１１２４】

実施例２５５： ２－［（４－アジドブチル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

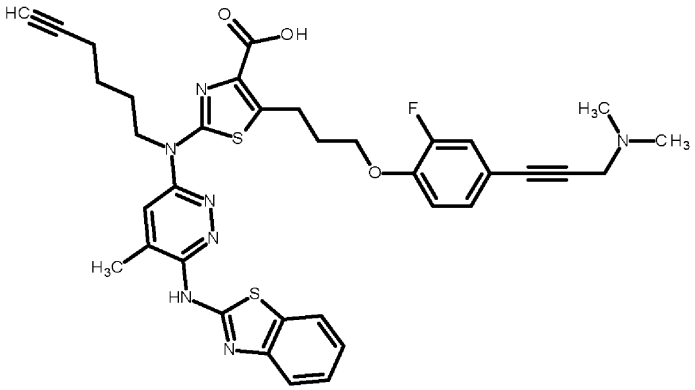
【化３０１】



【１１２５】

実施例２５６：　２－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（ヘキサ－５－イン－１－イル）アミノ］－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

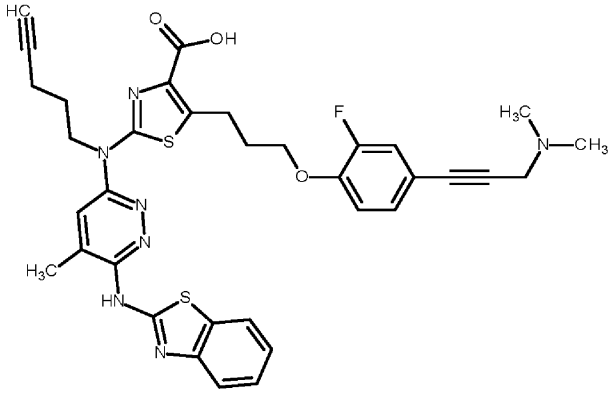
【化３０２】



【１１２６】

実施例２５７：　２－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（ペンタ－４－イン－１－イル）アミノ］－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化３０３】

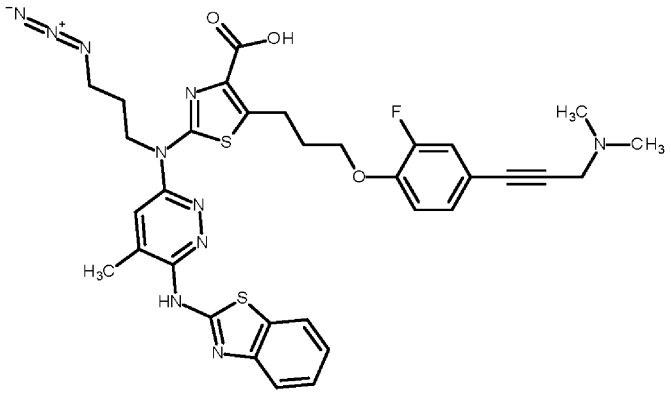


【１１２７】

実施例２５８：　２－［（３－アジドプロピル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛４－［

３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

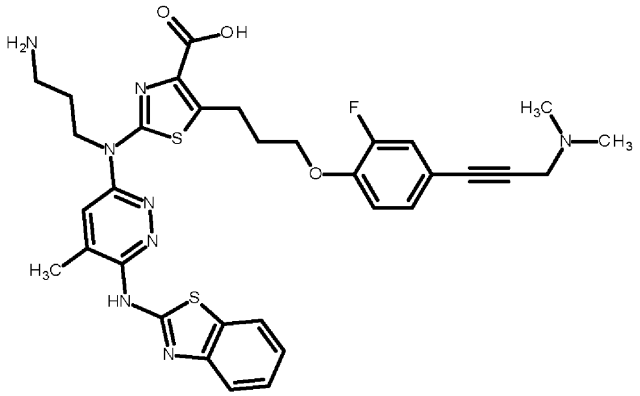
【化３０４】



【１１２８】

実施例２５９：　２－［（３－アミノプロピル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］－２－フルオロフェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

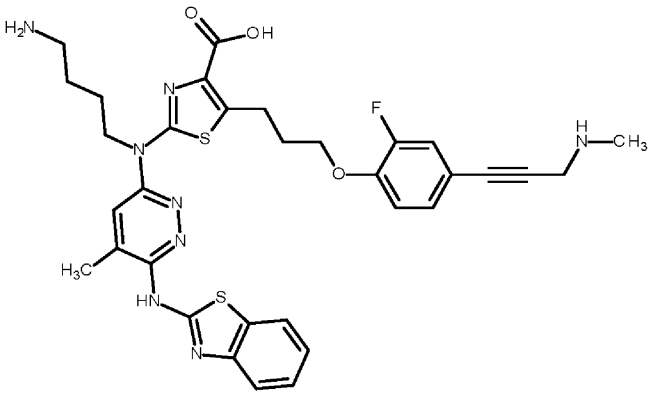
【化３０５】



【１１２９】

実施例２６０：　２－［（４－アミノブチル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化３０６】

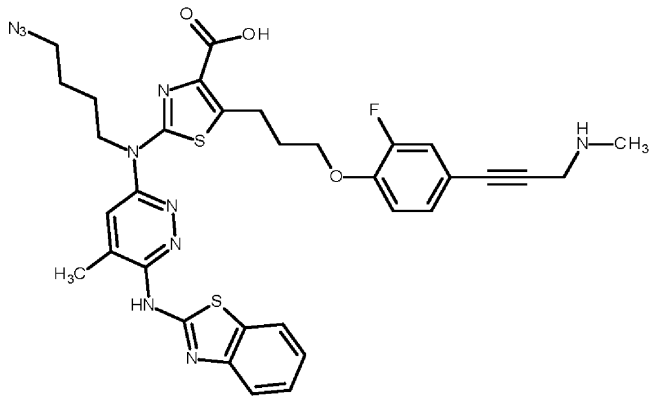


【１１３０】

実施例２６１：　２－［（４－アジドブチル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２

－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

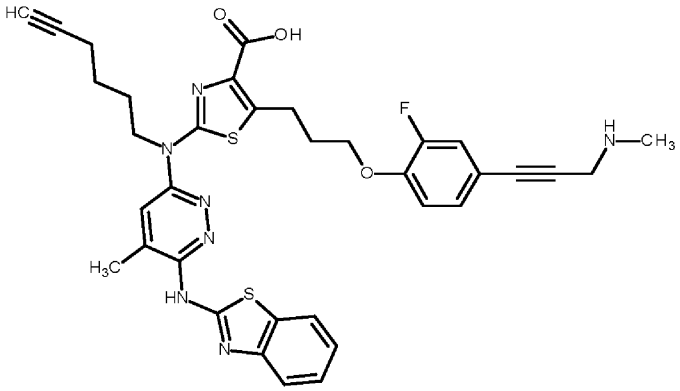
【化３０７】



【１１３１】

実施例２６２：　２－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（ヘキサ－５－イン－１－イル）アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

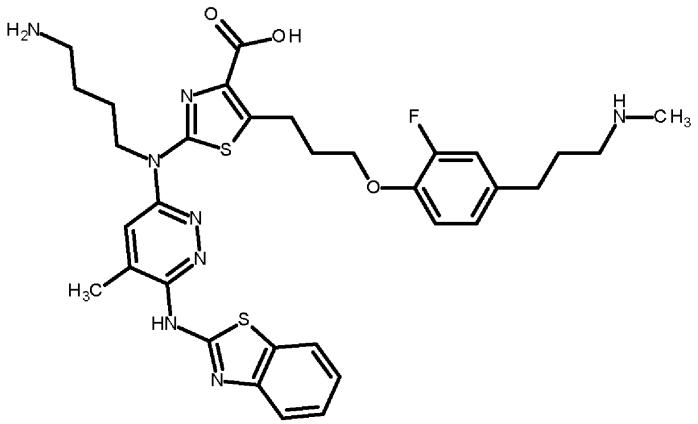
【化３０８】



【１１３２】

実施例２６３：　２－［（４－アミノブチル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロピル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

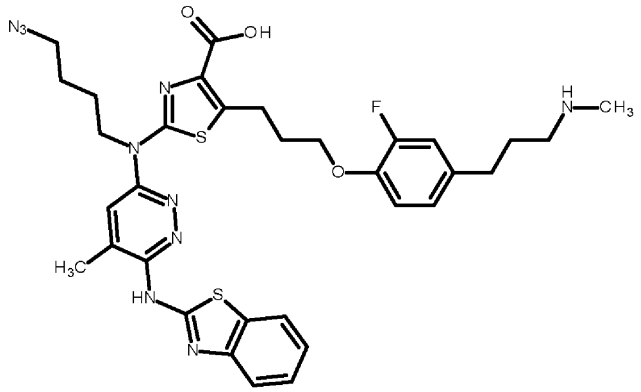
【化３０９】



【１１３３】

実施例２６４：　２－［（４－アジドブチル）｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロピル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

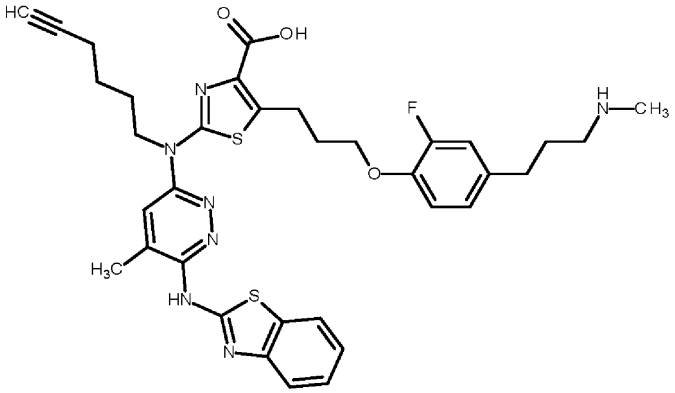
【化３１０】



【１１３４】

実施例２６５：　２－［｛６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチルピリダジン－３－イル｝（ヘキサ－５－イン－１－イル）アミノ］－５－（３－｛２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロピル］フェノキシ｝プロピル）－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化３１１】

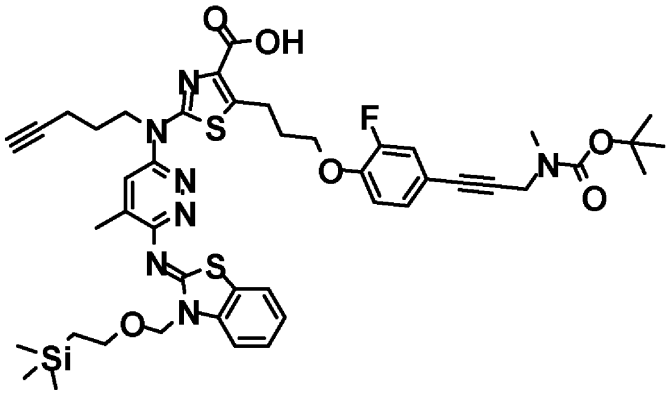


【１１３５】

実施例２６６：　５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［［５－メチル

－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］－ペンタ－４－イニル－アミノ］チアゾール－４－カルボン酸

【化３１２】



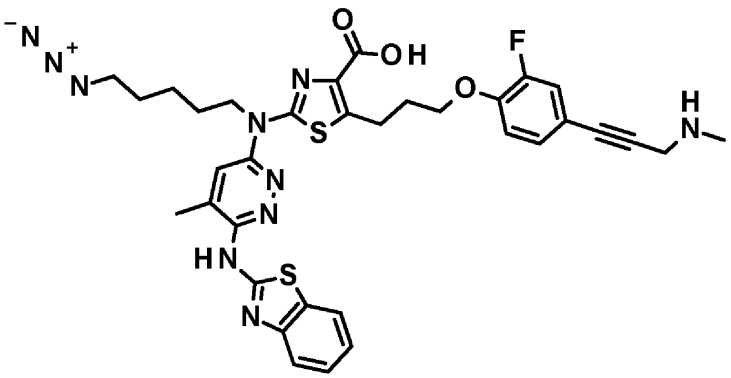
ＴＨＦ（５mL）と水（２mL）との混合物中の５００mgの実施例２５３、工程Ｄの生成物と１０６mg（２．５mmol、５当量）のＬｉＯＨ＊Ｈ$_2$Ｏとの混合物を、４０℃で１６時間撹拌し、次にＥｔ$_2$Ｏからの結晶化により精製して、３５６mg（７８％）の所望の生成物を与えた。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{45}H_{55}FN_7O_6S_2Si$の計算値: 900.3409, 実測値: 900.3383

【１１３６】

実施例２６７： ２－［５－アジドペンチル－［６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

【化３１３】



工程Ａ： メチル ２－［tert－ブトキシカルボニル－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Mitsunobuの一般手順を用い、適切なカルバマートとして調製１ｂ（０．７mmol）及び適切なアルコールとして５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンタン－１－オール（１．５当量）から出発して、４９４mg（９１％）の所望の生成物を得た。

LC/MS ($C_{39}H_{60}FN_3O_8SSiNa$) 800 $[M+Na]^+$.

【１１３７】

工程Ｂ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチルアミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ＨＦＩＰによる脱保護の一般手順を用い、適切なBoc保護アミンとして工程Ａの生成物（４９０mg、０．６３mmol、１当量）から出発して、２４０mg（５６％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (br., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.00 (quint., 2H), 1.51 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 62.8, 51.7, 44.5, 38.6, 33.8, 32.4, 30.6, 28.9, 28.5, 26.3, 23.3, 23.2, -4.9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{34}H_{53}FN_3O_6SSi$の計算値: 678.3408, 実測値: 678.3393.

【１１３８】

工程Ｃ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

Buchwaldの一般手順Ｉを用い、１２０℃で、１，４－ジオキサン中の出発物質として工程Ｂの生成物（２３５mg）から出発して、２２０mg（６０％）の所望の生成物を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.80 (s, 9H), -0.04 (s, 6H), -0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163.2, 147.5, 137.6, 129, 127.1, 123.5, 123.1, 119.3, 117.7, 115.7, 111.9, 73.0, 68.6, 66.8, 62.7, 51.8, 47.0, 38.6, 33.8, 32.4, 31.0, 28.5, 27.1, 26.2, 23.1, 23.0, 17.9, 17.8, -1.0, -5.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{52}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$の計算値: 1048.4692, 実測値: 1048.4692.

【１１３９】

工程Ｄ： メチル ５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－２－［５－ヒドロキシペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ＤＣＭとＭｅＯＨの１：１ 混合物（２mL）中の工程Ｃの生成物（０．３mmol）と１８mgのカンファー スルホン酸（０．０７mmol、０．２５当量）との混合物を、６０℃で１．５時間撹拌した。生成物を、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、１９５mg（６６％）の所望の生成物を与えた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.12 (qn, 2H), 1.69 (qn, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.4 (qn, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 61.0, 52.0, 47.0, 38.5, 33.9, 32.5, 31.0, 28.5, 27.1, 23.2, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ $C_{46}H_{60}FN_7NaO_7S_2SiNa$の計算値: 956.3641, 実測値: 956.3646.

【１１４０】

工程Ｅ： メチル ２－［５－アジドペンチル－［５－メチル－６－［（Ｚ）－［３－（２

－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イリデン］アミノ］ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［４－［３－［tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ＤＣＭ（１mL）中の１５８mgの工程Ｄの生成物、７０μLのトリエチルアミン（０．５０mmol、３当量）、及び８３mgのｐ－トリルスルホニル ４－メチルベンゼンスルホナート（０．２５mmol、１．５当量）の混合物を、５時間撹拌した。濃縮後、残留物をアセトニトリル（１mL）に溶解し、１３３mgのアジ化ナトリウム（２．０mmol、１２当量）を加え、得られた混合物を８０℃で０．５時間撹拌した。生成物を、溶離液としてヘプタン及びＥｔＯＡｃを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、１２０mg（７３％）の所望の生成物を与えた。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dm, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (brd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.22 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.20 (brs, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.84 (brs, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9 H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ $C_{46}H_{60}FN_{10}O_6S_2Si$の計算値: 959.3892, 実測値: 959.3892.

【１１４１】

工程Ｆ： ２－［５－アジドペンチル－［６－［（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アミノ］－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（メチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］－１，３－チアゾール－４－カルボン酸

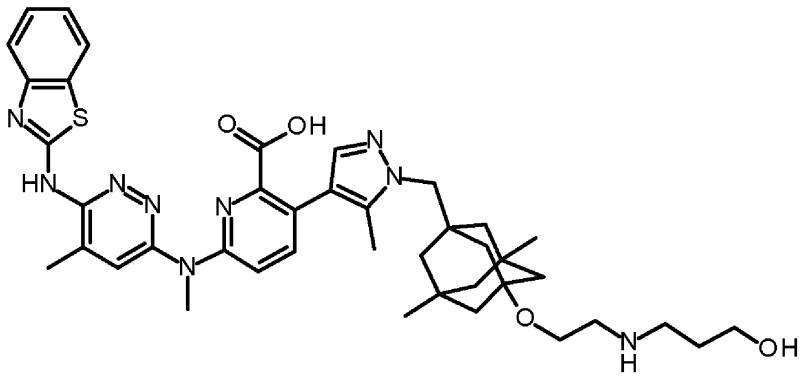
脱保護及び加水分解の一般手順、続いて逆相分取クロマトグラフィー（Ｃ１８、水中０．１％ ＴＦＡ：ＭｅＣＮ）を介する精製を用い、工程Ｅの生成物から出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+C_{34}H_{36}FN_{10}O_3S_2$の計算値: 715.2397, 実測値: 715.2391.

【１１４２】

実施例２６８： ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

【化３１４】



アミン置換及び加水分解の一般手順を用い、適切なアミンとして調製１４及び３－アミノプロパン－１－オールから出発して、所望の生成物を得た。

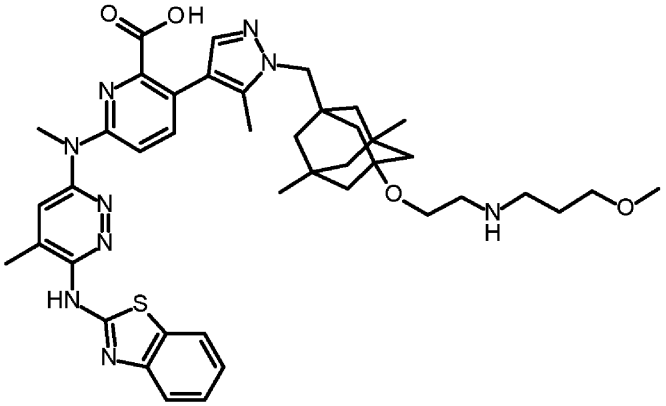
HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{41}H_{52}N_9O_4S$の計算値: 766.3863, 実測値: 766.3860.

【１１４３】

実施例２６９： ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（３－メ

トキシプロピルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

【化３１５】



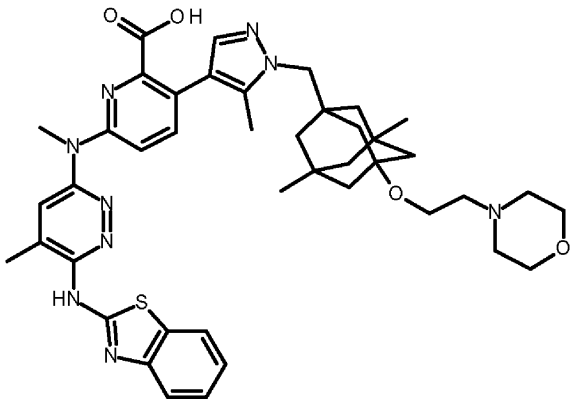
アミン置換及び加水分解の一般手順を用い、適切なアミンとして調製１４及び３－メトキシプロパン－１－アミンから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{42}H_{54}N_9O_4S$の計算値: 780.4019, 実測値: 780.4019.

【１１４４】

実施例２７０： ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３，５－ジメチル－７－（２－モルホリノエトキシ）－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

【化３１６】



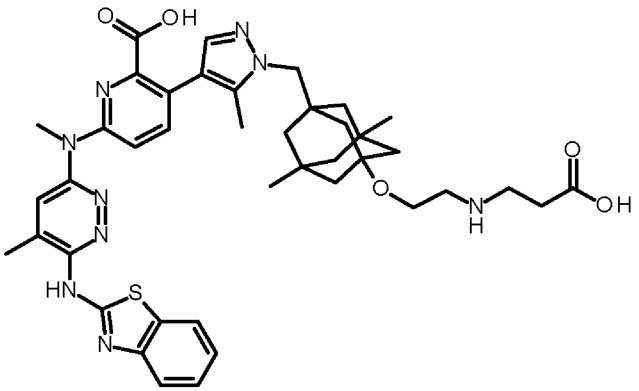
アミン置換及び加水分解の一般手順を用い、適切なアミンとして調製１４及びモルホリンから出発して、所望の生成物を得た。

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{42}H_{52}N_9O_4S$の計算値: 778.3863, 実測値: 778.3858.

【１１４５】

実施例２７１： ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（２－カルボキシエチルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

【化３１７】

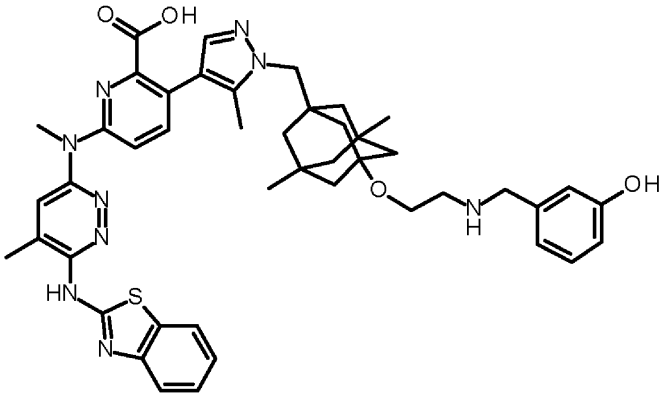


アミン置換及び加水分解の一般手順を用い、適切なアミンとして調製１４、３－アミノプロパン酸、及び塩基として１０当量のK_2CO_3から出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{41}H_{50}N_9O_5S$の計算値: 780.3656, 実測値: 780.3658.

【１１４６】

実施例２７２： ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－［（３－ヒドロキシフェニル）メチルアミノ］エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

【化３１８】



アミン置換及び加水分解の一般手順を用い、適切なアミンとして調製１４及び３－（アミノメチル）フェノールから出発して、所望の生成物を得た。
HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ $C_{45}H_{52}N_9O_4S$の計算値: 814.3863, 実測値: 814.3861.

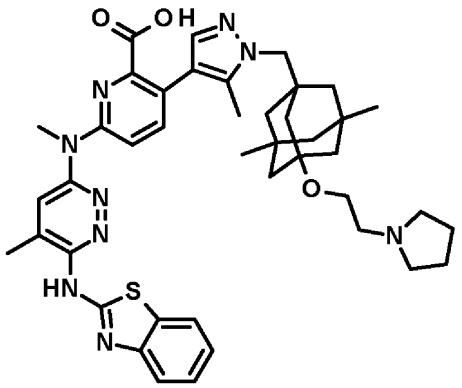
【１１４７】

以下の実施例２７３～２８０の化合物は、調製１４及び適切なアミンから出発し、アミン置換及び加水分解の一般手順を用いて合成する。

【１１４８】

実施例２７３： ６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３，５－ジメチル－７－（２－ピロリジン－１－イルエトキシ）－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

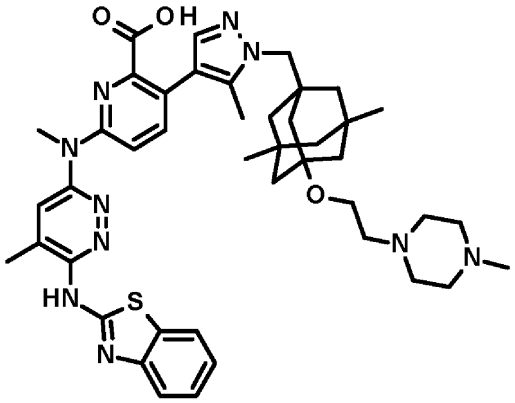
【化３１９】



【１１４９】

実施例２７４：　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３，５－ジメチル－７－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

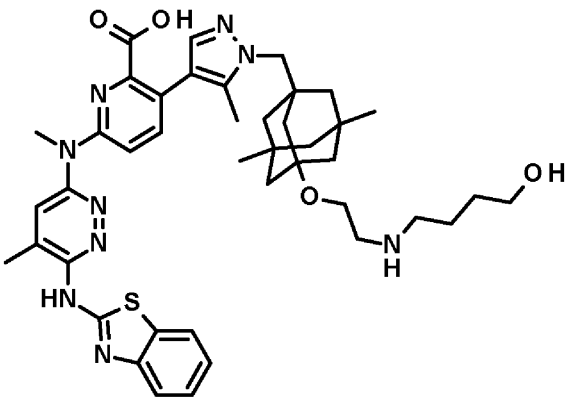
【化３２０】



【１１５０】

実施例２７５：　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－（４－ヒドロキシブチルアミノ）エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

【化３２１】

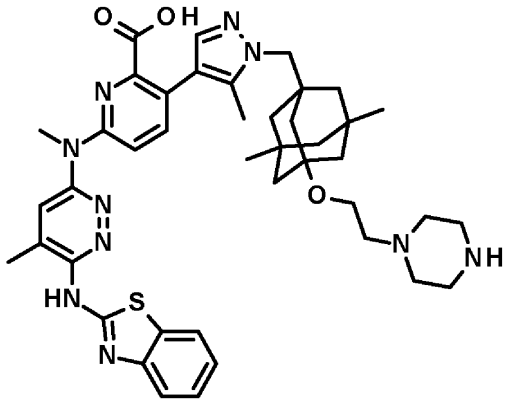


【１１５１】

実施例２７６：　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メ

チル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３，５－ジメチル－７－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

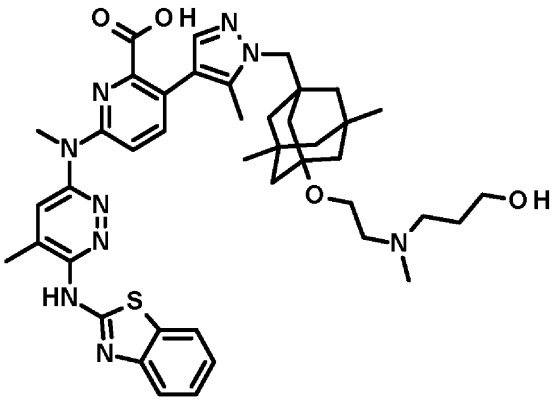
【化３２２】



【１１５２】

実施例２７７：　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－［３－ヒドロキシプロピル（メチル）アミノ］エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

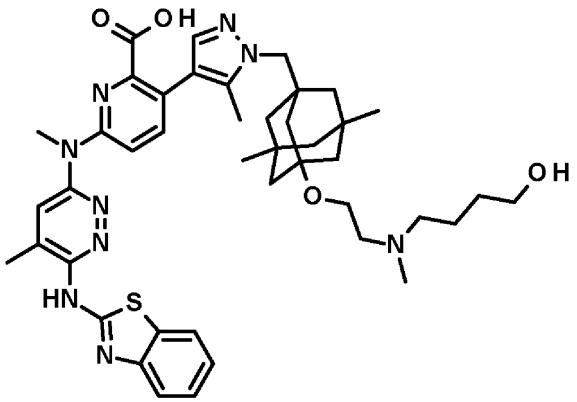
【化３２３】



【１１５３】

実施例２７８：　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－［４－ヒドロキシブチル（メチル）アミノ］エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

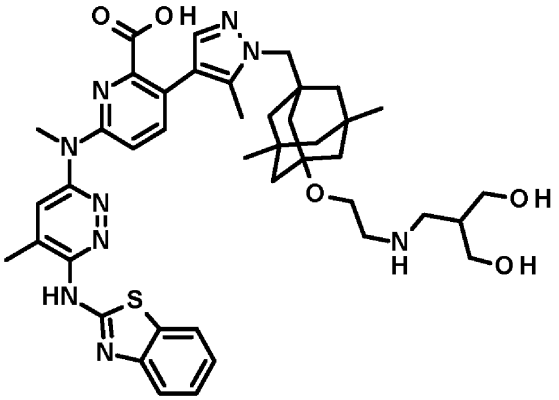
【化３２４】



【１１５４】

実施例２７９：　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－［［３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロピル］アミノ］エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

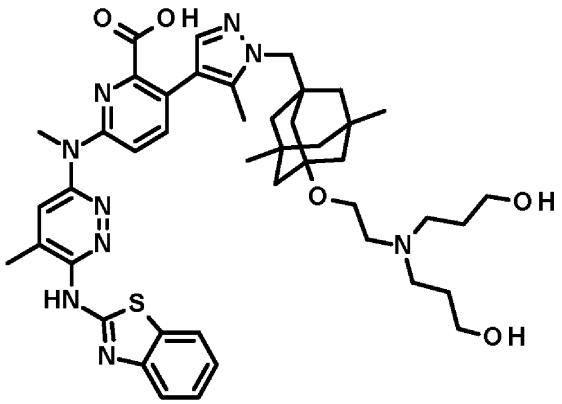
【化３２５】



【１１５５】

実施例２８０：　６－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－３－［１－［［３－［２－［ビス（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］エトキシ］－５，７－ジメチル－１－アダマンチル］メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］ピリジン－２－カルボン酸

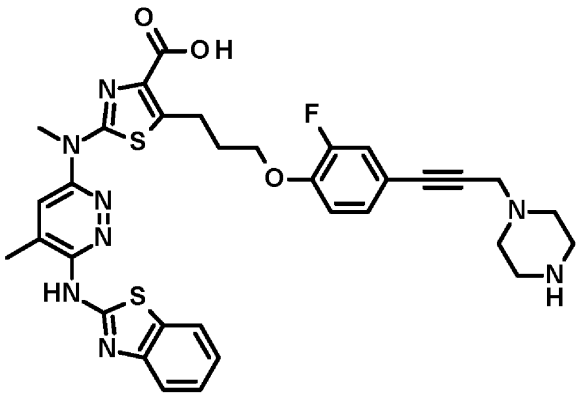
【化３２６】



【１１５６】

実施例２８１：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－（３－ピペラジン－１－イルプロパ－１－イニル）フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

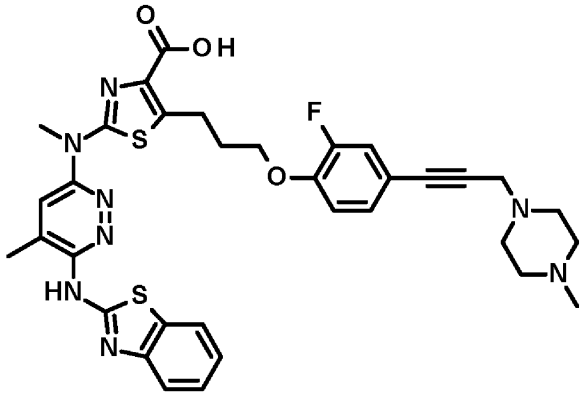
【化３２７】



【１１５７】

実施例２８２：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

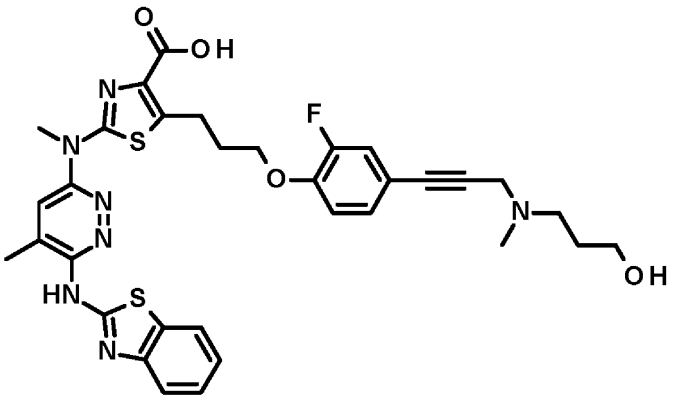
【化３２８】



【１１５８】

実施例２８３：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［３－ヒドロキシプロピル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

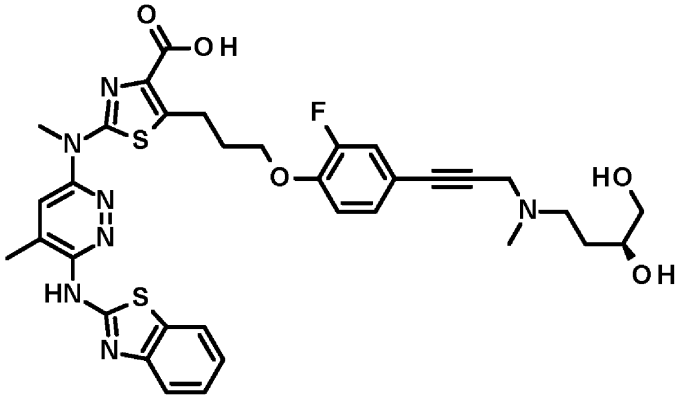
【化３２９】



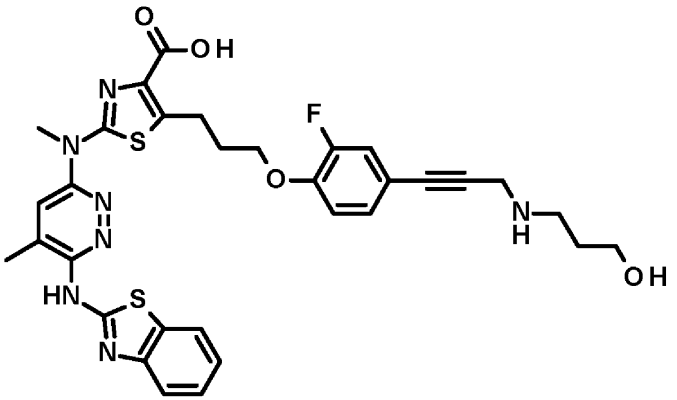
【１１５９】

実施例２８４：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－［［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］－メチル－アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フル

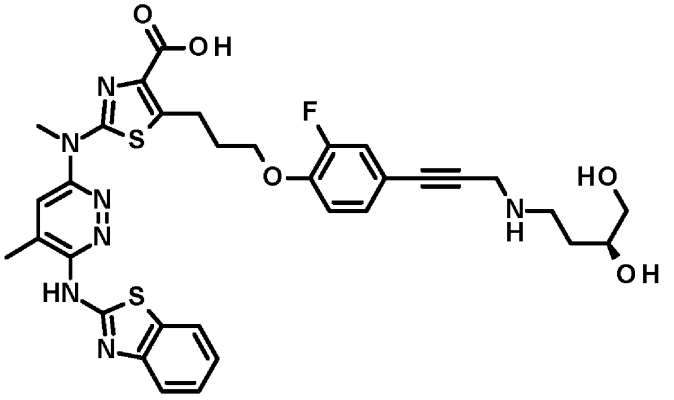
オロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化３３０】



【１１６０】
実施例２８５：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化３３１】



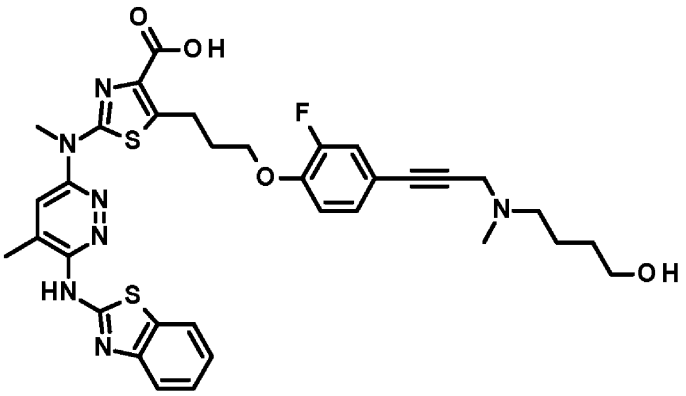
【１１６１】
実施例２８６：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－［［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸
【化３３２】



【１１６２】

実施例２８７：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－［４－ヒドロキシブチル（メチル）アミノ］プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

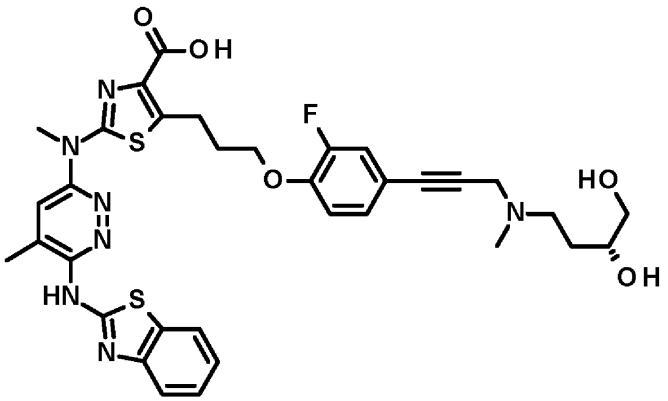
【化３３３】



【１１６３】

実施例２８８：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－［［（３Ｒ）－３，４－ジヒドロキシブチル］－メチル－アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

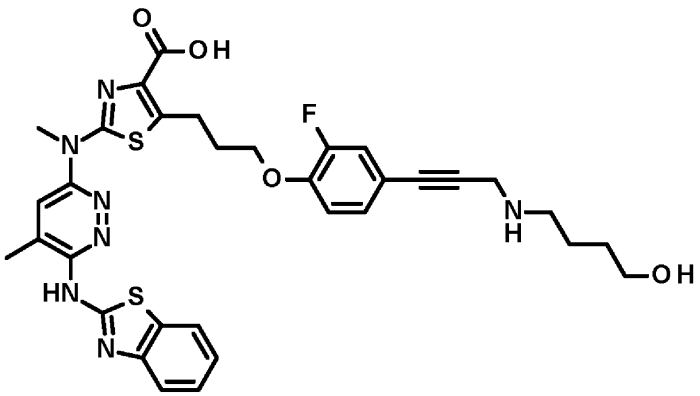
【化３３４】



【１１６４】

実施例２８９：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［２－フルオロ－４－［３－（４－ヒドロキシブチルアミノ）プロパ－１－イニル］フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

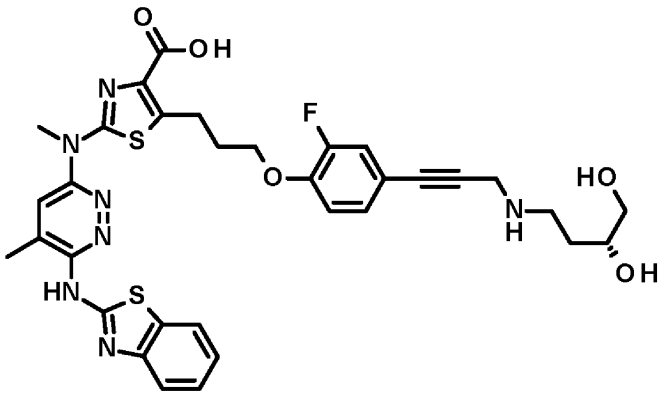
【化３３５】



【１１６５】

実施例２９０：　２－［［６－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－メチル－アミノ］－５－［３－［４－［３－［［（３Ｒ）－３，４－ジヒドロキシブチル］アミノ］プロパ－１－イニル］－２－フルオロ－フェノキシ］プロピル］チアゾール－４－カルボン酸

【化３３６】



【１１６６】

薬理学的研究

実施例Ａ：蛍光偏光分析データ

蛍光偏光は、溶液中の蛍光種の回転を測定し、分子が大きければ大きいほど、蛍光発光は、より偏光される。

【１１６７】

Biopeptides製の蛍光ＰＵＭＡ（UniProtKB（登録商標）一次受託番号Ｑ９ＢＸＨ１－配列番号：０１）に基づくプローブフルオレセイン－ベータＡｌａ－Ａｈｘ－AREIGAQLRRMADDLNAQY－ＯＨは、アミノ酸配列（配列番号：０２）：

【表３】

[MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPY
YIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDF
ETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCL
DAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLIEGRGIPE
FEFSQSNRELVVDFLSYKLSQKGYSWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPS
WHLADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQL
HITPGTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAW
MATYLNDHLEPWIQENGGWDTFVELYGNNAAAESRKGQER]

を有するＧＳＴ（１～２１８）－（ＦＡＣＴＯＲ＿ＸＡ）－ｈｓＢＣＬＸＬ（２－２０９）（ＧＳＴ UniProtKB（登録商標）一次受託番号Ｐ０８５１５及びＢＣＬＸＬ UniProtKB（登録商標）一次受託番号Ｑ０７８１７－１）に結合して、異方性の上昇をもたらす。プローブと同じ部位に競合的に結合し、それによりそれを放出する化合物を加えると、遊離プローブの量が増加により、異方性が低下する。

【１１６８】

各化合物の１１点系列希釈をＤＭＳＯ中で調製し、最終バッファー条件は、１０mM ４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸［ＨＥＰＥＳ］、１５０mM ＮａＣｌ、０．０５％ Tween 20、ｐＨ７．４及び５％ ＤＭＳＯとした。アッセイにおける最終タンパク質濃度を、１０nMで存在する蛍光プローブについて、２０nMとした。実験を２３℃で２時間インキュベーションし、その後、蛍光偏光をBiotek SynergyN

eoプレートリーダー（励起４８５nm、発光５２５nm、平行及び垂直読み取り）で測定した。用量応答曲線を、４－パラメータロジスティックモデル（シグモイド用量応答モデル）を使用するXL-Fitソフトウェアでプロットし、５０％の蛍光強度の増大を与えた阻害濃度を決定した（ＩＣ$_{50}$）。Ｋ$_{I}$値をCer et al, Nucleic Acids Res, 2009, Jul 1;37(WebServer issue): W441-W445に従ったＩＣ$_{50}$値から決定した。

【１１６９】

結果を表１にまとめる。これらの表は、本発明の化合物がＢｃｌ－ｘＬタンパク質と上記された蛍光ペプチドとの間の相互作用を阻害することを示す。

【１１７０】

【表４】

表1

実施例	Ki (M)
1	3.1E-08
2	3.3E-07
3	1.9E-09
4	9.1E-07
5	1.8E-07
6	4.9E-07
7	7.2E-08
8	8.7E-08
9	4.0E-09
10	4.1E-07
11	6.0E-07
12	2.7E-08
13	3.8E-09
14	3.2E-09
15	3.7E-08
16	5.2E-08
17	2.2E-08
18	7.8E-08
19	3.0E-08
20	3.9E-08
21	7.5E-09
22	2.9E-09
23	4.0E-08
24	1.4E-07
25	9.9E-07
26	6.5E-06
27	3.1E-07
28	1.3E-07
29	3.3E-08
30	8.1E-08
31	2.6E-09
32	2.6E-07
33	6.4E-08
34	8.9E-09
35	5.9E-08
36	2.8E-08
37	1.5E-08
38	2.5E-04
39	5.4E-08
40	2.0E-08
41	3.7E-08
42	4.7E-09
43	1.9E-08
44	6.9E-08
45	1.4E-08
46	1.9E-07
47	2.3E-08
48	1.9E-06
49	8.1E-09
50	1.2E-09
51	6.4E-08
52	9.0E-08
53	1.5E-08
54	1.4E-09
55	8.2E-08
56	> 1E-05
57	3.5E-07
58	4.9E-08
59	< 1E-09
60	1.5E-09
61	< 1E-09
62	< 1E-09

63	< 1E-09
64	3.1E-08
65	< 1E-09
66	1.9E-09
67	< 1E-09
68	5.7E-09
69	4.2E-09
70	3.0E-08
71	> 1E-05
72	1.6E-07
73	< 1E-09
74	1.1E-09
75	< 1E-09
76	< 1E-09
77	1.1E-07
78	1.1E-07
79	9.2E-08
80	8.1E-08
81	1.6E-08
82	< 1E-09
83	3.2E-07
84	4.9E-08
85	< 1E-09
86	1.6E-07
87	5.3E-07
88	2.8E-09
89	1.6E-07

90	< 1E-09
91	6.4E-09
92	6.8E-08
93	6.8E-09
94	6.7E-08
95	2.4E-08
96	2.2E-07
97	1.3E-07
98	2.3E-09
99	2.4E-06
100	1.6E-09
101	< 1E-09
102	2.2E-07
103	1.4E-08
104	1.6E-08
105	3.8E-07
106	2.7E-08
107	1.3E-07
108	< 1E-09
109	< 1E-09
119	< 1E-09
123	< 1E-09
124	< 1E-09
127	< 1E-09
130	< 1E-09
134	< 1E-09
138	2.9E-08

139	6.4E-07
140	< 1E-09
141	< 1E-09
142	5.0E-08
143	6.2E-08
144	< 1E-09
145	1.8E-07
146	< 1E-09
149	1.3E-07
150	< 1E-09
151	< 1E-09
156	8.9E-07
157	1.2E-06
158	4.7E-08
159	1.8E-07
160	2.2E-07
161	< 1E-09
163	< 1E-09
164	< 1E-09
165	< 1E-09
166	< 1E-09
167	< 1E-09
168	< 1E-09
169	< 1E-09
170	< 1E-09
171	< 1E-09
172	< 1E-09

【１１７１】

実施例Ｂ：AlphaLISAアッセイデータ

AlphaLISAアッセイにより、ストレプトアビジンラベルアルファドナービーズに結合させたビオチン化ＧＳＴ（１～２１８）－（ＦＡＣＴＯＲ＿ＸＡ）－ｈｓＢＣＬＸＬ（２～２０９）（配列番号：０２－ＧＳＴ UniProtKB（登録商標）一次受託番号Ｐ０８５１５及びＢＣＬＸＬ UniProtKB（登録商標）一次受託番号Ｑ０７８１７－１）を、抗ＦＴＩＣ AlphaLISAアクセプタービーズに結合させたＢＩＭ由来のＮ末端ラベルペプチド（フルオレセイン－ベータＡｌａ－Ａｈｘ－配列番号：０５、ここで、配列番号：０５は、DMRPEIWIAQELRRIGDEANAYYARRである）に結合させた際のアルファシグナルの増加を測定

する。

【１１７２】

ＧＳＴ（１～２１８）－（ＦＡＣＴＯＲ＿ＸＡ）－ｈｓＢＣＬＸＬ（２～２０９）を５０ｍＭ ホスファートバッファー中で、２０倍過剰のEZ Link NHS-LC-ビオチン（thermo Fisherカタログ番号２１３３６）を使用して、４℃で一晩ビオチン化した。

【１１７３】

ペプチドと同じ部位に競合的に結合する化合物の添加により、ペプチドの置換に起因して、利用可能なドナービーズ－タンパク質－ペプチド－アクセプタービーズ複合体のアルファシグナルの減少が生じるであろう。

【１１７４】

各化合物の１１点系列希釈をＤＭＳＯ中で調製し、最終バッファー条件は、１０ｍＭ ４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸［ＨＥＰＥＳ］、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．０５％ Tween 20、ｐＨ７．４及び４％ ＤＭＳＯとした。アッセイにおける最終タンパク質濃度を、１nMで存在するペプチドについて、２０pMとした。アルファビーズを５ug/mLの最終濃度で使用した。アクセプタービーズ添加後、実験を２３℃で一晩インキュベーションした。最後に、ドナービーズを加え、２３℃で２時間インキュベーションし、その後、アルファシグナルをBiotek Synergy2プレートリーダー（励起６８０nm、発光６１５nm、）で測定した。用量応答曲線を、４－パラメータロジスティックモデル（シグモイド用量応答モデル）を使用するXL-Fitソフトウェアでプロットし、５０％の蛍光強度の増大を与えた阻害濃度を決定した（IC_{50}）。

【１１７５】

結果を表２にまとめる。

【１１７６】

【表５】

表2

実施例	IC50 (M)
3	9.6E-11
50	7.4E-12
54	2.5E-11
59	1.4E-10
60	9.6E-10
62	1.1E-10
63	1.0E-10
65	1.0E-09
73	7.7E-12
74	7.4E-11
76	7.7E-11
85	1.2E-08
89	1.5E-07
90	2.3E-11

91	5.3E-09
92	4.6E-08
93	6.4E-09
94	5.1E-08
95	2.2E-08
96	2.7E-07
97	2.1E-07
98	1.8E-09
100	3.2E-11
101	2.2E-12
108	6.6E-12
109	1.1E-11
110	4.8E-10
111	2.7E-08
112	2.8E-11
113	2.8E-11
114	5.5E-12
115	8.9E-11
116	1.7E-11
117	9.9E-12
118	1.8E-11
119	6.0E-12
120	9.9E-11

121	5.8E-11
122	9.8E-12
123	4.0E-12
124	7.6E-12
125	8.6E-09
126	2.3E-11
127	6.6E-12
128	1.3E-11
130	5.4E-12
131	2.7E-09
132	7.7E-09
133	8.9E-09
134	5.3E-12
135	3.9E-09
136	7.7E-09
137	2.7E-10
138	1.1E-08
139	2.7E-07
140	2.4E-11
141	1.4E-11
142	1.0E-08
143	2.2E-08
144	1.4E-11

145	1.9E-07
146	2.2E-11
147	7.1E-12
148	5.7E-12
150	1.3E-11
151	5.0E-12
152	2.3E-09
153	8.0E-08
161	3.2E-11
162	1.9E-09
163	1.8E-10
164	7.1E-12
165	1.9E-11
166	9.2E-12
167	1.3E-11
168	1.2E-11
169	9.9E-12
170	1.4E-11
171	1.3E-11
172	7.8E-12
173	7.9E-12
174	6.0E-10

【１１７７】

実施例Ｃ：クエンチアッセイデータ

蛍光クエンチアッセイにより、Lumiprobe GmbHカタログ番号１３３８０からのスルホ－システイン５で硫黄にラベルされたシステインに対応するアミノ酸ＸにＣ末端領域で結合したアミノ酸配列（配列番号：０３）：

【表６】

[MHHHHHHHHHGATGSTAGSGTAGSTGASGASTGGTGATHHHHHHHHHDDDDKSPMGSQSN
RELVVDFLSYKLSQKGYSWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPSWHLADSPAVN
GATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQLHITPGTAYQSFEQVVN
ELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAWMATYLNDHLEPWIQENGG
WDTFVELYG]

を有するＣ末端Ｃｙ５ラベルＢＣＬ－ｘＬタンパク質であるＨｉｓ－Ｈｉｓ－（ＥＫ）－ｈｓＢＣＬＸＬ（２～１９７）［Ｎ１９７Ｃ］（UniProtKB（登録商標）一次受託番号Ｑ０７８１７－１）を、Ｃ末端領域でアミノ酸Ｘ’（ここでＸ’は、AAT Bioquestカタログ番号２０７９からのＴＱ５ＷＳで硫黄にラベルされたシステインである）に結合させたアミノ酸配列（配列番号：０４）：［QWAREIGAQLRRMADDLNAQY］を有するＰＵＭＡ（UniProtKB（登録商標）一次受託番号Ｑ９ＢＸＨ１）由来のＣ末端ラベルペプチドに結合させた際の蛍光強度の変化を測定する。

【１１７８】

ペプチドと同じ部位に競合的に結合する化合物の添加により、蛍光クエンチ剤の置換に起因するタンパク質の蛍光強度の増加がもたらされる。

【１１７９】

各化合物の１１点系列希釈をＤＭＳＯ中で調製し、最終バッファー条件は、１０ｍＭ ４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸［ＨＥＰＥＳ］、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．０５％ Tween 20、ｐＨ７．４及び５％ ＤＭＳＯとした。アッセイにおける最終タンパク質濃度を、４００nMで存在するペプチドについて、１nMとした。実験を２３℃で２時間インキュベーションし、その後、蛍光偏光をBiotek SynergyNeoプレートリーダー（励起６２０nm、発光６８０nm）で測定した。用量応答曲線を、４－パラメータロジスティックモデル（シグモイド用量応答モデル）を使用するXL-Fitソフトウェアでプロットし、５０％の蛍光強度の増大を与えた阻害濃度を決定した（IC_{50}）。K_I値をCer et al, Nucleic Acids Res, 2009, Jul 1;37(WebServer issue): W441-W445に従ったIC_{50}値から決定した。

【１１８０】

結果を表３にまとめる。

【１１８１】

【表７】

表3

実施例	Ki (M)
50	4.4E-12
62	6.0E-12
73	2.8E-12
74	6.1E-12
101	5.2E-13
108	5.9E-13
109	1.1E-12
114	1.1E-11
116	8.6E-12
117	6.6E-12
118	3.3E-11
119	5.5E-13
122	3.0E-12
123	8.4E-13
124	1.7E-12
127	6.8E-13
128	2.8E-11
130	3.7E-13
134	1.0E-12
141	5.5E-12
144	3.9E-12
146	1.2E-12
147	9.7E-12
148	1.2E-12
150	1.7E-12
151	8.5E-13
163	2.0E-11
164	1.9E-12
165	5.9E-12
166	2.6E-12
167	2.9E-12
168	2.6E-12
169	4.4E-12
170	5.0E-12
171	3.5E-12
172	2.6E-12
173	3.3E-12
174	4.3E-11
175	1.1E-12
176	1.1E-12
177	3.0E-12
178	7.4E-12
179	6.8E-12
180	5.2E-12
181	4.3E-12
182	7.4E-12
183	7.8E-12
184	3.6E-12
185	1.2E-12
186	1.0E-12
187	2.5E-12
188	1.8E-12
189	2.4E-12
190	3.2E-12
191	2.8E-12
192	2.9E-12
193	1.5E-12
194	3.2E-12
195	1.8E-12
196	9.0E-13
197	1.3E-12
198	7.3E-12
199	1.0E-12
200	7.7E-12
201	1.9E-12
202	8.9E-13
203	2.2E-12
204	6.0E-12
205	2.3E-12
206	9.0E-12
207	3.7E-12
208	8.8E-12
209	2.3E-11
210	8.5E-13
211	6.5E-12
212	1.0E-12
213	1.5E-12

214	4.0E-12
215	3.9E-12
216	4.0E-12
217	4.1E-12
218	1.2E-12
219	8.2E-13
220	3.5E-12
221	1.7E-12
222	1.4E-12
223	1.8E-12
224	2.0E-12
225	3.5E-12
226	5.3E-12

227	3.5E-12
228	2.2E-10
229	1.4E-12
230	1.4E-12
231	1.3E-12
232	1.7E-12
233	4.3E-12
234	1.6E-12
235	1.1E-12
237	1.8E-12
238	4.5E-12
239	2.7E-12
240	7.3E-12

241	9.4E-12
242	7.8E-12
243	5.0E-12
247	1.2E-12
250	2.2E-12
253	7.0E-11
267	1.6E-11
268	2.5E-12
269	2.7E-12
270	3.0E-12
271	3.3E-12
272	2.3E-12

【１１８２】
表１～表３の結果から、本発明の化合物は、Ｂｃｌ－ｘＬタンパク質の強力な阻害剤であることが示される。
【１１８３】
実施例Ｄ：ＭＴＴアッセイを使用するＭＯＬＴ－４又はＨ１４６細胞生存率におけるＢｃｌ－ｘＬ阻害剤の効果
ＭＴＴ比色アッセイは、生細胞によるテトラゾリウム塩のミトコンドリア減少に基づく。生存細胞数は、ホルマザン塩の産生に比例し、これを５４０nmで分光光度的に読み取ることができる。
【１１８４】
ＭＯＬＴ－４及びＨ１４６細胞をＡＴＣＣから購入し、１０％ 熱不活化ウシ胎児血清、ペニシリン（１００IU/ml）、ストレプトマイシン（１００μg/ml）及びＬ－グルタミン（２mM）を補充したＲＰＭＩ１６４０中で培養した。細胞を５％ CO_2を含有する加湿大気中、３７℃で培養した。細胞を９６マイクロウェルプレートに播種し（１５０μL/ウェル）、化合物に４８時間暴露させた（３、１６倍系列希釈；各９濃度、トリプリケート）。インキュベーション時間の終わりに、ＭＴＴ溶液（５mg/ml）１５μLをウェル当たりに加え、細胞をさらに４時間インキュベーションした。ついで、１０％ ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）／１０mM ＨＣｌ １００μLをウェル当たりに加え、プレートを一晩インキュベーションし、その後、５４０nmで光学密度を測定した。IC_{50}を標準的な４パラメトリックカーブ曲線フィッティングを使用して計算した。IC_{50}をＭＴＴシグナルが対照について測定された濃度の５０％に減少する化合物濃度として定義する。結果は、少なくとも２回の独立した実験の平均を表わし、以下の表４に表わす。
【１１８５】

【表８】

表4

実施例	H146 IC50 (M)	MOLT-4 IC50 (M)
1	>1.5E-05	#N/A
2	1.25E-05	#N/A
3	4.2E-08	9E-08
5	8.21E-06	#N/A
6	>=1.49E-05	#N/A
7	>1.5E-05	#N/A
8	1.05E-05	#N/A
9	2.07E-07	2.32E-06
10	8.31E-06	#N/A
12	9.13E-07	1.62E-06
13	2.92E-07	2.23E-06
14	2.11E-06	#N/A
15	>1.5E-05	#N/A
16	8.04E-06	#N/A
17	1.34E-05	7.88E-06
18	>1.5E-05	#N/A
19	>=1.28E-05	#N/A
20	3.35E-06	7.21E-06
21	9.58E-06	#N/A
22	2.13E-06	#N/A
23	>=1.27E-05	1.3E-05
24	6.93E-06	3.31E-06
25	3.18E-06	7.13E-06
26	>1.5E-05	>1.5E-05
27	>1.5E-05	>1.5E-05
28	>1.5E-05	>1.5E-05
29	>1.5E-05	>1.5E-05
30	>1.5E-05	8.67E-06
31	4.19E-06	2.34E-06
32	>=7.42E-06	1.33E-05
33	4.37E-06	6.25E-06
34	5.32E-06	3.89E-06
35	2.33E-06	3.7E-06
36	1.99E-06	3.47E-06
37	1.1E-05	7.39E-06
38	>1.5E-05	>1.5E-05
39	>1.5E-05	>1.5E-05
40	3.8E-06	1.49E-06
41	>=9.76E-06	>1.5E-05
42	2.04E-06	1.02E-06
44	>1.5E-05	>1.5E-05
45	>=1.18E-05	1.17E-05
46	>1.5E-05	>1.5E-05

47	>=9.62E-06	>1.5E-05
49	>1.5E-05	>1.5E-05
50	2,84E-09	4,62E-10
51	>1.5E-05	>1.5E-05
52	1.3E-05	8.36E-06
53	1.65E-06	7.01E-07
54	3.52E-08	5.07E-09
56	>1.5E-05	>1.5E-05
57	1.34E-05	>1.5E-05
58	>1.5E-05	>1.5E-05
59	2.71E-07	7.61E-08
60	5.8E-06	2.74E-06
61	5.93E-07	1,92E-07
62	4.66E-09	4,44E-10
63	2,05E-07	8.53E-08
64	2.24E-08	3.59E-06
65	8.65E-07	2.36E-07
66	1.16E-06	5.27E-07
67	7.1E-07	7.54E-07
68	2.6E-06	2.79E-07
69	6.86E-07	4.46E-07
70	>1.5E-05	>=1.16E-05
71	>1.5E-05	>1.5E-05
73	4.8E-09	1.51E-09
74	6.78E-09	6.72E-09
75	>1.5E-05	2.92E-06

76	1.13E-08	2.37E-09
77	>=1.49E-05	6.59E-06
78	>1.5E-05	>1.5E-05
82	9.88E-08	6.83E-08
83	>1.5E-05	>1.5E-05
84	>1.5E-05	7.57E-06
85	>1.5E-05	>1.5E-05
86	>=1.24E-05	1.46E-05
87	>1.5E-05	>1.5E-05
88	1.1E-05	1.61E-06
89	>1.5E-05	1.31E-05
90	2.01E-07	2.33E-08
91	5.39E-06	1.13E-06
92	>1.5E-05	>1.5E-05
93	>1.5E-05	9.4E-06
94	4.07E-06	>=1E-05
95	9.27E-06	5.01E-06
98	>1.5E-05	>1.5E-05
100	3.86E-08	1.26E-08
101	1.19E-06	4.83E-07
102	>1.5E-05	>1.5E-05
105	>1.5E-05	>1.5E-05
106	>1.5E-05	>1.5E-05
108	2.23E-08	4.67E-08
109	6.38E-09	1.98E-08
112	3.09E-08	7.75E-08

113	1.3E-08	2.57E-08
114	1.58E-09	3.81E-09
115	>1.5E-07	>1.5E-07
116	1.91E-08	3.06E-09
117	4.96E-08	4.86E-07
118	3.26E-08	0,000000096
119	2.14E-08	9,74E-08
120	2.8E-07	5.57E-07
122	5.14E-08	0,00000028
123	6.25E-09	1.65E-08
124	5.06E-08	1.92E-08
127	9.04E-09	1,13E-08
128	2.08E-08	1,81E-08
130	2.01E-07	1,08E-07
134	1.91E-09	7.83E-10
135	5.29E-06	3.24E-06
137	3.2E-07	6.14E-08
140	1.42E-07	2.34E-08
144	1.45E-07	4.3E-07
146	9.71E-07	6.68E-07
150	1.68E-08	1.36E-07
151	#N/A	1.94E-07
161	3.02E-08	3.23E-09
162	6.59E-06	3.17E-06
163	1.04E-06	9.62E-08
164	3.46E-08	1.29E-08

165	2.11E-07	4.3E-07
166	1.42E-07	1.72E-07
167	4.32E-07	4E-07
168	#N/A	1.78E-07
169	7.91E-08	1.06E-07
170	1.56E-07	1.54E-07
171	1.1E-07	4.11E-07
172	4.02E-08	1.6E-07
173	2.08E-07	1.27E-07
174	1.26E-05	1.66E-06
175	7.5E-08	2.04E-07
176	1.24E-07	7.62E-08
177	3.63E-08	0,000000225
182	1.99E-07	1.29E-07
183	1.87E-07	4.65E-08
184	1.07E-07	1.84E-07
185	7E-09	1.68E-08
186	1.69E-08	8.53E-08
187	2.34E-07	1.03E-07
188	5.44E-09	3.41E-08
189	9.48E-08	1.71E-07
190	7.83E-08	5.49E-08
191	8.38E-08	2.2E-06
192	1.19E-08	9.64E-08
193	6.5E-08	9.25E-08
194	2.7E-08	1.29E-07

195	5.25E-07	5.29E-07
196	1.62E-06	8.79E-07
197	4.39E-08	#N/A
198	1.42E-08	1.59E-09
199	6.41E-08	2.59E-08
200	1.15E-07	6.95E-07
201	7.53E-08	4.17E-07
202	7.48E-08	6.11E-07
203	3.9E-09	7.53E-10
204	7.3E-09	7.03E-10
205	<=5.93E-09	3.74E-10
206	1.5E-08	1.48E-09
207	1.08E-06	3.28E-06
208	7.33E-09	7.53E-10
210	2.14E-08	2.03E-08
211	6.68E-08	4.84E-07
212	3.24E-06	2.88E-06
213	7.28E-08	9.36E-08
214	2.67E-08	2.25E-08
215	1.74E-07	4.06E-07
216	2.22E-07	1.46E-07
217	8.62E-08	1.8E-07
218	8.91E-07	2.7E-07
219	1.29E-07	1.27E-06
220	2.21E-07	9.84E-07
221	9.44E-08	2.95E-08

222	3.24E-08	6.1E-08
223	7.46E-09	3.13E-09
224	1.16E-06	2.18E-06
225	3.51E-07	1.08E-06
226	#N/A	7.52E-07
227	#N/A	8.02E-07
228	>3E-05	#N/A
229	4.37E-07	1.64E-06
230	1.38E-06	2.18E-06
231	1.61E-06	1.19E-06
233	2.55E-09	8.79E-10
234	1.5E-08	3.8E-09
235	4.13E-07	4.13E-07
237	#N/A	7.5E-07
238	#N/A	1.49E-07
239	#N/A	3.14E-07
240	#N/A	1.32E-06
241	#N/A	1.19E-06
242	#N/A	5.25E-07
243	#N/A	1.12E-07
247	#N/A	2.81E-09
250	#N/A	2.46E-10
253	#N/A	3.17E-08
267	#N/A	4.38E-08
268	#N/A	2.55E-10
269	#N/A	1.82E-10

270	#N/A	1.99E-10
271	#N/A	3.08E-08

272	#N/A	2.84E-10

【１１８６】

これらのデータから、これらの化合物の大部分が、細胞中で活性であり、Ｈ１４６及びＭｏｌｔ－４細胞系統の生存率の用量依存減少を誘引することができることが示される。

【１１８７】

実施例Ｅ：薬力学及び腫瘍退縮研究

静脈内（ＩＶ）投与時のＢｃｌ－ｘＬターゲット小分子のin vivo治療効果と薬力学効果をＭＯＬＴ－４ Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）モデルにおいて測定した。試験された化合物を２０％ ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン／２５ｍＭ 塩化水素（ＨＰＢＣＤ／ＨＣｌ）中で配合した。

【１１８８】

材料及び方法

ＭＯＬＴ－４細胞（ＡＴＣＣ Ｎｏ．ＣＲＬ－１５８２）を、１０％ ＦＢＳを補充したＲＰＭＩ中で培養した。細胞を５０％ matrigel（BD Biosciencs）に再懸濁させ、５×１０^{6}個の細胞を含有する０．１mLをメスＮＯＤ ＳＣＩＤマウス（Charles River）の右側腹部に皮下接種した。有効性研究では、腫瘍が、適切な体積に達した時点で、マウスを、Easy statソフトウェアを使用してランダム化した（群当たりに８匹）。対照媒体（ＨＰＢＣＤ／ＨＣｌ）、実施例７３（３．７５又は７．５mg/kg）又は実施例１００（３．７５mg/kg）をＩＶ注射した（週２回、３週間、Ｑ３Ｄ６）。マウスの体重を週３回モニターし、腫瘍サイズを、電子ノギスを用いて測定した。腫瘍体積を、式：（最小直径）^{2}（最大直径）／２を使用して、最小腫瘍直径及び最大腫瘍直径を測定することにより推定した。処置サイクルの終わり（１７日目）に、腫瘍増殖阻害を、式：

【数１】

$$\left(1-\frac{\text{中央値（処置群におけるDxでのTV）}}{\text{中央値（対象群におけるDxでのTV）}}\right)\times 100$$

を使用して計算した。

【１１８９】

応答を以下のように評価した：腫瘍サイズが少なくとも３回の連続測定で２５mm^{3}以下であった場合、ＣＲ（完全応答）、腫瘍サイズが少なくとも３回の連続測定で２５mm^{3}から開始サイズの半分の間に含まれた場合、ＰＲ（部分的な応答）。マウスを、腫瘍体積が２０００mm^{3}を超えた最初の計測時又は動物の健康悪化の最初の徴候時に殺処分した。

【１１９０】

薬力学研究では、腫瘍が、適切な体積に達した時点で、マウスを、Easy statソフトウェアを使用してランダム化した（群当たりに３匹）。対照媒体（ＨＰＢＣＤ／ＨＣｌ）又はＢｃｌ－ｘＬターゲット小分子を７．５mg/kgでＩＶ注射した（１日１回－ＯＤ）。腫瘍サンプルを投与後６時間で収集し、溶解させた（１０mＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４、１４２．５mＭ ＫＣｌ、５mＭ $MgCl_2$、１mＭ ＥＤＴＡ、１％ ＮＰ４０、プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤カクテル－Calbiochem）。透明なライゼートを製造業者の説明書に従って、９６ウェルプレート中のMSDアポトーシスパネル全細胞ライゼートキット（MSD）を使用することにより、開裂されたＰＡＲＰ及びカスパーゼ３の免疫検出のために調製し、QuickPlex SQ 120で分析した。全血サンプルを血液分析器Coulter Ac・T diff（Beckman Coulter）で分析した。

【１１９１】

全ての実験を、Servier Research Institute(IdRS)Ethical Committeeによる承認後、施行されているフランスの規則に従って行った。ＮＯＤ ＳＣＩＤマウスを施設ガイドラインに従って維持した。

【１１９２】

結果

ＭＯＬＴ－４異種移植片に対する実施例７３及び実施例１００の有効性を表５に示す。処置を腫瘍細胞接種１２日後に開始した（平均サイズ：２１４mm^{3}）。媒体（ＨＰＢＣＤ／ＨＣｌ）、実施例７３（３．７５及び７．５mg/kg）又は実施例１００（３．７５mg/kg）を合計６回の投与のために３日毎にＩＶ投与した。

【１１９３】

処置開始後１７日目に、実施例７３の腫瘍増殖阻害（％ ＴＧＩ）は、表５に示されるように、３．７５mg/kgで５６．９％、７．５mg/kgで８３．３％（ｐ＜０．０５）であった。同じ時点で、３．７５mg/kgでの実施例１００により誘引された％ ＴＧＩは、６４．６％（ｐ＜０．０５）であった。

【１１９４】

処置による臨床的に関連する体重減少は認められなかった。

【１１９５】

【表９】

表5:実施例73（3.75及び7.5 mg/kg、IV投与、Q3D6）又は実施例100（3.75 mg/kg、IV投与、Q3D6）による処置時のMOLT-4腫瘍増殖阻害

試験された化合物	用量 (mg/kg)	%TGI（17日目）
実施例 73	3.75	56.9*
実施例 73	7.5	83.3*
実施例 100	3.75	64.6*

*対照群と比較してp値＜0.05

【１１９６】

ＭＯＬＴ－４腫瘍細胞におけるアポトーシス誘引及び循環血小板数に対するＢｃｌ－ｘＬターゲット小分子の効果を表６に示す。処置を腫瘍細胞接種１８日後に開始した（平均サイズ：３４９mm^3）。媒体（ＨＰＢＣＤ／ＨＣｌ）、実施例７４、実施例７６及び実施例７３（７．５mg/kg）を１回ＩＶ投与し、サンプルを６時間後に収集した。全ての化合物は、アポトーシスマーカー、すなわち、開裂されたＰＡＲＰ（対照に対して１４．２～２６．６倍）及び開裂されたカスパーゼ３（対照に対して４．７～５．１倍）の開裂の誘引を示した。加えて、血小板寿命のレギュレーションにおけるＢｃｌ－ｘＬの十分に記載された役割を考慮すると、全ての試験された化合物は、血小板数の有意な減少（対照値の２～４％まで）を引き起こした。

【１１９７】

【表１０】

表6:7.5 mg/kgでIV投与された示された化合物による処置の6時間後での腫瘍細胞における開裂されたPARP及び開裂されたカスパーゼ3並びにMOLT-4移植メスNOD SCIDマウスにおける血小板損失

試験された化合物	用量（mg/kg）及び経路	時点（h）	開裂されたPARP（対照に対する倍　増加）	開裂されたカスパーゼ3（対照に対する倍　増加）	血小板カウント（×10^3/μl）	％　残存血小板（対媒体）
実施例 74	7.5, IV	6	17.1	5.1	18	2
実施例 76	7.5, IV	6	14.2	4.9	40	3
実施例 73	7.5, IV	6	21.4	4.7	51	4

【１１９８】

結論として、ここで、実施例７３、７４、７６及び１００に記載されたＢｃｌ－ｘＬターゲット小分子が静脈内投与後にin vivoで活性であることが示される。アポトーシス制御及び血小板寿命レギュレーションにおけるＢｃｌ－ｘＬの以前に記載された役割（Youle and Strasser, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008 Jan;9(1):47-59；Zhang et al., Cell Death Differ. 2007 May;14(5):943-51；Mason et al., Cell. 2007 Mar 23;128(6):1173-86）と一致して、腫瘍退縮、腫瘍細胞におけるアポトーシス誘引及び循環血小板の強力な減少を観察された。加えて、有効用量による処置では、臨床的に関連する体重減少は観察されず、血小板減少は、治療中止後に回復した（データを示さず）。まとめると、これらのデータから、ガン処置においてこれらのＢｃｌ－ｘＬターゲット小分子の使用には治療マージンの可能性があることが示される。

【１１９９】

実施例Ｆ：式（Ｉ）で示される化合物のin vivo薬力学的プロファイル

式（Ｉ）で示される化合物の薬物動態プロファイルを、げっ歯類（マウス、ラット）において、ＰＯ及び／又はＩＶ経路後に評価する。製剤を試験された薬剤の物理化学的特性及び投与経路に基づいて選択する。適合された製剤に調製された薬剤の単回用量（＜５mg/kg）を動物へのＩＶ（ボーラス又は１０分間の注入）又はＰＯ（強制経口）経路（３匹の動物/経路）により投与する。各動物からの血液サンプル（最大６個のサンプル/動物）を投与後２４時間にわたって収集し、試験された化合物の血漿濃度を抽出後に、タンデム質量分光検出と連結させた液体クロマトグラフィー（ＬＣ／ＭＳ－ＭＳ）により決定する。

【１２００】

場合によっては、下記実験プロトコールを使用して、Wistarラットにおける本発明の化合物の薬物動態プロファイルを決定する。

【１２０１】

薬剤をポリエチレングリコール３００／無水エタノール／０．９％ＮａＣｌ（４０／１０／５０　ｖ／ｖ／ｖ）の混合物により構成される製剤に調製する。この製剤をオスWistarラット（３匹）に、０．７５mg/kgの用量で（１０分間、５mL/kg）ＩＶ経路により投与する。血液サンプルを各動物から、下記時点：注入終了（１０分）、投与後０．５ｈ、１ｈ、３ｈ、６ｈ及び２４ｈで採取する。試験された化合物の血漿濃度を抽出後に、タンデム質量分光検出に連結させた液体クロマトグラフィー（ＬＣ／ＭＳ－ＭＳ）により決定する。

【１２０２】

定量の下限を２．５ng/mLである。
【１２０３】
結果から、動物モデルにおける化合物の治療範囲を評価するために、それらの血漿曝露、排泄速度定数、クリアランス及び分布体積に基づいて、本発明の化合物をランク付けすることが可能となる。
【配列表】
0007646626000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61P 7/00 (2006.01)		A61P	7/00	
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	9/00	
A61P 7/02 (2006.01)		A61P	43/00	121
A61K 39/395(2006.01)		A61P	7/02	
A61K 31/501(2006.01)		A61K	39/395	E
A61K 31/502(2006.01)		A61K	39/395	T
A61K 31/5377(2006.01)		A61K	31/501	
C07D 453/02 (2006.01)		A61K	31/502	
C07D 487/08 (2006.01)		A61K	31/5377	
A61P 37/06 (2006.01)		C07D	453/02	
A61P 37/02 (2006.01)		C07D	487/08	
C07F 9/38 (2006.01)		A61P	37/06	
A61K 31/675(2006.01)		A61P	37/02	
A61K 31/655(2006.01)		C07F	9/38	C
C07D 417/12 (2006.01)		A61K	31/675	
		A61K	31/655	
		C07D	417/12	

(72)発明者 デービッドソン，ジェームス・エドワード・ポール
イギリス国、ケンブリッジシャー ケンブリッジ シービー２２ ５ディージェイ、グレート・シェルフォード、グランタ・テラス ２
(72)発明者 ノヴァーク，ティボール
ハンガリー国、１０２９ ブダペスト、ツェー３エーペー、ホンフォグララーシ・ウッツァ ４０ベー
(72)発明者 パッツァル，アッティラ
ハンガリー国、１１５８ ブダペスト、オヤラッテ・ウッツァ ９５
(72)発明者 コッチャイ，アンドラーシュ
ハンガリー国、２０４５ テレクバーリント、アールモシ・ヴェゼール・ウッツァ ４
(72)発明者 スタルク，ジェローム－ブノワ
フランス国、９２５００ リュエイユ－マルメゾン、リュ・デ・シャイエ ３５
(72)発明者 マレー，ジェームズ・ブルック
イギリス国、ケンブリッジシャー シービー２１ ４ワイエル、リントン、パーソネージ・ウェイ ２１
(72)発明者 ベッドフォード，サイモン
イギリス国、エセックス シーエム１９ ４エイチディー、ハーロウ、レクトリー・フィールド １１
(72)発明者 シャンリオン，マイア
フランス国、９２１３０ イッシー・レ・ムリノー、リュ・ドゥ・ラ・ガリオット １４、アパルトマン・デ４４１
(72)発明者 コラン，フレデリク
フランス国、９５３８０ ピュイシューザン－フランス、リュ・デュ・マヌワール １６
(72)発明者 デソ，パトリス
フランス国、９２２７０ ブワ－コロンブ、リュ・デ・ブルギニヨン ４９
(72)発明者 ドッズワース，マーク・フィリップ
イギリス国、グレーター・マンチェスター エム２０ ２エックスワイ、マンチェスター、リバーバンク・ウォーク １７
(72)発明者 ドゥンケル，ペトラ
ハンガリー国、１０９４ ブダペスト、ヴィオラ・ウッツァ ３８－４０
(72)発明者 ヘルナー，アンドラーシュ
ハンガリー国、２８９０ タタ、ゴンコト・ウッツァ ７
(72)発明者 マダラシュ，ゾルターン
ハンガリー国、１０５３ ブダペスト、フェイエール・ジョルジュ・ウッツァ ４

(72)発明者　マラグノ，アナ・レティシア
フランス国、７８２９０　クロアジー－シュル－セーヌ、アレ・アナスタジ　４
(72)発明者　モルナール，マーク
ハンガリー国、２４７３　ファル、ソコナイ・ウッツァ　２／アー
(72)発明者　ニェルゲシュ，ミクロス
ハンガリー国、２０１６　レニィファル　ピンチェヘギ・ウート　１４
(72)発明者　パーソンズ，レイチェル・ジェーン
イギリス国、ハートフォードシャー　エスジー８　９イーエックス、ロイストン、サフォーク・ロード　６
(72)発明者　ルダソヴァ，モニカ
ハンガリー国、１１５２　ブダペスト、イイェシ・ジュラ・ウッツァ　１８－２２／フィーア／４２０
(72)発明者　シュトロフェク，アーグネシュ
ハンガリー国、２５００　エステルゴム、パルコヴィチ・カーロイ・ウッツァ　１１
(72)発明者　シゲティ，マリアンナ
ハンガリー国、２０３０　エールド、センデアオイ　２１ベー
(72)発明者　ティマリ，マティアス・パル
ハンガリー国、１０４２　ブダペスト、アールパード・ウート　１６５、アハト／２６
(72)発明者　ウェッブ，ポール
イギリス国、ケンブリッジシャー　ピーイー１６　６イーユー、チャタリス、セント・ステファンズ・ドライブ　２５

審査官　宮田 透
(56)参考文献　特表２００６－５０３７９６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００９／０２０６０３（WO，Ａ２）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ、Ｃ０７Ｆ、Ａ６１Ｋ、Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）