

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5980318号
(P5980318)

(45) 発行日 平成28年8月31日 (2016. 8. 31)

(24) 登録日 平成28年8月5日 (2016. 8. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 0
 C O 7 D 487/04 C S P
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 19 (全 178 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-515155 (P2014-515155)
 (86) (22) 出願日 平成24年6月12日 (2012. 6. 12)
 (65) 公表番号 特表2014-517021 (P2014-517021A)
 (43) 公表日 平成26年7月17日 (2014. 7. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/061084
 (87) 国際公開番号 W02012/171900
 (87) 国際公開日 平成24年12月20日 (2012. 12. 20)
 審査請求日 平成27年6月11日 (2015. 6. 11)
 (31) 優先権主張番号 11170440. 9
 (32) 優先日 平成23年6月17日 (2011. 6. 17)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 315007891
 タケダ ゲー・エム・ベー・ハー
 Takeda GmbH
 ドイツ国 78467 コンスタンツ ビ
 ュークーグルデンーシュトラッセ 2
 Byk-Gulden-Strasse
 2, 78467 Konstanz,
 Germany
 (74) 代理人 100114890
 弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ
 ンハルト
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

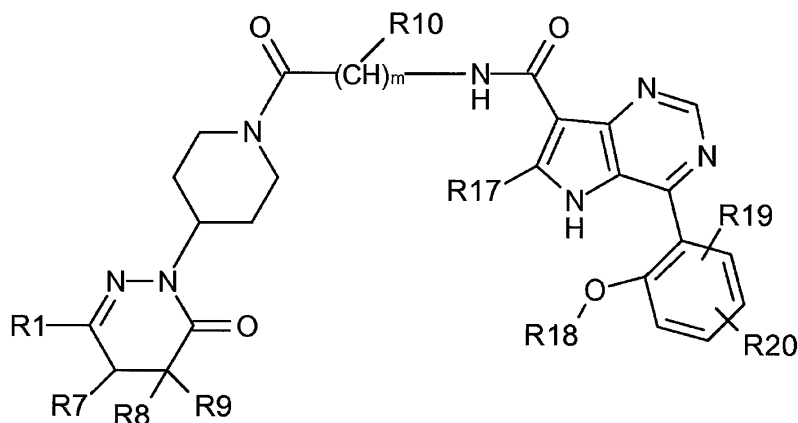
(54) 【発明の名称】 新規のフトラジノンーピロロピリミジンカルボキサミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】

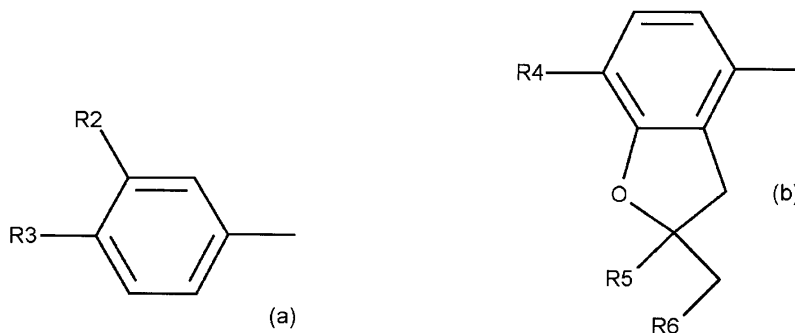


(1),

[ここで、

R 1 は、式 (a) 又は (b)

【化 2】



10

[式中、

R 2は、 C_{1-4} −アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} −アルコキシであり、

R 3は、 C_{1-4} −アルコキシ、 C_{3-5} −シクロアルコキシ、 C_{3-5} −シクロアルコキシメトキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} −アルコキシであり、

R 4は、 C_{1-4} −アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} −アルコキシであり、

R 5は、 C_{1-4} −アルキルであり、

R 6は、水素又は C_{1-4} −アルキルであり、

20

又は、R 5及びR 6は、一緒になって、かつ、それらが結合している2個の炭素原子を含めて、スピロ結合した5員、6員若しくは7員の炭化水素環を、任意に酸素原子若しくは硫黄原子によって中断された形で形成する] のフェニル誘導体を表し、

R 7は、水素であり、

R 8は、 C_{1-4} −アルキルであり、

又は、R 7及びR 8は、一緒になって $C_3 \sim C_5$ −アルキレン基を形成し、

R 9は、水素又は C_{1-4} −アルキルであり、

又は、R 8及びR 9は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した5員、6員若しくは7員の炭化水素環を形成し、

mは、1又は2であり、

30

R 10は、互いに無関係に、水素、 C_{5-7} −シクロアルキル、 C_{1-6} −アルキル、 $-CH(CH_3)-$ R 11又は $-CH_2-$ R 12であり、ここで、

R 11は、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、

R 12は、ヒドロキシル、 C_{5-7} −シクロアルキル、 $-N-(C_{1-2}-アルキル)_2$ 、 $-CH_2-S-(C_{1-2}-アルキル)$ 、ベンジル、非置換のフェニル、R 13によって置換されたフェニル、R 13及びR 14によって置換されたフェニルであり、ここで、

R 13は、ハロゲン、 C_{1-4} −アルコキシ、 C_{1-6} −アルキル、 C_{1-4} −フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、2−オキソアゼチジン−1−イル又は2−オキソピロリジン−1−イルであり、

R 14は、ハロゲン、 C_{1-4} −アルコキシ、 C_{1-6} −アルキル、 C_{1-4} −フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 又は $-CN$ であり、

40

又は、R 12は、イミダゾール−2−イル、イミダゾール−4−イル、ピラゾール−1−イル、チオフェン−2−イル、チオフェン−3−イル、チアゾール−2−イル、チアゾール−4−イル、チアゾール−5−イル、ピリジン−2−イル、ピリジン−3−イル、ピリジン−4−イル、インドール−2−イル、インドール−3−イル、1−メチル−インドール−2−イル若しくは1−メチル−インドール−3−イルから選択され、

又は、R 12は、 $-CH_2-C(O)-$ R 15であり、ここで、

R 15は、ヒドロキシル、 $-N(R 16)_2$ 、ピペリジン−1−イル、ピロリジン−1−イル又はベンジルオキシであり、ここで、

R 16は、互いに無関係に、水素又は C_{1-4} −アルキルであり、

50

R 17 は、水素又はメチルであり、

R 18 は、 $-CH_2-C_{3-6}$ -シクロアルキルであり、

R 19 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} -アルコキシ、フッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} -アルコキシ又は C_{1-4} -フルオロアルキルであり、

R 20 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} -アルコキシ、フッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} -アルコキシであり、

又は、R 19 及び R 20 は、一緒になって C_{1-2} -アルキレンジオキシ基を形成する] の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩。

【請求項 2】

R 1 が、前記式 (a) 又は (b)

10

[前記式中、

R 2 は、 C_{1-4} -アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} -アルコキシであり、

R 3 は、 C_{1-4} -アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} -アルコキシであり、

R 4 は、 C_{1-2} -アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-2} -アルコキシであり、

R 5 は、 C_{1-2} -アルキルであり、

R 6 は、水素又は C_{1-2} -アルキルであり、

又は、R 5 及び R 6 は、一緒になって、かつ、それらが結合している 2 個の炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員、6 員若しくは 7 員の炭化水素環を形成する] のフェニル誘導体を表し、

20

R 7 が、水素であり、

R 8 が、 C_{1-4} -アルキルであり、

又は、R 7 及び R 8 は、一緒になって $C_3 \sim C_5$ -アルキレン基を形成し、

R 9 が、水素又は C_{1-4} -アルキルであり、

又は、R 8 及び R 9 は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員、6 員若しくは 7 員の炭化水素環を形成し、

R 10 が、互いに無関係に、水素、 C_{5-7} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル、 $-CH(CH_3)-R 11$ 又は $-CH_2-R 12$ であり、ここで、

30

R 11 が、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、

R 12 が、ヒドロキシル、 C_{5-7} -シクロアルキル、 $-N-(C_{1-2}-アルキル)_2$ 、 $-CH_2-S-(C_{1-2}-アルキル)$ 、ベンジル、非置換のフェニル、R 13 によって置換されたフェニル、R 13 及び R 14 によって置換されたフェニルであり、ここで、

R 13 が、ハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、2-オキソアゼチジン-1-イル又は2-オキソピロリジン-1-イルであり、

R 14 が、ハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 又は $-CN$ であり、

又は、R 12 が、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチル-インドール-2-イル若しくは1-メチル-インドール-3-イルから選択され、

40

又は、R 12 が、 $-CH_2-C(O)-R 15$ であり、ここで、

R 15 が、ヒドロキシル、 $-N(R 16)_2$ 、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル又はベンジロキシであり、ここで、

R 16 が、互いに無関係に、水素又は C_{1-4} -アルキルであり、

R 17 が、水素又はメチルであり、

R 18 が、 $-CH_2-C_{3-6}$ -シクロアルキルであり、

50

R 1 9 が、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} -アルコキシ、フッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} -アルコキシ又は C_{1-4} -フルオロアルキルであり、

R 2 0 が、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} -アルコキシ、フッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} -アルコキシであり、

又は、R 1 9 及び R 2 0 は、一緒になって C_{1-2} -アルキレンジオキシ基を形成する、請求項 1 記載の式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩。

【請求項 3】

R 1 が、前記式 (a) 又は (b)

[前記式中、

R 2 は、 C_{1-2} -アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-2} -アルコキシであり、

R 3 は、 C_{1-2} -アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-2} -アルコキシであり、

R 4 は、 C_{1-2} -アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-2} -アルコキシであり、

R 5 は、 C_{1-2} -アルキルであり、

R 6 は、水素又は C_{1-2} -アルキルであり、

又は、R 5 及び R 6 は、一緒になって、かつ、それらが結合している 2 個の炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員若しくは 6 員の炭化水素環を形成する] のフェニル誘導体を表し、

R 7 が、水素であり、

R 8 が、 C_{1-2} -アルキルであり、

又は、R 7 及び R 8 は、一緒になって $C_3 \sim C_5$ -アルキレン基を形成し、

R 9 が、水素又は C_{1-2} -アルキルであり、

又は、R 8 及び R 9 は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員若しくは 6 員の炭化水素環を形成し、

m は、1 又は 2 であり、

R 1 0 が、互いに無関係に、水素、 C_{5-7} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル、 $-CH(CH_3)-$ R 1 1 又は $-CH_2-$ R 1 2 であり、ここで、

R 1 1 が、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、

R 1 2 が、ヒドロキシル、 C_{5-7} -シクロアルキル、 $-N-(C_{1-2}-アルキル)_2$ 、 $-CH_2-S-(C_{1-2}-アルキル)$ 、ベンジル、非置換のフェニル、R 1 3 によって置換されたフェニル、R 1 3 及び R 1 4 によって置換されたフェニルであり、ここで、

R 1 3 が、ハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、2-オキソアゼチジン-1-イル又は 2-オキソピロリジン-1-イルであり、

R 1 4 が、ハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ又は C_{1-4} -アルキルであり、

又は、R 1 2 が、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチル-インドール-2-イル若しくは 1-メチル-インドール-3-イルから選択され、

又は、R 1 2 が、 $-CH_2-C(O)-$ R 1 5 であり、ここで、

R 1 5 が、ヒドロキシル、 $-N(R 1 6)_2$ 、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル又はベンジロキシであり、ここで、

R 1 6 が、互いに無関係に、水素又は C_{1-3} -アルキルであり、

R 1 7 が、水素又はメチルであり、

R 1 8 が、 $-CH_2-C_{3-5}$ -シクロアルキルであり、

R 1 9 が、ハロゲン又は C_{1-4} -アルコキシであり、

10

20

30

40

50

R 2 0 が、ハロゲン又は C_{1-4} -アルコキシであり、
 又は、R 1 9 及び R 2 0 は、一緒になって C_{1-2} -アルキレンジオキシ基を形成する、請求項 1 記載の式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩。

【請求項 4】

R 1 が、前記式 (a) 又は (b)

[前記式中、

R 2 は、メトキシであり、

R 3 は、メトキシであり、

R 4 は、メトキシであり、

R 5 は、メチルであり、

R 6 は、水素である] のフェニル誘導体を表し、

R 7 が、水素であり、

R 8 が、 C_{1-2} -アルキルであり、

又は、R 7 及び R 8 は、一緒になって $C_3 \sim C_5$ -アルキレン基を形成し、

R 9 が、水素又は C_{1-2} -アルキルであり、

又は、R 8 及び R 9 は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員の炭化水素環を形成し、

m は、1 又は 2 であり、

R 1 0 が、互いに無関係に、水素、 C_{5-7} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル、 $-CH$ (CH_3)-R 1 1 又は $-CH_2-R$ 1 2 であり、ここで、

R 1 1 が、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、

R 1 2 が、ヒドロキシル、 C_{5-7} -シクロアルキル、 $-N-(C_{1-2}-アルキル)_2$ 、 $-CH_2-S-(C_{1-2}-アルキル)$ 、ベンジル、非置換のフェニル、R 1 3 によって置換されたフェニル、R 1 3 及び R 1 4 によって置換されたフェニルであり、ここで、

R 1 3 が、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-2} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-2} -フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、2-オキソアゼチジン-1-イル又は 2-オキソピロリジン-1-イルであり、

R 1 4 が、フッ素、塩素、臭素又は C_{1-2} -アルコキシであり、

又は、R 1 2 が、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチル-インドール-2-イル若しくは 1-メチル-インドール-3-イルから選択され、

又は、R 1 2 が、 $-CH_2-C(O)-R$ 1 5 であり、ここで、

R 1 5 が、ヒドロキシル、 $-N(R$ 1 6) $_2$ 、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル又はベンジルオキシであり、ここで、R 1 6 が、互いに無関係に、水素又は C_{1-3} -アルキルであり、

R 1 7 が、水素又はメチルであり、

R 1 8 が、 $-CH_2-C_{3-4}$ -シクロアルキルであり、

R 1 9 が、 C_{1-2} -アルコキシであり、

R 2 0 が、フッ素、塩素又は臭素であり、

又は、R 1 9 及び R 2 0 は、一緒になってメチレンジオキシ基を形成する、請求項 1 記載の式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩。

【請求項 5】

R 1 が、前記式 (a) 又は (b)

[前記式中、

R 2 は、メトキシであり、

R 3 は、メトキシであり、

10

20

30

40

50

R 4 は、メトキシであり、
 R 5 は、メチルであり、
 R 6 は、水素である] のフェニル誘導体を表し、
 R 7 が、水素であり、
 R 8 が、C₁₋₂-アルキルであり、
 又は、R 7 及び R 8 は、一緒になって C₃~C₄-アルキレン基を形成し、
 R 9 が、水素又は C₁₋₂-アルキルであり、
 又は、R 8 及び R 9 は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、
 スピロ結合した 5 員の炭化水素環を形成し、
 m が、1 又は 2 であり、
 R 10 が、互いに無関係に、水素、シクロヘキシル、C₁₋₄-アルキル、-CH (CH₃)
)-R 11 又は -CH₂-R 12 であり、ここで、
 R 11 が、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、
 R 12 が、ヒドロキシル、シクロヘキシル、-N- (CH₃)₂、-CH₂-S-CH₃、
 ベンジル、非置換のフェニル、R 13 によって置換されたフェニル、R 13 及び R 14 に
 によって置換されたフェニルであり、ここで、
 R 13 が、フッ素、塩素、C₁₋₂-アルコキシ、メチル、t-ブチル、トリフルオロメ
 チル、ヒドロキシル、フェニル、-C (O) NH₂、-CN、2-オキソアゼチジン-1
 -イル又は 2-オキソピロリジン-1-イルであり、
 R 14 が、フッ素、塩素又はメトキシであり、
 又は、R 12 が、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-
 イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾー
 ル-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリ
 ジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチル-インドー
 ル-2-イル若しくは 1-メチル-インドール-3-イルから選択され、
 又は、R 12 が、-CH₂-C (O)-R 15 であり、ここで、
 R 15 が、ヒドロキシル、-N (R 16)₂、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1
 -イル又はベンジルオキシであり、ここで、R 16 が、互いに無関係に、水素又はイソプ
 ロピルであり、
 R 17 が、水素又はメチルであり、
 R 18 が、-CH₂-C₃-シクロアルキルであり、
 R 19 が、メトキシであり、
 R 20 が、フッ素であり、
 又は、R 19 及び R 20 は、一緒になってメチレンジオキシ基を形成する、請求項 1 記載
 の式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性
 体の塩。

【請求項 6】

4- [5- (シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-
 N- [(2R)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル)-1- {4- [(4aS, 8aR)
)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-
 ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -1-オキソプロ
 パン-2-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4-
 [2- (シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-N- [(2
 S)-1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル)-1-
 オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピ
 ペリジン-1-イル} -3- (3-メチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]
 -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4- [5
 - (シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N- [(2
 S)-1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル)-1-
 オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペ

10

20

30

40

50

リジン-1-イル} - 3 - (3-メチルフェニル) - 1-オキソプロパン-2-イル] -
 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロ
 ピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N - [(2S) - 1 - {4
 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5
 , 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イ
 ル} - 3 - (3-メチルフェニル) - 1-オキソプロパン-2-イル] - 6-メチル-5
 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; N - [(2R) - 3 - (4
 -t-ブチルフェニル) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシ
 フェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1
 H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソプロパン-2-イル] - 4 - [2 -
 (シクロプロピルメトキシ) - 5-フルオロ-4-メトキシフェニル] - 6-メチル-5
 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; N - [(2R) - 3 - (4
 -t-ブチルフェニル) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシ
 フェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1
 H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソプロパン-2-イル] - 4 - [5 -
 (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ
 [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; N - [(2R) - 3 - (4-カルバモ
 イルフェニル) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル
) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イ
 ル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソプロパン-2-イル] - 4 - [5 - (シクロ
 プロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2
 -d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5-
 フルオロ-4-メトキシフェニル] - N - [(2R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR)
 - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘ
 キサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3 - (4-エトキ
 シフェニル) - 1-オキソプロパン-2-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-
 d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3
 -ベンゾジオキソール-4-イル] - N - [(2R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR)
 - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘ
 キサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3 - (4-エトキ
 シフェニル) - 1-オキソプロパン-2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジ
 ン-7-カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジ
 オキソール-4-イル] - N - [(2R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3,
 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフ
 タラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3 - (4-エトキシフェニル)
 - 1-オキソプロパン-2-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジ
 ン-7-カルボキサミド; N - [(2R) - 3 - (4-カルバモイルフェニル) - 1 - {
 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a,
 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-
 イル} - 1-オキソプロパン-2-イル] - 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1
 , 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリ
 ミジン-7-カルボキサミド; N - [(2R) - 3 - (ビフェニル-4-イル) - 1 - {
 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a,
 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-
 イル} - 1-オキソプロパン-2-イル] - 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1
 , 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリ
 ミジン-7-カルボキサミド; N - [(2R) - 3 - (ビフェニル-4-イル) - 1 - {
 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a,
 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-
 イル} - 1-オキソプロパン-2-イル] - 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1

10

20

30

40

50

, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; N- [(2R) - 3- (4-シアノフェニル) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1- オキソプロパン-2-イル] - 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3- (4-メチルフェニル) - 1- オキソプロパン-2-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; N- [(2R) - 3- (4-シアノフェニル) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1- オキソプロパン-2-イル] - 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3- (3-メチルフェニル) - 1- オキソプロパン-2-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2R) - 3- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1- オキソプロパン-2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3- (3-メチルフェニル) - 1- オキソプロパン-2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3- (4-メチルフェニル) - 1- オキソプロパン-2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4- [2- (シクロプロピルメトキシ) - 5-フルオロ-4-メトキシフェニル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1- オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド; 4- [2- (シクロプロピルメトキシ) - 5-フルオロ-4-メトキシフェニル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1- オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

4- [2- (シクロプロピルメトキシ) - 4-フルオロ- 5-メトキシフェニル] - N-
 [(2R) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -
 1-オキソ- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン- 2 (1H) -イル
] ピペリジン- 1-イル} - 1-オキソ- 3-フェニルプロパン- 2-イル] - 5H-ピ
 ロロ [3, 2-d] ピリミジン- 7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメト
 キシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール- 4-イル] - N- [(2S) - 3- (3, 4-ジ
 メトキシフェニル) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェ
 ニル) - 1-オキソ- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン- 2 (1H)
) -イル] ピペリジン- 1-イル} - 1-オキソプロパン- 2-イル] - 5H-ピロロ [3,
 2-d] ピリミジン- 7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1,
 3-ベンゾジオキソール- 4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3,
 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン- 2 (1H) -イル] ピペリジン- 1-イル} - 1-オキ
 ソ- 3-フェニルプロパン- 2-イル] - 6-メチル- 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリ
 ミジン
 - 7-カルボキサミド; N- [(2R) - 3- (4-クロロフェニル) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ- 4a, 5, 6,
 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン- 2 (1H) -イル] ピペリジン- 1-イル} - 1-オキソプロパン- 2-イル] - 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベン
 ズジオキソール- 4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン- 7-カルボキサ
 ミド; 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール- 4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェ
 ニル) - 1-オキソ- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン- 2 (1H) -イル] ピペリジン- 1-イル} - 3- (4-フルオロフェニル) - 1-オキソプロ
 パン- 2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン- 7-カルボキサミド; 4-
 [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール- 4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-
 オキソ- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン- 2 (1H) -イル] ピペリジン- 1-イル} - 3- (4-メトキシフェニル) - 1-オキソプロパン- 2-イル
] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン- 7-カルボキサミド; N- [(2R) - 3- (3-クロロフェニル) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3, 4-ジメト
 キシフェニル) - 1-オキソ- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン- 2 (1H) -イル] ピペリジン- 1-イル} - 1-オキソプロパン- 2-イル] - 4- [5- (シクロプロ
 ピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール- 4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン- 7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメト
 キシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール- 4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ- 4a, 5, 6, 7,
 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン- 2 (1H) -イル] ピペリジン- 1-イル} - 1-オキソ- 3-フェニルプロパン- 2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン
 - 7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキ
 ソール- 4-イル] - N- { (2R) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタ
 ラジン- 2 (1H) -イル] ピペリジン- 1-イル} - 1-オキソ- 3- [2- (トリフル
 オロメチル) フェニル] - プロパン- 2-イル} - 6-メチル- 5H-ピロロ [3, 2-
 d] ピリミジン- 7-カルボキサミド; 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1,
 3-ベンゾジオキソール- 4-イル] - N- { (2R) - 1- {4- [(4a S, 8a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ- 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-
 ヘキサヒドロフタラジン- 2 (1H) -イル} ピペリジン- 1-イル} - 1-オキソ- 3-
 [2- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン- 2-イル} - 5H-ピロロ [3,
 2-d] ピリミジン- 7-カルボキサミド; N- [(2R) - 3- (2-クロロフェニル

10

20

30

40

50

) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキ
 ソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリ
 ジン - 1 - イル } - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] - 4 - [5 - (シクロプロピルメト
 キシ) - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 6 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d]
 ピリミジン - 7 - カルボキサミド ; N - [(2 R) - 3 - (2 - クロロフェニル)
 - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ
 - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジ
 ン - 1 - イル } - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] - 4 - [5 - (シクロプロピルメトキ
 シ) - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジ
 ン - 7 - カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベンゾジオ
 キソール - 4 - イル] - N - [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 ,
 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフ
 タラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロ
 パン - 2 - イル] - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド ; 4 -
 [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - N - [(2
 R , 3 R) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル)
 - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イ
 ル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル] - 6 - メチ
 ル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロ
 プロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2 S) - 1 -
 { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a
 , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1
 - イル } - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル] - 6 - メチル
 - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロ
 プロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2 S) - 1 - {
 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a ,
 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 -
 イル } - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル] - 5 H - ピロロ
 [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ
) - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S
 , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8
 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オ
 キソ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] - 6 - メチル - 5 H - ピロロ [3
 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ)
 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S ,
 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 ,
 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキ
 ソ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピ
 リミジン - 7 - カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベ
 ンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 -
 (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒ
 ドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - (ピ
 リジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル] - 6 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピ
 リミジン - 7 - カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベ
 ンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3
 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒ
 ドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - (ピ
 リジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル] - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カ
 ルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベンゾジオキソール
 - 4 - イル] - N - [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a S) - 4 - (3 , 4 - ジメト

キシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2R) - 1 - {4 - [(4 a R, 8 a S) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド; N - [(2R) - 3 - (4 - t - ブチルフェニル) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] - 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 6 - メチル - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2R) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン - 2 - イル} - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2R, 3R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2R, 3R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 - イル] - 6 - メチル - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド; N - [(2S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1

10

20

30

40

50

-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベン
 ズジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサ
 ミド;4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンズジオキソール-4-イル
]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-ジメトキシフェ
 ニル)-1-オキソ-1,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ
 [d]ピリダジン-2-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロ
 パン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド;N-
 [(2S)-3-(2-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,
 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ
 フタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル
]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンズジオキソール-4-イル
]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド;4-[
 2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-N-[(2
 R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オ
 キソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペ
 リジン-1-イル}-3-(3-メチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]-
 6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド;4-[5-
 (シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンズジオキソール-4-イル]-N-[(2S
)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキ
 ソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリ
 ジン-1-イル}-3-(4-メトキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]-
 6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド;4-[5-
 (シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンズジオキソール-4-イル]-N-(2-{
 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,
 5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-
 イル}-2-オキソエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサ
 ミド;4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンズジオキソール-4-イル
]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェ
 ニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H
)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル]
 -5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド;4-[5-(シクロプロ
 ピルメトキシ)-1,3-ベンズジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{
 4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,
 5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-
 イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-
 カルボキサミド;4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンズジオキソ
 ール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジ
 メトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジ
 ン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-5
 H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド;4-[5-(シクロプロピ
 ルメトキシ)-1,3-ベンズジオキソール-4-イル]-N-[(2S,3R)-1-
 {4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,
 5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-
 イル}-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]
]ピリミジン-7-カルボキサミド;4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-
 ベンズジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-
 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサ
 ヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソブタン-
 2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド
 ;4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンズジオキソール-4-イル]-

10

20

30

40

50

N- [(2 R) - 1 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 4 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール - 4 - イル] - N- [(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル - 6 - オキソ - 5, 6-ジヒドロピリダジン - 1 (4 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 6 - メチル - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール - 4 - イル] - N- [(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル - 6 - オキソ - 5, 6-ジヒドロピリダジン - 1 (4 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド ; 4 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - N- [(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル - 6 - オキソ - 5, 6-ジヒドロピリダジン - 1 (4 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド又は4 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - N- [(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル - 6 - オキソ - 5, 6-ジヒドロピリダジン - 1 (4 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] - 6 - メチル - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド ; 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール - 4 - イル] - N- [(2 S, 3 S) - 1 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド ; N- [(2 S) - 3 - シクロヘキシル - 1 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] - 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール - 4 - イル] - 6 - メチル - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド、N- [(1 R) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエチル] - 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール - 4 - イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド、N- [(1 S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエチル] - 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール - 4 - イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール - 4 - イル] - N- [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - (チオフエン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル] - 6 - メチル - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール - 4 - イル] - N- [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - (チオフエン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7-カルボキサミド、4 - [5 - (シク

10

20

30

40

50

ロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- (3- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 3-オキソプロピル) - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2 R) - 4- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2 R) - 4- {4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2 S) - 1- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1, 5-ジオキソ-5- (ピペリジン-1-イル) ペンタン-2-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2 S) - 1- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1, 5-ジオキソ-5- (ピペリジン-1-イル) ペンタン-2-イル] - 6-メチル-5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [2- (シクロプロピルメトキシ) - 5-フルオロ-4-メトキシフェニル] - N- [(2 S) - 1- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1, 5-ジオキソ-5- (ピペリジン-1-イル) ペンタン-2-イル] - 6-メチル-5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2 R) - 1- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3- (1, 3-チアゾール-4-イル) プロパン-2-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2 S) - 1- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3- (1, 3-チアゾール-4-イル) プロパン-2-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2 S) - 1- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3- (1, 3-チアゾール-4-イル) プロパン-2-イル] - 6-メチル-5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2 S) - 1- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3- (1 H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2 R) - 1- {4- [(4 a S, 8 a R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1

10

20

30

40

50

-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -3- (1H-イミダゾール-4-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] -N- [(2S)-1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -3- (1H-イミダゾール-4-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] -N- [(2R)-1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -3- (1H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] -N- [(2S)-1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -3- (1-メチル-1H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、N- [(2S)-3-シクロヘキシル-1- {4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4H)-イル] ピペリジン-1-イル} -1-オキソプロパン-2-イル] -4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] -N- [(2R)-1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] -N- [(2R)-1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -3- (ジメチルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] -N- [(2S)-1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -3- (ジメチルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] -N- [(2R)-1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -4- (メチルスルファニル) -1-オキソブタン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、N- [(2R)-3- (4-ブromoフェニル) -1- {4- [(4aS, 8aR)-4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -1-オキソプロパン-2-イル] -4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキ

10

20

30

40

50

ソールー４－イル]－５H－ピロロ[３，２－d]ピリミジン－７－カルボキサミド、ベン
 ズジオキソールー４－イル]－５H－ピロロ[３，２－d]ピリミジン－７－イル}カルボニ
 ル)アミノ]－５－{４－[(４aS，８aR)－４－(３，４－ジメトキシフェニル)
 －１－オキソ－４a，５，６，７，８，８a－ヘキサヒドロフタラジン－２(１H)－イ
 ル]ピペリジン－１－イル}－５－オキソペンタノエート、(４R)－４－[(４－[
 ５－(シクロプロピルメトキシ)－１，３－ベンズジオキソールー４－イル]－５H－ピ
 ロロ[３，２－d]ピリミジン－７－イル}カルボニル)アミノ]－５－{４－[(４a
 S，８aR)－４－(３，４－ジメトキシフェニル)－１－オキソ－４a，５，６，７，
 ８，８a－ヘキサヒドロフタラジン－２(１H)－イル]ピペリジン－１－イル}－５－
 オキソペンタン酸、４－[５－(シクロプロピルメトキシ)－１，３－ベンズジオキソ
 ールー４－イル]－N－[(２S)－１－{４－[(４aS，８aR)－４－(３，４－ジ
 メトキシフェニル)－１－オキソ－４a，５，６，７，８，８a－ヘキサヒドロフタラジ
 ン－２(１H)－イル]ピペリジン－１－イル}－１，５－ジオキソ－５－(ピロリジン
 －１－イル)ペンタン－２－イル]－５H－ピロロ[３，２－d]ピリミジン－７－カル
 ボキサミド、(４S)－４－[(４－[５－(シクロプロピルメトキシ)－１，３－ベ
 ンズジオキソールー４－イル]－５H－ピロロ[３，２－d]ピリミジン－７－イル}カル
 ボニル)アミノ]－５－{４－[(４aS，８aR)－４－(３，４－ジメトキシフェ
 ニル)－１－オキソ－４a，５，６，７，８，８a－ヘキサヒドロフタラジン－２(１H
)－イル]ピペリジン－１－イル}－５－オキソペンタン酸、ベンズジ(４S)－４－[
 (４－[５－(シクロプロピルメトキシ)－１，３－ベンズジオキソールー４－イル]
 －５H－ピロロ[３，２－d]ピリミジン－７－イル}カルボニル)アミノ]－５－{４
 －[(４aS，８aR)－４－(３，４－ジメトキシフェニル)－１－オキソ－４a，５
 ，６，７，８，８a－ヘキサヒドロフタラジン－２(１H)－イル]ピペリジン－１－イ
 ル}－５－オキソペンタノエート、４－[５－(シクロプロピルメトキシ)－１，３－ベ
 ンズジオキソールー４－イル]－N－[(２R)－１－{４－[(４aS，８aR)－４
 －(３，４－ジメトキシフェニル)－１－オキソ－４a，５，６，７，８，８a－ヘキサ
 ヒドロフタラジン－２(１H)－イル]ピペリジン－１－イル}－１，５－ジオキソ－５
 －(ピロリジン－１－イル)ペンタン－２－イル]－５H－ピロロ[３，２－d]ピリミ
 ジン－７－カルボキサミド、４－[５－(シクロプロピルメトキシ)－１，３－ベンズジ
 オキソールー４－イル]－N－[(２S)－１－{４－[(４aS，８aR)－４－(３
 ，４－ジメトキシフェニル)－１－オキソ－４a，５，６，７，８，８a－ヘキサヒドロ
 フタラジン－２(１H)－イル]ピペリジン－１－イル}－１，５－ジオキソ－５－(プロ
 パン－２－イルアミノ)ペンタン－２－イル]－５H－ピロロ[３，２－d]ピリミジ
 ン－７－カルボキサミド、４－[５－(シクロプロピルメトキシ)－１，３－ベンズジ
 オキソールー４－イル]－N－[(２R)－１－{４－[(４aS，８aR)－４－(３
 ，４－ジメトキシフェニル)－１－オキソ－４a，５，６，７，８，８a－ヘキサヒドロフ
 タラジン－２(１H)－イル]ピペリジン－１－イル}－１，５－ジオキソ－５－(プロ
 パン－２－イルアミノ)ペンタン－２－イル]－５H－ピロロ[３，２－d]ピリミジ
 ン－７－カルボキサミド、４－[５－(シクロプロピルメトキシ)－１，３－ベンズジ
 オキ
 ソールー４－イル]－N－[(２R)－１－{４－[３－(３，４－ジメトキシフェニル)
)－５，５－ジメチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロピリダジン－１(４H)－イル]
 ピペリジン－１－イル}－３－(４－フルオロフェニル)－１－オキソプロパン－２－イ
 ル]－５H－ピロロ[３，２－d]ピリミジン－７－カルボキサミド、４－[５－(シク
 ロプロピルメトキシ)－１，３－ベンズジオキソールー４－イル]－N－[(２R)－１
 －{４－[(４aS，８aR)－４－(３，４－ジメトキシフェニル)－１－オキソ－４
 a，５，６，７，８，８a－ヘキサヒドロフタラジン－２(１H)－イル]ピペリジン－
 １－イル}－１－オキソ－３－(ピリジン－４－イル)プロパン－２－イル]－５
 H－ピロロ[３，２－d]ピリミジン－７－カルボキサミド、４－[５－(シクロプロピ
 ルメトキシ)－１，３－ベンズジオキソールー４－イル]－N－[(２S)－１－{４－

10

20

30

40

50

[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-{[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-[4-(2-オキソアゼチジン-1-イル)フェニル]プロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-{[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]プロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[3-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジエチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-(2-{4-[3-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-(ジメチルアミノ)-1,5-ジオキサペンタン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-6-メチル-5H-

ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-(2-{4-[9-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド及び4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[9-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミドから成る群から選択される、請求項5記載の式(1)の化合物。

【請求項7】

4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(3-メチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド又はその塩である、請求項1記載の式(1)の化合物。

【請求項8】

4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド又はその塩である、請求項1記載の式(1)の化合物。

【請求項9】

4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-(2-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド又はその塩である、請求項1記載の式(1)の化合物。

【請求項10】

疾患の治療又は予防における使用のための、請求項1から6までのいずれか1項記載の式(1)の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩。

【請求項11】

疾患の治療又は予防における使用のための、請求項7から9までのいずれか1項記載の式(1)の化合物又は該化合物の塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の式 (1) の少なくとも 1 種の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩を、薬学的に許容される少なくとも 1 種の助剤と一緒に有する薬学的組成物。

【請求項 1 3】

請求項 7 から 9 までのいずれか 1 項記載の式 (1) の化合物又は該化合物の塩を、薬学的に許容される少なくとも 1 種の助剤と一緒に有する薬学的組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載の式 (1) の少なくとも 1 種の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩、

コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作動薬、H1 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リボキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタシクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断薬、4 型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5 型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミン D 類似体、HMG-C o A 還元酵素阻害薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性化剤／刺激物質、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリスグリコシドから成る群から選択される少なくとも 1 種の治療薬、

並びに薬学的に許容される少なくとも 1 種の助剤を有し、

式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩と治療薬とが、混合物で 1 つの投薬単位中に存在する組合せ物。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載の式 (1) の少なくとも 1 種の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩、

コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作動薬、H1 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リボキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタシクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断薬、4 型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5 型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミン D 類似体、HMG-C o A 還元酵素阻害薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性化剤／刺激物質、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリスグリコシドから成る群から選択される少なくとも 1 種の治療薬、並びに

薬学的に許容される少なくとも 1 種の助剤を有し、

式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩と治療薬とが、混合されることなく、1 つの投薬単位中に存在する組合せ物。

【請求項 1 6】

請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載の式 (1) の少なくとも 1 種の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩、

コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作動薬、H1 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リボキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタシクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断薬、4 型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5 型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミン D 類似体、HMG-C o A 還元酵素阻害薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性化剤／刺激物質、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリスグリコシドから成る群から選択される少なくとも 1 種の治療薬、

並びに薬学的に許容される少なくとも 1 種の助剤を有し、

式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩と治療薬とが、別々の配合物として提供される組合せ物。

【請求項 1 7】

急性若しくは慢性の呼吸器疾患の治療又は予防のための薬学的組成物の製造における、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩の使用。

【請求項 18】

急性若しくは慢性の呼吸器疾患の治療又は予防のための薬学的組成物の製造における、請求項 7 から 9 までのいずれか 1 項記載の式 (1) の化合物又は該化合物の塩の使用。

【請求項 19】

前記急性若しくは慢性の呼吸器疾患が、間質性肺疾患、肺線維症、嚢胞性線維症、気管支喘息、慢性気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び肺高血圧症に伴う COPD から成る群から選択される、請求項 17 又は 18 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の利用分野

本発明は、新規のフタラジノン-ピロロピリミジンカルボキサミド誘導体に関し、該誘導体は、医薬品組成物の製造のために医薬品産業において使用される。

【0002】

公知の背景技術

国際特許出願 WO 02/064584、WO 02/085906、WO 04/017974、WO 04/018449、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 05/075456 及び WO 05/075457 には、ピペリジニル置換基を有するフタラジノン誘導体又はピリダジノン誘導体が、4 型ホスホジエステラーゼ阻害薬として記載されている。国際特許出願 WO 2009106531 及び WO 2011023693 は、5 型ホスホジエステラーゼの阻害薬を表すピロロピリミジンカルボキサミド化合物を記載している。

【0003】

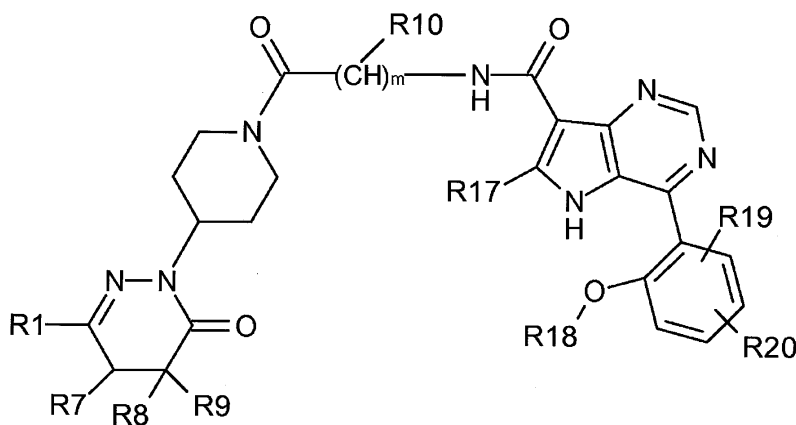
発明の説明

この度、下記でより詳細に説明している該ピペリジニルピリダジノン-ピロロピリミジンカルボキサミド誘導体化合物が、意外かつ特に有利な特性を有していることがわかった。

【0004】

本発明は、式 (1)

【化 1】



(1),

[式中、

R1 は、式 (a) 又は (b)

10

20

30

40

【化 2】



10

ここで、

R 2 は、 C_{1-4} アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} アルコキシであり、

R 3 は、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシメトキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} アルコキシであり、

R 4 は、 C_{1-4} アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} アルコキシであり、

R 5 は、 C_{1-4} アルキルであり、

R 6 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

20

又は、R 5 及び R 6 は、一緒になって、かつ、それらが結合している 2 個の炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員、6 員若しくは 7 員の炭化水素環を、任意に酸素原子若しくは硫黄原子によって中断された形で形成する」のフェニル誘導体を表し、

R 7 は、水素であり、

R 8 は、 C_{1-4} アルキルであり、

又は、R 7 及び R 8 は、一緒になって $C_3 \sim C_5$ アルキレン基を形成し、

R 9 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

又は、R 8 及び R 9 は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員、6 員若しくは 7 員の炭化水素環を形成し、

m は、1 又は 2 であり、

30

R 10 は、互いに無関係に、水素、 C_{5-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-CH(C_1H_3)-$ R 11 又は $-CH_2-R 12$ であり、ここで、

R 11 は、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、

R 12 は、ヒドロキシル、 C_{5-7} シクロアルキル、 $-N-(C_{1-2}アルキル)_2$ 、 $-CH_2-S-(C_{1-2}アルキル)$ 、ベンジル、非置換のフェニル、R 13 によって置換されたフェニル、R 13 及び R 14 によって置換されたフェニルであり、ここで、

R 13 は、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} -フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、2-オキソアゼチジン-1-イル又は2-オキソピロリジン-1-イルであり、

R 14 は、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} -フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 又は $-CN$ であり、

40

又は、R 12 は、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチルインドール-2-イル若しくは1-メチルインドール-3-イルから選択され、

又は、R 12 は、 $-CH_2-C(O)-R 15$ であり、ここで、

R 15 は、ヒドロキシル、 $-N(R 16)_2$ 、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル又はベンジルオキシであり、ここで、

R 16 は、互いに無関係に、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

50

R 17 は、水素又はメチルであり、

R 18 は、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルであり、

R 19 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、フッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} -フルオロアルキルであり、

R 20 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、フッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} アルコキシであり、

又は、R 19 及び R 20 は、一緒になって C_{1-2} アルキレンジオキシ基を形成する」の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

【0005】

10

C_{1-6} アルキルは、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基である。

例は、*n*-ヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、*n*-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、3-メチルブター-2-イル、2-メチルブター-2-イル、2, 2-ジメチルプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル及びメチルである。

【0006】

C_{1-4} アルキルは、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基である。

例は、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル及びメチルである。

20

【0007】

C_{1-3} アルキルは、1～3個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基である。

例は、プロピル、イソプロピル、エチル及びメチルである。

【0008】

C_{1-2} アルキルは、1～2個の炭素原子を有する直鎖のアルキル基である。例は、エチル及びメチルである。

【0009】

C_{1-4} アルコキシは、酸素原子の他に、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を含む基である。この文脈において挙げることができる1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基は、例えば、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、エトキシ及びメトキシである。

30

【0010】

C_{1-2} アルコキシは、酸素原子の他に、1～2個の炭素原子を有する直鎖のアルキル基を含む基である。例は、エトキシ及びメトキシである。

【0011】

C_{1-2} -アルキレンジオキシは、例えば、メチレンジオキシ $[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-]$ 基及びエチレンジオキシ $[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-]$ 基を表す。

【0012】

完全に若しくは大部分がフッ素によって置換されている C_{1-4} アルコキシは、酸素原子の他に、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を含む基であり、その際、該アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素によって置き換えられている。トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、フルオロメトキシ基、ペルフルオロエトキシ基、1, 1, 1-トリフルオロ-2-フルオロエトキシ基、1, 1, 1-トリフルオロエトキシ、1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジフルオロエトキシ基、1, 1-ジフルオロ-2-フルオロエトキシ基、1, 1-ジフルオロエトキシ基、1-フルオロ-2, 2-ジフルオロエトキシ基、1-フルオロ-2-フルオロエトキシ基、1-フルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ基、*n*-ペルフルオロプロポキシ基、及び*n*-ペルフルオロブトキシ基が例に含まれるが、しかしこれらに限定されず、上記基の中で1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジフルオロエトキシ基、1, 1, 1-トリフルオロエトキシ基、トリフルオロメトキシ

40

50

基及びフルオロメトキシ基が好ましい。最も好ましいのは、ジフルオロメトキシ基である。この文脈における"大部分"とは、 C_{1-4} アルコキシ基の水素原子の半分より多くがフッ素原子によって置き換えられていることを意味する。

【0013】

完全に若しくは大部分がフッ素によって置換されている C_{1-2} アルコキシは、酸素原子の他に、1～2個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を含む基であり、その際、該アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素によって置き換えられている。ペルフルオロエトキシ基、1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジフルオロエトキシ基、1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ基、1, 1, 1-トリフルオロエトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びジフルオロメトキシ基が例に含まれるが、しかしこれらに限定されず、上記基の中でジフルオロメトキシ基が好ましい。この文脈における"大部分"とは、 C_{1-2} アルコキシ基の水素原子の半分より多くがフッ素原子によって置き換えられていることを意味する。

10

【0014】

C_{1-4} フルオロアルキルは、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基であり、その際、該 C_{1-4} アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素によって置き換えられている。トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、ペルフルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロ-2-フルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1-フルオロ-2, 2-ジフルオロエチル基、1-フルオロ-2-フルオロエチル基、1-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2-フルオロエチル基、 n -ペルフルオロプロピル基及び n -ペルフルオロブチル基が例に含まれるが、しかしこれらに限定されない。好ましくは、 C_{1-4} フルオロアルキルは、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基であり、その際、該 C_{1-4} アルキル基の1～3個の水素原子がフッ素によって置き換えられている。トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、ペルフルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1-フルオロ-2, 2-ジフルオロエチル基、1-フルオロ-2-フルオロエチル基、1-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基及び2-フルオロエチル基が例に含まれるが、しかしこれらに限定されない。

20

【0015】

C_{1-2} フルオロアルキルは、1～2個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基であり、その際、該 C_{1-2} アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素によって置き換えられている。トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、ペルフルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロ-2-フルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1-フルオロ-2, 2-ジフルオロエチル基、1-フルオロ-2-フルオロエチル基、1-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基及び2-フルオロエチル基が例に含まれるが、しかしこれらに限定されない。好ましくは、 C_{1-2} フルオロアルキルは、1～2個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基であり、その際、該 C_{1-2} アルキル基の1～3個の水素原子がフッ素によって置き換えられている。トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、ペルフルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-2-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1-フルオロ-2, 2-ジフルオロエチル基、1-フルオロ-2-フルオロエチル基、1-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基及び2-フルオロエチル基が例に含まれるが、しかしこれらに限定されない。

30

40

【0016】

C_{3-5} シクロアルコキシは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ又はシクロペンチルオキシを表す。

C_{3-5} シクロアルキルメトキシは、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ又

50

はシクロペンチルメトキシを表す。

【0017】

C₅₋₇シクロアルキルは、5～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基であり、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル、好ましくはシクロヘキシルを表す。

【0018】

C₃₋₆シクロアルキルは、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基であり、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを表す。C₃₋₅シクロアルキルは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルを表しており、その際、C₃₋₄シクロアルキルは、より好ましくは、シクロプロピル及びシクロブチルを表している。最も好ましいシクロアルキルはシクロプロピルである。

10

【0019】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表し、フッ素、塩素又は臭素が好ましく、かつフッ素及び塩素がより好ましい。

【0020】

—(CH)_m—R10の定義に従って、この基は、α-アミノ酸、例えばフェニルアラニン、チロシン、グリシン、アラニン、トレオニン若しくはセリン、又はβ-アミノ酸、例えばβ-アラニン又はβ-フェニルアラニンから誘導されることが可能である。

【0021】

R12が、置換されたフェニル環を表す場合、置換基R13は、2位、3位又は4位で該フェニル環に結合され得るものと理解されるべきである。さらに、該フェニル環の置換基R13及びR14は、2位及び3位で、2位及び4位で、2位及び5位で、2位及び6位で、3位及び4位で、3位及び5位で、並びに3位及び6位で該フェニル環に結合され得るものと理解されるべきである。好ましくは、置換基R13及びR14は、3位及び4位で、3位及び5位で、並びに2位及び4位で該フェニル環に結合され得るものと理解されるべきである。

20

【0022】

R12がフェニル環を表し、それがR13によって置換されているか、又はR13及びR14によって置換されている場合、例示的な置換されたフェニル環は、挙げることができるのは、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-ピフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-カルボキサミドフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル又は3,4-ジメトキシフェニルである。

30

【0023】

さらに、R19及びR20は、4位及び5位で、並びに5位及び6位で該フェニル環に結合され得るものと理解され、好ましくは、R19及びR20は、4位及び5位で該フェニル環に結合され得るものと理解されるべきである。R19及びR20がC₁₋₂アルキレンジオキシ基を形成する場合には、この基は、4,5位又は5,6位で、好ましくは5,6位で該フェニル環に結合され得る。該フェニル環は常に—O—CH₂—C₃₋₆シクロアルキル基を有し、該基の中で—O—CH₂—シクロプロピル基が最も好ましい基である。

40

【0024】

R19及びR20によって置換された例示的なフェニル環は、列挙することができるのは、2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル、2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロ-5-メトキシフェニル又は5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]である。

【0025】

式(1)の化合物及びその立体異性体の塩には、全ての無機酸及び有機酸の付加塩並びに塩基との塩、とりわけ全ての薬学的に許容される無機及び有機酸の付加塩並びに塩基と

50

の塩、特に調剤において通常用いられる全ての薬学的に許容される無機及び有機酸の付加塩並びに塩基との塩が含まれる。

【0026】

酸付加塩の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩（D-グルコン酸塩及びL-グルコン酸塩を含む）、グルクロン酸塩（D-グルクロン酸塩及びL-グルクロン酸塩）、安息香酸塩、2-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩、酪酸塩、サリチル酸塩、スルホサリチル酸塩、マレイン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩（L-リンゴ酸塩及びD-リンゴ酸塩を含む）、乳酸塩（L-乳酸塩及びD-乳酸塩を含む）、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩（L-酒石酸塩、D-酒石酸塩及びメソ酒石酸塩を含む）、ステアリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）ラウリルスルホン酸塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトン酸塩、ラクチン酸塩（4-O-β-D-ガラクトピラノシル-D-グルコン酸の塩）、ガラクトアル酸塩、エンボン酸塩及びアスコルビン酸塩が含まれるが、しかしこれらに限定されない。

10

【0027】

塩基との塩の例には、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、チタン塩、アンモニウム塩、メグルミン塩及びグアニジニウム塩が含まれるが、しかしこれらに限定されない。

【0028】

該塩には、非水溶性塩、及び特に水溶性塩が含まれる。

20

【0029】

式（1）の化合物、その立体異性体、式（1）の化合物又はその立体異性体の塩は、例えば、結晶形で単離される場合、各種量の溶媒を含んでよい。それゆえ、本発明の範囲内に含まれているのは、式（1）の化合物、その立体異性体、式（1）の化合物及びその異性体の塩の全ての溶媒和物である。水和物が、前述の溶媒和物の好ましい例である。

【0030】

「又は該化合物の立体異性体」若しくは「又は該化合物の塩の立体異性体」との言い回しの一部としての「立体異性体」とは、R7及びR8が一緒になってC₃～C₅アルキレン基を形成する場合において、式（1）の化合物が4a位及び8a位にキラル中心を有することを意味する。R1が式（b）のフェニル誘導体を表す場合には、置換基R5及び-C₆H₄-R6が同一でなければ、ジヒドロフラン環中に更なる1つのキラル中心が存在する。4a位及び8a位における水素原子がシス配置である式（1）の化合物が好ましく、より好ましいのは、（カーン・インゴルド・プレローグ順位則に従って）絶対配置が4a位においてSであり、絶対配置が8a位においてRである式（1）の化合物である。

30

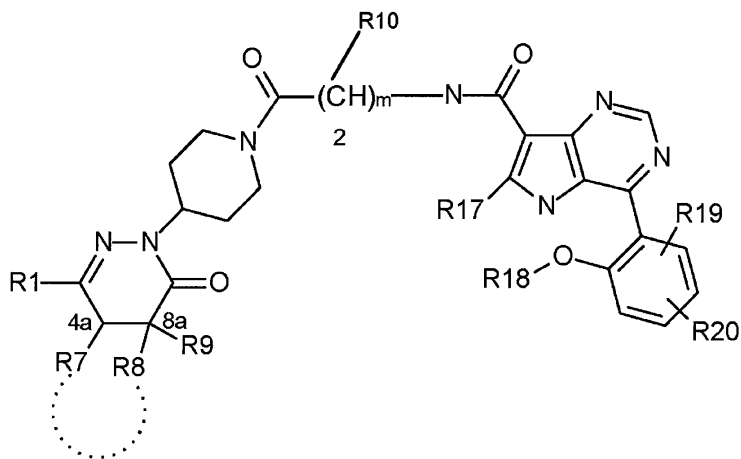
【0031】

R7及びR8が一緒になってC₃～C₅アルキレン基を形成する場合の環系の番号付けは、下記式（1*）に示している。点線で囲った環は、R7及びR8の考えられる閉環を図示する。

【0032】

40

【化 3】



(1*)

10

【0033】

しかしながら、置換基 R 5 及び $-CH_2-R 6$ が同一であるか、又は一緒になって、かつ、それらが結合している 2 個の炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員、6 員若しくは 7 員の炭化水素環を形成している化合物が好ましい。

【0034】

そのうえ、式 (1*) の化合物は、2 位に付加的なキラル中心を有し、かつ、R 1 0 が $-CH(CH_3)-R 1 1$ 基を表す場合、更なるキラル中心が存在する。

20

【0035】

全ての考えられる立体異性体、すなわち、純粋なジアステレオマー及び純粋なエナンチオマー、並びに比に依存しないその混合物（ラセミ体を含む）が、本発明の範囲内（それぞれ特定の請求項の範囲内）にある。

【0036】

好ましい 1 つの実施形態において、本発明は、

R 1 が、上記式 (a) 又は (b)

[上記式中、

R 2 は、 C_{1-4} アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} アルコキシであり、

30

R 3 は、 C_{1-4} アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} アルコキシであり、

R 4 は、 C_{1-2} アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-2} アルコキシであり、

R 5 は、 C_{1-2} アルキルであり、

R 6 は、水素又は C_{1-2} アルキルであり、

又は、R 5 及び R 6 は、一緒になって、かつ、それらが結合している 2 個の炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員、6 員若しくは 7 員の炭化水素環を形成する] のフェニル誘導体を表し、

40

R 7 が、水素であり、

R 8 が、 C_{1-4} アルキルであり、

又は、R 7 及び R 8 は、一緒になって $C_3 \sim C_5$ アルキレン基を形成し、

R 9 が、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

又は、R 8 及び R 9 は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した 5 員、6 員若しくは 7 員の炭化水素環を形成し、

R 1 0 が、互いに無関係に、水素、 C_{5-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、 $-CH(CH_3)-R 1 1$ 又は $-CH_2-R 1 2$ であり、ここで、

R 1 1 が、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、

R 1 2 が、ヒドロキシル、 C_{5-7} シクロアルキル、 $-N-(C_{1-2} \text{ アルキル})_2$ 、 $-CH_2$

50

－S－（ C_{1-2} アルキル）、ベンジル、非置換のフェニル、 R_{13} によって置換されたフェニル、 R_{13} 及び R_{14} によって置換されたフェニルであり、ここで、

R_{13} が、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、2-オキソアゼチジン-1-イル又は2-オキソピロリジン-1-イルであり、

R_{14} が、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 又は $-CN$ であり、
又は、 R_{12} が、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチルインドール-2-イル若しくは1-メチルインドール-3-イルから選択され、

又は、 R_{12} が、 $-CH_2-C(O)-R_{15}$ であり、ここで、

R_{15} が、ヒドロキシル、 $-N(R_{16})_2$ 、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル又はベンジルオキシであり、ここで、

R_{16} が、互いに無関係に、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R_{17} が、水素又はメチルであり、

R_{18} が、 $-CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

R_{19} が、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、フッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} フルオロアルキルであり、

R_{20} が、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、フッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-4} アルコキシであり、

又は、 R_{19} 及び R_{20} は、一緒になって C_{1-2} アルキレンジオキシ基を形成する、式（1）の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

【0037】

別の好ましい1つの実施形態において、本発明は、

R_1 が、上記式（a）又は（b）

[上記式中、

R_2 は、 C_{1-2} アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-2} アルコキシであり、

R_3 は、 C_{1-2} アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-2} アルコキシであり、

R_4 は、 C_{1-2} アルコキシ又はフッ素で大部分若しくは完全に置換された C_{1-2} アルコキシであり、

R_5 は、 C_{1-2} アルキルであり、

R_6 は、水素又は C_{1-2} アルキルであり、

又は、 R_5 及び R_6 は、一緒になって、かつ、それらが結合している2個の炭素原子を含めて、スピロ結合した5員若しくは6員の炭化水素環を形成する]のフェニル誘導体を表し、

R_7 が、水素であり、

R_8 が、 C_{1-2} アルキルであり、

又は、 R_7 及び R_8 は、一緒になって $C_3 \sim C_5$ アルキレン基を形成し、

R_9 が、水素又は C_{1-2} アルキルであり、

又は、 R_8 及び R_9 は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した5員若しくは6員の炭化水素環を形成し、

m は、1又は2であり、

R_{10} が、互いに無関係に、水素、 C_{5-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、 $-CH(CH_3)-R_{11}$ 又は $-CH_2-R_{12}$ であり、ここで、

R_{11} が、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、

10

20

30

40

50

R 1 2 が、ヒドロキシル、C 5～7 シクロアルキル、 $-N-(C_{1-2}アルキル)_2$ 、 $-CH_2-S-(C_{1-2}アルキル)$ 、ベンジル、非置換のフェニル、R 1 3 によって置換されたフェニル、R 1 3 及び R 1 4 によって置換されたフェニルであり、ここで、

R 1 3 が、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、2-オキソアゼチジン-1-イル又は2-オキソピロリジン-1-イルであり、

R 1 4 が、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルであり、
又は、R 1 2 が、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチル-インドール-2-イル若しくは1-メチル-インドール-3-イルから選択され、

又は、R 1 2 が、 $-CH_2-C(O)-R 1 5$ であり、ここで、

R 1 5 が、ヒドロキシル、 $-N(R 1 6)_2$ 、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル又はベンジルオキシであり、ここで、

R 1 6 が、互いに無関係に、水素又は C_{1-3} アルキルであり、

R 1 7 が、水素又はメチルであり、

R 1 8 が、 $-CH_2-C_{3-5}$ シクロアルキルであり、

R 1 9 が、ハロゲン又は C_{1-4} アルコキシであり、

R 2 0 が、ハロゲン又は C_{1-4} アルコキシであり、

又は、R 1 9 及び R 2 0 は、一緒になって C_{1-2} アルキレンジオキシ基を形成する、式(1)の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

【0038】

さらに別の好ましい1つの実施形態において、本発明は、

R 1 が、上記式(a)又は(b)

[上記式中、

R 2 は、メトキシであり、

R 3 は、メトキシであり、

R 4 は、メトキシであり、

R 5 は、メチルであり、

R 6 は、水素である]のフェニル誘導体を表し、

R 7 が、水素であり、

R 8 が、 C_{1-2} アルキルであり、

又は、R 7 及び R 8 は、一緒になって $C_3\sim C_5$ アルキレン基を形成し、

R 9 が、水素又は C_{1-2} アルキルであり、

又は、R 8 及び R 9 は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した5員の炭化水素環を形成し、

m は、1又は2であり、

R 1 0 が、互いに無関係に、水素、 C_{5-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、 $-CH(C H_3)-R 1 1$ 又は $-CH_2-R 1 2$ であり、ここで、

R 1 1 が、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、

R 1 2 が、ヒドロキシル、 C_{5-7} シクロアルキル、 $-N-(C_{1-2}アルキル)_2$ 、 $-CH_2-S-(C_{1-2}アルキル)$ 、ベンジル、非置換のフェニル、R 1 3 によって置換されたフェニル、R 1 3 及び R 1 4 によって置換されたフェニルであり、ここで、

R 1 3 が、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、2-オキソアゼチジン-1-イル又は2-オキソピロリジン-1-イルであり、

R 1 4 が、フッ素、塩素、臭素又は C_{1-2} アルコキシであり、

又は、R 1 2 が、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-イル

10

20

30

40

50

イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチル-インドール-2-イル若しくは1-メチル-インドール-3-イルから選択され、

又は、R 1 2 が、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R} 1 5$ であり、ここで、

R 1 5 が、ヒドロキシル、 $-\text{N}(\text{R} 1 6)_2$ 、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル又はベンジルオキシであり、ここで、R 1 6 が、互いに無関係に、水素又は C_{1-3} アルキルであり、

R 1 7 が、水素又はメチルであり、

R 1 8 が、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-4}$ シクロアルキルであり、

R 1 9 が、 C_{1-2} アルコキシであり、

R 2 0 が、フッ素、塩素又は臭素であり、

又は、R 1 9 及び R 2 0 は、一緒になってメチレンジオキシ基を形成する、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

【0039】

さらに別の好ましい1つの実施形態において、本発明は、

R 1 が、上記式 (a) 又は (b)

[上記式中、

R 2 は、メトキシであり、

R 3 は、メトキシであり、

R 4 は、メトキシであり、

R 5 は、メチルであり、

R 6 は、水素である] のフェニル誘導体を表し、

R 7 が、水素であり、

R 8 が、 C_{1-2} アルキルであり、

又は、R 7 及び R 8 は、一緒になって $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ アルキレン基を形成し、

R 9 が、水素又は C_{1-2} アルキルであり、

又は、R 8 及び R 9 は、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した5員の炭化水素環を形成し、

m が、1 又は 2 であり、

R 1 0 が、互いに無関係に、水素、シクロヘキシル、 C_{1-4} アルキル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{R} 1 1$ 又は $-\text{CH}_2-\text{R} 1 2$ であり、ここで、

R 1 1 が、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、

R 1 2 が、ヒドロキシル、シクロヘキシル、 $-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ 、ベンジル、非置換のフェニル、R 1 3 によって置換されたフェニル、R 1 3 及び R 1 4 によって置換されたフェニルであり、ここで、

R 1 3 が、フッ素、塩素、 C_{1-2} アルコキシ、メチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、2-オキソアゼチジン-1-イル又は2-オキソピロリジン-1-イルであり、

R 1 4 が、フッ素、塩素又はメトキシであり、

又は、R 1 2 は、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチル-インドール-2-イル若しくは1-メチル-インドール-3-イルから選択され、

又は、R 1 2 が、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R} 1 5$ であり、ここで、

R 1 5 が、ヒドロキシル、 $-\text{N}(\text{R} 1 6)_2$ 、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル又はベンジルオキシであり、ここで、R 1 6 が、互いに無関係に、水素又はイソプロピルであり、

10

20

30

40

50

R 1 7 が、水素又はメチルであり、
R 1 8 が、 $-CH_2-C_3$ シクロアルキルであり、
R 1 9 が、メトキシであり、
R 2 0 が、フッ素であり、

又は、R 1 9 及び R 2 0 は、一緒になってメチレンジオキシ基を形成する、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

【0040】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、mが1又は2、好ましくはmが1であり、R 7 及び R 8 が一緒になって $C_3 \sim C_4$ アルキレン基、好ましくは C_4 アルキレン基を形成し、R 9 が水素であり、かつR 1、R 10、R 17、R 18、R 19 及び R 20 は上で定義した通りである、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

10

【0041】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、mが1又は2、好ましくはmが1であり、R 7 及び R 8 が一緒になって $C_3 \sim C_4$ アルキレン基、好ましくは C_4 アルキレン基を形成し、R 9 が水素であり、そしてR 1 が、式 (a) のフェニル誘導体を表し、その際、R 2 は C_{1-4} アルコキシであり、かつR 3 は C_{1-4} アルコキシであり、そしてR 10、R 17、R 18、R 19 及び R 20 は上で定義した通りである、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

20

【0042】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、mが1又は2、好ましくはmが1であり、R 7 及び R 8 が一緒になって $C_3 \sim C_4$ アルキレン基、好ましくは C_4 アルキレン基を形成し、R 9 が水素であり、そしてR 1 が、式 (a) のフェニル誘導体を表し、その際、R 2 は C_{1-4} アルコキシであり、かつR 3 は C_{1-4} アルコキシであり、R 18 が $-CH_2-$ シクロプロピルであり、R 19 が C_{1-4} アルコキシ若しくはハロゲンであり、R 20 が C_{1-4} アルコキシ若しくはハロゲンであるか、又はR 19 及び R 20 は一緒になって C_{1-2} アルキレンジオキシ基を形成し、かつR 10 及び R 17 は上で定義した通りである、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。好ましくは、R 2 は C_{1-2} アルコキシ、より好ましくはメトキシを表し、R 3 は C_{1-2} アルコキシ、より好ましくはメトキシを表し、R 16 は $-CH_2-$ シクロプロピルを表し、R 19 は C_{1-2} アルコキシ、好ましくはメトキシ、若しくはハロゲン、好ましくはフッ素、塩素若しくは臭素、より好ましくはフッ素を表し、R 20 は C_{1-2} アルコキシ、好ましくはメトキシ、若しくはハロゲン、好ましくはフッ素、塩素若しくは臭素、より好ましくはフッ素を表すか、又はR 19 及び R 20 は、好ましくは一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、かつR 10 及び R 17 は上で定義した通りである。

30

【0043】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、mが1又は2、好ましくはmが1であり、R 7 及び R 8 が一緒になって $C_3 \sim C_4$ アルキレン基、好ましくは C_4 アルキレン基を形成し、R 9 が水素であり、そしてR 1 が、式 (a) のフェニル誘導体を表し、その際、R 2 及び R 3 はメトキシであり、R 18 が $-CH_2-$ シクロプロピルであり、R 19 及び R 20 は一緒になって、好ましくはフェニル環に5, 6 位で結合して、メチレンジオキシ基を形成し、R 10 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{5-7} シクロアルキル又は $CH(CH_3)-R 11$ を表し、R 11 は、非置換のフェニル又はヒドロキシルであり、かつR 17 は上で定義した通りである、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。R 10 が C_{1-6} アルキルである場合、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、s-ブチル又はt-ブチルが好ましく、かつR 10 が C_{5-7} シクロアルキルを表す場合、シクロヘキシルが好ましい。

40

【0044】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、mが1又は2、好ましくはmが1

50

であり、R 7 及び R 8 が一緒になって C₃～C₄アルキレン基、好ましくは C₄アルキレン基を形成し、R 9 が水素であり、そして R 1 が、式 (a) のフェニル誘導体を表し、その際、R 2 及び R 3 はメトキシであり、R 1 8 が -CH₂-シクロプロピルであり、R 1 9 及び R 2 0 は一緒になって、好ましくはフェニル環に 5, 6 位で結合して、メチレンジオキシ基を形成し、R 1 0 が -CH₂-R 1 2 であり、その際、R 1 2 は、ヒドロキシル、C₅₋₇シクロアルキル、好ましくはシクロヘキシル、-N-(C₁₋₂アルキル)₂、好ましくは -N(CH₃)₂ 又は -CH₂-S-(C₁₋₂アルキル)、好ましくは -CH₂-S-CH₃ 又はベンジルを表し、かつ R 1 7 は上で定義した通りである、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

【0045】

10

更なる好ましい 1 つの実施形態において、本発明は、m が 1 又は 2、好ましくは m が 1 であり、R 7 及び R 8 が一緒になって C₃～C₄アルキレン基、好ましくは C₄アルキレン基を形成し、R 9 が水素であり、そして R 1 が、式 (a) のフェニル誘導体を表し、その際、R 2 及び R 3 はメトキシであり、R 1 8 が -CH₂-シクロプロピルであり、R 1 9 及び R 2 0 は一緒になって、好ましくはフェニル環に 5, 6 位で結合して、メチレンジオキシ基を形成し、R 1 0 が -CH₂-R 1 2 であり、その際、R 1 2 は、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-1-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、1-メチル-インドール-2-イル又は 1-メチル-インドール-3-イルから選択され、又は R 1 2 は -CH₂-C(O)-R 1 5 であり、その際、R 1 5 は、ヒドロキシル、-N(R 1 6)₂、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル又はベンジロキシであり、その際、R 1 6 は、互いに無関係に、水素、C₁₋₄アルキル、好ましくは C₁₋₃アルキル、より好ましくはイソプロピルであり、かつ R 1 7 は上で定義した通りである、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

20

【0046】

更なる好ましい 1 つの実施形態において、本発明は、m が 1 又は 2、好ましくは m が 1 であり、R 7 及び R 8 が一緒になって C₃～C₄アルキレン基、好ましくは C₄アルキレン基を形成し、R 9 が水素であり、そして R 1 が、式 (a) のフェニル誘導体を表し、その際、R 2 はメトキシであり、かつ R 3 はメトキシであり、R 1 8 が -CH₂-シクロプロピルであり、R 1 9 が、メトキシ若しくはフッ素、好ましくはフッ素であり、R 2 0 が、メトキシ若しくはフッ素、好ましくはメトキシを表すか、又は R 1 9 及び R 2 0 は一緒になって、好ましくはフェニル環に 5, 6 位で結合して、メチレンジオキシ基を形成し、R 1 0 が -CH₂-R 1 2 であり、その際、R 1 2 は、非置換のフェニルを表し、かつ R 1 7 は上で定義した通りである、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

30

【0047】

更なる好ましい 1 つの実施形態において、本発明は、m が 1 又は 2、好ましくは m が 1 であり、R 7 及び R 8 が一緒になって C₃～C₄アルキレン基、好ましくは C₄アルキレン基を形成し、R 9 が水素であり、そして R 1 が、式 (a) のフェニル誘導体を表し、その際、R 2 及び R 3 はメトキシであり、R 1 8 が -CH₂-シクロプロピルであり、R 1 9 が、メトキシ若しくはフッ素、好ましくはフッ素であり、R 2 0 が、メトキシ若しくはフッ素、好ましくはメトキシを表すか、又は R 1 9 及び R 2 0 は一緒になって、好ましくはフェニル環に 5, 6 位で結合して、メチレンジオキシ基を形成し、R 1 0 が -CH₂-R 1 2 であり、その際、R 1 2 は、R 1 3 によって置換されたか又は R 1 3 及び R 1 4 によって置換されたフェニルを表し、その際、R 1 3 及び R 1 4 並びに R 1 7 は上で定義した通りである、式 (1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

40

【0048】

50

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、 m が1又は2、好ましくは m が1であり、 R_7 及び R_8 が一緒になって $C_3 \sim C_4$ アルキレン基、好ましくは C_4 アルキレン基を形成し、 R_9 が水素であり、そして R_1 が、式(a)のフェニル誘導体を表し、その際、 R_2 はメトキシであり、かつ R_3 はメトキシであり、 R_{18} が $-CH_2-$ シクロプロピルであり、 R_{19} が、メトキシ若しくはフッ素、好ましくはフッ素であり、 R_{20} が、メトキシ若しくはフッ素、好ましくはメトキシを表すか、又は R_{19} 及び R_{20} は一緒になって、好ましくはフェニル環に5, 6位で結合して、メチレンジオキシ基を形成し、 R_{10} が $-CH_2-R_{12}$ であり、その際、 R_{12} は、 R_{13} によって置換されたか又は R_{13} 及び R_{14} によって置換されたフェニルを表し、かつ R_{17} は上で定義した通りである、式(1)の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。 R_{12} が、 R_{13} によって置換されたフェニルを表す場合、 R_{13} は、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 又は $-CN$ を表し、好ましくは、 R_{13} は、 C_{1-2} アルコキシ、メチル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、ヒドロキシル、フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、2-オキソアゼチジン-1-イル又は2-オキソピロリジニルを表す。 R_{12} が、 R_{13} 及び R_{14} によって置換されたフェニルを表す場合、 R_{13} 及び R_{14} は、互いに無関係に、 C_{1-2} アルコキシ、フッ素、塩素又は臭素、好ましくはメトキシ、フッ素又は塩素を表し、より好ましくは、 R_{13} 及び R_{14} はいずれも、メトキシ、フッ素又は塩素である。

10

【0049】

20

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、 m が1であり、 R_7 及び R_8 が一緒になって $C_3 \sim C_4$ アルキレン基、好ましくは C_4 アルキレン基を形成し、 R_9 が水素であり、そして R_1 が、式(b)のフェニル誘導体を表し、その際、 R_4 は、 C_{1-4} アルコキシ、好ましくは C_{1-2} アルコキシ、より好ましくはメトキシであり、 R_5 は、 C_{1-4} アルキル、好ましくは C_{1-2} アルキル、より好ましくはメチルであり、 R_6 は水素であるか、又は R_5 及び R_6 は、一緒になって、かつ、それらが結合している2個の炭素原子を含めて、スピロ結合した5員若しくは6員の炭化水素環、好ましくはスピロ結合した5員若しくは6員の炭化水素環を形成し、そして R_{10} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 及び R_{20} は上で定義した通りである、式(1)の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

30

【0050】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、 m が1又は2、好ましくは m が1であり、 R_7 が水素であり、 R_8 及び R_9 が C_{1-2} アルキルであり、 R_1 が、式(a)のフェニル誘導体を表し、その際、 R_2 は C_{1-4} アルコキシであり、かつ R_3 は C_{1-4} アルコキシであり、そして R_{10} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 及び R_{20} は上で定義した通りである、式(1)の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

【0051】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、 m が1又は2、好ましくは m が1であり、 R_7 が水素であり、 R_8 及び R_9 が C_{1-2} アルキル、好ましくはメチルであり、 R_1 が、式(a)のフェニル誘導体を表し、その際、 R_2 は、 C_{1-2} アルコキシ、好ましくはメトキシであり、かつ R_3 は、 C_{1-2} アルコキシ、好ましくはメトキシであり、 R_{10} が $-CH_2-R_{12}$ であり、その際、 R_{12} は、非置換のフェニル又は R_{13} によって置換されたフェニルを表し、その際、 R_{13} は、ハロゲン、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、より好ましくはフッ素であり、 R_{18} が $-CH_2-$ シクロプロピルであり、 R_{19} が、 C_{1-2} アルコキシ、好ましくはメトキシ、若しくはハロゲン、好ましくはフッ素、塩素若しくは臭素、より好ましくはフッ素を表し、 R_{20} が、 C_{1-2} アルコキシ、好ましくはメトキシ、若しくはハロゲン、好ましくはフッ素、塩素若しくは臭素、より好ましくはフッ素を表すか、又は R_{19} 及び R_{20} は一緒になって、好ましくはフェニル環に5, 6位で結合して、メチレンジオキシ基を形成し、かつ R_{17} は上で定義した通りである、式

40

50

(1) の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

【0052】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、 m が1又は2、好ましくは m が1であり、 R_7 が水素であり、 R_8 及び R_9 が C_{1-2} アルキル、好ましくはメチルであり、 R_1 が、式(a)のフェニル誘導体を表し、その際、 R_2 は、 C_{1-2} アルコキシ、好ましくはメトキシであり、かつ R_3 は、 C_{1-2} アルコキシ、好ましくはメトキシであり、 R_{10} が $-CH_2-R_{12}$ であり、その際、 R_{12} は、 C_{5-7} シクロアルキル、好ましくはシクロヘキシル、 C_{1-4} アルキル、好ましくはメチルであるか、又は R_{12} は $-CH_2-C(O)-R_{15}$ であり、その際、 R_{15} は、 $-N(R_{16})_2$ であり、ここで、 R_{16} は、互いに無関係に、水素又は C_{1-4} アルキル、好ましくは水素又はメチルであり、 R_{18} が $-CH_2-$ シクロプロピルであり、 R_{19} 及び R_{20} は一緒になって、好ましくはフェニル環に5, 6位で結合して、メチレンジオキシ基を形成し、かつ R_{17} は上で定義した通りである、式(1)の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

10

【0053】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、 m が1又は2、好ましくは m が1であり、 R_7 が水素であり、 R_8 が C_{1-2} アルキル、好ましくはメチルであり、 R_9 が C_{1-2} アルキル、好ましくはメチルであり、そして R_1 が、式(b)のフェニル誘導体を表し、その際、 R_4 は、 C_{1-4} アルコキシ、好ましくは C_{1-2} アルコキシ、より好ましくはメトキシであり、 R_5 は、 C_{1-4} アルキル、好ましくは C_{1-2} アルキル、より好ましくはメチルであり、 R_6 は水素であるか、又は R_5 及び R_6 は、一緒になって、かつ、それらが結合している2個の炭素原子を含めて、スピロ結合した5員若しくは6員の炭化水素環、好ましくはスピロ結合した5員若しくは6員の炭化水素環を形成し、そして R_{10} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 及び R_{20} は上で定義した通りである、式(1)の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

20

【0054】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、 m が1又は2、好ましくは m が1であり、 R_7 が水素であり、 R_8 が C_{1-2} アルキル、好ましくはメチルであり、 R_9 が C_{1-2} アルキル、好ましくはメチルであり、そして R_1 が、式(b)のフェニル誘導体を表し、その際、 R_4 は、 C_{1-4} アルコキシ、好ましくは C_{1-2} アルコキシ、より好ましくはメトキシであり、 R_5 は、 C_{1-4} アルキル、好ましくは C_{1-2} アルキル、より好ましくはメチルであり、 R_6 は水素であり、そして R_{10} が、水素、 C_{1-4} アルキル、好ましくは水素又は C_{1-2} アルキル、より好ましくは水素を表すか、又は R_{10} は $-CH_2-R_{12}$ であり、その際、 R_{12} は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル又はピリジン-4-イルであり、 R_{18} が $-CH_2-$ シクロプロピルであり、 R_{19} 及び R_{20} は一緒になって、好ましくはフェニル環に5, 6位で結合して、メチレンジオキシ基を形成し、かつ R_{17} は上で定義した通りである、式(1)の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。

30

【0055】

更なる好ましい1つの実施形態において、本発明は、 m が1又は2、好ましくは m が1であり、 R_7 が水素であり、 R_8 及び R_9 が、一緒になって、かつ、それらが結合している炭素原子を含めて、スピロ結合した5員、6員若しくは7員の炭化水素環、好ましくはスピロ結合した5員の炭化水素環を形成し、そして R_1 が、式(a)のフェニル誘導体を表し、その際、 R_2 は C_{1-4} アルコキシであり、かつ R_3 は C_{1-4} アルコキシであり、 R_{18} が $-CH_2-$ シクロプロピルであり、 R_{19} が、 C_{1-4} アルコキシ若しくはハロゲンであり、 R_{20} が、 C_{1-4} アルコキシ若しくはハロゲンであるか、又は R_{19} 及び R_{20} は一緒になって C_{1-2} アルキレンジオキシ基を形成し、かつ R_{10} 及び R_{17} は上で定義した通りである、式(1)の化合物又は該化合物の立体異性体又は該化合物の塩又は該化合物の立体異性体の塩に関する。好ましくは、 R_2 は、 C_{1-2} アルコキシ、より好ましくはメ

40

50

トキシを表し、R 2 は、C₁₋₂アルコキシ、より好ましくはメトキシを表し、R 1 8 は—CH₂—シクロプロピルを表し、R 1 9 及び R 2 0 は一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、R 1 0 は、水素又は—CH₂—R 1 2 であり、その際、R 1 2 は、非置換のフェニル、ピリジン—2—イル、ピリジン—3—イル又はピリジン—4—イル、好ましくは非置換のフェニル又はピリジン—3—イルを表し、かつ R 1 7 は上で定義した通りである。

【0056】

本発明に従った化合物は、反応スキーム 1～3 に従って作製することができる。

【0057】

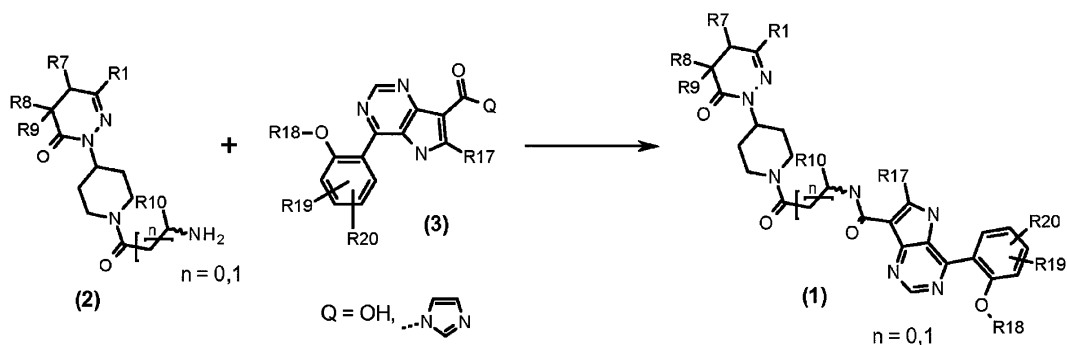
反応スキーム 1 に示した通り、R 1、R 7、R 8、R 9、R 1 0、R 1 7、R 1 8、R 1 9 及び R 2 0 が上述の意味を有する式 1 の化合物は、式 (3) のカルボン酸化合物と、式 (2) の第一級アミン化合物との、例えば HBTU、HATU、TOTU、COMU、T 3 P^(R) のようなカップリング剤の使用又はイミダゾリドのような活性化された酸化合物の使用といった、任意の標準的なアミド結合カップリング法を使用したカップリングによって作製することができる。適したアミド結合カップリング法の概説を、例えば、C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61 (2005), 10827～10852 及び A. El-Faham, R. S. Funo, R. Prohens, F. Albericio, Chemistry—A European Journal, 15 (2009), 9404～9416 及び J. Glauder, Speciality Chemicals Magazine, 24 (2004) 30～31 に見出すことができる。

【0058】

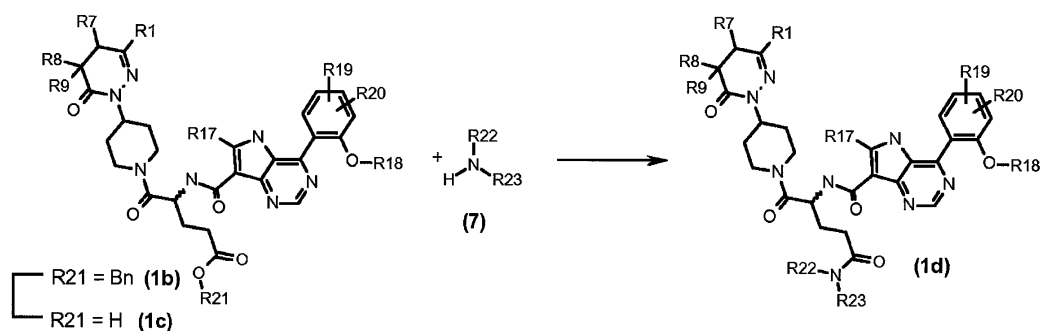
10

20

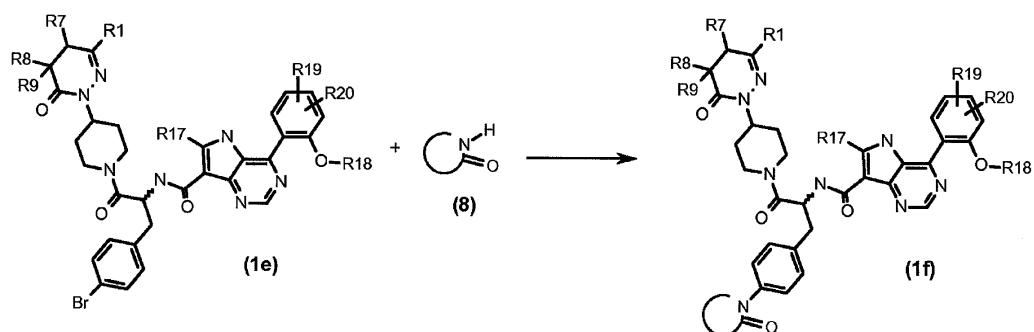
反応スキーム 1 :



10



20



30

【0059】

式(1b)、(1c)及び(1e)の化合物も、更なる反応のための出発材料として用いることができる。化合物(1b)のベンジルエステルは、水素化分解によって切断することができ、これは当業者に公知の標準的な方法に従って、好ましくは $H_2/Pd-C$ を使用して、溶媒としてのアルコール、例えばメタノール又はエタノール中で、周囲温度にて大気水素圧下で実施することができ、式(1c)の相応のカルボン酸誘導体を得られる。式(1d)の化合物は、式(1c)のカルボン酸化合物と、式(7)の第一級若しくは第二級アミン化合物との、例えばHBTU、HATU、TOTU又はCOMUのようなカップリング剤の使用といった、任意の標準的なアミド結合カップリング法を使用したカップリングによって作製することができる。式(1d)の化合物の代替的な合成経路をスキーム2に描写しており、これは中間体(2)への置換基22及びR23の導入を含んでおり、該中間体(2)は(3)と反応することができ、スキーム1に従った式(1d)の最終化合物が得られる。

40

【0060】

式(1f)の化合物は、化合物(1e)及び式(8)のアミドの、パラジウム源として $Pd(dba)_2$ 、配位子としてキサントホス、塩基として Cs_2CO_3 及び溶媒として1,4-ジオキサンを使用した、高温(好ましくは約140℃)並びに付加的にマイクロ波照射下でのパラジウム触媒カップリングにより作製することができる。

【0061】

50

式(3)の化合物のカルボン酸の作製は、WO2011/023693及びWO2009/106531に記載されており、又はそこに記載の方法と同じに作製することができる。Qがイミダゾリルを表す場合には、これらの化合物の作製は当業者に公知である。

【0062】

反応スキーム2は、式(2)の化合物の合成を明らかにする。第一のステップにおいては、式(4)の化合物を、式(5)の化合物と、例えばHBTU、HATU、TOTU、COMU、T3P^(R)のようなカップリング剤の使用又はイミダゾリドのような活性化された酸化合物の使用といった、任意の標準的なアミド結合カップリング法を使用して反応させる。適したアミド結合カップリング法の概説を、例えば、C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61(2005), 10827~10852及びA. El-Faham, R. S. Funosas, R. Prohens, F. Albericio, Chemistry-A European Journal, 15(2009), 9404~9416及びJ. Glauder, Speciality Chemicals Magazine, 24(2004)30~31に見出すことができる。式(2)の第一級アミンは、式(6)の相応のN-tertブトキシカルボニル保護化合物から、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンのような適切な溶媒中での塩化水素又はトリフルオロ酢酸といった、該tertブトキシカルボニルの除去のための標準的な条件を使用して作製することができる。

10

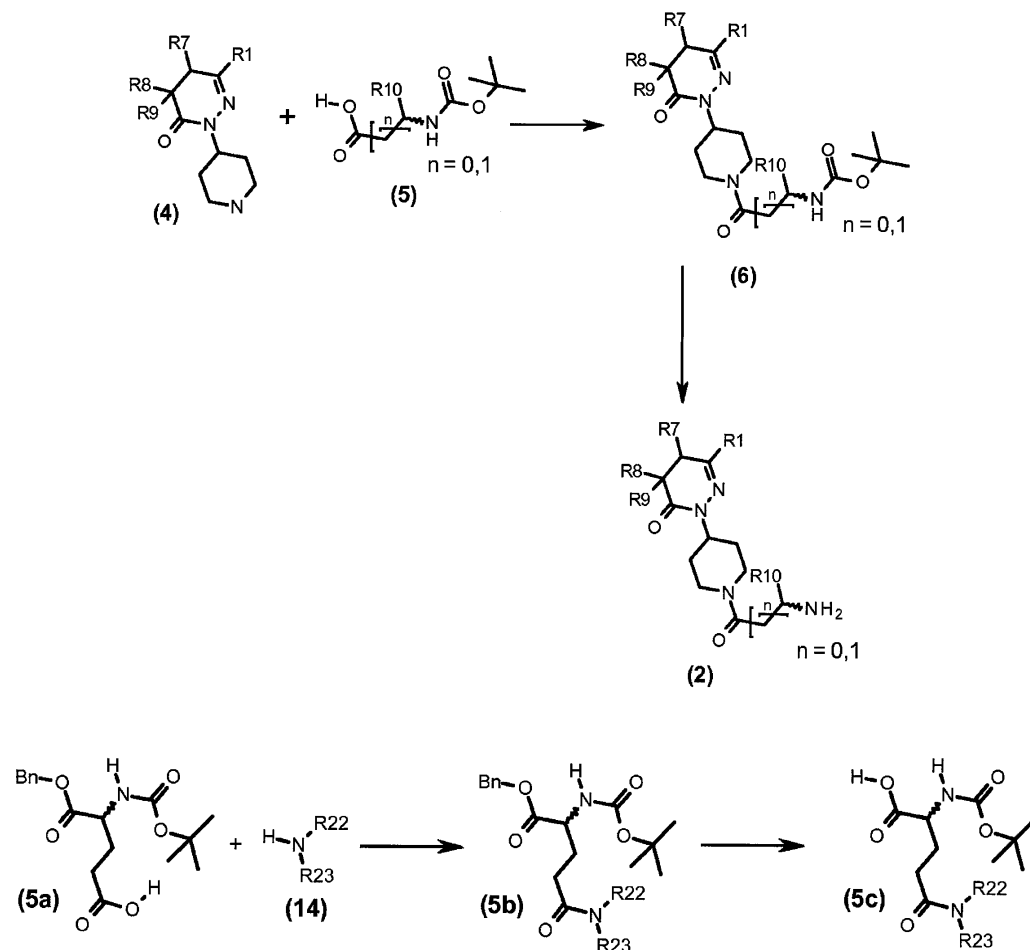
【0063】

式(5)の化合物は市販されているか、又は当業者に公知の標準的な方法に従って、市販の前駆体から出発して作製することができる。式(5c)のN-Boc保護アミノ酸を、2ステップシーケンスにおいて、式(5a)と第一級アミン(14)との、例えばHBTU、HATU、TOTU又はCOMUのようなカップリング剤の使用といった、任意の標準的なアミド結合カップリング法を使用したアミド結合形成反応を始めとして、その後当業者に公知の標準的な方法に従って、好ましくはH₂/Pd-Cを使用して、溶媒としてのアルコール、例えばメタノール又はエタノール中で、周囲温度にて大気水素圧下で実施することができる水素化分解によるベンジルエステルの切断を行って合成することができる。

20

【0064】

反応スキーム 2 :



【0065】

中間体 (9) の合成は、スキーム 3 に描写している。塩化アルミニウムの存在における 1, 2-ジメトキシベンゼン (10) と化合物 (11) とのフリーデル・クラフツ反応が γ-ケート酸 (12) を生み、これは 4-ヒドラジニルピペリジン (13) と反応することができ、化合物 (9) が得られる。

【0066】

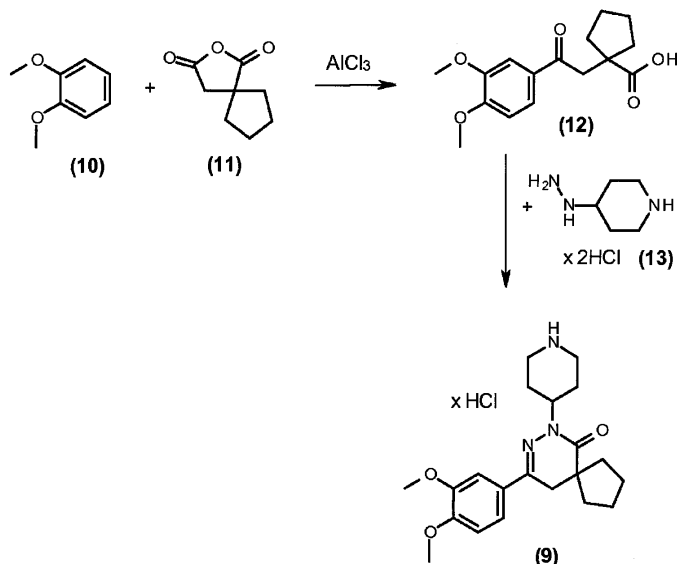
式 (4) の化合物の作製は、WO 2005 075457 及び WO 2005 075456 に記載されており、又はこれらの化合物は、そこに記載の方法と同じに作製することができる。

【0067】

式 (6) 及び式 (1) の化合物へのアミドカップリング反応は、C-R10 不斉中心でのエピマー化に基づき使用される反応条件下でジアステレオマー又はエナンチオマーの混合物をもたらす可能性がある。

【0068】

反応スキーム3：



10

【0069】

n及びR10の定義に従って、R10は、 α -アミノ酸、例えばフェニルアラニン、チロシン、グリシン、セリン、アラニン及びトレオニン、又は β -アミノ酸、例えば β -アラニン又は β -フェニルアラニンから誘導されることが可能である。

20

【0070】

R10の合成のための適した出発材料は、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3,5-ジフルオロ-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-*t*-ブチル-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-カルバモイル-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-O-エチル-D-チロシン、(2R)-3-(*l*-ビフェニル-4-イル)-2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-シアノ-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-メチル-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-メチル-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3,4-ジフルオロ-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-メトキシ-O-メチル-L-チロシン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-クロロ-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-O-メチル-D-チロシン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-クロロ-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-クロロ-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン、(β R)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)- β -メチル-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-ピリジン-2-イル-L-アラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-ピリジン-4-イル-L-アラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-L-アラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-L-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2,4-ジクロロ-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-D-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-D-チロシン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-L-チロシン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-クロロ-L-フェニルアラニン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-O-メチル-D-チロシン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)グリシン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-L-セリン、N-(*t*-ブトキシカルボニル)

30

40

50

ーL-アラニン、N-(t-ブトキシカルボニル)-D-アラニン、N-(t-ブトキシカルボニル)-D-トレオニン、(2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸及び(2R)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-フェニルブタン酸である。

【0071】

出発化合物又は中間体化合物に多数の反応中心が存在する場合、1つ以上の反応中心を保護基によって一時的にブロックして、所望の反応中心で特に反応を促進できるようにする必要があるかもしれないことは、当業者に公知である。多数の立証された保護基の使用についての詳細な説明が、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed., 又はP. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000に見出される。

10

【0072】

本発明に従った化合物は、自体公知の方法で、例えば真空中での溶媒の留去及び適した溶媒から得られた残留物の再結晶又はそれを慣例の精製法の1つ、例えば適した担持材料上でのカラムクロマトグラフィーに供することによって、単離及び精製される。

【0073】

当業者によって理解されるように、本発明は、ここに記載した特定の実施態様に限定されず、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨及び範囲内の全ての変態様を含んでいる。

20

【0074】

以下の実施例により、本発明を限定することなく、より詳細に説明する。その作製が明示的に記載されていない本発明による更なる化合物も、同様の手法で作製することができる。実施例に挙げている化合物は、本発明の有利な実施態様を表す。

【0075】

以下の略語を使用する：

C D I：1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール；T O T U：O-[(エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ]-N, N, N', N'-тетрамethylуpоhиумтетрафлороборат；C O M U：(1-シアノ-2-エトキシ-2-оксоэтилденАминоОкси)-ジメチルАмино-морхорно-карбенуmгексафлоробосфет；H B T U：O-(бензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетрамethylуpоhиумгексафлоробосфет；H A T U：O-(7-азобензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетрамethylуpоhиумтетрафлороборат；T B T U：O-(бензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетрамethylуpоhиумтетрафлороборат；H O A T：1-гидрокси-7-азобензотриазол；B o c：t-ブトキシカルボニル；H O B t：N-гидроксибензотриазол；D I P E A：ジизопропилэтилАмин；D C M：ジхлорометан；E t O A c：酢酸этил；M e O H：метанол；T H F：тетрагидрофлан；D M F：N, N-димethylホルムАмид；D I P C D I：N, N'-ジизопропилкарбогидрид；T E A：триэтилАмин；X A N T P H O S：(9, 9-димethyl-9H-ксантен-4, 5-гил)бис(гифенилосфин)；P d (d b a)₂：бис(гбензгилденАсетон)парагум(0)；R T：室温；h：時間；m i n：分；d：日；c a l c.：計算値；(v/v)：(体積/体積)；(v/v/v)：(体積/体積/体積)；(v/v/v/v)：(体積/体積/体積/体積)；E S I：электроспрейонизация；M S：массанализ；H R M S：гвысокаямассанализ；T L C：тонкослойхроматография；H P L C：гвысокаямассанализхроматография。

30

40

【0076】

特に明記しない限り、化合物の精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィー、分取TLC及び分取HPLCによって行う。HPLC精製は、Phenomenex Gemini

50

n i 5 μ m C18 (75 $\times$ 30mm) カラム又は Phenomenex Gemini i 5 μ m C6-フェニル (75 $\times$ 30mm) カラム又は Phenomenex Gemini i 5 μ m C18 Axia (75 $\times$ 30mm) カラム、バイナリーグラジエント (溶媒 A: 水、溶媒 B: アセトニトリル)、40 ml/分の流量、バッファーとしてのギ酸又はギ酸及びギ酸アンモニウムから成るバッファー系並びに 240 nm での UV 検出法を用いて実施する。

【0077】

ここで使用するとき、"e. e." 又は "鏡像体過剰率" は、 $[(E1 - E2) / (E1 + E2)] \times 100\% = e. e.$ の数式で計算されるように、一方のエナンチオマーである E1 が、2つのエナンチオマー (E1 + E2) の混合物中で過剰量にあることを百分率で表す。

10

【0078】

鏡像体過剰率 (e. e.) は、HPLC によって、Chiralcel OD-RH (150 $\times$ 4.6 mm) カラム [移動相: 100 mM KPF6 pH=2 / アセトニトリル (70/30)]、0.6 ml/分の流量並びに 220 及び 316 nm での UV 検出法を用いて測定した。

【0079】

全ての質量スペクトルを、ESI 技術を用いて得ている。例 1~125 の HRMS データを、MH⁺として記録する。

【0080】

最終生成物

化学名は、ソフトウェア ACD/NAME Library DLL: NAMIPLIB. dll; Version: 11.1.0.22379 を使用して生成した。

20

【0081】

1. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-{4-{(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル}ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリジミジン-7-カルボキサミド

30

DCM (3 ml) 中の 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (110 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.20 ml) の混合物に、(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (172 mg; 化合物 B14) 及び COMU (146 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc / MeOH、98/2 (v/v); 2) シリカゲル、溶出剤: DCM / MeOH、98/2 (v/v)] によって 2 回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

40

HRMS [C₄₈H₄₉N₇O₈F₂]: calc.: 890.3683 found: 890.3681

【0082】

2. 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(3-メチルフェニル)-1-オキソプロパン

50

ー2-イル]ー6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (2 ml) 中の4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]ー6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (139 mg; 化合物B12) 及びDIPEA (0.25 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(3-メチルフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}ー4-(3, 4-ジメトキシフェニル)ー4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (200 mg; 化合物B13) 及びCOMU (177 mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [$C_{50}H_{56}N_7O_7F$] : calc. : 886.4298 found : 886.4297

【0083】

3. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]ーN-[(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)ー1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}ー3-(3-メチルフェニル)ー1-オキソプロパン-2-イル]ー5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

20

DCM (2 ml) 中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]ー5-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (71 mg; 化合物B71) 及びDIPEA (0.13 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(3-メチルフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}ー4-(3, 4-ジメトキシフェニル)ー4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (106 mg; 化合物B13) 及びCOMU (94 mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$] : calc. : 868.4028 found : 868.4025

【0084】

4. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]ーN-[(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)ー1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}ー3-(3-メチルフェニル)ー1-オキソプロパン-2-イル]ー6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]ー6-メチル-5-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (138 mg; 化合物B72) 及びDIPEA (0.25 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(3-メチルフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}ー4-(3, 4-ジメトキシフェニル)ー4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (200 mg; 化合物B13) 及びCOMU (177 mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_8$] : calc. : 882.4185 found : 882.

50

4 1 7 6

【0085】

5. N-[(2R)-3-(4-tert-butylphenyl)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-dimethylphenyl)-1-oxo-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahydrofuro[2,1-h]pyridin-2(1H)-yl]piperidin-1-yl}-1-oxopropan-2-yl]-4-[2-(cyclopropylmethyl)-5-fluoro-4-methylphenyl]-6-methyl-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide

DCM (3 ml) 中の 4-[2-(cyclopropylmethyl)-5-fluoro-4-methylphenyl]-6-methyl-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic acid (142 mg; 化合物 B12) 及び DIPEA (0.25 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-tert-butylphenyl)propanoic acid]piperidin-4-yl}-4-(3, 4-dimethylphenyl)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahydrofuro[2,1-h]pyridin-1(2H)-one (224 mg; 化合物 B11) 及び COMU (180 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₅₃H₆₂N₇O₇F] : calc. : 928.4768 found : 928.2.4763

【0086】

6. N-[(2R)-3-(4-tert-butylphenyl)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-dimethylphenyl)-1-oxo-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahydrofuro[2,1-h]pyridin-2(1H)-yl]piperidin-1-yl}-1-oxopropan-2-yl]-4-[5-(cyclopropylmethyl)-1,3-benzoxisole-4-yl]-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide

DCM (3 ml) 中の 4-[5-(cyclopropylmethyl)-1,3-benzoxisole-4-yl]-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic acid (71 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.13 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-tert-butylphenyl)propanoic acid]piperidin-4-yl}-4-(3, 4-dimethylphenyl)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahydrofuro[2,1-h]pyridin-1(2H)-one (115 mg; 化合物 B11) 及び COMU (95 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₅₂H₅₉N₇O₈] : calc. : 910.4498 found : 910.4492

【0087】

7. N-[(2R)-3-(4-carbamoylphenyl)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-dimethylphenyl)-1-oxo-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahydrofuro[2,1-h]pyridin-2(1H)-yl]piperidin-1-yl}-1-oxopropan-2-yl]-4-[5-(cyclopropylmethyl)-1,3-benzoxisole-4-yl]-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide

DCM (3 ml) 中の 4-[5-(cyclopropylmethyl)-1,3-benzoxisole-4-yl]-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic acid (138 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.26 ml) の混合物に、4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-dimethylphenyl)-1-oxo-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-hexahydrofuro[2,1-h]pyridin-2(1H)-yl]piperidin-1-yl}-3-oxopropyl]benzamide (220 mg; 化合物 B9)

及びCOMU (184 mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を分取HPLC及びその後フラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、98/2 (v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [$C_{49}H_{52}N_8O_9$] : calc. : 897.3930 found : 897.3924

【0088】

8. 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-エトキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

10

DCM (3 ml) 中の4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-メトキシフェニル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (144 mg; 化合物B12) 及びDIPEA (0.25 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (219 mg; 化合物B10) 及びCOMU (183 mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

HRMS [$C_{51}H_{58}N_7O_8F$] : calc. : 916.4404 found : 916.4396

【0089】

9. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-エトキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

30

DCM (3 ml) 中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (71 mg; 化合物B71) 及びDIPEA (0.13 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (113 mg; 化合物B10) 及びCOMU (95 mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_9$] : calc. : 898.4134 found : 898.4123

【0090】

10. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-エトキシフェニル)-1-オキソプロ

50

パン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (143 mg; 化合物B72) 及びDIPEA (0.25 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (219 mg; 化合物B10) 及びCOMU (183 mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [$C_{51}H_{57}N_7O_9$] : calc. : 912.4291 found : 912.4283

【0091】

11. N-[(2R)-3-(4-カルバモイルフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-6-メチル-5-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

20

DCM (3 ml) 中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (144 mg; 化合物B72) 及びDIPEA (0.26 ml) の混合物に、4-[(2R)-2-アミノ-3-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロピル] ベンズアミド (220 mg; 化合物B9) 及びCOMU (184 mg) を添加し、その反応混合物を室温で5時間攪拌した。付加的なCOMU (40 mg) を添加し、該反応混合物を、反応を完了させるために12時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

HRMS [$C_{50}H_{54}N_8O_9$] : calc. : 911.4087 found : 911.4082

【0092】

12. N-[(2R)-3-(ビフェニル-4-イル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

40

DCM (3 ml) 中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (140 mg; 化合物B72) 及びDIPEA (0.25 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(ビフェニル-4-イル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (200 mg; 化合物B8) 及びCOMU (179 mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合

50

した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{55}H_{57}N_7O_8]$: calc. : 944.4341 found : 944.4368

【0093】

13. N-[(2R)-3-(ビフェニル-4-イル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(3ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(134mg;化合物B71)及びDIPEA(0.25ml)の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(ビフェニル-4-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン(226mg;化合物B8)及びHBTU(158mg)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、98/2(v/v)]によって、かつシリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、98/2(v/v)]によって2回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{54}H_{55}N_7O_8]$: calc. : 930.4185 found : 930.4171

【0094】

14. N-[(2R)-3-(4-シアノフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(3ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(135mg;化合物B72)及びDIPEA(0.24ml)の混合物に、4-[(2R)-2-アミノ-3-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロピル]ベンズニトリル(200mg;化合物B3)及びCOMU(173mg)を添加し、その反応混合物を室温で5時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[1)アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、98/2(v/v)]によって精製し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{50}H_{52}N_8O_8]$: calc. : 893.3981 found : 893.3963

【0095】

15. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(

1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 3 - (4-メチルフェニル) - 1-オキソプロパン-2-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (129 mg; 化合物 B72) 及び DIPEA (0.23 ml) の混合物に、(4aS, 8aR) - 2- {1- [(2R) - 2-アミノ-3- (4-メチルフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン塩酸塩 (200 mg; 化合物 B5) 及び COMU (166 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。付加的な COMU (80 mg) を、反応を完了させるために添加した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{50}H_{55}N_7O_8]$: calc. : 882.4185 found : 882.4175

【0096】

16. N- [(2R) - 3- (4-シアノフェニル) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソプロパン-2-イル] - 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5-ピロロ[3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ[3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (130 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.24 ml) の混合物に、4- [(2R) - 2-アミノ-3- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 3-オキソプロピル] ベンズニトリル (200 mg; 化合物 B3) 及び COMU (173 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、98/2 (v/v); 2) シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、98/2 (v/v)] によって 2 回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{49}H_{50}N_8O_8]$: calc. : 879.3824 found : 879.3811

【0097】

17. 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 3- (3-メチルフェニル) - 1-オキソプロパン-2-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (129 mg; 化合物 B72) 及び DIPEA (0.23 ml) の混合物に、(4aS, 8aR) - 2- {1- [(2R) - 2-アミノ-3- (3-メチルフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン塩酸塩 (200 mg; 化合物 B5) 及び COMU (166 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。付加的な COMU (80 mg) を、反応を完了させるために添加した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

物B4)及びCOMU(166mg)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{50}H_{55}N_7O_8]$: calc. : 882.4185 found : 882.4176

【0098】

18. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

10

DCM(3ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(124mg;化合物B72)及びDIPEA(0.22ml)の混合物に、(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(200mg;化合物B7)及びCOMU(159mg)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

HRMS $[C_{49}H_{51}N_8O_2]$: calc. : 904.3840 found : 904.3819

【0099】

19. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

30

DCM(3ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(119mg;化合物B71)及びDIPEA(0.22ml)の混合物に、(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(200mg;化合物B7)及びCOMU(159mg)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

HRMS $[C_{48}H_{49}N_7O_8F_2]$: calc. : 890.3683 found : 890.3680

【0100】

20. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(3-メチルフェニル)-1-オキソプロ

50

パン-2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (124 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.23 ml) の混合物に、(4aS, 8aR) - 2- {1- [(2R) - 2-アミノ-3- (3-メチルフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩 (200 mg; 化合物 B4) 及び COMU (166 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、98/2 (v/v); 2) シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、98/2 (v/v)] によって 2 回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈] : calc. : 868.4028 found : 868.4014

【0101】

21. 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3- (4-メチルフェニル) - 1-オキソプロパン-2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

20

DCM (3 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (124 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.23 ml) の混合物に、(4aS, 8aR) - 2- {1- [(2R) - 2-アミノ-3- (4-メチルフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩 (200 mg; 化合物 B5) 及び COMU (166 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、98/2 (v/v); 2) シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、98/2 (v/v)] によって 2 回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

30

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈] : calc. : 868.4028 found : 868.4021

【0102】

22. 4- [2- (シクロプロピルメトキシ) - 5-フルオロ-4-メトキシフェニル] - N- [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8aR) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

40

DCM (15 ml) 中の (4aS, 8aR) - 2- {1- [(2R) - 2-アミノ-3-フェニルプロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩 (556 mg; 化合物 B59)、4- [2- (シクロプロピルメトキシ) - 5-フルオロ-4-メトキシフェニル] - 6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (371 mg; 化合物 B12) 及び HATU (434 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.49 ml) を添加し、その混合物を室温で 75 分間攪拌した。その後半飽和炭

50

酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）及びDCM（15 ml）を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc／MeOH、100／0～95／5（v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{49}H_{55}N_7O_7]$: calc. : 872.4142 found : 872.4147

【0103】

23. 4-〔2-（シクロプロピルメトキシ）-5-フルオロ-4-メトキシフェニル〕-N-〔（2R）-1-〔4-〔（4aS, 8aR）-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2（1H）-イル〕ピペリジン-1-イル〕-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル〕-5H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン-7-カルボキサミド

10

DCM（15 ml）中の（4aS, 8aR）-2-〔1-〔（2R）-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル〕ピペリジン-4-イル〕-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1（2H）-オン塩酸塩（390 mg；化合物B59）、4-〔2-（シクロプロピルメトキシ）-5-フルオロ-4-メトキシフェニル〕-5H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン-7-カルボン酸（250 mg；化合物B17）及びHATU（319 mg）の懸濁液に、DIPEA（0.36 ml）を添加し、その混合物を室温で75分間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）及びDCM（15 ml）を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc／シクロヘキサノン～EtOAc～EtOAc／MeOH、1／1～95／5（v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

【0104】

24. 4-〔2-（シクロプロピルメトキシ）-4-フルオロ-5-メトキシフェニル〕-N-〔（2R）-1-〔4-〔（4aS, 8aR）-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2（1H）-イル〕ピペリジン-1-イル〕-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル〕-5H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン-7-カルボキサミド

30

DCM（15 ml）中の（4aS, 8aR）-2-〔1-〔（2R）-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル〕ピペリジン-4-イル〕-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1（2H）-オン塩酸塩（278 mg；化合物B59）、4-〔2-（シクロプロピルメトキシ）-4-フルオロ-5-メトキシフェニル〕-5H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン-7-カルボン酸（179 mg；化合物B18）及びHATU（228 mg）の懸濁液に、DIPEA（0.31 ml）を添加し、その混合物を室温で75分間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）及びDCM（15 ml）を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc／シクロヘキサノン～EtOAc～EtOAc／MeOH、1／1～95／5（v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

HRMS $[C_{48}H_{53}FN_7O_7]$: calc. : 858.3985 found : 858.3979

【0105】

25. 4-〔5-（シクロプロピルメトキシ）-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル〕-N-〔（2S）-3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1-〔4-〔（4aS, 8aR）-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2（1H）-イル〕ピペリジン-1-イル〕-1-オ

50

キソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (5 ml) 中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (246 mg; 化合物B71) 及びDIPEA (0.46 ml) の混合物に、HBTU (291 mg) を添加した。その混合物を室温で0.5時間攪拌し、その後に(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (403 mg; 化合物B6) を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[1) アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~98/2 (v/v); 2) シリカゲル、溶出グラジエント: DCM/MeOH、98/2~95/5 (v/v)] によって2回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₅₀H₅₆N₇O₁₀] : calc. : 914.4083 found : 914.4095

【0106】

26. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (10 ml) 中の(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (519 mg; 化合物B52)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (368 mg; 化合物B72) 及びCOMU (493 mg) の懸濁液に、DIPEA (162 mg) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。付加的なCOMU (214 mg) を添加し、1.5時間の攪拌後にCOMU (428 g) の別のバッチを添加し、かつ、その混合物を、反応を完了させるために室温で12時間攪拌した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×5 ml) で抽出し、相分離器を使用して濾過した。有機層を真空下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/100/0~0/94/6 (v/v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水 (4/1 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₉H₅₃FN₇O₈] : calc. : 868.4028 found : 868.4017

【0107】

27. N-[(2R)-3-(4-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (25 ml) 中の(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (1.51 g; 化合物B20)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3

ーベンゾジオキソールー４－イル]－５H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－７－カルボン酸(967mg; 化合物B71)及びCOMU(1.29mg)の懸濁液に、DIP EA(1.86ml)を添加し、その混合物を室温で45分間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)を添加し、該混合物をDCM(2×200ml)で抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、第一にフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン～EtOAc～EtOAc/MeOH、9/1(v/v)]によって、第二にフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：DCM/MeOH、1/0～9/1(v/v)]によって、第三に分取TLC[厚み2mmのTLCプレート(20×20cm)、溶出剤：DCM/MeOH/NEt₃、87/10/3(v/v/v)、その後は溶出剤：DCM/EtOAc/MeOH、80/12/8(v/v/v)で]、そして最終的に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₁C1N₇O₈] : cal c. : 888.3482 found : 888.3494

【0108】

28. 4－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソールー４－イル]－N－[(2R)－1－{4－[(4aS, 8aR)－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－1－オキソ－4a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロフタラジン－2(1H)－イル]ピペリジン－1－イル}－3－(4－フルオロフェニル)－1－オキソプロパン－2－イル]－５H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－７－カルボキサミド

DCM(40ml)中の4－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソールー４－イル]－５H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－７－カルボン酸(1.05g; 化合物B71)及びDIP EA(1.94g)の混合物に、COMU(1.39mg)を添加し、5分間の攪拌後に(4aS, 8aR)－2－{1－[(2R)－2－アミノ－3－(4－フルオロフェニル)プロパノイル]ピペリジン－4－イル}－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－4a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロフタラジン－1(2H)－オン塩酸塩(1.7g; 化合物B26)を添加し、そして、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[1)アミノ相シリカゲル、溶出剤：DCM/MeOH、100/0～98/2～97.3(v/v/v); 2)シリカゲル、溶出剤：DCM/MeOH、100/0～98/2～97/3(v/v/v)]によって2回精製した。単離された生成物をメタノール中に溶解し、チャコール処理し、かつセライトプラグに通して濾過した。溶媒を真空下で除去し、アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₁FN₇O₈] : cal c. : 872.3778 found : 872.3777

【0109】

29. 4－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソールー４－イル]－N－[(2R)－1－{4－[(4aS, 8aR)－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－1－オキソ－4a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロフタラジン－2(1H)－イル]ピペリジン－1－イル}－3－(4－メトキシフェニル)－1－オキソプロパン－2－イル]－５H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－７－カルボキサミド

DCM(20ml)中の4－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソールー４－イル]－５H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－７－カルボン酸(490mg; 化合物B71)及びDIP EA(0.91ml)の混合物に、HBTU(579mg)を添加し、5分間の攪拌後に(4aS, 8aR)－2－{1－[(2R)－2－アミノ－3－(4－メトキシフェニル)プロパノイル]ピペリジン－4－イル}－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－4a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロフタラジン－

1 (2H) - オン塩酸塩 (812 mg; 化合物 B25) を添加し、そして、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、100/0~98/2 (v/v); 2) シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、100/0~98/2 (v/v)] によって2回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₉H₅₄N₇O₉] : calc. : 884.3976 found: 884.3995

【0110】

30. N-[(2R)-3-(3-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (25 ml) 中の (4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (1.38 g; 化合物 B19)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (879 mg; 化合物 B71) 及び COMU (1.17 g) の懸濁液に、DIPEA (1.69 ml) を添加し、その混合物を室温で75分間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を添加し、該混合物をDCM (2×200 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、第一にフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン~EtOAc~EtOAc/MeOH、9/1 (v/v)] によって、第二にフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: DCM/MeOH、1/0~9/1 (v/v)] によって、そして最終的に分取HPLC [厚み2mmのTLCプレート (20×20 cm)、溶出剤: DCM/MeOH/NEt₃、87/10/3 (v/v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₁ClN₇O₈] : calc. : 888.3482 found: 888.3491

【0111】

31. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (10 ml) 中の (4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (519 mg; 化合物 B52)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (353 mg; 化合物 B71) 及び COMU (493 mg) の懸濁液に、DIPEA (162 mg) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。付加的なCOMU (214 mg) を添加し、該反応混合物を室温でもう1.5時間攪拌した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×5 ml) で抽出し、相分離器を使用して濾過した。有機層を真空下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/10

10

20

30

40

50

0/0~0/94/6 (v/v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水 (5/1 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈] : calc. : 854.3872 found : 854.3872

【0112】

32. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-イル}-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

10

DCM (4ml) 中の (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル}ピペリジン-4-イル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (280mg; 化合物B1)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (165mg; 化合物B72) 及び HATU (190mg) の懸濁液に、DIPEA (0.31ml) を添加し、その混合物を室温で0.5時間攪拌した。付加的な (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル}ピペリジン-4-イル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (140mg) 及び HATU (95mg) を添加し、該混合物を、反応を完了させるために室温で20分間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を添加し、相分離器を使用して相を分離し、有機層を真空下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

HRMS [C₅₀H₅₃F₃N₇O₈] : calc. : 936.3902 found : 936.3901

【0113】

30

33. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-イル}-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (4ml) 中の (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-アミノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル}ピペリジン-4-イル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (280mg; 化合物B1)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (165mg; 化合物B71) 及び HATU (180mg) の懸濁液に、DIPEA (0.31ml) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、97/3~95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

HRMS [C₄₉H₅₁F₃N₇O₈] : calc. : 922.3746 found : 922.3766

50

【0114】

34. N-[(2R)-3-(2-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(10ml)中の(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(265mg; 化合物B23)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(195mg; 化合物B72)及びCOMU(289mg)の懸濁液に、DIPEA(0.46ml)を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。付加的な(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(106mg; 化合物B23)及びCOMU(289mg)を、反応を完了させるために添加した、その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を真空下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[第一の運転: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン~EtOAc~EtOAc/MeOH、9/1(v/v); 第二の運転: シクロヘキサン~EtOAc~EtOAc/MeOH、94/6(v/v)]によって精製し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₉H₅₃ClN₇O₈] : calc. : 902.3639 found : 902.3654

【0115】

35. N-[(2R)-3-(2-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(10ml)中の(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)]プロパノイル}ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(265mg; 化合物B23)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(159mg; 化合物B71)及びCOMU(289mg)の懸濁液に、DIPEA(0.46ml)を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン~EtOAc~EtOAc/MeOH、9/1(v/v)]によって精製した。

HRMS [C₄₈H₅₁ClN₇O₈] : calc. : 888.3482 found : 888.3483

【0116】

36. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]

}-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (5 ml) 中の (4a S, 8a R)-2-{1-[(2 S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2 H)-オン塩酸塩 (333 mg; 化合物 B 58)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (212 mg; 化合物 B 71) 及び HBTU (250 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.42 ml) を添加し、その混合物を室温で45分間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を該反応混合物に添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、95/5~90/10 (v/v)] によって最初に精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [$C_{48}H_{52}N_7O_8$] : calc. : 854.3872 found : 854.3870

【0117】

37. 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-メトキシフェニル]-N-[(2 R, 3 R)-1-{4-[(4a S, 8a R)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1 H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル}-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

20

DCM (3 ml) 中の 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (114 mg; 化合物 B 12) 及び DIPEA (0.20 ml) の混合物に、(4a S, 8a R)-2-{1-[(2 R, 3 R)-2-アミノ-3-フェニルブタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2 H)-オン (164 mg; 化合物 B 40) 及び COMU (145 mg) を添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、DCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、98/2 (v/v); 2) シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、98/2 (v/v)] によって2回精製し、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を得た。

30

HRMS [$C_{50}H_{56}N_7O_7F$] : calc. : 886.4298 found : 886.4290

【0118】

38. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2 S)-1-{4-[(4a S, 8a R)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1 H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

40

DCM (4 ml) 中の (4a S, 8a R)-2-{1-[(2 S)-2-アミノ-3-(ピリジン-2-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2 H)-オン塩酸塩 (260 mg; 化合物 B 21)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (184 mg; 化合物 B 72) 及び HBTU (175 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.35 ml) を添加し、その混合物を室温で40分間攪拌した。付加的な HATU (約 170 mg) を添加し、30分間の攪拌後、さらに HATU (約 1

50

70 mg)、(4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパノイル} ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (260 mg) 及び DIPEA (約 0.18 ml) を、反応を完了させるために添加した。室温で 30 分間の攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を該反応混合物に添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~93/7 (v/v)] によって精製し、その後に分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₃N₈O₈] : calc. : 869.3981 found : 8698.3983

【0119】

39. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル} - 5H - ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (260 mg; 化合物 B21)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 (177 mg; 化合物 B71) 及び COMU (236 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.35 ml) を添加し、その混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を添加し、相を分離し、そして有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。該有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~92.5/7.5 (v/v)] によって最初に精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₇H₅₁N₈O₈] : calc. : 855.3824 found : 8558.3822

【0120】

40. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル} - 6 - メチル - 5H - ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

DCM (4 ml) 中の (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (545 mg; 化合物 B64)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 6 - メチル - 5H - ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 (386 mg; 化合物 B72) 及び COMU (493 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.71 ml) を添加し、その混合物を室温で攪拌した。1 時間後及び 3 時間後に付加的な COMU (それぞれ 493 mg) を、反応を完了させるために添加した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) 及び DCM (10 ml) を添加し、相を分離し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させた。該有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製

10

20

30

40

50

し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₃N₈O₈] : calc. : 869.3981 found : 869.4003

【0121】

41. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロパン-2-イル}-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(4ml)中の(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(ピリジン-4-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(545mg;化合物B64)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(371mg;化合物B71)及びCOMU(493mg)の懸濁液に、DIPEA(0.71ml)を添加し、その混合物を室温で45分間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)及びDCM(10ml)を添加し、相分離器を使用して相を分離した。該有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:EtOAc/MeOH、100/0~95/5~90/10(v/v)]によって精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₇H₅₁N₈O₈] : calc. : 855.3824 found : 855.3822

【0122】

42. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル}-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(12ml)中の(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(ピリジン-3-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン(368mg;化合物B22)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(260mg;化合物B72)及びHBTU(295mg)の懸濁液に、DIPEA(0.48ml)を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後DCM(25ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。該有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[1)アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:シクロヘキサン~EtOAc/MeOH、92/8(v/v);2)シクロヘキサン~EtOAc/MeOH、95/5(v/v)]によって精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₃N₈O₈] : calc. : 869.3981 found : 869.3984

【0123】

43. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロ

パン-2-イル} - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (10 ml) 中の (4a S, 8a R) - 2 - {1 - [(2 S) - 2-アミノ-3-(ピリジン-3-イル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン (260 mg; 化合物 B 22)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (177 mg; 化合物 B 71) 及び HBTU (209 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.34 ml) を添加し、その混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。その後 DCM (15 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。該有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン ~ EtOAc ~ EtOAc / MeOH、90 / 10 (v / v)] によって精製した。アセトニトリル / 水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [C₄₇H₅₁N₈O₈] : calc. : 855.3824 found : 855.3827

【0124】

44. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N - [(2 S) - 1 - {4 - [(4a R, 8a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル} - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

20

DCM (10 ml) 中の (4a R, 8a R) - 2 - {1 - [(2 S) - 2-アミノ-3-フェニルプロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩 (550 mg; 化合物 B 67)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (349 mg; 化合物 B 71) 及び HBTU (429 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.48 ml) を添加し、その混合物を室温で 12 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (8 ml) 及び DCM (20 ml) を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc / MeOH、100 / 0 ~ 95 / 5 (v / v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈] : calc. : 854.3872 found : 854.3862

【0125】

45. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - N - [(2 R) - 1 - {4 - [(4a R, 8a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

40

DCM (10 ml) 中の (4a R, 8a R) - 2 - {1 - [(2 R) - 2-アミノ-3-フェニルプロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン (330 mg; 78% の純度、化合物 B 70)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (177 mg; 化合物 B 71) 及び HBTU (202 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.26 ml) を添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) 及び DCM (25 ml) を添加し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc / MeOH

50

、100/0~95/5 (v/v) ; 2) EtOAc/MeOH、100/0~97/3 (v/v)] によって2回精製した。アセトニトリル/水 (30ml、1/1 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈] : calc. : 854. 3872 found : 854. 3862

【0126】

46. N- [(2R) -3- (4-*t*-ブチルフェニル) -1- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -1-オキソプロパン-2-イル} -4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

10

DCM (3ml) 中の4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (143mg ; 化合物B72) 及びDIPEA (0. 25ml) の混合物に、(4aS, 8aR) -2- {1- [(2R) -2-アミノ-3- (4-*t*-ブチルフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン (224mg ; 化合物B11) 及びCOMU (183mg) を添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を得た。

20

HRMS [C₅₃H₆₁N₇O₈] : calc. : 924. 4654 found : 924. 4656

【0127】

47. 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -N- [(2S) -1- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -3- (4-フルオロフェニル) -1-オキソプロパン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

30

DCM (3ml) 中の4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (101mg ; 化合物B71) 及びDIPEA (0. 19ml) の混合物に、(4aS, 8aR) -2- {1- [(2S) -2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン (154mg ; 化合物B15) 及びCOMU (135mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を得た。

40

HRMS [C₄₈H₅₀N₇O₈F] : calc. : 872. 3778 found : 872. 3772

【0128】

48. 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -N- [(2R) -3- (2, 4-ジクロロフェニル) -1- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -1-オキソプロパン-2-イル} -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3ml) 中の4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (102

50

mg ; 化合物 B 7 1) 及び D I P E A (0 . 1 9 m l) の混合物に、 (4 a S , 8 a R)
- 2 - { 1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) プロパノイル]
ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a , 5 , 6 , 7 ,
8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン (1 7 0 m g ; 化合物 B 1 6) 及
び C O M U (1 3 6 m g) を添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後
に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を D C M で抽出した。合
した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果
生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、
溶出剤 : E t O A c / M e O H 、 9 8 / 2 (v / v) ; 2) シリカゲル、溶出剤 : D C M / M e O H 、 9 8 / 2 (v / v)]
によって 2 回精製した。アセトニトリル / 水からの凍結乾燥後、標題の化合物を
固体として得た。

10

H R M S [C ₄₈ H ₄₉ N ₈ C l ₂] : c a l c . : 9 2 2 . 3 0 9 2 f o u n d : 9 2 2 .
3 0 8 6

【 0 1 2 9 】

4 9 . 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 -
イル] - N - [(2 R) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシ
フェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル]
ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]
プロパン - 2 - イル } - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カル
ボキサミド

20

D C M (3 m l) 中の 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベンゾジオキ
ソール - 4 - イル] - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 (1 1 6
m g ; 化合物 B 7 1) 及び D I P E A (0 . 2 2 m l) の混合物に、 (4 a S , 8 a R)
- 2 - (1 - { (2 R) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロ
パノイル } ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a , 5
, 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン (1 9 3 m g ; 化合物
B 2 4) 及び C O M U (1 5 5 m g) を添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。
その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を D C M で抽出した。合
した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果
生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出
剤 : E t O A c / M e O H 、 9 8 / 2 (v / v)] によって精製した。アセトニトリル / 水
からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

30

H R M S [C ₄₉ H ₅₀ N ₈ F ₃] : c a l c . : 9 2 2 . 3 7 4 6 f o u n d : 9 2 2 .
3 7 4 9

【 0 1 3 0 】

5 0 . 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 -
イル] - N - [(2 R , 3 R) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメ
トキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン
- 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルブタン - 2 -
イル] - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

40

D C M (3 m l) 中の 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 , 3 - ベンゾジオキ
ソール - 4 - イル] - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 (1 1 3
m g ; 化合物 B 7 1) 及び D I P E A (0 . 2 1 m l) の混合物に、 (4 a S , 8 a R)
- 2 - { 1 - [(2 R , 3 R) - 2 - アミノ - 3 - フェニルブタノイル] ピペリジン - 4
- イル } - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサ
ヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン (1 7 0 m g ; 化合物 B 4 0) 及び C O M U (1 5
1 m g) を添加し、その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を D C M で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸
マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラ
ッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出剤 : E t O A c / M e O H 、 9 8 /

50

2 (v/v) ; 2) シリカゲル、溶出剤：DCM/MeOH、98/2 (v/v)] によって2回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈] : calc. : 868.4028 found : 868.4026

【0131】

51. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

10

DCM(3ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(138mg;化合物B72)及びDIPEA(0.25ml)の混合物に、(4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-アミノ-3-フェニルブタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン(200mg;化合物B40)及びCOMU(177mg)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₈] : calc. : 882.4185 found : 882.4181

【0132】

52. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

30

DCM(15ml)中の(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(300mg;化合物B54)及び{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル}(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(212mg;化合物B53)及びDIPEA(204mg)の混合物を、室温で10分間、次いで還流条件下で約15時間、そして、その後室温で約2日間攪拌した。その後DCMを添加し(35ml)、その混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3×10ml)で抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をDCMで処理し、かつシリカゲルプラグに通して濾過した(溶出剤：EtOAc)。溶媒を真空下で除去し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、第一の運転における溶出剤：シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/100/0~0/90/10(v/v/v)、第二の運転における溶出剤：シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/100/0~0/95/5(v/v/v)]によって2回精製した。アセトニトリル/水(20ml、1/1(v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

40

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₉] : calc. : 870.3821 found : 870.3823

【0133】

53. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-

50

イル] -N- [(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル}-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(10ml)中の(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン(267mg; 化合物B55)及び{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル}(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(202mg; 化合物B53)及びDIPEA(162mg)の混合物を、還流条件下で7.5時間、次いで室温で約18時間攪拌した。その後にDCMを添加し(10ml)、その混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3×5ml)で抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、第一の運転における溶出剤: EtOAc/MeOH、9/1; 第二の運転における溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、1/0~98/2~95/5(v/v/v); 第三の運転における溶出剤: EtOAc/MeOH、9/1、第四の運転における溶出剤: DCM/MeOH、95/5]によって4回精製した。アセトニトリル/水(15ml、4/1(v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₉]: calc.: 870.3821 found: 870.3817

【0134】

54. N-[(2S)-3-(2-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(7.5ml)中の(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン(277mg; 化合物B74)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(177mg; 化合物B71)、HBTU(380mg)及びDIPEA(259mg)の混合物を、室温で2.5時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を添加し、相分離器を使用して有機層を分離した。該有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、第一の運転における溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、1/0/0~0/9/1(v/v/v); シリカゲル、第二の運転における溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/DCM/MeOH、1/0/0~0/9/1/0~0/8/1/1(v/v/v/v)]によって2回精製した。アセトニトリル/水(10ml、1/1(v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₀N₇O₈Cl]: calc.: 888.3482 found: 888.3473

【0135】

55. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 7aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[d]ピリダジン-2-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(10ml)中の(4aS, 7aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3

ーフェニルプロパノイル] ピペリジン-4-イル} -4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-オン塩酸塩(171mg; 化合物B90)及びDIPEA(123mg)の混合物に、{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル}(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(212mg; 化合物B53)を添加し、その反応混合物を45℃で48時間及び室温で72時間撹拌した。その後に溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、1/0~9/1(v/v)]によって精製した。アセトニトリル/水(6ml、4/1(v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [C₄₇H₄₉N₇O₈] : calc. : 840. 3715 found : 840. 3712

【0136】

56. N-[(2S)-3-(2-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(7.5ml)中の(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン(277mg; 化合物B74)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(184mg; 化合物B72)、HBTU(380mg)及びDIPEA(259mg)の混合物を、室温で2.5時間撹拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を添加し、相分離器を使用して有機層を分離した。該有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、第一の運転における溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、1/0/0~0/1/0~0/9/1(v/v/v); シリカゲル、第二の運転における溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/DCM/MeOH、1/0/0/0~0/9/1/0~0/8/1/1(v/v/v/v); シリカゲル、第三の運転における溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、1/0/0~2/8/0~0/1/0~0/9.5/0.5(v/v/v)]によって精製した。アセトニトリル/水(15ml、2/1(v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

20

30

HRMS [C₄₉H₅₂N₇O₈Cl] : calc. : 902. 3639 found : 902. 3640

【0137】

57. 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(3-メチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

40

DCM(3ml)中の4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(116.5mg; 化合物B12)及びDIPEA(0.2ml)の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(3-メチルフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6

50

、7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) オン塩酸塩 (173 mg; 化合物 B4) 及び COMU (143 mg) を添加し、その反応混合物を室温で2.5時間撹拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出し、かつ、その溶媒を真空下で除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、98/2 (v/v); 2) シリカゲル、溶出グラジエント: DCM/MeOH、97/3~98/2 (v/v)] によって2回精製し、そして最終的に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [$C_{50}H_{56}N_7O_7F$]: calc.: 886.4298 found: 886.4296

10

【0138】

58. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-メトキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル}-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (107 mg; 化合物 B72) 及び DIPEA (0.19 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) オン塩酸塩 (171 mg; 化合物 B25) 及び COMU (138 mg) を添加し、その反応混合物を室温で4時間撹拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出し、かつ、その溶媒を真空下で除去した。残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_9$]: calc.: 898.4134 found: 898.4129

【0139】

30

59. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-(2-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (50 ml) 中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (2.30 g; 化合物 B71)、(4aS, 8aR)-2-[1-(アミノアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H)-オン塩酸塩 (2.80 g; 化合物 B80) 及び HBTU (2.71 g) の懸濁液に、DIPEA (4.5 ml) を添加し、その反応混合物を室温で30分間撹拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を添加し、有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、かつ該有機相を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、第一の運転における溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、98/2~90/10 (v/v)、第二の運転における溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、90/10 (v/v)] によって2回精製した。標題の化合物を含有する全てのフラクションの有機溶媒を真空下で除去し、そして結果生じる残留物をジエチルエーテル (20 ml) で処理し、濾過し、エチルエーテルで洗浄し、そして最終的に真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

40

50

HRMS $[C_{41}H_{45}N_7O_8]$: calc. : 764.3402 found : 764.3398

【0140】

60. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(50ml)中に溶解した4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(2.47mg;化合物B71)、TOTU(2.30g)、HOAT(952mg)及びDIPEA(3.6ml)の溶液を、室温で30分間攪拌し、その後に(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オントリフルオロ酢酸塩(3.21g;化合物B78)を添加した。その反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで全ての揮発分を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:EtOAc/MeOH、100/0~90/10(v/v)]によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{42}H_{47}N_7O_9]$: calc. : 794.3508 found : 794.3517

【0141】

61. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(120ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(2.41g;化合物B71)、(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン(3.02g;化合物B82)、HBTU(2.85g)及びDIPEA(15.91ml)の混合物を、室温で2時間攪拌した。その後に、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)で抽出し、次いで分離された有機層を、半飽和クエン酸溶液(75ml)で抽出し、そして、その後に食塩水及び炭酸水素ナトリウムの半飽和溶液で抽出した。有機層をチャコール(8g)及びDCM(100ml)で処理し、かつセライトプラグに通して濾過した。溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:DMC/シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、1/0/0/0~1/1/0/0~0/1/0/0~1/0/0/0~0/0/9/1(v/v/v/v)]によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{42}H_{47}N_7O_8]$: calc. : 778.3559 found : 778.3556

【0142】

62. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(5ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキ

ソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(212 mg; 化合物B71)、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(266 mg; 化合物B62)及びHBTU(250 mg)の懸濁液に、DIPEA(0.42 ml)を添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3 ml)を添加し、相分離器を使用して有機相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、95/5~90/10(v/v)]によって精製した。アセトニトリル/水(20 ml、3/1(v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [$C_{42}H_{47}N_7O_8$]: calc.: 778.3559 found: 778.3561

【0143】

63. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサソール-4-イル]-N-[(2S, 3R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(50 ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(2.47 g; 化合物B71)、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシブタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(3.31 g; 化合物B2)及びHBTU(2.92 mg)の懸濁液に、DIPEA(4.9 ml)を添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)を該反応混合物に添加し、有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、95/5~90/10(v/v)]によって2回精製した。生成物を含有するフラクションを集め、溶媒を真空下で除去し、かつ残留物をエチルエーテルで処理した。該懸濁液を濾過し、かつ濾過ケーキを真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

20

30

HRMS [$C_{43}H_{49}N_7O_9$]: calc.: 808.3665 found: 808.3662

【0144】

64. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

40

DCM(4 ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(147 mg; 化合物B72)、(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノブタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(147 mg; 化合物B51)及びHBTU(167 mg)の懸濁液に、DIPEA(0.28 ml)を添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。付加的な4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(75 mg; 化合物B72)及びHBTU(85 mg)を添加し、該反応混合物を室温で48時間攪拌した。その後に飽和炭酸水

50

素ナトリウム水溶液（2 ml）を該混合物に添加し、相分離器を使用して有機相を分離した。有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc/MeOH、97/3～95/5（v/v）〕及び分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{44}H_{51}N_7O_8]$: calc. : 808.3872 found : 806.3871

【0145】

65. 4-〔5-（シクロプロピルメトキシ）-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル〕-N-〔（2R）-1-〔4-〔（4aS, 8aR）-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2（1H）-イル〕ピペリジン-1-イル〕-1-オキソ-フェニルブタン-2-イル〕-5H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM（30 ml）中の4-〔5-（シクロプロピルメトキシ）-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル〕-5H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン-7-カルボン酸（799 mg；化合物B71）及びDIPEA（1.48 ml）の混合物に、HBTU（943 mg）を添加し、その懸濁液を室温で30分間攪拌した。その後（4aS, 8aR）-2-〔1-〔（2R）-2-アミノ-4-フェニルブタノイル〕ピペリジン-4-イル〕-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1（2H）-オン塩酸塩（1.29 g；化合物B85）を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出し、かつ有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔1）アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc/MeOH、100/0～98/2（v/v）；2）シリカゲル、溶出グラジエント：DCM/MeOH、100/0～98/2（v/v）〕によって2回精製した。単離された生成物をアセトニトリル中に溶解し、チャコール処理し、かつセライトプラグに通して濾過した。フラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc/MeOH、100/0～98/2（v/v）〕による精製及びその後のアセトニトリル/水からの凍結乾燥から標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{49}H_{54}N_7O_8]$: calc. : 868.4028 found : 868.4026

【0146】

66. 4-〔5-（シクロプロピルメトキシ）-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル〕-N-〔（2R）-1-〔4-〔3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1（4H）-イル〕ピペリジン-1-イル〕-1-オキソ-フェニルプロパン-2-イル〕-6-メチル-5H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM（3 ml）中の4-〔5-（シクロプロピルメトキシ）-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル〕-6-メチル-5H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン-7-カルボン酸（153 mg；化合物B72）及びDIPEA（0.27 ml）の混合物に、2-〔1-〔（2R）-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル〕ピペリジン-4-イル〕-6-（3, 4-ジメトキシフェニル）-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロピリダジン-3（2H）-オン（205 mg；化合物B87）及びCOMU（196 mg）を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{47}H_{51}N_7O_8]$: calc. : 842.3872 found : 842.3874

【0147】

67. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(5ml)中の4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(273mg;化合物B71)及びDIPEA(0.51ml)の混合物に、2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(380mg;化合物B87)及びHBTU(322mg)を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[1)アミノ相シリカゲル、溶出剤:EtOAc/MeOH、98/2(v/v);2)シリカゲル、溶出剤:DCM/MeOH、98/2(v/v)]によって2回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₆H₄₉N₇O₈]: calc.: 828.3715 found: 828.3713

【0148】

68. 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(2ml)中の4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(250mg;化合物B17)及びDIPEA(0.13ml)の混合物に、2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(98.5mg;化合物B87)及びCOMU(94.2mg)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物を分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₆H₅₀FN₇O₇]: calc.: 832.3829 found: 832.3817

【0149】

69. 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(3ml)中の4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(155mg;化合物B12)及びDIPEA(0.27ml)の混合物に、2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(205mg;化合物B87)及びCOMU(196mg)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物を分取H

10

20

30

40

50

PLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{47}H_{52}FN_7O_7]$: calc. : 846.3985 found : 846.3978

【0150】

70. N-[(2S)-3-シクロヘキシル-1-{4-(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル}ピペリジン-1-イル]-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(4ml)中の(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(253mg; 化合物B93)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(165mg; 化合物B72)及びHATU(190mg)の懸濁液に、DIPEA(0.31ml)を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌した。付加的なHATU(85mg)を添加し、その反応混合物を、反応を完了させるために20分間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3ml)で抽出し、相分離器を使用して濾過し、かつ有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~95/5(v/v)]によって精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{49}H_{60}N_7O_8]$: calc. : 874.4498 found : 874.4507

【0151】

71. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2S, 3S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(4ml)中の(4aS, 8aR)-2-{1-[(2S, 3S)-2-アミノ-3-メチルペンタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(194mg; 化合物B95)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(141mg; 化合物B71)及びHBTU(167mg)の懸濁液に、DIPEA(0.28ml)を添加し、その混合物を室温で20分間攪拌した。付加的なHBTU(75mg)を添加し、その反応混合物を、反応を完了させるために30分間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)で抽出し、相分離器を使用して濾過し、かつ有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[第一のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、97/3~95/5(v/v); 第二のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~90/10(v/v)]によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{45}H_{53}N_7O_8]$: calc. : 820.4028 found : 820.4032

【0152】

72. N-[(1R)-1-シクロヘキシル-2-{4-(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル}ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-4

－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソール－4－イル]－5H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－7－カルボキサミド

DCM (10 ml) 中の (4 a S, 8 a R)－2－{1－[(2 R)－2－アミノ－2－シクロヘキシルアセチル]ピペリジン－4－イル}－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－1 (2 H)－オン塩酸塩 (175 mg; 化合物 B 97) 及び {4－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソール－4－イル]－5H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－7－イル} (1 H－イミダゾール－1－イル)メタノン (129 mg; 化合物 B 53) 及び DIPEA (124 mg) の混合物を、室温で2日間及び45℃で20時間攪拌した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×5 ml) で抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム：シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc/n－ヘキサン、70/30～100/0 (v/v); 第二のカラム：アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0～0/100/0～0/90/10 (v/v/v)] によって2回精製した。アセトニトリル/水 (20 ml、8/2 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [C₄₇H₅₅N₇O₈] : calc. : 846.4185 found : 846.4183

【0153】

73. N－[(1 S)－1－シクロヘキシル－2－{4－(4 a S, 8 a R)－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－1－オキソ－4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－2 (1 H)－イル}ピペリジン－1－イル}－2－オキソエチル]－4－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソール－4－イル]－5H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－7－カルボキサミド

20

DCM (15 ml) 中の (4 a S, 8 a R)－2－{1－[(2 S)－2－アミノ－2－シクロヘキシルアセチル]ピペリジン－4－イル}－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－1 (2 H)－オン塩酸塩 (356 mg; 化合物 B 99) 及び {4－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソール－4－イル]－5H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－7－イル} (1 H－イミダゾール－1－イル)メタノン (262 mg; 化合物 B 53) 及び DIPEA (252 mg) の混合物を、全体的に室温で約2日間及び45℃で20日間攪拌した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×20 ml) で抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0～0/100/0～0/90/10 (v/v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水 (8/2 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

30

HRMS [C₄₇H₅₅N₇O₈] : calc. : 846.4185 found : 846.4179

【0154】

74. 4－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソール－4－イル]－N－[(2 S)－1－{(4 a S, 8 a R)－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－1－オキソ－4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－2 (1 H)－イル}ピペリジン－1－イル}－1－オキソ－3－(チオフェン－2－イル)プロパン－2－イル]－6－メチル－5H－ピロロ[3, 2－d]ピリミジン－7－カルボキサミド

40

DCM (10 ml) 中の (4 a S, 8 a R)－2－{1－[(2 S)－2－アミノ－3－(チオフェン－2－イル)プロパノイル]ピペリジン－4－イル}－4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－1 (2 H)－オン塩酸塩 (253 mg; 化合物 B 101)、4－[5－(シクロプロピルメトキシ)－1, 3－ベンゾジオキソール－4－イル]－6－メチル－5H－ピロロ[3, 2－d

50

〕ピリミジン-7-カルボン酸(195mg;化合物B72)及びCOMU(289mg)の懸濁液に、DIPEA(289mg)を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。付加的なCOMU(482mg)を添加し、その反応混合物を、反応を完了させるために2時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、かつ有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/50/50~0/90/10(v/v/v)〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₇H₅₂N₇O₈] : calc. : 874.3593 found : 874.3599

10

【0155】

75. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル}ピペリジン-1-イル]-1-オキソ-3-(チオフェン-2-イル)プロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(10ml)中の(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(チオフェン-2-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(253mg;化合物B101)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(159mg;化合物B71)及びCOMU(289mg)の懸濁液に、DIPEA(289mg)を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5ml)で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/50/50~0/90/10(v/v/v)〕によって精製した。アセトニトリル/水(18ml、10/7.5(v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

20

HRMS [C₄₆H₅₀N₇O₈S] : calc. : 860.3436 found : 860.3446

30

【0156】

76. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-(3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロピル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(10ml)中の(4aS,8aR)-2-[1-(3-アミノプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(158mg;化合物B102)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(117mg;化合物B71)及びHBTU(225mg)の懸濁液に、DIPEA(0.28ml)を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)及びDCM(5ml)で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/100/0~0/95/5(v/v/v)〕によって精製した。アセトニトリル/水(15ml、1/1(v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

40

50

HRMS $[C_{42}H_{47}N_7O_8]$: calc. : 778.35589 found : 778.3559

【0157】

77. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-4-{(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル}ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(3ml)中の(4aS,8aR)-2-{1-(3R)-3-アミノ-4-フェニルブタノイル}ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン(238mg; 化合物B105)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(158mg; 化合物B71)及びCOMU(211mg)の懸濁液に、DIPEA(0.29ml)を添加し、その混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[第一のカラム:アミノ相シリカゲル、溶出剤:EtOAc/MeOH、98/2(v/v);第二のカラム:シリカゲル、溶出グラジエント:DCM/MeOH、98/2~97/3(v/v)]によって2回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{49}H_{53}N_7O_8]$: calc. : 868.40284 found : 868.4023

【0158】

78. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-4-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(3ml)中の2-{1-[(3R)-3-アミノ-4-フェニルブタノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(216mg; 化合物B107)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(151mg; 化合物B71)及びCOMU(201mg)の懸濁液に、DIPEA(0.28ml)を添加し、その混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[第一のカラム:アミノ相シリカゲル、溶出剤:EtOAc/MeOH、98/2(v/v);第二のカラム:シリカゲル、溶出グラジエント:DCM/MeOH、97/3(v/v)]によって2回精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{47}H_{51}N_7O_8]$: calc. : 842.38719 found : 842.3873

【0159】

79. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1,5-ジオキソ-5-(ピペリジン-1-イル)ペンタン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (167 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.31 ml) の攪拌混合物に、HATU (215 mg) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、DCM (4 ml) 中に溶解した (2S) -2-アミノ-1- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -5- (ピペリジン-1-イル) ペンタン-1, 5-ジオン塩酸塩 (285 mg; 化合物 B128) の溶液を、その反応混合物に添加し、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その混合物を DCM (×2) で抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [C₄₉H₅₈N₈O₉] : calc. : 903.43995 found : 903.4398

【0160】

83. 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -N- [(2S) -1- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -1, 5-ジオキソ-5- (ピペリジン-1-イル) ペンタン-2-イル] -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

20

DCM (3 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (87.5 mg; 化合物 B72) 及び DIPEA (0.16 ml) の攪拌混合物に、COMU (112 mg) 及び (2S) -2-アミノ-1- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -5- (ピペリジン-1-イル) ペンタン-1, 5-ジオン塩酸塩 (144 mg; 化合物 B128) を添加した。室温で 5 時間攪拌した後、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (33 mg; 化合物 B72) の付加的なバッチを添加し、その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。その後に、付加的な COMU (50 mg) を、該反応混合物に添加し、かつ反応を完了させるために攪拌を 12 時間継続した。次いで半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その混合物を DCM で数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、98/2 (v/v)] によって精製し、その後に分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

HRMS [C₅₀H₆₀N₈O₉] : calc. : 917.45560 found : 917.4557

40

【0161】

84. 4- [2- (シクロプロピルメトキシ) -5-フルオロ-4-メトキシフェニル] -N- [(2S) -1- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -1, 5-ジオキソ-5- (ピペリジン-1-イル) ペンタン-2-イル] -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (2 ml) 中の 4- [2- (シクロプロピルメトキシ) -5-フルオロ-4-メトキシフェニル] -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (77 mg; 化合物 B12) 及び DIPEA (0.13 ml) の攪拌混合物に、HBT

50

U (83 mg) 及び (2S) - 2 - アミノ - 1 - { 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) ペンタン - 1, 5 - ジオン塩酸塩 (122 mg; 化合物 B128) を添加した。その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₅₀H₆₁N₈O₈F] : calc. : 921.46691 found : 921.4670

10

【0162】

85. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2R) - 1 - { 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

DCM (5 ml) 中の (4aS, 8aR) - 2 - { 1 - [(2R) - 2 - アミノ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (263 mg; 化合物 B109)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 (177 mg; 化合物 B71) 及び HBTU (209 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.35 ml) を添加し、その混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。その後に、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント : EtOAc / MeOH、98 / 2 ~ 94 / 6 (v / v)] によって精製した。アセトニトリル / 水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

20

HRMS [C₄₅H₄₉N₈O₈S] : calc. : 861.3389 found : 861.3388

30

【0163】

86. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2S) - 1 - { 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

DCM (5 ml) 中の (4aS, 8aR) - 2 - { 1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (263 mg; 化合物 B111)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 (177 mg; 化合物 B71) 及び HBTU (209 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.35 ml) を添加し、その混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、付加的な HATE (95 mg) を添加し、その混合物を室温でもう 30 分間攪拌した。その後に、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 ml) で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント : EtOAc / MeOH、95 / 5 ~ 90 / 10 (v / v)] によって精製した。アセトニトリル / 水

40

50

からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{45}H_{49}N_8O_8S]$: calc. : 861.3389 found : 861.3408

【0164】

87. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(5ml)中の(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(1,3-チアゾール-4-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(263mg;化合物B111)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(184mg;化合物B72)及びHATU(209mg)の懸濁液に、DIPEA(0.35ml)を添加し、その混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、付加的なHATU(200mg)及びDIPEA(0.18ml)を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3ml)で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:EtOAc/MeOH、95/5~90/10(v/v)]によって精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{46}H_{51}N_8O_8S]$: calc. : 875.3545 found : 875.3545

【0165】

88. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(80ml)中の(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(3.81mg;化合物B112)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(2.65g;化合物B71)及びHBTU(3.13g)の懸濁液に、DIPEA(5.2ml)を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、付加的なHBTU(1.5g)及びDIPEA(2.6ml)を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40ml)で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:EtOAc/MeOH、95/5~90/10(v/v)]によって三度精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{45}H_{50}N_9O_8]$: calc. : 844.3777 found : 844.3790

【0166】

89. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-

イル] -N- [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の (4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (203 mg; 化合物 B114)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (141 mg; 化合物 B71) 及び HBTU (167 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.28 ml) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。付加的な HBTU (160 mg) を添加し、該混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) 及び DCM (10 ml) で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、該相を水 (10 ml) で洗浄し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: DCM/MeOH、99/1~95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取 TLC [厚み 0.5 mm の TLC プレート (20×20 cm)、溶出剤: DCM/MeOH/NH₃ (28% の水溶液)、89/10/1 (v/v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₅H₅₀N₉O₈] : calc. : 844.3777 found : 844.3781

【0167】

90. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の (4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オントリフルオロ酢酸塩 (249 mg; 化合物 B116)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (141 mg; 化合物 B71) 及び HBTU (167 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.28 ml) を添加し、その混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、付加的な HBTU (160 mg) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) 及び DCM (10 ml) で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、該相を水 (10 ml) で洗浄し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: DCM/MeOH、99/1~95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取 TLC [厚み 0.5 mm の TLC プレート (20×20 cm)、溶出剤: DCM/MeOH/NH₃ (28% の水溶液)、89/10/1 (v/v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₅H₅₀N₉O₈] : calc. : 844.3777 found : 844.3794

【0168】

91. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(

1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 3 - (1 H-インドール-3-イル) - 1-オキソプロパン-2-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (5 ml) 中の (4 a R, 8 a S) - 2 - {1 - [(2 R) - 2-アミノ-3-(1 H-インドール-3-イル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン (318 mg; 化合物 B 119)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (200 mg; 化合物 B 71)、EDC (109 mg) 及び HOBt (88 mg) の懸濁液に、アルゴン雰囲気下で室温にて76時間攪拌した。その後水を添加し (10 ml)、その混合物を DCM (3 × 10 ml) で抽出した。合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、有機溶媒を真空下で蒸発させ、かつ結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: DCM/EtOH、98/2 ~ 95/5 (v/v)] によって精製した。得られた生成物をアセトン/ジイソプロピルエーテル (1 ml/10 ml) で処理することで標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [C₅₀H₅₂N₈O₈] : calc. : 893.3981 found : 893.3979

【0169】

92. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] - N - [(2 S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3 - (1 H-インドール-3-イル) - 1-オキソプロパン-2-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

20

DCM (10 ml) 中の (4 a S, 8 a R) - 2 - {1 - [(2 S) - 2-アミノ-3-(1 H-インドール-3-イル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン (611 mg; 化合物 B 118) 及び 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (387 mg; 化合物 B 71) の溶液に、EDC (210 mg) 及び HOBt (168 mg) を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。その後水を添加し (120 ml)、該混合物を DCM (300 ml) で抽出した。合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、有機溶媒を真空下で蒸発させ、そして結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: DCM/EtOH、100/0 ~ 90/10 (v/v)] によって精製した。得られた生成物をアセトン/ジイソプロピルエーテル (1 ml/10 ml) で処理することで標題の化合物を固体として得た。

30

HRMS [C₅₀H₅₂N₈O₈] : calc. : 893.3981 found : 893.3971

【0170】

93. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル] - N - [(2 R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3 - (1-メチル-1 H-インドール-3-イル) - 1-オキソプロパン-2-イル] - 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

40

DCM (2 ml) 中の (4 a S, 8 a R) - 2 - {1 - [(2 R) - 2-アミノ-3-(1-メチル-1 H-インドール-3-イル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン (188 mg; 化合物 B 122)、4 - [5 - (シクロプロピル

50

ルメトキシ) - 1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (116 mg; 化合物 B71) 及び HBTU (136 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.23 ml) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、付加的な HBTU (60 mg) を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌した。その後に、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) 及び DCM (10 ml) で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、該相を水 (10 ml) で洗浄し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: AcOEt/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取 TLC [厚み 0.5 mm の TLC プレート (20×20 cm)、溶出剤: DCM/MeOH/NH₃ (28% の水溶液)、89/9/2 (v/v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [C₅₁H₅₅N₈O₈] : calc. : 907.4137 found : 907.4141

【0171】

94. N-[(2S)-3-シクロヘキシル-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (149 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.28 ml) の混合物に、2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン (210 mg; 化合物 B157) 及び COMU (198 mg) を添加し、その混合物を室温で3時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で数回抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物を分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

HRMS [C₄₆H₅₅N₇O₈] : calc. : 834.41849 found : 834.4181

30

【0172】

95. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-4-メチルペンタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (291 mg; 化合物 B125)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (212 mg; 化合物 B71) 及び HBTU (250 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.42 ml) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、付加的な HBTU (240 mg) 及び DIPEA (0.21 ml) を添加し、その混合物を室温で1.5時間攪拌した。その後に、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) 及び DCM (10 ml) で抽出し、相を分離し、そして該有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で蒸発させ、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: AcOEt/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固

40

50

体として得た。

HRMS $[C_{45}H_{53}N_7O_8]$: calc. : 820.4028 found : 820.4026

【0173】

96. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(ジメチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM/DMF (30ml、1/2 (v/v)) 中に溶解した4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (1.14g; 化合物B71)、TOTU (2.11g)、HOAT (1.10g) 及びDIPEA (2.08ml) の溶液を室温で40分間攪拌し、その後に(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オントリフルオロ酢酸塩 (1.93g; 化合物B144) を添加した。その反応混合物を室温で6時間攪拌した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) とDCM (50ml) とに分配し、相分離器を使用して有機相を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、第一のカラムにおける溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~92/8 (v/v); 第二のカラムにおける溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって2回精製し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{44}H_{52}N_8O_8]$: calc. : 821.39808 found : 821.3966

【0174】

97. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(ジメチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DMF (8ml) 中に溶解した4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (148mg; 化合物B71)、TOTU (179mg)、HOAT (86mg) 及びDIPEA (0.21ml) の溶液を室温で75分間攪拌し、その後に(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オントリフルオロ酢酸塩 (252mg; 化合物B159) を添加した。その反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。該混合物を真空下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取TLC [厚み0.5mmのTLCプレート (20×20cm)、溶出剤: EtOAc/MeOH/NEt₃、90/6/4 (v/v/v)] によって精製した。アセトニトリル (20ml) / MeOH (5ml) / 水 (25ml) の溶媒混合物からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{44}H_{52}N_8O_8]$: calc. : 821.39808 found : 821.3982

【0175】

98. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-

イル] -N- [(2R) -1- {4- (4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル} -4- (メチルスルファニル) -1-オキソブタン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DMF (10 ml) 中の4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (117 mg; 化合物B71)、(4aS, 8aR) -2- {1- [(2R) -2-アミノ-4- (メチルスルファニル) ブタノイル] ピペリジン-4-イル} -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン塩酸塩 (214 mg; 化合物B160)、DIPEA (0.28 ml) 及びHBTU (225 mg) の混合物を室温で1時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その混合物をDCM (5 ml) で抽出した。相分離器を使用して相を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0 ~ 0/100/0 ~ 0/95/5 (v/v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水 (20 ml、1/1.5 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₄H₅₁N₇O₈S] : calc. : 838.35926 found : 838.3585

【0176】

99. N- [(2R) -3- (4-ブロモフェニル) -1- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -1-オキソプロパン-2-イル] -4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DMF (30 ml) 中の(4aS, 8aR) -2- {1- [(2R) -2-アミノ-3- (4-ブロモフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン (1.89 mg; 化合物B126) 及びDIPEA (2.07 ml) の混合物に、4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (1.12 g; 化合物B71) 及びCOMU (1.49 g) を添加し、その混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出剤: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、98:2 (v/v); 第二のカラム: シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、98/2 (v/v)] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₀N₇O₈Br] : calc. : 934.29565 found : 934.2959

【0177】

100. ベンジル (4R) -4- [({4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル} カルボニル) アミノ] -5- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -5-オキソペンタノエート

DCM (30 ml) 中の4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (0.93 g; 化合物B71) 及びDIPEA (1.73 ml) の混合物に、ベンジル (4R) -4-アミノ-5- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル)

ー1ーオキソー4a, 5, 6, 7, 8, 8aーヘキサヒドロフタラジンー2 (1H)ーイル] ピペリジンー1ーイル}ー5ーオキソペンタノエート (1. 56 g; 化合物B155) 及びCOMU (1. 24 g) を添加し、その混合物を室温で3. 5時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: シリカゲル、溶出剤: トルエン/EtOAc、8/2 (v/v); 第二のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc、100/0~0/100] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₅₁H₅₅N₇O₁₀] : calc. : 926. 40832 found: 926. 4087

【0178】

101. (4R)ー4ー[({4ー[5ー(シクロプロピルメトキシ)ー1, 3ーベンゾジオキソールー4ーイル]ー5Hーピロロ[3, 2-d]ピリミジンー7ーイル}カルボニル)アミノ]ー5ー{4ー[(4aS, 8aR)ー4ー(3, 4ージメトキシフェニル)ー1ーオキソー4a, 5, 6, 7, 8, 8aーヘキサヒドロフタラジンー2 (1H)ーイル]ピペリジンー1ーイル}ー5ーオキソペンタン酸

エタノール (40 ml) 中のベンジル (4R)ー4ー[({4ー[5ー(シクロプロピルメトキシ)ー1, 3ーベンゾジオキソールー4ーイル]ー5Hーピロロ[3, 2-d]ピリミジンー7ーイル}カルボニル)アミノ]ー5ー{4ー[(4aS, 8aR)ー4ー(3, 4ージメトキシフェニル)ー1ーオキソー4a, 5, 6, 7, 8, 8aーヘキサヒドロフタラジンー2 (1H)ーイル]ピペリジンー1ーイル}ー5ーオキソペンタノエート (921 mg; 化合物B100) の溶液に、Pd/C (10%) (100 mg) を添加し、その混合物を水素雰囲気下で3時間攪拌した。該混合物を濾過し、DCM/MeOH (1:1、(v/v)) で洗浄し、かつ真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₄H₄₉N₇O₁₀] : calc. : 836. 36137 found: 836. 3613

【0179】

102. 4ー[5ー(シクロプロピルメトキシ)ー1, 3ーベンゾジオキソールー4ーイル]ーNー[(2S)ー1ー{4ー[(4aS, 8aR)ー4ー(3, 4ージメトキシフェニル)ー1ーオキソー4a, 5, 6, 7, 8, 8aーヘキサヒドロフタラジンー2 (1H)ーイル]ピペリジンー1ーイル}ー1, 5ージオキソー5ー(ピロリジンー1ーイル)ペンタンー2ーイル]ー5Hーピロロ[3, 2-d]ピリミジンー7ーカルボキサミド

DCM (6 ml) 中の(4S)ー4ー[({4ー[5ー(シクロプロピルメトキシ)ー1, 3ーベンゾジオキソールー4ーイル]ー5Hーピロロ[3, 2-d]ピリミジンー7ーイル}カルボニル)アミノ]ー5ー{4ー[(4aS, 8aR)ー4ー(3, 4ージメトキシフェニル)ー1ーオキソー4a, 5, 6, 7, 8, 8aーヘキサヒドロフタラジンー2 (1H)ーイル]ピペリジンー1ーイル}ー5ーオキソペンタン酸 (167 mg; 化合物B103)、ピロリジン (14 mg) 及びCOMU (171 mg) の懸濁液に、DIPPEA (103 mg) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) とDCM (10 ml) とに分配し、相を分離し、該有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/DCM、100/0/0~0/90/10 (v/v/v)~EtOAc/MeOH/DCM、88/7/5 (v/v/v)~EtOAc/MeOH/DCM、70/15/15 (v/v/v); 第二のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン~EtOAc/MeOH/DCM、75/10/15 (v/v/v)] によって2回精製した。アセトニトリル/水 (20 ml、1

10

20

30

40

50

／1 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₆N₈O₉] : calc. : 889.42430 found : 889.4238

【0180】

103. (4S)-4-[(4-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル}カルボニル)アミノ)-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタン酸

メタノール(40ml)中のベンジル(4S)-4-[(4-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル}カルボニル)アミノ)-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタノエート(化合物104;1.15g)の溶液に、Pd/C(10%)(100mg)を添加し、その混合物を水素雰囲気下で1.5時間攪拌した。該混合物を濾過し、DCMで洗浄し、かつ真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₄H₄₉N₇O₁₀] : calc. : 836.36137 found : 836.3609

【0181】

104. ベンジル(4S)-4-[(4-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル}カルボニル)アミノ)-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタノエート

DCM(50ml)中の(4S)-4-アミノ-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタノエート(2.20g;化合物B133)、4-[(5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(1.31g;化合物B71)及びCOMU(3.19g)の懸濁液に、DIPEA(2.53ml)を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌した。その後該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)で抽出し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[第一のカラム:シリカゲル、溶出グラジエント:シクロヘキサン/EtOAc、100/0~0/100(v/v)];第二のカラム:アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:シクロヘキサン~EtOAc~EtOAc/MeOH、97/3(v/v)]によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₅₁H₅₅N₇O₁₀] : calc. : 926.40832 found : 926.4082

【0182】

105. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1,5-ジオキソ-5-(ピロリジン-1-イル)ペンタン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(5ml)中の(4R)-4-[(4-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]-ピリミジン-7-イル}カルボニル)アミノ)-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジ

10

20

30

40

50

メトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 5 - オキソペンタン酸 (105 mg、化合物 101)、ピロリジン (9 mg)、COMU (107 mg) の懸濁液に、DIPEA (65 mg) を添加し、その混合物を室温で 45 分間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) と DCM (10 ml) とに分配し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン / EtOAc / MeOH / DCM、100 / 0 / 0 ~ 0 / 90 / 0 / 10 ~ 0 / 70 / 20 / 10 (v / v / v / v) ; 第二のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン / EtOAc / MeOH / DCM、100 / 0 / 0 / 0 ~ 20 / 80 / 0 / 0 ~ 0 / 87 / 8 / 5 (v / v / v)] によって 2 回精製した。アセトニトリル / 水 (10 ml、1 / 1 (v / v)) からの凍結乾燥後、

10

標題の化合物を固体として得た。
HRMS [C₄₇H₅₆N₈O₉] : calc. : 889.42430 found: 889.4236

【0183】

106. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1, 5 - ジオキソ - 5 - (プロパン - 2 - イルアミノ) ペンタン - 2 - イル] - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

20

DCM (6 ml) 中の (4S) - 4 - [({4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5 H - ピロロ [3. 2 - d] - ピリミジン - 7 - イル} カルボニル) アミノ] - 5 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 5 - オキソペンタン酸 (167 mg、化合物 103)、プロパン - 2 - アミン (12 mg)、COMU (171 mg) の懸濁液に、DIPEA (103 mg) を添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) と DCM (5 ml) とに分配し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン / EtOAc / DCM、1 / 0 / 0 ~ 0 / 9 / 1 (v / v / v) ~ EtOAc / MeOH / DCM、88 / 7 / 5 (v / v / v) ~ EtOAc / MeOH / DCM、70 / 15 / 15 (v / v / v) ; 第二のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン ~ EtOAc / MeOH / DCM、75 / 10 / 15 (v / v / v)] によって 2 回精製した。アセトニトリル / 水 (20 ml、1 / 1 (v / v)) からの凍結乾燥後、

30

標題の化合物を固体として得た。
HRMS [C₄₇H₅₆N₈O₉] : calc. : 877.42430 found: 877.4240

40

【0184】

107. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1, 5 - ジオキソ - 5 - (プロパン - 2 - イルアミノ) ペンタン - 2 - イル] - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

DCM (6 ml) 中の (4R) - 4 - [({4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5 H - ピロロ [3. 2 - d] - ピリミジン - 7 - イル} カルボニル) アミノ] - 5 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジ

50

メトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 5 - オキソペンタン酸 (105 mg、化合物 101)、プロパン - 2 - アミン (7 mg)、COMU (107 mg) の懸濁液に、DIPEA (65 mg) を添加し、その混合物を室温で 45 分間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) と DCM (10 ml) とに分配し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン / EtOAc / MeOH / DCM、100 / 0 / 0 / 0 ~ 90 / 0 / 0 / 10 (v / v / v / v) ~ 0 / 70 / 20 / 10 (v / v / v / v) ; 第二のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン / EtOAc / MeOH / DCM、100 / 0 / 0 / 0 ~ 20 / 80 / 0 / 0 (v / v / v / v) ~ 0 / 87 / 8 / 5 (v / v / v / v)] によって 2 回精製した。アセトニトリル / 水 (20 ml、1 / 1 (v / v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₇H₅₆N₈O₉] : calc. : 877.42430 found : 877.4242

【0185】

108. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2R) - 1 - {4 - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 5, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロキシピリダジン - 1 (4H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

DCM (12 ml) 中の 2 - {1 - [(2R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロピリダジン - 3 (2H) - オン (255 mg; 化合物 B134)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] - ピリミジン - 7 - カルボン酸 (177 mg; 化合物 B71) 及び COMU (428 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.34 ml) を添加し、その混合物を室温で 100 分間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) で抽出し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン ~ EtOAc ~ EtOAc / MeOH、90 / 10 (v / v)] で精製し、その後に分取 HPLC によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₆H₄₈N₇O₈F] : calc. : 846.36211 found : 846.3623

【0186】

109. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - N - [(2R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド

DCM (12 ml) 中の (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2R) - 2 - アミノ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン (260 mg、化合物 136)、4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2. d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 (177 mg; 化合物 B71) 及び COMU (428 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.34 ml) を添加し、その混合物を室温で 100 分間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) で抽出し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラ

ッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン～EtOAc～AcOEt/MeOH、90/10 (v/v)] によって精製し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₇H₅₀N₈O₈] : calc. : 855.38243 found : 855.3812

【0187】

110. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(12ml)中の2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(280mg、化合物153)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(201mg;化合物B71)及びCOMU(487mg)の懸濁液に、DIPEA(0.39ml)を添加し、その混合物を室温で100分間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で抽出し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン～EtOAc～AcOEt/MeOH、90/10 (v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水(25ml、1/1 (v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₆H₄₉N₇O₈] : calc. : 828.37154 found : 828.3711

【0188】

111. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(12ml)中の2-{1-[(2R)-2-アミノプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(208mg、化合物151)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(177mg;化合物B71)及びCOMU(428mg)の懸濁液に、DIPEA(0.34ml)を添加し、その混合物を室温で100分間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で抽出し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン～EtOAc～AcOEt/MeOH、90/10 (v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水(25ml、1/1 (v/v))からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₆H₄₅N₇O₈] : calc. : 752.34024 found : 752.3403

【0189】

112. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-{[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-[4-(2-オキソアゼ

チジン-1-イル) フェニル] プロパン-2-イル} -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

1, 4-ジオキサン (2.5 ml) 中の N-[(2R)-3-(4-ブロモフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド (110 mg; 化合物 99)、アゼチジン-2-オン (25 mg)、キサントホス (34 mg)、Pd(dba)₂ (34 mg) 及び Cs₂CO₃ (77 mg) の懸濁液をマイクロ波管内に設置し、140℃で2.5時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を真空中で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン~EtOAc~EtOAc/MeOH、90/10 (v/v)] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。アセトニトリル/水 (20 ml、1/1 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [C₅₁H₅₄N₈O₉] : calc. : 923.40865 found : 923.4088

【0190】

113. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル] プロパン-2-イル}-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

20

1, 4-ジオキサン (2.5 ml) 中の N-[(2R)-3-(4-ブロモフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]-4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド (110 mg; 化合物 99)、ピロリジン-2-オン (30 mg)、キサントホス (34 mg)、Pd(dba)₂ (34 mg) 及び Cs₂CO₃ (77 mg) の懸濁液をマイクロ波管内に設置し、140℃で2.5時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を真空中で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン~EtOAc~EtOAc/MeOH、9/1 (v/v)] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。アセトニトリル/水 (20 ml、1/1 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

30

HRMS [C₅₂H₅₆N₈O₉] : calc. : 937.42430 found : 937.4238

【0191】

40

114. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-N-[(2S)-1-{4-[3-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-4-イル) プロパン-2-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (3 ml) 中の 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル]-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (151 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.28 ml) の混合物に、COMU (201 mg) 及び 2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(ピリジン-3-イル) プロパノイル

50

] ピペリジン-4-イル}-6-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン (228 mg; 化合物 B139) を添加した。その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₂N₈O₈] : calc. : 869.39808 found : 869.3970

【0192】

115. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (10 ml) 中の2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン (186 mg、化合物 141)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (124 mg; 化合物 B71) 及びHBTU (266 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.12 ml) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×5 ml) で抽出し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン〜EtOAc〜AcOEt/MeOH、95/5 (v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水 (25 ml、1/1 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈] : calc. : 868.40284 found : 868.4021

【0193】

116. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 5-ジエチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (7.5 ml) 中の2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3, 4-ジメトキシメトキシフェニル)-4, 4-ジエチル-4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン (164 mg; 化合物 B142)、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (111 mg; 化合物 B71) 及びCOMU (270 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.16 ml) を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌した。その後、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×5 ml) で抽出し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン〜EtOAc〜AcOEt/MeOH、95/5 (v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水 (30 ml、4/1 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₈H₅₃N₇O₈] : calc. : 856.40284 found : 856

10

20

30

40

50

. 4025

【0194】

117. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-(2-{4-[3-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM(3ml)中の2-{1-(アミノアセチル)ピペリジン-4-イル}-6-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩(180mg; 化合物B149)及びDIPEA(0.25ml)の混合物に、4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(146mg; 化合物B71)及びHBTU(157mg)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を、分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₈] : calc. : 778.35589 found : 778.3558

【0195】

118. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-(ジメチルアミノ)-1, 5-ジオキソペンタン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(184mg; 化合物B72)、HATU(228mg)及びDIPEA(0.35ml)をDCM(6ml)中に懸濁し、その混合物を室温で45分間攪拌した。DCM(10ml)中に溶解した(4R)-4-アミノ-5-{4-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-N, N-ジメチル-5-オキソペンタンアミド塩酸塩(269mg; 化合物B164)の溶液を、その反応混合物に添加し、攪拌を12時間継続した。DIPEA(0.25ml)及びHATU(200mg)の付加的なバッチを添加し、該混合物を、反応を完了させるために室温でもう3日間攪拌した。その後、該混合物を、塩化水素の水溶液、水及び食塩水によって順次に抽出した。有機相を、相分離器を使用して分離し、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物を分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

【0196】

119. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DMF(3.5ml)中に溶解した4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸(2474mg; 化合物B71)、TOTU(230mg)、HOAT(95mg)及びDIPEA(0.4ml)の溶液を室温で30分間攪拌し、その後(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-メチルブタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒド

ロフタラジン-1 (2H)-オントリフルオロ酢酸塩 (330 mg; 化合物B168) を添加した。その反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₄H₅₁N₇O₈] : calc. : 806.38719 found : 806.3864

【0197】

120. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DMF (3.5 ml) 中に溶解した4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-6-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (257 mg; 化合物B72)、TOTU (230 mg)、HOAT (95 mg) 及びDIPEA (0.4 ml) の溶液を室温で30分間攪拌し、その後に(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-メチルブタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (330 mg; 化合物B168) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₅H₅₃N₇O₈] : calc. : 820.4028 found : 820.4020

【0198】

121. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DMF (2.5 ml) 中に溶解した4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (65 mg; 化合物B71)、TOTU (61 mg)、HOAT (25 mg) 及びDIPEA (48 mg) の溶液を室温で45分間攪拌し、次いで(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン (89 mg; 化合物B169) を添加した。その反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで50℃で1.5時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: DCM/MeOH、95/5 (v/v)] によって精製し、その後に分取HPLCによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

HRMS [C₄₅H₅₃N₇O₈] : calc. : 820.4028 found : 820.4030

【0199】

122. 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]-N-(2-{4-[9-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

DMF (3 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (157 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.29 ml) の懸濁液に、7- [1- (アミノアセチル) ピペリジン-4-イル] -9- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-8-エン-6-オン (191 mg; 化合物 B172) 及び HBTU (186 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。該混合物を、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び DCM で抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: アミノ相シリカゲル: 溶出剤: EtOAc/MeOH、99/1 (v/v); 第二のカラム: シリカゲル: 溶出剤: DCM/MeOH、98/2 (v/v)] によって 2 回精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

HRMS [$C_{41}H_{45}N_7O_8$]: calc.: 764.34024 found: 764.3404

【0200】

123. 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -N- [(2R)-1- {4- [9- (3, 4-ジメトキシフェニル) -6-オキソ-7, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-8-エン-7-イル] ピペリジン-1-イル} -1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (10 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (124 mg; 化合物 B71) 及び DIPEA (0.12 ml) の懸濁液に、7- {1- [(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル] ピペリジン-4-イル} -9- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-8-エン-6-オン (182 mg; 化合物 B173) 及び HBTU (266 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×5 ml) で抽出し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル: 溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/100/0~0/95/0 (v/v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水 (20 ml、1/1 (v/v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

20

30

HRMS [$C_{48}H_{51}N_7O_8$]: calc.: 854.38719 found: 854.3871

【0201】

124. 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -N- [(2R)-1- {4- [9- (3, 4-ジメトキシフェニル) -6-オキソ-7, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-8-エン-7-イル] ピペリジン-1-イル} -1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM (10 ml) 中の 4- [5- (シクロプロピルメトキシ) -1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル] -6-メチル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-カルボン酸 (129 mg; 化合物 B72) 及び DIPEA (0.12 ml) の懸濁液に、7- {1- [(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル] ピペリジン-4-イル} -9- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-8-エン-6-オン (182 mg; 化合物 B173) 及び HBTU (266 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×5 ml) で抽出し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル: 溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/100/0~0/95/0 (v/v/v)] によって精製した。アセトニトリル/水 (20 ml

40

50

1、1／1（v／v）からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{49}H_{53}N_7O_8]$: calc. : 868.40284 found : 868.4030

【0202】

125. 4-〔5-（シクロプロピルメトキシ）-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル〕-N-〔（2S）-1-〔4-〔9-（3, 4-ジメトキシフェニル）-6-オキソ-7, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカ-8-エン-7-イル〕ピペリジン-1-イル〕-1-オキソ-3-（ピリジン-3-イル）プロパン-2-イル〕-5H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン-7-カルボキサミド

DCM（3ml）中の4-〔5-（シクロプロピルメトキシ）-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル〕-5H-ピロロ〔3, 2. d〕ピリミジン-7-カルボン酸（106mg；化合物B71）及びDIPEA（0. 20ml）の懸濁液に、HBTU（125mg）を添加し、その反応混合物を室温で5分間攪拌した。次いで7-〔1-〔（2S）-2-アミノ-3-（ピリジン-3-イル）プロパノイル〕ピペリジン-4-イル〕-9-（3, 4-ジメトキシフェニル）-7, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカ-8-エン-6-オン（156mg；化合物B175）を添加し、該反応混合物を室温で3時間攪拌した。その混合物を半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びDCMで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔第一のカラム：アミノ相シリカゲル；溶出剤：EtOAc／MeOH、98／2（v／v）；第二のカラム；シリカゲル、溶出剤：DCM／MeOH、98／2（v／v）〕によって2回精製した。アセトニトリル／水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

HRMS $[C_{47}H_{50}N_8O_8]$: calc. : 855.38243 found : 855.3816

【0203】

中間体

B1. （4aS, 8aR）-2-（1-〔（2R）-2-アミノ-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロパノイル〕ピペリジン-4-イル）-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1（2H）-オン塩酸塩

t-ブチル〔（2R）-1-〔4-〔（4aS, 8aR）-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2（1H）-イル〕ピペリジン-1-イル〕-1-オキソ-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロパン-2-イル〕カルバメート（1. 10g；化合物B61）を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液（10ml、4. 0M）中に溶解し、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を真空下で濃縮乾固することで標題の化合物を固体として得た。

MS : calc. : $C_{31}H_{37}F_3N_4O_4$ （586. 64） found : $[MH^+] = 587. 3$

【0204】

B2. （4aS, 8aR）-2-〔（1-〔（2S, 3R）-2-アミノ-3-〔ヒドロキシブタノイル〕ピペリジン-4-イル〕-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1（2H）-オン塩酸塩

t-ブチル〔（2R, 3S）-1-〔4-〔（4aS, 8aR）-4-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2（1H）-イル〕ピペリジン-1-イル〕-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル〕カルバメート（4. 3g；化合物B50）を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液（50ml、4. 0M）中に0℃で溶解し、その反応混合物を0℃で45分間攪拌し、次いで室温で1. 5時間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{25}H_{36}N_4O_5$ (472.59) found: $[MH^+] = 473.2$

【0205】

B3. 4-[(2R)-2-アミノ-3-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-オキソプロピル] ベンゾニトリル

DCM (14 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2R)-3-(4-シアノフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート (1.41 g; 化合物 B47) 及びトリフルオロ酢酸 (14 ml) の溶液を、室温で3時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。該混合物を2回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{31}H_{37}N_5O_4$ (543.66) found: $[MH^+] = 544.2$

【0206】

B4. (4aS, 8aR)-2-{ (1-[(2R)-2-アミノ-3-(3-メチルフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

1, 4-ジオキサン (6 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-3-(3-メトキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート (1.05 g; 化合物 B30) の溶液に、1, 4-ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (1.66 ml, 4.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で5日間攪拌した。その後、ジエチルエーテルを添加し、該混合物を0.5時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、かつジエチルエーテルで洗浄した。濾過ケーキを真空下で45℃にて乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.68) found: $[MH^+] = 533.2$

【0207】

B5. (4aS, 8aR)-2-{ (1-[(2R)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

1, 4-ジオキサン (10 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-3-(4-メチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート (1.47 g; 化合物 B31) の溶液に、1, 4-ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (2.32 ml, 4.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で5日間攪拌した。その後、ジエチルエーテルを添加し、該混合物を0.5時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、かつジエチルエーテルで洗浄した。濾過ケーキを真空下で45℃にて乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.68) found: $[MH^+] = 533.3$

【0208】

B6. (4aS, 8aR)-2-{ (1-[(2S)-2-アミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル)-4-(3, 4-ジメトキシ

シフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン塩酸塩

1, 4-ジオキサン (10 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2 S) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) - イル] ピペリジン-1 - イル} - 1 - オキソプロパン-2 - イル] カルバメート (1.7 g; 化合物 B 3 3) の溶液に、1, 4-ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (2.50 ml, 4.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で3日間攪拌した。その後にジエチルエーテル (200 ml) を添加し、該混合物を25分間攪拌した。この懸濁液を濾過し、かつジエチルエーテルで洗浄した。濾過ケーキを真空下で55℃にて乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{32}H_{42}N_4O_6$ (578.70) found: $[MH^+] = 579.3$

【0209】

B 7. (4 a S, 8 a R) - 2 - {(1 - [(2 R) - 2 - アミノ-3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) プロパノイル] ピペリジン-4 - イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン塩酸塩

1, 4-ジオキサン (10 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2 R) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) - イル] ピペリジン-1 - イル} - 1 - オキソプロパン-2 - イル] カルバメート (1.43 g; 化合物 B 3 2) の溶液に、1, 4-ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (3.30 ml, 4.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で2日間攪拌し、その後に80℃で3時間攪拌した。その後にジエチルエーテルを添加し、該混合物を25分間攪拌した。懸濁液を濾過し、かつジエチルエーテルで洗浄した。濾過ケーキを真空下で50℃にて乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{30}H_{36}F_2N_4O_4$ (554.63) found: $[MH^+] = 555.2$

【0210】

30

B 8. (4 a S, 8 a R) - 2 - {(1 - [(2 R) - 2 - アミノ-3 - (ビフェニル-4 - イル) プロパノイル] ピペリジン-4 - イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン

DCM (14 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2 R) - 3 - (ビフェニル-4 - イル) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) - イル] ピペリジン-1 - イル} - 1 - オキソプロパン-2 - イル] カルバメート (1.44 g; 化合物 B 2 8) 及びトリフルオロ酢酸 (14 ml) の溶液を、室温で2.5時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。その混合物をDCMで2回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{36}H_{42}N_4O_4$ (594.75) found: $[MH^+] = 595.2$

【0211】

B 9. 4 - [(2 R) - 2 - アミノ-3 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - イル] ピペリジン-1 - イル} - 3 - オキソプロピル] ベンズアミド

DCM (17 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2 R) - 3 - (4-カルバモイルフェ

50

ニル) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (1 . 7 2 g ; 化合物 B 4 6) 及びトリフルオロ酢酸 (1 7 m l) の溶液を、室温で 3 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。該混合物を D C M で 2 回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

M S : c a l c . : C₃₁H₃₉N₅O₅ (5 6 1 . 6 7) f o u n d : [M H ⁺] = 5 6 2 . 2

10

【 0 2 1 2 】

B 1 0 . (4 a S , 8 a R) - 2 - { (1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - エトキシフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

D C M (1 6 , 8 m l) 中に溶解した t - ブチル [(2 R) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (4 - エトキシフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (1 . 6 8 g ; 化合物 B 4 4) 及びトリフルオロ酢酸 (1 6 . 8 m l) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。その混合物を D C M で 2 回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

20

M S : c a l c . : C₃₂H₄₂N₄O₅ (5 6 2 . 7 0) f o u n d : [M H ⁺] = 5 6 3 . 2

【 0 2 1 3 】

B 1 1 . (4 a S , 8 a R) - 2 - { (1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - t - ブチルフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

D C M (9 . 4 m l) 中に溶解した t - ブチル [(2 R) - 3 - (4 - t - ブチルフェニル) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (9 4 5 m g ; 化合物 B 4 5) 及びトリフルオロ酢酸 (9 . 4 m l) の溶液を、室温で 3 時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。その混合物を D C M で 2 回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

30

M S : c a l c . : C₃₄H₄₆N₄O₄ (5 7 4 . 7 5) f o u n d : [M H ⁺] = 5 7 5 . 2

40

【 0 2 1 4 】

B 1 2 . 4 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - 6 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸

化合物 B 1 2 は、W O 2 0 1 1 / 0 2 3 6 9 3 に記載の方法と同じに製造することができる。

M S : c a l c . : C₁₉H₁₈F N₃O₄ (3 7 1 . 3 7) f o u n d : [M H ⁺] = 3 7 2 . 1

【 0 2 1 5 】

B 1 3 . (4 a S , 8 a R) - 2 - { (1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - メチルフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェ

50

ニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

DCM (16.3 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (1.63 mg; 化合物 B 43) 及びトリフルオロ酢酸 (16.3 ml) の溶液を、室温で2時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。その混合物をDCMで2回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.67) found: $[MH^+] = 533.2$

【0216】

B14. (4 a S, 8 a R) - 2 - { (1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

DCM (4.4 ml) 中に溶解した t - ブチル { (2 R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (438 mg; 化合物 B 42) 及びトリフルオロ酢酸 (4.4 ml) の溶液を、室温で2時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。その混合物をDCMで2回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{30}H_{36}F_2N_4O_4$ (554.63) found: $[MH^+] = 552.2$

【0217】

B15. (4 a S, 8 a R) - 2 - { (1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

30

DCM (6.4 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (643 mg; 化合物 B 49) 及びトリフルオロ酢酸 (6.4 ml) の溶液を、室温で2時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。その混合物をDCMで2回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{30}H_{37}FN_4O_4$ (536.64) found: $[MH^+] = 537.2$

【0218】

B16. (4 a S, 8 a R) - 2 - { (1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

DCM (14 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2 R) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - { 4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 -

50

オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート (1.46 g; 化合物B48) 及びトリフルオロ酢酸 (14 ml) の溶液を、室温で2時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。その混合物をDCMで2回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{30}H_{36}FN_4O_4$ (587.54) found: $[MH^+] = 587.2$

【0219】

B17. 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸

化合物B17の合成は、PCT出願2009106531に記載されている。

MS: calc.: $C_{18}H_{16}FN_3O_4$ (357.34) found: $[MH^+] = 358.0$

【0220】

B18. 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロ-5-メトキシフェニル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-カルボン酸

化合物B18の合成は、PCT出願2009106531に記載されている。

MS: calc.: $C_{18}H_{16}FN_3O_4$ (357.34) found: $[MH^+] = 358.1$

【0221】

B19. (4aS, 8aR)-2-{(1-[(2R)-2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル)}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン

標題の化合物を、例B20に記載したのと同じように、t-ブチル[(2R)-3-(3-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート (2.15 g; 化合物B37) 及びTHF (40 ml) 中に溶解した塩化水素の水溶液 (8.31 ml, 2.0 M; 2×1 ml, 10 M) を使用して製造した。

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553.1) found: $[MH^+] = 554.2$

【0222】

B20. (4aS, 8aR)-2-{(1-[(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル)}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン

THF (40 ml) 中に溶解したt-ブチル[(2R)-3-(4-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート (2.17 g; 化合物B36) の溶液に、塩化水素の水溶液 (8.31 ml, 2.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で90分間攪拌し、その後65℃で2時間攪拌し、そして再び室温で12時間攪拌した。LC-MSによる反応制御が、出発材料t-ブチル[(2R)-3-(4-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート (約30%) の存在を示してから、その反応混合物を65℃でもう9時間攪拌し、塩化水素の濃縮溶液 (2×1 ml, 10.0 M) の更なる添加及び室温で2×45分間の攪拌後に反応を完了させた。有機溶媒を減圧下で除去し、DCM (100 ml) 及び水 (50 ml) を添

10

20

30

40

50

加し、そして、その混合物を、水酸化ナトリウムの水溶液（5 M）の添加によって pH 値 14 にアルカリ化した。該混合物を、DCM（5 × 100 ml）で抽出し、有機層を合して、それを硫酸ナトリウム上で乾燥させた。真空下での全ての揮発分の蒸発後、標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553.1) found: $[MH^+] = 554.3$

【0223】

B21. (4aS, 8aR) - 2 - { (1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩

10

t - ブチル [(2S) - 1 - { 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート (1.30 g; 化合物 B63) を、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (10 ml, 4.0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。その後、該混合物を真空下で濃縮乾固することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.64) found: $[MH^+] = 520.2$

20

【0224】

B22. (4aS, 8aR) - 2 - { (1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

THF (15 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2S) - 1 - { 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート (1.53 g; 化合物 B66) の溶液に、塩化水素の水溶液 (10 ml, 2.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで 55 °C で約 7 時間攪拌し、その後、室温で 2 時間攪拌した。その後、水酸化ナトリウムの水溶液 (5 M) を、該溶液がアルカリ化する (pH 14) までゆっくりと添加した。その混合物を DCM (200 ml) で抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。全ての溶媒を減圧下で除去し、かつ残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.65) found: $[MH^+] = 520.3$

【0225】

B23. (4aS, 8aR) - 2 - { (1 - [(2R) - 2 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩

40

THF (15 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2R) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 - { 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (1.21 g; 化合物 B38) の溶液に、塩化水素の水溶液 (4.63 ml, 2.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で 90 分間攪拌し、その後、50 ~ 60 °C で 3 日間攪拌した。その後、該混合物を真空下で濃縮乾固し、かつ同時蒸発させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553.1) found: $[MH^+] = 554.2$

50

【0226】

B24. (4a S, 8a R) - 2 - { (1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

DCM (13.6 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2 R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン - 2 - イル] カルバメート (1.36 g; 化合物 B41) 及びトリフルオロ酢酸 (13.6 ml) の溶液を、室温で2時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。該混合物をDCMで2回抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{31}H_{37}F_3N_4O_4$ (586.64) found: $[MH^+] = 587.2$

【0227】

B25. (4a S, 8a R) - 2 - { (1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

20

1, 4 - ジオキサン (10 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2 R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (1.34 g; 化合物 B35) の溶液に、1, 4 - ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (3.10 ml, 4.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。1, 4 - ジオキサン中に溶解した塩化水素の付加的な溶液 (1.0 ml, 4.0 M) を添加し、該反応混合物を、反応を完了させるために室温で12時間攪拌した。その後ジエチルエーテル (90 ml) を添加し、該混合物を10分間攪拌した。懸濁液を濾過し、かつジエチルエーテルで洗浄した。濾過ケーキを真空下で50℃にて2時間乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_5$ (548.67) found: $[MH^+] = 549.2$

【0228】

B26. (4a S, 8a R) - 2 - { (1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

1, 4 - ジオキサン (30 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2 R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (4.31 g; 化合物 B34) の溶液に、1, 4 - ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (10.2 ml, 4.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で2日間攪拌した。その後ジエチルエーテル (250 ml) を添加し、該混合物を0.5時間攪拌した。懸濁液を濾過し、かつジエチルエーテルで洗浄した。濾過ケーキを真空下で4時間乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{30}H_{37}FN_4O_4$ (536.64) found: $[MH^+] = 537.2$

50

【0229】

B27. t-ブチル [(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-イル]カルバメート

DCM (20 ml) 中の (4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (653 mg; 化合物 B76)、(2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸 (325 mg) 及び HBTU (667 mg) の懸濁液に、DIPEA (1.1 ml) を添加し、その反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。その後、該混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) で抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン/EtOAc、30/70~0/100 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{30}H_{44}N_4O_6$ (556.71) found: $[MH^+] = 557.1$

【0230】

B28. t-ブチル [(2R)-3-(ビフェニル-4-イル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (30 ml) 中の (2R)-3-(ビフェニル-4-イル)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 (113 mg) 及び DIPEA (1.92 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.2 g; 化合物 B76) 及び COMU (1.38 g) を添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤：トルエン/EtOAc、9/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{41}H_{50}N_4O_6$ (694.86) found: $[MH^+] = 695.0$

【0231】

B29. t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (10 ml) 中の (4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (326 mg; 化合物 B76)、N-(t-ブトキシカルボニル)-D-アラニン (151 mg) 及び COMU (377 mg) の懸濁液に、DIPEA (0.56 ml) を添加し、その反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。その後、該混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) で抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤：EtOAc] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542.68) found: $[MH^+] = 543.1$

【0232】

B30. t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(3-メチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (30 ml) 中のN-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-D-フェニルアラニン (994 mg) 及びDIPEA (2.30 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.45 g; 化合物B76) 及びCOMU (1.68 g) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。付加的なCOMU (360 mg) を添加し、該反応混合物を、反応を完了させるために12時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤：トルエン/EtOAc、9/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) found: $[MH^+] = 633.1$; $[MH^+ - Boc] = 533.3$

【0233】

B31. t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-メチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

20

DCM (30 ml) 中のN-(t-ブトキシカルボニル)-4-メチル-D-フェニルアラニン (960 mg) 及びDIPEA (2.25 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.40 g; 化合物B76) 及びCOMU (1.62 g) を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤：トルエン/EtOAc、9/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) found: $[MH^+] = 633.1$

【0234】

B32. t-ブチル [(2R)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

40

DCM (30 ml) 中のN-(t-ブトキシカルボニル)-3, 4-ジフルオロ-D-フェニルアラニン (994 mg) 及びDIPEA (2.16 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.35 g; 化合物B76) 及びCOMU (1.55 g) を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤：トルエン/EtOAc、9/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

50

MS: calc.: $C_{35}H_{44}N_4O_6$ (654.74) found: $[MH^+] = 655.0$; $[MNa^+] = 677.1$; $[MH^+ - Boc] = 555.2$

【0235】

B33. t-ブチル [(2S)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (23 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-3-メトキシ-O-メチル-L-チロシン (960 mg) 及び DIPEA (1.93 ml) の混合物に、(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.20 g; 化合物 B76) 及び COMU (1.39 g) を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: トルエン/EtOAc、8/2 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{37}H_{50}N_4O_6$ (678.81) found: $[MH^+] = 679.0$

【0236】

20

B34. t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (90 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-D-フェニルアラニン (3.0 g) 及び DIPEA (6.93 ml) の混合物に、(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (4.32 g; 化合物 B76) 及び COMU (4.99 g) を添加し、その反応混合物を室温で5時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [1) シリカゲル、溶出剤: 石油エーテル/EtOAc/MeOH、60/37/3 (v/v/v); 2) シリカゲル、溶出剤: トルエン/EtOAc、8/2 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{35}H_{45}FN_4O_6$ (636.75) found: $[MH^+] = 637.0$; $[MNa^+] = 659.2$; $[MH^+ - Boc] = 537.2$

【0237】

B35. t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

40

DCM (30 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-O-メチル-D-チロシン (990 mg) 及び DIPEA (2.20 ml) の混合物に、(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.37 g; 化合物 B76) 及び COMU (1.58 g) を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: トルエン/Et

50

OAc、8/2 (v/v)] によって精製した。単離された生成物をアセトン中に溶解し、チャコール処理し、セライトプラグに通して濾過し、かつアセトンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_7$ (648.79) found: $[MH^+] = 649.0$; $[MH^+ - Boc] = 549.3$

【0238】

B36. t-ブチル [(2R)-3-(4-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (25 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-4-クロロ-D-フェニルアラニン (1.0 g) 及び DIPEA (2.27 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.36 g; 化合物 B76) 及び COMU (1.59 g) を添加し、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を添加し、該混合物を DCM (60 ml) で抽出した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ有機溶媒を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: シクロヘキサン/EtOAc、1/0~0/1~EtOAc/MeOH、9/1 (v/v)] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653.21) found: $[MH^+] = 654.0$; $[MNa^+] = 676.1$; $[MH^+ - Boc] = 553.2$

【0239】

B37. t-ブチル [(2R)-3-(3-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (25 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-4-クロロ-D-フェニルアラニン (1.0 g) 及び DIPEA (2.27 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.36 g; 化合物 B76) 及び COMU (1.59 g) を添加し、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を添加し、該混合物を DCM (60 ml) で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ有機溶媒を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: シクロヘキサン/EtOAc、1/0~0/1~EtOAc/MeOH、9/1 (v/v)] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653.21) found: $[MH^+] = 654.0$; $[MNa^+] = 676.2$; $[MH^+ - Boc] = 554.2$

【0240】

B38. t-ブチル [(2R)-3-(2-クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (25 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-2-クロロ-D-フェニルアラニン (567 mg) 及び DIPEA (1.23 ml) の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (734 mg; 化合物 B76) 及び HBTU (820 mg) を添加し、その反応混合物を室温で0.5時間

撈拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）を添加し、該混合物をDCM（30 ml + 10 ml）で抽出した。合した有機層を、相分離器を使用して分離した。有機溶媒を減圧下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出剤：シクロヘキサン／EtOAc、100／0～0／100～EtOAc／MeOH、93／7（v／v）〕によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{35}H_{45}C\text{1}N_4O_6$ (653.21) found: $[MH^+] = 654.1$; $[MNa^+] = 676.2$; $[MH^+ - Boc] = 554.3$

【0241】

B39. t-ブチル〔(2R, 3R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル} - 1-フェニルブタン-2-イル] カルバメート

DCM（30 ml）中の(βR) - N - (t-ブトキシカルボニル) - β-メチル-D-フェニルアラニン（1.0 g）及びDIPEA（2.34 ml）の混合物に、(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩（1.46 g；化合物B76）及びCOMU（1.68 mg）を添加し、その反応混合物を室温で2時間撈拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：トルエン／EtOAc、9／1（v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{36}H_{48}C\text{1}N_4O_6$ (632.79) found: $[MH^+] = 633.0$; $[MNa^+] = 655.2$; $[MH^+ - Boc] = 533.2$

【0242】

B40. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2R, 3R) - 2-アミノ-3-フェニルブタノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン

DCM（17 ml）中のt-ブチル〔(2R, 3R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル] カルバメート（1.80 g；化合物B39）及びトリフルオロ酢酸（17 ml）の溶液を室温で1時間撈拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。該混合物をDCM（2×）で抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.67) found: $[MH^+] = 533.2$

【0243】

B41. t-ブチル{(2R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-2-イル}] カルバメート

DCM（30 ml）中のN - (t-ブトキシカルボニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - D-フェニルアラニン（1.0 g）及びDIPEA（1.96 ml）の混合物に、(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩（1.22 g；化合物B76）及びCOMU（1.41 mg）を添加し、その反応混合物を室温で3時間撈拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物

をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：石油エーテル/EtOAc、55/45～1/1 (v/v)〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{36}H_{45}N_4O_6$ (686.76) found: $[MH^+] = 687.0$; $[MNa^+] = 709.2$; $[MH^+ - Boc] = 587.2$

【0244】

B42. t-ブチル [(2R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

10

DCM (15 ml) 中のN-(t-ブトキシカルボニル)-3,5-ジフルオロ-D-フェニルアラニン (500 mg) 及びDIPEA (1.08 ml) の混合物に、(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (677 mg; 化合物B76) 及びCOMU (782 mg) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：トルエン/EtOAc、9/1 (v/v)〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{35}H_{44}F_2N_4O_6$ (654.74) found: $[MH^+] = 655.0$; $[MNa^+] = 677.1$; $[MH^+ - Boc] = 552.2$

【0245】

B43. t-ブチル [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(3-メチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (30 ml) 中のN-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-フェニルアラニン (990 mg) 及びDIPEA (2.32 ml) の混合物に、(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.45 g; 化合物B76) 及びCOMU (1.67 g) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：トルエン/EtOAc、9/1 (v/v)〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{36}H_{48}F_2N_4O_6$ (632.79) found: $[MH^+] = 633.0$

40

【0246】

B44. t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-エトキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (30 ml) 中のN-(t-ブトキシカルボニル)-O-エチル-D-チロシン (1.03 g) 及びDIPEA (2.18 ml) の混合物に、(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.36 g; 化合物B76) 及びCOMU (1.57 g) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。そ

50

の後に、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：トルエン／EtOAc、9／1（v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{37}H_{50}F_2N_4O_7$ (662.82) found: $[MH^+] = 663.0$

【0247】

B45. t-ブチル〔(2R)-3-(4-t-ブチルフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル〕カルバメート

10

DCM(30ml)中のN-(t-ブトキシカルボニル)-4-t-ブチル-D-フェニルアラニンジクロヘキシルアンモニウム塩(980mg)及びDIPEA(1.28ml)の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(795mg; 化合物B76)及びCOMU(918mg)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後に、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：トルエン／EtOAc、9／1（v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{39}H_{54}N_4O_6$ (674.87) found: $[MH^+] = 675.1$

【0248】

B46. t-ブチル〔(2R)-3-(4-カルバモイルフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル〕カルバメート

DCM(30ml)中のN-(t-ブトキシカルボニル)-4-カルバモイル-D-フェニルアラニン(1.02g)及びDIPEA(2.17ml)の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(1.35g; 化合物B76)及びCOMU(1.55g)を添加し、その反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。その後に、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出剤：EtOAc／MeOH、98／2（v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{36}H_{47}N_5O_7$ (661.79) found: $[MH^+] = 662.0$

40

【0249】

B47. t-ブチル〔(2R)-3-(4-シアノフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル〕カルバメート

DCM(30ml)中のN-(t-ブトキシカルボニル)-4-シアノ-D-フェニルアラニン(1.0g)及びDIPEA(2.25ml)の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(1.40g; 化合物B76)及びCOMU(1.62g)を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌し

50

た。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCM (2×) で2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤：トルエン/EtOAc、85/15 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{36}H_{45}N_5O_6$ (643.77) found: $[MH^+] = 644.0$; $[MNa^+] = 666.1$; $[MH^+ - Boc] = 544.2$

【0250】

B48. t-ブチル [(2R)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (30 ml) 中のN-(t-ブトキシカルボニル)-2,4-ジクロロ-D-フェニルアラニン (1.0 g) 及びDIPEA (1.96 ml) の混合物に、(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.22 g; 化合物B76) 及びCOMU (1.41 g) を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤：石油エーテル/EtOAc、1/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{35}H_{44}Cl_2N_4O_6$ (687.65) found: $[MH^+] = 688.0$

【0251】

B49. t-ブチル [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (30 ml) 中のN-(t-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-L-フェニルアラニン (500 mg) 及びDIPEA (1.15 ml) の混合物に、(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (720 mg; 化合物B76) 及びCOMU (830 mg) を添加し、その反応混合物を室温で4時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤：石油エーテル/EtOAc、1/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{35}H_{45}FN_4O_6$ (636.75) found: $[MH^+] = 637.0$; $[MNa^+] = 659.1$; $[MH^+ - Boc] = 537.2$

【0252】

B50. t-ブチル [(2R,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-ヒドロキシー-1-オキソブタン-2-イル]カルバメート

DCM (80 ml) 中の(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-オン塩酸塩 (6.12 g; 化合物B76)、N-(t-ブトキシカルボニル)-D-トレオニン (3.29 g) 及びHBTU (8.55 g) の懸濁液に、DIPE

A (10.5 ml) を添加し、その反応混合物を室温で45分間攪拌した。その後、炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml) で抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{30}H_{44}N_4O_7$ (572.71) found: $[MH^+] = 573.1$

【0253】

B51. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノブタノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩

10

t - ブチル [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバメート (650 mg; 化合物 B27) を、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (6 ml、4.0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で約45分間攪拌した。その後全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{25}H_{36}N_4O$ (456.59) found: $[MH^+] = 457.2$

【0254】

20

B52. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2R) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

1, 4 - ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (106.6 ml、4.0 M) を、t - ブチル [(2R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] カルバメート (17.59 g; 化合物 B60) に添加し、その混合物を室温で90分間攪拌した。DCM (150 ml) を添加し、懸濁液を濾過し、かつ残留物をDCM (100 ml) で洗浄した。この固体を水 (100 ml) 及びDCM (250 ml) で処理し、攪拌混合物を、水酸化ナトリウムの水溶液 (6 M) の添加によってpH 11~13に調節した。有機相を分離し、そして水相をDCM (3×100 ml) で抽出した。有機相を合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/シクロヘキサン/MeOH、70/30/0~100/0/0 (v/v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518.65) found: $[MH^+] = 519.2$

【0255】

B53. {4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - イル} (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン

40

DCM (30 ml) 中の4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 (2.12 g; 化合物 B71) 及びCDI (2.43 g) の混合物を、還流下で1.5時間攪拌した。懸濁液を濾過し、かつ濾過ケーキをDCM (3×5 ml) で洗浄した。この固体を真空下で60℃にて乾燥させることで標題の化合物を得た。

MS: calc.: $C_{21}H_{17}N_5O_4$ (403.39) found: $[MH^+] = 403.9$

【0256】

50

B 5 4. (4 a S, 8 a R) - 2 - { 1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

1, 4 - ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (1 0 6 . 6 m l , 4 . 0 M) を、
 t - ブチル [(2 R) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (2 . 0 g ; 化合物 B 5 6) に添加し、その混合物を室温で 9 0 分間攪拌した。全ての揮発分を真空下で除去し、かつ残留物を D C M (3 ×) と一緒に同時蒸発させることで標題の化合物を固体として得た。

10

M S : c a l c . : C₃₀H₃₈N₄O₅ (5 3 4 . 6 5) f o u n d : [M H ⁺] = 5 3 5 . 2

【 0 2 5 7 】

B 5 5. (4 a S, 8 a R) - 2 - { 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

T H F (4 0 m l) 中に溶解した t - ブチル [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (2 . 8 4 g ; 化合物 B 8 4) の溶液に、塩化水素の水溶液 (1 1 . 1 9 m l , 2 M) を添加し、その混合物を 6 5 ° C で 7 . 5 時間攪拌した。その後水 (5 0 m l) 及び水酸化ナトリウムの水溶液 (5 M) を、該溶液がアルカリ化する (p H 1 4) までゆっくりと添加した。該混合物を D C M (3 × 1 5 0 m l) で抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。全ての溶媒を減圧下で除去し、かつ残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

20

M S : c a l c . : C₃₀H₃₈N₄O₅ (5 3 4 . 6 5) f o u n d : [M H ⁺] = 5 3 5 . 2

【 0 2 5 8 】

30

B 5 6. t - ブチル [(2 R) - 1 - { (4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート

D C M (2 5 m l) 中の (4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩 (2 . 0 4 g ; 化合物 B 7 6) 、 N - (t - ブトキシカルボニル) - D - チロシン (1 . 4 1 g) 及び C O M U (2 . 5 7 g) の懸濁液に、D I P E A (3 . 4 m l) を添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後、D C M (7 0 m l) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 5 m l) を添加し、相分離器を使用して該混合物を濾過した。有機相を減圧下で濃縮し、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント : シクロヘキサン / E t O A c / M e O H , 1 / 0 / 0 ~ 0 / 1 / 0 ~ 0 / 9 / 1 (v / v / v)] によって 2 回精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

M S : c a l c . : C₃₅H₄₆N₄O₇ (6 3 4 . 7 6) f o u n d : [M H ⁺] = 6 3 5 . 1 ; [M H ⁺ - B o c] = 5 1 9 . 3 ; [M N a ⁺] = 5 3 5 . 2

【 0 2 5 9 】

B 5 7. t - ブチル [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン -

50

2-イル] カルバメート

DCM (15 ml) 中の (4a S, 8a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩 (612 mg; 化合物 B 76)、N - (t-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニン (398 mg) 及び HBTU (626 mg) の懸濁液に、DIPEA (1.1 ml) を添加し、その混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) で抽出し、有機層を分離し、かつ硫酸ナトリウム上で乾燥させた。該有機層を減圧下で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: EtOAc] によって 2 回精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618.78) found: $[MH^+] = 619.1$; $[MH^+ - Boc] = 519.3$; $[MNa^+] = 641.2$

【0260】

B58. (4a S, 8a R) - 2 - {1 - [(2 S) - 2-アミノ-3-フェニルプロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩

t-ブチル [(2 S) - 1 - {4 - [(4a S, 8a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] カルバメート (700 mg; 化合物 B 57) に、1, 4-ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (5.0 ml, 4.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。全ての揮発分を真空下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518.66) found: $[MH^+] = 519.2$

【0261】

B59. (4a S, 8a R) - 2 - {1 - [(2 R) - 2-アミノ-3-フェニルプロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩

1, 4-ジオキサン (10 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2 R) - 1 - {4 - [(4a S, 8a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] カルバメート (5.12 mg; 化合物 B 60) の溶液に、1, 4-ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液 (10.35 ml, 4.0 M) を添加し、その反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。ジクロロメタン (40 ml) を添加し、その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。全ての揮発分を蒸発させ、結果生じる残留物を DCM (3 × 30 ml) と一緒に同時蒸発させた。該残留物を真空中で室温にて 90 分間乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518.65) found: $[MH^+] = 519.29$

【0262】

40

B60. t-ブチル [(2 R) - 1 - {(4a S, 8a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) - イル] ピペリジン-1-イル} 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] カルバメート

DCM (100 ml) 中の (4a S, 8a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) - オン塩酸塩 (4.08 mg; 化合物 B 76)、N - (t-ブトキシカルボニル) - D-フェニルアラニン (2.65 g) 及び COMU (4.71 g) の懸濁液に、DIPEA (6.8 ml) を添加し、その混合物を室温で 75 分間攪拌した。付加的な DCM (50 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を添加し、該混合物

50

を、相分離器を使用して濾過した。有機層を減圧下で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔1) アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン／EtOAc、1／0～1／1～1／4 (v／v)；2) シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン／EtOAc、1／0～1／1～1／3 (v／v)〕によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618.77) found: $[MH^+] = 619.1$; $[MH^+ - Boc] = 519.3$; $[MNa^+] = 641.3$

【0263】

B61. t-ブチル{(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-イル}カルバメート

10

DCM(15ml)中の(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(612mg; 化合物B76)、N-(t-ブトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)-D-フェニルアラニン(733mg)及びCOMU(1.04g)の懸濁液に、DIPEA(1.53ml)を添加し、その混合物を室温で45分間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で抽出し、有機層を分離し、かつ硫酸マグネシウム上で乾燥させた。該有機層を減圧下で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc／MeOH、100／0～97／3 (v／v)〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{36}H_{45}F_3N_4O_6$ (686.76) found: $[MH^+] = 687.1$

【0264】

B62. (4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

t-ブチル[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]カルバメート(350mg; 化合物B29)を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液(5.0ml, 4.0M)中に溶解し、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442.56) found: $[MH^+] = 443.2$

【0265】

B63. t-ブチル[(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-イル]カルバメート

40

DCM(15ml)中の(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(1.02g; 化合物B76)、N-(t-ブトキシカルボニル)-3-ピリジン-2-イル-L-アラニン(666mg)及びHBTU(1.04g)の懸濁液に、DIPEA(1.7ml)を添加し、その混合物を室温で1.5時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で抽出し、有機層を分離し、かつ硫酸マグネシウム上で乾燥させた。該有機層を減圧下で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc／MeOH、95／5～90／10 (v／v)〕によって精製することで標題の化合

50

物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.75) found: $[MH^+] = 620.2$

【0266】

B64. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩
 t - ブチル [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) プロ
 パン - 2 - イル] カルバメート (1.06 mg; 化合物 B65) を、1, 4 - ジオキサン (6 ml, 4.0 M) 中の塩化水素の溶液中に溶解し、その反応混合物を室温で約 2 時間
 攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で蒸発させることで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.65) found: $[MH^+] = 520.1$

【0267】

B65. t - ブチル [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 4 -
 イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート

20

DCM (15 ml) 中の (4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (612 g; 化合物 B76)、N - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - L - アラニン (400 mg) 及び HBTU (626 mg) の懸濁液に、DIPEA (1.0 ml) を添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) で抽出し、相分離器を使用して有機層を分離した。該有機層を減圧下で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、95/5 ~ 90/10 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.77) found: $[MH^+] = 620.2$

【0268】

B66. t - ブチル [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 -
 イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート

DCM (25 ml) 中の (4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (1.53 g; 化合物 B76)、N - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - L - アラニン (1.0 g) 及び HBTU (1.57 g) の懸濁液に、DIPEA (1.94 ml) を添加し、その混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) で抽出し、相分離器を使用して有機層を分離した。該有機層を減圧下で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/シクロヘキサン、0/100 ~ 100/10 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.77) found: $[MH^+] = 620.2$

【0269】

50

B 6 7. (4 a R, 8 a S) - 2 - { 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

1 , 4 - ジオキサン (3 0 m l) 中に溶解した t - ブチル [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a R, 8 a S) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] カルバメート (1 . 1 9 m g ; 化合物 B 6 9) を、1 , 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (4 . 8 1 m l 、 4 . 0 M) に添加し、その反応混合物を室温で 1 2 時間、次いで 6 5 ° C で 8 時間攪拌し、その後に再び室温で 1 2 時間攪拌した。1 , 4 - ジオキサン中に溶解した塩化水素の付加的な溶液 (1 . 6 m l 、 4 . 0 M) を添加し、該混合物を、反応を完了させるために 6 5 ° C で 4 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、かつ濾過ケーキをジオキサンで洗浄した。この固体を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

10

MS : c a l c . : C₃₀H₃₈N₄O₄ (5 1 8 . 6 5) f o u n d : [M H ⁺] = 5 1 9 . 2

【 0 2 7 0 】

B 6 8. t - ブチル [(2 R) - 1 - { 4 - [(4 a R, 8 a S) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] カルバメート

20

DCM (2 0 m l) 中の (4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩 (7 9 1 g ; 化合物 B 7 6) 、 N - (t - ブトキシカルボニル) - D - フェニルアラニン (5 1 5 m g) 及び COMU (8 7 4 m g) の懸濁液に、D I P E A (0 . 8 3 m l) を添加し、その混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。その後に、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 m l) で処理し、かつ DCM (1 0 m l) で抽出した。有機層を、相分離器を使用して分離し、減圧下で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント : E t O A c / シクロヘキサン / M e O H 、 0 / 1 0 0 / 0 ~ 1 0 0 / 0 / 0 ~ 9 5 / 0 / 5 (v / v / v)] によって精製した。アセトニトリル / 水 (2 0 m l 、 3 / 1 (v / v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

30

MS : c a l c . : C₃₄H₄₅N₅O₆ (6 1 9 . 7 7) f o u n d : [M H ⁺] = 6 2 0 . 2

【 0 2 7 1 】

B 6 9. t - ブチル [(2 S) - 1 - { 4 - [(4 a R, 8 a S) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] カルバメート

DCM (2 0 m l) 中の (4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩 (8 1 6 g ; 化合物 B 7 6) 、 N - (t - ブトキシカルボニル) - L - フェニルアラニン (5 3 1 m g) 及び COMU (9 0 0 m g) の懸濁液に、D I P E A (0 . 8 5 m l) を添加し、その混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。その後に、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 m l) で処理し、かつ DCM (1 0 m l) で抽出した。有機層を、相分離器を使用して分離し、減圧下で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント : E t O A c / M e O H 、 1 0 0 / 0 ~ 9 5 / 0 / 5 (v / v)] によって精製した。アセトニトリル / 水 (2 0 m l 、 3 / 1 (v / v)) からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

40

MS : c a l c . : C₃₅H₄₆N₄O₆ (6 1 8 . 7 8) f o u n d : [M H ⁺] = 6 1

50

9. 0

【0272】

B70. (4aR, 8aS) - 2 - {1 - [(2R) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

1, 4 - ジオキサン (30 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2R) - 1 - {4 - [(4aR, 8aS) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] カルバメート (745 mg; 化合物 B68) を、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (3.0 ml、4.0 M) に添加し、その反応混合物を室温で 48 時間、次いで 65℃で 8 時間攪拌し、その後再び室温で 12 時間攪拌した。1, 4 - ジオキサン中に溶解した塩化水素の付加的な溶液 (3.0 ml、4.0 M) を添加し、該反応混合物を 65℃で 4 時間攪拌した。全ての揮発分を真空下で除去し、かつ残留物を DCM 及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (30 ml) で処理した。有機層を分離し、かつ溶媒を真空下で除去した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0 ~ 97.5/2.5 ~ 95/5 (v/v)] によって精製することで、出発材料と一緒に標題の化合物を固体として得た (LC-MS 制御により、約 77% の標題の化合物及び約 20% の出発材料が判明した)。該化合物を、更なる精製を行わずに、次の反応ステップのために使用した。

10

20

【0273】

B71. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 5H - ピロロ [3.2-d] ピリミジン - 7 - カルボン酸

化合物 B71 の合成は、PCT 出願 2009106531 に記載されている。

MS: calc.: $C_{18}H_{15}N_3O_5$ (353.33) found: $[MH^+] = 354.0$

【0274】

B72. 4 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル] - 6 - メチル - 5H - ピロロ [3.2-d] ピリミジン - 7 - カルボン酸

化合物 B72 は、WO2011/023693 に記載の方法と同じに製造することができる。

30

MS: calc.: $C_{19}H_{17}N_3O_5$ (367.36) found: $[MH^+] = 368.1$

【0275】

B73. (4aS, 7aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2, 4a, 5, 6, 7, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 1 - H - シクロペンタ [d] ピリダジン - 1 - オン

化合物 B73 は、WO2005075457 に記載の方法と同じに製造することができる。

MS: calc.: $C_{20}H_{27}N_3O_3$ (357.45) found: $[MH^+] = 358.2$

40

鏡像体過剰率: > 97% e. e.

【0276】

B74. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

t - ブチル [(2S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (2.3 g; 化合物 B75) を、1, 4 - ジオキサン中の

50

塩化水素の溶液（15 ml、4.0 M）中で溶解し、その反応混合物を室温で30分間及び50℃で30分間攪拌した。その後に、該混合物をDCM（50 ml）及び塩化水素の水溶液（25 ml、2 M）で抽出した。水相を分離し、アルカリ化し、かつDCMで抽出した。有機相を合し、溶媒を真空下で除去し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出剤：シクロヘキサン／EtOAc／MeOH、100／0～0／92／8（v／v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{30}H_{37}C\bar{1}N_4O_4$ (553.09) found: $[MH^+] = 553.2$

【0277】

B75. t-ブチル〔(2S)-3-(クロロフェニル)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM（35 ml）中のN-(t-ブトキシカルボニル)-2-クロロ-L-フェニルアラニン（1.13 g）及びDIPEA（1.94 g）の混合物に、(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩（1.53 g；化合物B76）及びHBTU（2.84 g）を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出剤：シクロヘキサン／EtOAc／MeOH、1／0／0～0／1／0～0／9／1（v／v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{35}H_{45}C\bar{1}N_4O_6$ (653.22) found: $[MH^+] = 653.0$; $[MH^+ - Boc] = 553.2$; $[MNa^+] = 675.2$

【0278】

B76. (4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

化合物B76の合成は、PCT出願2005075457に記載されている。

MS: calc.: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371.48) found: $[MH^+] = 372.3$

鏡像体過剰率: >97% e. e.

【0279】

B77. (4aR, 8aS)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

化合物B77は、WO2005075457に記載の方法と同じに製造することができる。

MS: calc.: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371.48) found: $[MH^+] = 372.3$

鏡像体過剰率: >98% e. e.

【0280】

B78. (4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オントリフルオロ酢酸塩

DCM（25 ml）中に溶解したt-ブチル〔(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シーオキソプロパン-2-イル] カルバメート (3.91 g; 化合物 B79) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (7.8 ml) を 0℃ で添加した。その反応混合物を 0℃ で 10 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。その後、全ての揮発分を除去することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_5$ (458.56) found: $[MH^+] = 459.2$

【0281】

B79. t-ブチル [(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート

DCM (200 ml) 中の (4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (8.16 g; 化合物 B76)、N-(t-ブトキシカルボニル)-L-セリン (4.1 g) 及び HBTU (8.34 g) の懸濁液に、DIPEA (14 ml) を添加し、その混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で処理し、有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、かつ結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、95/5 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_7$ (558.68) found: $[MH^+] = 559.1$

【0282】

B80. (4aS, 8aR)-2-[1-(アミノアセチル) ピペリジン-4-イル]-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

t-ブチル (2-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル) カルバメート (4.0 g; 化合物 B81) を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (45 ml, 4.0 M) 中に 0℃ で溶解し、その反応混合物を 0℃ で約 2 時間攪拌し、その後、室温で 1.5 時間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{23}H_{32}ClN_4O_4$ (428.54) found: $[MH^+] = 429.3$

【0283】

B81. t-ブチル (2-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル) カルバメート

DCM (80 ml) 中の (4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (6.12 g; 化合物 B76)、N-(t-ブトキシカルボニル) グリシン (2.63 g) 及び HBTU (8.55 g) の懸濁液に、DIPEA (10.5 ml) を添加し、その混合物を室温で 45 分間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml) で処理し、有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、かつ結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{28}H_{40}N_4O_6$ (528.65) found: $[MH^+] = 529.0$

【0284】

10

20

30

40

50

B 8 2. (4 a S, 8 a R) - 2 - {1 - [(2 S) - 2 - アミノプロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

THF (50 ml) 中の t - ブチル [(2 S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (5.82 g; 化合物 B 8 3) に、塩化水素の水溶液 (80.5 ml, 2 M) を添加し、その混合物を 50 °C で 1 時間及び室温で 12 時間攪拌した。その後、水酸化ナトリウムの水溶液 (10 M) を、該溶液がアルカリ化する (pH 14) までゆっくりと添加した。該混合物を DCM (3 × 300 ml) で抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。全ての溶媒を減圧下で除去し、かつ残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442.56) found: $[MH^+] = 443.2$

【0285】

B 8 3. t - ブチル [(2 S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート

DCM (40 ml) 中の (4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩 (5.0 g; 化合物 B 7 6)、N - (t - ブトキシカルボニル) - L - アラニン (2.44 g) 及び HBTU (5.35 g) 及び DIPEA (10.5 ml) の懸濁液を、室温で 45 分間攪拌した。その後、該混合物を DCM (25 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) で処理し、相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、第一の運転における溶出グラジエント: シクロヘキサン / EtOAc、1 / 0 ~ 0 / 1 (v / v)、第二の運転における溶出グラジエント: シクロヘキサン / EtOAc、1 / 0 ~ 7 / 3 (v / v)] によって 2 回精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542.68) found: $[MH^+] = 543.0$

【0286】

B 8 4. t - ブチル [(2 S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート

DCM (25 ml) 中の (4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩 (2.04 g; 化合物 B 7 6)、N - (t - ブトキシカルボニル) - L - チロシン (1.41 g) 及び COMU (2.57 g) の懸濁液に、DIPEA (3.4 ml) を添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後、DCM (70 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 ml) を添加し、該混合物を、相分離器を使用して濾過した。有機層を減圧下で濃縮し、かつ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン / EtOAc / MeOH、1 / 0 / 0 ~ 0 / 1 / 0 ~ 0 / 9 / 1 (v / v / v)] によって 2 回精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_7$ (634.76) found: $[MH^+] = 635.1$; $[MNa^+] = 535.2$

【0287】

B 8 5. (4 a S, 8 a R) - 2 - { 1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 4 - フェニルブ
タノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a , 5 ,
6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩

t - ブチル [(2 R) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシ
フェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 4 - フェニルブタン - 2 - イル]
カルバメート (2 . 6 g ; 化合物 B 8 6) を、1 , 4 - ジオキサン (1 5 m l) 中に溶解
し、1 , 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (5 . 8 m l 、 4 . 0 M) を室温で溶解し、
かつ、その反応混合物を 1 8 時間攪拌した。その後にジエチルエーテル (1 2 0 m l) を
添加し、反応懸濁液を濾過し、かつジエチルエーテルで洗浄した。固体を真空下で 5 0 °C
にて 2 時間乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS : c a l c . : C₃₁H₄₀N₄O₄ (5 3 2 . 6 7) f o u n d : [M H ⁺] = 5 3
3 . 3

【 0 2 8 8 】

B 8 6. t - ブチル [(2 R) - 1 - { 4 - [(4 a S , 8 a R) - 4 - (3 , 4 -
ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラ
ジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - 4 - フェニルブタン -
2 - イル] カルバメート

D C M (3 0 m l) 中の (2 R) - 2 - [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 -
フェニルブタン酸 (1 . 1 g) 及び D I P E A (2 . 6 m l) の混合物に、(4 a S , 8
a R) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 a ,
5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩 (1 . 6 1 g
; 化合物 B 7 6) 及び C O M U (1 . 8 6 g) を添加し、その混合物を室温で 3 時間攪拌
した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を D C M で 2 回抽出
した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果
生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤 : 石
油エーテル / E t O A c / M e O H 、 6 0 / 3 7 / 3 (v / v / v)] によって精製する
ことで標題の化合物を固体として得た。

MS : c a l c . : C₃₆H₄₈N₄O₆ (6 3 2 . 7 9) f o u n d : [M H ⁺] = 6 3
3 . 1

【 0 2 8 9 】

B 8 7. 2 - { 1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノイル] ピペリジ
ン - 4 - イル } - 6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジ
ヒドロキシピリダジン - 3 (2 H) - オン

D C M (3 6 m l) 中の t - ブチル [(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (3 , 4 - ジメトキシ
フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピリダジン - 1 - 4 (H) - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - オキソ - フェニルプロパン - 2 - イル] カル
バメート (3 . 6 g ; 化合物 B 8 8) 及びトリフルオロ酢酸 (3 . 6 m l) の溶液を室温
で 4 8 時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化す
るまでゆっくりと添加した。該混合物を D C M で 2 回抽出し、合した有機層を硫酸マグネ
シウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させる
ことで標題の化合物を固体として得た。

MS : c a l c . : C₂₈H₃₆N₄O₄ (4 9 2 . 6 1) f o u n d : [M H ⁺] = 4 9
3 . 2 ; [M H ⁺ - B o c] = 5 9 3 . 0

【 0 2 9 0 】

B 8 8. t - ブチル [(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル)
- 5 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピリダジン - 1 (4 H) - イル } -
1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] カルバメート

D C M (7 5 m l) 中の N - (t - ブトキシカルボニル) - D - フェニルアラニン (2
. 0 3 g) 及び D I P E A (5 . 0 m l) の混合物に、6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニ

10

20

30

40

50

ル) - 4, 4-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(2.64g; 化合物B89)及びCOMU(3.6g)を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで2回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、溶出剤: トルエン/EtOAc、85/15(v/v)]によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{33}H_{44}N_4O_6$ (592.72) found: $[MH^+] = 593.0$

【0291】

B89. 6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン

化合物B89の合成は、PCT出願2005075457に記載されている。

MS: calc.: $C_{19}H_{27}FN_3O_3$ (345.44) found: $[MH^+] = 346.2$

【0292】

B90. (4aS, 7aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-4-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-オン塩酸塩

t-ブチル[(2R)-1-{4-[(4aS, 7aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-1, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[d]ピリダジン-2-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]カルバメート(267mg; 化合物B91)を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液(2.5ml、4.0M)中に溶解し、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。全ての揮発分を真空下で除去し、かつ残留物をDCMと一緒に同時蒸発させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{36}N_4O_4$ (504.62) found: $[MH^+] = 505.1$

【0293】

B91. t-ブチル[(2R)-1-{4-[(4aS, 7aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-1, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[d]ピリダジン-2-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]カルバメート

DCM(5ml)中のN-(t-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニン(292mg)、(4aS, 7aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-2, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-オン(358mg; 化合物B73)及びDIPEA(0.43ml)の混合物に、DCM(1ml)中に溶解した $T_3P^{(R)}$ の溶液(1.27g、DCM中に溶解した50%溶液)をゆっくりと添加した。その反応混合物を、封管内で40℃にて1時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を添加し、その混合物をDCM(9ml)で抽出した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、95/15(v/v)]によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{34}H_{44}N_4O_6$ (604.74) found: $[MH^+] = 605.0$

【0294】

B92. t-ブチル[(2S)-3-シクロヘキシル-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a

10

20

30

40

50

ーヘキサヒドロフタラジンー2 (1H) -イル] ピペリジンー1 -イル} -1 -オキソプロパンー2 -イル] カルバメート

DCM (15 ml) 中の (4aS, 8aR) -4 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) -2 - (ピペリジンー4 -イル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a -ヘキサヒドロフタラジンー1 (2H) -オン塩酸塩 (900 mg; 化合物B76)、N - (t -ブトキシカルボニル) -3 -シクロヘキシル -L -アラニン (600 mg) 及びCOMU (1.04 g) の懸濁液に、DIEA (1.53 ml) を添加し、その反応混合物を室温で45分間攪拌した。その後、該混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) で抽出し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、100/0 ~ 98/2 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{35}H_{52}N_4O_6$ (624.81) found: $[MH^+] = 625.1$

【0295】

B93. (4aS, 8aR) -2 - {1 - [(2S) -2 -アミノ -3 -シクロヘキシルプロパノイル] ピペリジンー4 -イル} -4 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a -ヘキサヒドロフタラジンー1 (2H) -オン塩酸塩

t -ブチル [(2S) -3 -シクロヘキシル -1 - {4 - [(4aS, 8aR) -4 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) -1 -オキソ -4a, 5, 6, 7, 8, 8a -ヘキサヒドロフタラジンー2 (1H) -イル] ピペリジンー1 -イル} -1 -オキソプロパンー2 -イル] カルバメート (1.1 g; 化合物B92) を、1, 4 -ジオキサン中の塩化水素の溶液 (10 ml、4.0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で約1時間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{30}H_{44}N_4O_4$ (524.69) found: $[MH^+] = 523.3$

【0296】

B94. t -ブチル [(2S, 3S) -1 - {4 - [(4aS, 8aR) -4 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) -1 -オキソ -4a, 5, 6, 7, 8, 8a -ヘキサヒドロフタラジンー2 (1H) -イル] ピペリジンー1 -イル} -3 -メチル -1 -オキソペンタンー2 -イル] カルバメート

30

DCM (20 ml) 中の (4aS, 8aR) -4 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) -2 - (ピペリジンー4 -イル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a -ヘキサヒドロフタラジンー1 (2H) -オン塩酸塩 (653 mg; 化合物B76)、N - (t -ブトキシカルボニル) -L -イソロイシン (370 mg) 及びHBTU (667 mg) の懸濁液に、DIEA (1.1 ml) を添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。その後、該混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) で抽出し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc、30/70 ~ 0/100 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{32}H_{48}N_4O_6$ (584.76) found: $[MH^+] = 585.1$

【0297】

B95. (4aS, 8aR) -2 - {1 - [(2S, 3S) -2 -アミノ -3 -メチルペンタノイル] ピペリジンー4 -イル} -4 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a -ヘキサヒドロフタラジンー1 (2H) -オン塩酸塩

t -ブチル [(2S, 3S) -1 - {4 - [(4aS, 8aR) -4 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) -1 -オキソ -4a, 5, 6, 7, 8, 8a -ヘキサヒドロフタラジンー2 (1H) -イル] ピペリジンー1 -イル} -3 -メチル -1 -オキソペンタンー2 -イル] カルバメート (650 mg; 化合物B94) を、1, 4 -ジオキサン中の塩化水素

50

の溶液（6 ml、4.0 M）中に溶解し、その反応混合物を室温で約45分間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{27}H_{40}N_4O_4$ (484.64) found: $[MH^+] = 485.3$

【0298】

B96. t-ブチル [(1R)-1-シクロヘキシル-2-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]カルバメート

DCM (15 ml) 中の (4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.31 g; 化合物B76)、(2R)-[(t-ブトキシカルボニル)-アミノ] (シクロヘキシル) エタン酸 (1.03 g) 及び HBTU (1.82 g) の懸濁液に、DIPEA (1.63 ml) を添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。その後、該混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×10 ml) 及び DCM (50 ml) で抽出し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc、80/20~0/100 (v/v); 第二のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{34}H_{50}N_4O_6$ (610.78) found: $[MH^+] = 611.1$

【0299】

B97. (4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-2-シクロヘキシルアセチル]ピペリジン-4-イル}-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

t-ブチル [(1R)-1-シクロヘキシル-2-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]カルバメート (1.93 g; 化合物B96) を、1,4-ジオキササン中の塩化水素の溶液 (19.8 ml、4.0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で90分間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去し、そして残留物をDCMで処理し、かつ同時蒸発させる (3×) ことで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_4$ (510.67) found: $[MH^+] = 511.2$

【0300】

B98. t-ブチル [(1S)-1-シクロヘキシル-2-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]カルバメート

DCM (25 ml) 中の (4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (2.04 g; 化合物B76)、(2S)-[(t-ブトキシカルボニル)-アミノ] (シクロヘキシル) エタン酸 (1.61 g) 及び HBTU (2.37 g) の懸濁液に、DIPEA (2.55 ml) を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、該混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×10 ml) で抽出し、有機相を分離し、そして減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/n-ヘキサン、30/70~100/100~70/30~100/0 (v/v); 第二のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc] によって2回精製することで標題の化合

物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{34}H_{50}N_4O_6$ (610.78) found: $[MH^+] = 611.0$

【0301】

B99. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシルアセチル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩

t - ブチル [(1S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 2 - オキソエチル] カルバメート (3, 0mg; 化合物B98) を、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (18.4ml, 4.0M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で約20分間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去し、そして残留物をDCMで処理し、かつ同時蒸発させる (3×) ことで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_4$ (510.67) found: $[MH^+] = 511.2$

【0302】

B100. t - ブチル [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート

DCM (25ml) 中の (4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (734mg; 化合物B76)、N - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - チオフェン - 2 - イル - L - アラニン (513mg) 及びHBTU (820mg) の懸濁液に、DIPEA (1.23ml) を添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。その後、該混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) 及びDCM (2×20ml) で抽出し、有機相を分離し、そして減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0 ~ 0/100/0 ~ 0/90/10 (v/v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{33}H_{44}N_4O_6S$ (624.81) found: $[MH^+] = 625.0$; $[MNa^+] = 647.2$; $[MH^+ - Boc] = 525.2$

【0303】

B101. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩

t - ブチル [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート (1.16g; 化合物B100) を、THF (15ml) 中に溶解し、かつ塩化水素の水溶液 (4.68ml, 2.0M) を添加した。その反応混合物を55℃で2時間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去し、そして残留物をDCMで処理し、かつ同時蒸発させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{28}H_{36}N_4O_4S$ (524.69) found: $[MH^+] = 525.2$

【0304】

B102. (4aS, 8aR) - 2 - [1 - (3 - アミノプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘ

キサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン塩酸塩

t-ブチル (3- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -3-オキソプロピル) カルバメート (1.38g; 化合物B103) を、THF (20ml) 中に溶解し、かつ塩化水素の水溶液 (6.34ml、2.0M) を添加した。その反応混合物を55℃で約1日間攪拌し、その後室温で2日間攪拌し、その後完全に揮発分を減圧下で除去し、そして残留物をDCMで処理し、かつ同時蒸発させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: cal c. : $C_{24}H_{34}N_4O_4S$ (442.56) found: $[MH^+] = 443.3$

10

【0305】

B103. t-ブチル (3- {4- (4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -3-オキソプロピル) カルバメート

DCM (25ml) 中の (4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2- (ピペリジン-4-イル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン塩酸塩 (979mg; 化合物B76)、N-(t-ブトキシカルボニル)- β -アラニン (454mg) 及びHBTU (1.0g) の懸濁液に、DIPEA (1.63ml) を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、該混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) 及びDCM (50ml) で抽出し、有機相を分離し、そして減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/100/0~0/93/7 (v/v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: cal c. : $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542.68) found: $[MH^+] = 543.1$; $[MNa^+] = 565.2$; $[MH^+ - Boc] = 443.3$

【0306】

B104. t-ブチル [(2R) -4- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル] カルバメート

30

DCM (30ml) 中の (3R) -3- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -4-フェニルブタン酸 (0.5g) 及びDIPEA (1.17ml) の混合物に、COMU (0.84g) 及び (4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -2- (ピペリジン-4-イル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン塩酸塩 (730mg; 化合物B76) を添加し、その混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: 石油エーテル/EtOAc、1/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: cal c. : $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) found: $[MH^+] = 633.1$

【0307】

B105. (4aS, 8aR) -2- {1- [(3R) -3-アミノ-4-フェニルブタノイル] ピペリジン-4-イル} -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

DCM (7.5ml) 中に溶解したt-ブチル [(2R) -4- {4- [(4aS, 8aR) -4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} -4-オキソ

50

ー1ーフェニルブタンー2ーイル] カルバメート (0.75 g; 化合物B104) 及びトリフルオロ酢酸 (7.5 ml) の溶液を室温で1.5時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。該混合物をDCMで抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.67) found: $[MH^+] = 532.2$

【0308】

B106. t-ブチル [(2R)-4-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル] カルバメート

DCM (30 ml) 中の (3R)-3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-フェニルブタノン酸 (0.5 g) 及び DIPEA (1.17 ml) の混合物に、COMU (0.84 g) 及び 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン (0.62 g; 化合物B89) を添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: 石油エーテル/EtOAc、1/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{34}H_{46}N_4O_6$ (606.75) found: $[MH^+] = 607.1$

【0309】

B107. 2-{1-[(3R)-3-アミノ-4-フェニルブタノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン

DCM (7.5 ml) 中の t-ブチル [(2R)-4-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル] カルバメート (0.74 g; 化合物B106) 及びトリフルオロ酢酸 (7.5 ml) の溶液を室温で2時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。該混合物をDCMで抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{38}N_4O_4$ (506.64) found: $[MH^+] = 507.2$

【0310】

B108. t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル] カルバメート

DCM (20 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-3-(1,3-チアゾール-4-イル)-D-アラニン (1 g)、COMU (1.73 g) 及び (4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.5 g; 化合物B76) の混合物に、DIPEA (2.56 ml) を添加し、その混合物を室温で0.5時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製す

10

20

30

40

50

ることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{32}H_{43}N_5O_6S$ (625.79) found: $[MH^+] = 626.1$

【0311】

B109. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2R) - 2 - アミノ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩

t - ブチル [(2R) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート (313mg; 化合物B108) を、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (3ml, 4.0M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で約20分間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{27}H_{35}N_5O_4S$ (525.68) found: $[MH^+] = 526.2$

【0312】

B110. t - ブチル [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート

20

DCM (15ml) 中の N - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - L - アラニン (545mg)、COMU (942mg) 及び (4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (816mg; 化合物B76) の混合物に、DIPEA (1.4ml) を添加し、その混合物を室温で45分間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: EtOAc/MeOH、97/3 ~ 90/10 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{32}H_{43}N_5O_6S$ (625.79) found: $[MH^+] = 626.1$

【0313】

B111. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン塩酸塩

t - ブチル [(2S) - 1 - {4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート (1.0g; 化合物B110) を、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (10ml, 4.0M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で約30分間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得て、これを、更なる精製を行わずに、次の反応ステップのために直接使用した。

40

【0314】

B112. (4aS, 8aR) - 2 - {1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメト

50

キシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン塩酸塩

t-ブチル [(2 S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) - イル] ピペリジン-1 - イル} - 1 - オキソ-3 - (1 H-ピラゾール-1 - イル) プロパン-2 - イル] カルバメート (4. 88 g; 化合物 B 1 1 3) を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (45 ml、4. 0 M) 中に溶解し、その反応混合物を0℃で約30分間攪拌した。氷浴を除去し、その混合物を室温で3時間攪拌した。全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508. 63) found: $[MH^+] = 509. 3$ 10

【0315】

B 1 1 3. t-ブチル [(2 S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) - イル] ピペリジン-1 - イル} - 1 - オキソ-3 - (1 H-ピラゾール-1 - イル) プロパン-2 - イル] カルバメート

DCM (100 ml) 中のN-(t-ブトキシカルボニル)-3-(1 H-ピラゾール-1 - イル)-L-アラニン (3. 0 g)、HBTU (4. 9 g) 及び (4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン-4 - イル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) オン塩酸塩 (4. 6 g; 化合物 B 7 6) の混合物に、DIPEA (8. 2 ml) を添加し、その混合物を室温で45分間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、100/0~95/5 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{32}H_{44}N_6O_6S$ (608. 74) found: $[MH^+] = 609. 2$ 20

【0316】

B 1 1 4. (4 a S, 8 a R) - 2 - {1 - [(2 R) - 2 - アミノ-3 - (1 H-イミダゾール-4 - イル) プロパノイル] ピペリジン-4 - イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン トリフルオロ酢酸塩 30

ステップ1:

DMF (35 ml) 中に溶解したN-(t-ブトキシカルボニル)-D-ヒスチジン (962 mg) の溶液に、TBTU (4. 0 g)、HOBt · H₂O (1. 68 g) 及び4-メチルモルホリン (1. 37 ml) を添加し、その混合物を室温で5分間攪拌した。その後 (4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン-4 - イル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン塩酸塩 (1. 54 g; 化合物 B 7 6) を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。全ての揮発分を減圧下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、10/1 (v/v) + 水酸化アンモニウムの2%水溶液] によって精製することでt-ブチル [(2 R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) - イル] ピペリジン-1 - イル} - 3 - (1 H-イミダゾール-4 - イル) - 1 - オキソプロパン-2 - イル] カルバメートを固体として得た。

【0317】

ステップ2:

DCM (20 ml) 中に溶解したt-ブチル [(2 R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a 50

R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 3 - (1 H-イミダゾール-4-イル) - 1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート (1.08 g; ステップ1) 及びトリフルオロ酢酸 (20 ml) の溶液を室温で3時間攪拌した。その後全ての揮発分を真空下で除去し、そして結果生じる残留物をジエチルエーテルで処理し、濾過し、かつ真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508.62) found: $[MH^+] = 509.3$

【0318】

B115. 9 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 7 - (ピペリジン-4-イル) - 7, 8-ジアザスオピロ [4.5] デカ-8-エン-6-オン塩酸塩

10

ステップ1:

三塩化アルミニウム (7.8 g) を、窒素雰囲気下でDCM (60 ml) 中に懸濁させた。DCM (10 ml) 中に溶解した1, 2-ジメトキシベンゼン (5 ml) の溶液を、0℃でゆっくりと添加し、引き続きDCM (20 ml) 中に溶解した2-オキサスピロ [4.4] ノナン-1, 3-ジオン (2.0 g) の溶液を、その反応混合物に0℃でゆっくりと添加した。該反応混合物を室温で12時間攪拌した。該反応混合物を水中に注ぎ、かつDCM (3×200 ml) で抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発させた。結果生じる残留物をジエチルエーテルで処理し、濾過し、かつ真空下で乾燥させることで1 - [2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-オキソエチル] シクロペンタンカルボン酸を固体として得た。

20

【0319】

ステップ2:

エタノール (15 ml) 中の1 - [2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-オキソエチル] シクロペンタンカルボン酸 (1 g; ステップ1)、4-ヒドラジニルピペリジン二塩酸塩 (0.77 g) 及びトリエチルアミン (3 ml) の混合物を、160℃で5時間マイクロ波照射に供した。その後水を該反応混合物に室温で添加し、該混合物をDCM (3×100 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371.48) found: $[MH^+] = 372.4$

30

【0320】

B116. (4 a S, 8 a R) - 2 - {1 - [(2 S) - 2-アミノ-3 - (1 H-イミダゾール-4-イル) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オントリフルオロ酢酸塩

ステップ1:

DMF (35 ml) 中に溶解したN - (t-ブトキシカルボニル) - L-ヒスチジン (962 mg) の溶液に、TBTU (4.0 g)、HOBt · H₂O (1.68 g) 及び4-メチルモルホリン (1.37 ml) を添加し、その混合物を室温で5分間攪拌した。その後(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン-4-イル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2 H) - オン塩酸塩 (1.54 g; 化合物B76) を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。全ての揮発分を減圧下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: DCM/MeOH、10/1 (v/v) + 水酸化アンモニウムの2%水溶液] によって精製することでt-ブチル [(2 S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジン-2 (1 H) - イル] ピペリジン-1-イル} - 3 - (1 H-イミダゾール-4-イル) - 1-オキソプロパン-2-イル] カルバメートを固体として得た。

40

50

【0321】

ステップ2:

DCM (5 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート (1.05 g; ステップ1) 及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) の溶液を室温で3時間攪拌した。全ての揮発分を真空下で除去し、そして結果生じる残留物をジエチルエーテルで処理し、濾過し、かつ真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508.62) found: $[MH^+] = 509.3$ 10

【0322】

B117. t-ブチル [(2S)-1-{4-[9-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル]カルバメート

DCM (20 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-L-アラニン (652 mg) 及び DIPEA (1.6 ml) の混合物に、HBTU (1.03 g) 及び 9-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(ピペリジン-4-イル)-7, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-6-オン塩酸塩 (1.0 g; 化合物 B115) を添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、99/1 (v/v); 第二のカラム: シリカゲル、溶出剤: トルエン/EtOAc、70/30 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6S$ (619.75) found: $[MH^+] = 620.1$ 20

【0323】

B118. (4aS, 8aR)-2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン 30

t-ブチル [(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート (1.46 g; 化合物 B120) を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (20 ml, 4.0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で約24時間攪拌した。その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液が中和するまでゆっくりと添加し、そして該溶液を DCM (300 ml) で抽出した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: DCM/EtOH、100/0~90/10 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

【0324】

B119. (4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン 40

t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシ 50

フェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (1. 2 g; 化合物 B 1 2 1) を、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (20 ml、4. 0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で約 12 時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (80 ml) を、該溶液が中和するまでゆっくりと添加し、そして該溶液を DCM (100 ml) で抽出した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: DCM/EtOH、95/5 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

【0325】

B 1 2 0. t - ブチル [(2 S) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート

DMF (20 ml) 中の (4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩 (1. 0 g; 化合物 B 7 6) 及びトリエチルアミン (0. 34 ml) の混合物に、N - (t - ブトキシカルボニル) - L - トリプトファン (746 mg) 及び HOBt (375 mg) を添加した。10 分間の攪拌後に EDC (470 mg) を添加し、その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。その後に全ての揮発分を真空下で除去し、結果生じる残留物を DCM (500 ml) 及び水 (200 ml) で抽出した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ濃縮乾固した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント: DCM/EtOH、100/0 ~ 90/10 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

【0326】

B 1 2 1. t - ブチル [(2 R) - 1 - {4 - [(4 a R, 8 a S) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート

30

DCM (20 ml) 中の N - (t - ブトキシカルボニル) - D - トリプトファン (746 mg)、(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン塩酸塩 (1. 0 g; 化合物 B 7 6)、EDC (470 mg) 及び HOBt (375 mg) の混合物を、窒素雰囲気下で室温にて 12 時間攪拌した。その後に水を添加し (40 ml)、その混合物を DCM (3 x 30 ml) で抽出した。合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機溶媒を真空下で蒸発させ、かつ結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: DCM/EtOH、95/5 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

【0327】

B 1 2 2. (4 a S, 8 a R) - 2 - {(1 - [(2 R) - 2 - アミノ - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

DCM (15 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2 R) - 1 - {4 - [(4 a S, 8 a R) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 3 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] カルバメート (1. 53 g; 化合物 B 1 2 3) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (15 ml) を添加し、その

50

反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後全ての揮発分を真空下で除去した；結果生じる残留物をジエチルエーテルで処理し、かつ濾過した。得られた固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：DCM/EtOH、95/5 (v/v) + 水酸化アンモニウムの1%水溶液〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{33}H_{41}N_5O_4$ (571.72) found: $[MH^+] = 572.3$

【0328】

B123. t-ブチル [(2R)-1-(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート

10

ステップ1:

エタノール(29ml)中に溶解した1-メチル-D-トリプトファン(2.0g)の溶液に、トリエチルアミン(1.53ml)及びジ-t-ブチルジカーボネート(2.4g)を添加し、その反応混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、そして結果生じる残留物をDCMで処理し、かつクエン酸の10%水溶液で抽出した。水相をDCMで洗浄し、そして合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、かつ真空下で濃縮することでN-(t-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトファンを固体として得た。

20

【0329】

ステップ2:

N-(t-ブトキシカルボニル)-1-メチル-D-トリプトファン(1.5g; ステップ1)を、DCM(37ml)中に0℃で溶解し、次いでDIPCDI(683mg)、HOBt·H₂O(837mg)及び4-メチルモルホリン(837g)を添加した。5分間の攪拌後に(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(2.02g; 化合物B76)を添加し、その反応混合物を室温で3日間攪拌した。全ての揮発分を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：DCM+水酸化アンモニウムの水溶液1%〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

【0330】

B124. t-ブチル [(2R)-4-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル] ピペリジン-1-イル} -4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル] カルバメート

DCM(25ml)中のN-(t-ブトキシカルボニル)-D-ロイシン(580mg)、HBTU(1.04g)及び(4aS, 8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(1.02g; 化合物B76)の混合物に、DIPEA(1.75ml)を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：EtOAc〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{32}H_{48}N_4O_6$ (584.76) found: $[MH^+] = 585.1$

【0331】

B125. (4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-4-メチルペンタノイル] ピペリジン-4-イル} -4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4a, 5

50

， 6， 7， 8， 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－1（2 H）－オン

t－ブチル〔（2 R）－4－〔4－〔（4 a S， 8 a R）－4－（3， 4－ジメトキシフェニル）－1－オキソ－4 a， 5， 6， 7， 8， 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－2（1 H）－イル〕ピペリジン－1－イル〕－4－メチル－1－オキソペンタン－2－イル〕カルバメート（760 mg；化合物 B124）を、1， 4－ジオキサン中の塩化水素の溶液（6 ml、4.0 M）中に溶解し、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。全ての揮発分を真空下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

MS：calc.：C₂₇H₄₀N₄O₄（484.64） found：[MH⁺]=485.2

【0332】

B126. （4 a S， 8 a R）－2－〔1－〔（2 R）－2－アミノ－4－（ブロモフェニル）プロパノイル〕ピペリジン－4－イル〕－4－（3， 4－ジメトキシフェニル）－4 a， 5， 6， 7， 8， 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－1（2 H）－オン

DCM（15 ml）中に溶解したt－ブチル〔（2 R）－3－（4－ブロモフェニル）－1－〔4－〔（4 a S， 8 a R）－4－（3， 4－ジメトキシフェニル）－1－オキソ－4 a， 5， 6， 7， 8， 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－2（1 H）－イル〕ピペリジン－1－イル〕－1－オキソプロパン－2－イル〕カルバメート（2.26 g；化合物 B127）の溶液に、トリフルオロ酢酸（15 ml）を添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にゆっくりと注いだ。DCMによる抽出後、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての揮発分を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS：calc.：C₃₀H₃₇BrN₄O₄（597.54） found：[MH⁺]=599.1

【0333】

B127. t－ブチル〔（2 R）－3－（4－ブロモフェニル）－1－〔4－〔（4 a S， 8 a R）－4－（3， 4－ジメトキシフェニル）－1－オキソ－4 a， 5， 6， 7， 8， 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－2（1 H）－イル〕ピペリジン－1－イル〕－1－オキソプロパン－2－イル〕カルバメート

DCM（30 ml）中の4－ブromo－N－（t－ブトキシカルボニル）－D－フェニルアラニン（1.5 g）及びDIPEA（2.85 ml）の混合物に、COMU（2.1 g）及び（4 a S， 8 a R）－4－（3， 4－ジメトキシフェニル）－2－（ピペリジン－4－イル）－4 a， 5， 6， 7， 8， 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－1（2 H）－オン塩酸塩（1.78 g；化合物 B76）を添加し、その混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、該混合物をDCMで抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：石油エーテル／EtOAc、6／4（v／v）〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS：calc.：C₃₅H₄₅BrN₄O₆（697.66） found：[MH⁺]=696.9

【0334】

B128. （2 S）－2－アミノ－1－〔4－〔（4 a S， 8 a R）－4－（3， 4－ジメトキシフェニル）－1－オキソ－4 a， 5， 6， 7， 8， 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－2（1 H）－イル〕ピペリジン－1－イル〕－5－（ピペリジン－1－イル）ペンタン－1， 5－ジオン塩酸塩

t－ブチル〔（2 S）－1－〔4－〔（4 a S， 8 a R）－4－（3， 4－ジメトキシフェニル）－1－オキソ－4 a， 5， 6， 7， 8， 8 a－ヘキサヒドロフタラジン－2（1 H）－イル〕ピペリジン－1－イル〕－5－ジオキソ－5－（ピペリジン－1－イル）ペンタン－2－イル〕カルバメート（839 mg；化合物 B129）を、THF（13 ml）中に溶解し、かつ塩化水素の水溶液（9.6 ml、2.0 M）を添加した。その反応混合物を60℃で1.5時間攪拌した。全ての揮発分を真空下で除去することで標題の化合

10

20

30

40

50

物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{31}H_{45}N_5O_5$ (567.72) found: $[MH^+] = 568.3$

【0335】

B129. t-ブチル [(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1, 5-ジオキソ-5-(ピペリジン-1-イル)-ペンタン-2-イル]カルバメート

DCM (30 ml) 中の (2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-5-(ピペリジン-1-イル)ペンタン酸 (0.45 g) 及び DIPEA (0.93 ml) の攪拌混合物に、HATU (0.65 g) を添加した。20 分後に (4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (0.53 g; 化合物 B76) を添加し、その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{36}H_{53}N_5O_7$ (667.84) found: $[MH^+] = 668.2$

【0336】

B130. (2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-5-(ピペリジン-1-イル)ペンタン酸

MeOH (40 ml) 中に溶解したベンジル (2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-5-(ピペリジン-1-イル)ペンタノエートの溶液に、Pd/C (10%) (80 mg) を添加し、その反応混合物を水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を真空下で蒸発乾固することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{15}H_{26}N_2O_5$ (314.38) found: $[MH^+] = 315.0$

【0337】

B131. ベンジル (2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-5-(ピペリジン-1-イル)ペンタノエート

DCM (35 ml) 中に溶解した DIPEA (1.94 ml) の攪拌溶液に、N-t-ブトキシカルボニル-L-グルタミン酸 2-ベンジルエステル (1 g) 及び HATU (1.35 g) を添加した。30 分後にピペリジン (0.59 ml) を添加し、その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で 2 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: 石油エーテル/EtOAc、6/4 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{22}H_{32}N_2O_5$ (404.50) found: $[MH^+] = 405.0$; $[MH^+ - Boc] = 305.1$

【0338】

B132. ベンジル (4S)-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタノエート

DCM (50 ml) 中に溶解した N-t-ブトキシカルボニル-L-グルタミン酸 5-ベンジルエステル (3.37 g)、COMU (4.28 g) 及び (4aS, 8aR)-4

10

20

30

40

50

ー(3, 4-ジメトキシフェニル)ー2- (ピペリジンー4-イル)ー4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジンー1 (2 H)ーオン塩酸塩 (4. 08 g; 化合物B 76) の混合物に、D I P E A (6. 8 ml) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を添加し、該混合物をD C M (150 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/E t O A c、100/0~60/40 (v/v); 第二のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/E t O A c、100/0~60/40 (v/v)] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

M S : c a l c . : $C_{38}H_{50}N_4O_8$ (690. 82) f o u n d : $[MH^+] = 691. 1$

【0339】

B 1 3 3 . ベンジル (4 S)ー4-アミノー5- {4- [(4 a S, 8 a R)ー4- (3, 4-ジメトキシフェニル)ー1-オキソー4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジンー1 (2 H)ーイル] ピペリジンー1-イル}ー5-オキソペンタノエート

ベンジル (4 S)ー4- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ]ー5- {4- [(4 a S, 8 a R)ー4- (3, 4-ジメトキシフェニル)ー1-オキソー4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロフタラジンー2 (1 H)ーイル] ピペリジンー1-イル}ー5-オキソペンタノエート (2. 69 g; 化合物B 132) を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (19. 5 ml、4. 0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で2. 5時間攪拌した。該混合物を、水酸化ナトリウムの水溶液 (2 M)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (p H 値8) 及びD C M (70 ml) に分配した。有機相を分離し、真空下で濃縮乾固し、かつD C Mと一緒に同時蒸発させることで標題の化合物を固体として得た。

20

M S : c a l c . : $C_{33}H_{42}N_4O_6$ (590. 71) f o u n d : $[MH^+] = 591. 2$

【0340】

B 1 3 4 . 2- {1- [(2 R)ー2-アミノー3- (4-フルオロフェニル) プロパノイル] ピペリジンー4-イル}ー6- (3, 4-ジメトキシフェニル)ー4, 4-ジメチルー4, 5-ジヒドロピリダジンー3 (2 H)ーオン

30

t-ブチル [(2 R)ー1- {4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル)ー5, 5-ジメチルー6-オキソー5, 6-ジヒドロピリダジンー1 (4 H)ーイル] ピペリジンー1-イル}ー3- (フルオロフェニル)ー1-オキソプロパンー2-イル] カルバメート (1. 05 g; 化合物B 135) を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (6. 4 ml、4. 0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で1. 5時間攪拌した。該混合物を、水酸化ナトリウムの水溶液 (6 M)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びD C Mに分配した。有機相を分離し、濃縮乾固し、そして結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/E t O A c/D C M、65/20/15 (v/v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

M S : c a l c . : $C_{28}H_{35}FN_4O_4$ (510. 60) f o u n d : $[MH^+] = 511. 4$

【0341】

B 1 3 5 . t-ブチル [(2 R)ー1- {4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル)ー5, 5-ジメチルー6-オキソー5, 6-ジヒドロピリダジンー1 (4 H)ーイル] ピペリジンー1-イル}ー3- (フルオロフェニル)ー1-オキソプロパンー2-イル] カルバメート

D C M (12 ml) のN- (t-ブトキシカルボニル)ー4-フルオロ-D-フェニルアラニン (666 mg)、D I P E A (1. 60 ml)、C O M U (2. 01 g) 及び6

50

－（３，４－ジメトキシフェニル）－４，４－ジメチル－２－（ピペリジン－４－イル）－４，５－ジヒドロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．８１ｇ；化合物Ｂ８９）の混合物を室温で４５分間攪拌した。その後に、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）とＤＣＭ（２５ｍｌ）とに分配し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔第一のカラム：アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ、１００／０～８０／２０～７０／３０～６０／４０～５０／５０（ｖ／ｖ）；第二のカラム：シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ、１００／０～９０／１０～６０／３０／１０～４０／５０／１０（ｖ／ｖ／ｖ）〕によって２回精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{33}H_{43}FN_4O_6$ (610.72) found: $[MH^+] = 611.1$; $[MH^+ - Boc] = 511.3$

【０３４２】

B136. (4a S, 8a R)－２－{１－[(２Ｒ)－２－アミノ－３－（ピリジン－４－イル）プロパノイル]ピペリジン－４－イル}－４－（３，４－ジメトキシフェニル）－４a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロフタラジン－１（２Ｈ）－オン

t－ブチル[(２Ｒ)－１－{４－[(４a S, 8a R)－４－（３，４－ジメトキシフェニル）－４a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロフタラジン－２（１Ｈ）－イル}－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル]カルバメート（９８０ｍｇ；化合物Ｂ１３７）を、１，４－ジオキサン中の塩化水素の溶液（５．９ｍｌ、４．０Ｍ）中に溶解し、その反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。該混合物を、水酸化ナトリウムの水溶液（６Ｍ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びＤＣＭに分配した。有機相を分離し、濃縮乾固し、そして結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン～ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、６５／２０／１５（ｖ／ｖ／ｖ）〕によって２回精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.64) found: $[MH^+] = 520.4$

【０３４３】

B137. t－ブチル[(２Ｒ)－１－{４－[(４a S, 8a R)－４－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－オキソ－４a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロフタラジン－２（１Ｈ）－イル} ピペリジン－１－イル}－１－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）プロパン－２－イル]カルバメート

30

ＤＣＭ（１２ｍｌ）中のN－（t－ブトキシカルボニル）－３－ピリジン－４－イル－D－アラニン（６６６ｍｇ）、COMU（２．１４ｇ）及び（４a S, 8a R）－４－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－（ピペリジン－４－イル）－４a, 5, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロフタラジン－１（２Ｈ）－オン塩酸塩（１．０２ｇ；化合物Ｂ７６）の混合物に、DIPEA（１．７０ｍｌ）を添加し、その混合物を室温で４５分間攪拌した。その後に、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）及びＤＣＭ（２５ｍｌ）に分配し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、そして結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔第一のカラム：アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ、１００／０～８５／１５～７０／３０～５０／５０（ｖ／ｖ）；第二のカラム：シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ、１００／０～７０／３０～１００／１００～１０／９０～０／１００（ｖ／ｖ）〕によって２回精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.75) found: $[MH^+] = 620.2$

【０３４４】

B138. t－ブチル[(２Ｓ)－１－{４－{３－（７－メトキシ－２，２－ジメ

50

チル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル] カルバメート

DCM (10 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-L-アラニン (294 mg) 及び DIPEA (0.72 ml) の混合物に、COMU (520 mg) 及び 6-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4, 4-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン塩酸塩 (465 mg) を添加した。その混合物を室温で3時間攪拌した。その後半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc/MeOH、99/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{35}H_{47}N_5O_6$ (633.78) found: $[MH^+] = 634.2$

【0345】

B139. 2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-(ピリジン-3-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン

20

DCM (6 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2S)-4-{3-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル]カルバメート (0.64 g; 化合物 B138) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (6 ml) を添加し、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にゆっくりと注いだ。DCMによる抽出後、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての揮発分を減圧下で除去した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{30}H_{39}N_5O_4$ (533.66) found: $[MH^+] = 534.3$

30

【0346】

B140. t-ブチル [(2R)-4-{3-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (15 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニン (876 mg) 及び DIPEA (1.53 ml) の攪拌混合物に、HBTU (1.42 g) 及び 6-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-4, 4-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン塩酸塩 (1.27 g) を添加した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×5 ml) で抽出し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤: EtOAc] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) found: $[MH^+] = 633.0$; $[MH^+ - Boc] = 533.2$

【0347】

B141. 2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベ

50

ンゾフラン-4-イル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン

t-ブチル [(2R)-1-{4-[3-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1 (4H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] カルバメート (2.14 g; 化合物 B140) を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (12.7 ml, 4.0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で約1時間攪拌した。DCM (20 ml) を添加し、該混合物を、塩酸塩の酸水溶液 (2 M) 及び水酸化ナトリウム (15 ml, 1 M) で順次に抽出した。有機相を真空下で蒸発させ、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/100/0~0/90/0 (v/v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.67) found: $[MH^+] = 533.2$

【0348】

B142. 2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル] ピペリジン-4-イル}-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエチル-4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン

t-ブチル [(2R)-1-{4-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 5-ジエチル-6-オキソ-ジヒドロピリダジン-1 (4H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] カルバメート (352 g; 化合物 B143) を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (2.1 ml, 4.0 M) 中に溶解し、その反応混合物を室温で約1時間攪拌した。DCM (20 ml) を添加し、該混合物を、塩酸塩の酸水溶液 (2 M) 及び水酸化ナトリウム (10 ml, 1 M) で順次に抽出した。有機相を分離し、真空下で蒸発させ、そして結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン/EtOAc/MeOH、100/0/0~0/100/0~0/90/10 (v/v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{30}H_{40}N_4O_4$ (520.66) found: $[MH^+] = 521.2$

30

【0349】

B143. t-ブチル [(2R)-1-{4-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 5-ジエチル-6-オキソ-ジヒドロピリダジン-1 (4H)-イル] ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] カルバメート

DCM (10 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニン (566 mg) 及び DIPEA (0.70 ml) の攪拌混合物に、HBTU (656 mg) 及び 6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H)-オン塩酸塩を添加した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×5 ml) で抽出し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出剤：EtOAc] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{35}H_{48}N_4O_6$ (620.78) found: $[MH^+] = 621.0$; $[MH^+ - Boc] = 521.2$

【0350】

B144. (4aS, 8aR)-2-{(1-[(2R)-2-アミノ-3-(3-ジメチルアミノ)プロパノイル] ピペリジン-4-イル)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H)-オント

50

リフルオロ酢酸塩

DCM (10 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(ジメチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート (1.25 g; 化合物 B145) 及びトリフルオロ酢酸の溶液を、室温で 0.5 時間攪拌した。その後、全ての揮発分を真空下で除去し、結果生じる残留物をジエチルエーテルで処理し、濾過し、かつ真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{26}H_{39}N_5O_4$ (485.63) found: $[MH^+] = 486.4$

10

【0351】

B145. t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(ジメチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (45 ml) 中の (4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (3.97 mg; 化合物 B76)、N-(t-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)-D-アラニン (2.26 g) 及び HATU (4.07 g) の懸濁液に、DIPEA (4.96 ml) を添加し、その反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。その後、DCM (150 ml) を添加し、該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml) 及び水 (50 ml) で順次に抽出し、相を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン~EtOAc] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

20

MS: calc.: $C_{31}H_{47}N_5O_6$ (585.73) found: $[MH^+] = 586.2$

【0352】

B146. N-(t-ブトキシカルボニル)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)-L-アラニン

30

MeOH (40 ml) 中に溶解した 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-L-アラニン (1.77 g) の溶液に、ジ-t-ブチルジカーボネート (2.98 g) 及び TEA (1.38 g) を添加し、その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。全ての溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物を DCM で処理し、かつクエン酸溶液で洗浄した。水層を DCM (2×) で抽出し、合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。真空下での溶媒の濾過及び蒸発後、標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{11}H_{17}N_3O_4$ (255.27) found: $[MH^+] = 255.9$

【0353】

B147. t-ブチル [(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル]カルバメート

40

DCM (100 ml) 中の (4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (4.80 g; 化合物 B76)、N-(t-ブトキシカルボニル)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)-L-アラニン (3.0 g; 化合物 B146) 及び HBTU (4.9 g) の懸濁液に、DIPEA (8.2 ml) を添加し、その反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で抽出し、層を分離し、そして有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を

50

真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc/MeOH、100/0～95/5 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{32}H_{44}N_6O_6$ (608.74) found: $[MH^+] = 609.2$

【0354】

B148. (4aS, 8aR) - 2 - { (1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

DCM (20 ml) 中に溶解した t - ブチル [(2S) - 1 - { 4 - [(4aS, 8aR) - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソ - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロフタラジン - 2 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 1 - オキソ - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル] カルバメート (2.36 g; 化合物 B147) 及びトリフルオロ酢酸 (15 ml) の溶液を、室温で3時間攪拌した。その後、全ての揮発分を真空下で除去し、結果生じる残留物をジエチルエーテルで処理し、濾過し、かつ真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508.62) found: $[MH^+] = 509.3$

【0355】

B149. 2 - [1 - (アミノアセチル) ピペリジン - 4 - イル} - 6 - (7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロピリダジン - 3 (2H) - オン塩酸塩

THF (3.9 ml) 中に溶解した t - ブチル (2 - { 4 - [3 - (7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリダジン - 1 (4H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 2 - オキソエチル] カルバメート (434 mg; 化合物 B150) の溶液に、塩化水素の水溶液 (2M, 6.25 ml) を添加し、その反応混合物を 50℃ で1時間攪拌し、引き続き室温で12時間攪拌した。全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442.55) found: $[MH^+] = 443.3$; $[MNa^+] = 465.3$

【0356】

B150. t - ブチル (2 - { 4 - [3 - (7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリダジン - 1 (4H) - イル] ピペリジン - 1 - イル} - 2 - オキソエチル] カルバメート

DCM (10 ml) 中に溶解した 6 - (7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロピリダジン - 3 (2H) - オン塩酸塩 (391 mg) の溶液に、N - (t - ブトキシカルボニル) グリセリン (178 mg)、HBTU (423 mg) 及び DIPEA (0.69 ml) を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で数回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤：トルエン/EtOAc、9/1 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542.68) found: $[MH^+] = 543.0$; $[MNa^+] = 565.2$; $[MH^+ - Boc] = 443.3$

【0357】

B151. 2 - { 1 - [(2R) - 2 - アミノプロパノイル] ピペリジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン

t-ブチル[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート(1.24g;化合物B152)を、1,4-ジオキサン中の塩化水素の溶液(9ml、4.0M)中に溶解し、その反応混合物を室温で約1.5時間攪拌した。該混合物を、水酸化ナトリウムの水溶液(6M)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びDCMに分配した。有機相を分離し、真空下で濃縮乾固した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:シクロヘキサン~EtOAc/MeOH/DCM、65/20/15(v/v/v)]によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS:calc.:C₂₂H₃₂N₄O₄(416.51) found:[MH⁺]=417.2

【0358】

B152. t-ブチル[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM(12ml)中のN-(t-ブトキシカルボニル)-D-アラニン(445mg)及びDIPEA(1.60ml)の混合物に、COMU(2.01g)及び6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン(812mg;化合物B89)を添加し、その混合物を室温で45分間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を添加し、該混合物をDCM(25ml)で抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[第一のカラム:アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:シクロヘキサン/EtOAc、100/0~85/15~60/40~50/50(v/v);第二のカラム:シクロヘキサン/EtOAc/DCM/MeOH、100/0/0/0~90/0/10/0~60/30/10/0~40/50/10/0(v/v/v)]によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS:calc.:C₂₇H₄₀N₄O₆(516.63) found:[MH⁺]=517.1

【0359】

B153. 2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン

t-ブチル[(2S)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]カルバメート(940mg;化合物B154)を、1,4-ジオキサン中の塩化水素の溶液(5.95ml、4.0M)中に溶解し、その反応混合物を室温で約1.5時間攪拌した。該混合物を、水酸化ナトリウム水溶液(6M)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びDCMに分配した。有機相を分離し、真空下で濃縮乾固した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント:シクロヘキサン~EtOAc/MeOH/DCM、65/20/15(v/v/v)]によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS:calc.:C₂₈H₃₆N₄O₄(492.61) found:[MH⁺]=493.5

【0360】

B154. t-ブチル[(2S)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]

ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]カルバメート DCM (12 ml) 中の N-(t-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (624 mg) 及び DIPEA (1.60 ml) の混合物に、COMU (2.01 g) 及び 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン (812 mg; 化合物 B89) を添加し、その混合物を室温で45分間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を添加し、該混合物を DCM (25 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [第一のカラム: アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc、100/0~85/15~60/40~50/50 (v/v); 第二のカラム: シクロヘキサン/EtOAc/DCM、100/0/0~90/0/10~60/30/10~40/50/10 (v/v/v)] によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

10

MS: calc.: $C_{33}H_{44}N_4O_6$ (592.72) found: $[MH^+] = 593.1$; $[MNa^+] = 616.3$; $[MH^+ - Boc] = 493.3$

【0361】

B155. ベンジル(4R)-4-アミノ-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタノエート

20

DCM (19 ml) 中に溶解したベンジル(4R)-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタノエート (1.9 g; 化合物 B156) 及びトリフルオロ酢酸 (19 ml) の溶液を、室温で2.5時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。該混合物を DCM で抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{33}H_{42}N_4O_6$ (590.71) found: $[MH^+] = 591.2$

30

【0362】

B156. ベンジル(4R)-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタノエート

DCM (30 ml) 中に溶解した N-t-ブトキシカルボニル-D-グルタミン酸 5-ベンジルエステル (1.5 g) 及び DIPEA (2.91 ml) の混合物に、COMU (2.1 g) 及び (4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (1.81 mg; 化合物 B76) を添加し、該混合物を室温で1.5時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を DCM で抽出した。合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: トルエン/EtOAc、85/15 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{38}H_{50}N_4O_8$ (690.82) found: $[MH^+] = 691.1$

【0363】

B157. 2-{1-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4

50

， 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H) -オン

DCM (6.5 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2S) - 3-シクロヘキシル-1-
{4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-
ジヒドロピリダジン-1 (4H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソプロパ
ン-2-イル] カルバメート (651 mg; 化合物 B158) 及びトリフルオロ酢酸 (6.
5 ml) を、室温で2時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、該溶
液がアルカリ化するまでゆっくりと添加した。該混合物をDCMで抽出し、合した有機層
を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を真空下
で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{28}H_{42}N_4O_4$ (498.66) found: $[MH^+] = 499.2$ 10

【0364】

B158. t-ブチル [(2S) - 3-シクロヘキシル-1-
{4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-
ジヒドロピリダジン-1 (4H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 1-オキソプロパ
ン-2-イル] カルバ
メート

DCM (15 ml) 中の N- (t-ブトキシカルボニル) - 3-シクロヘキシル-L-
アラニン水和物 (450 mg) 及び DIPEA (1.02 ml) の混合物に、COMU (733 mg) 及び 6- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (ピペ
リジン-4-イル) - 4, 5-ジヒドロピリダジン-3 (2H) -オン (537 mg; 化
合物 B89) を添加し、その混合物を室温で3時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液を添加し、該混合物をDCMで抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウ
ム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロ
マトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: 石油エーテル/EtOAc、6/4 (v/v)]
によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{34}H_{51}N_3O_6$ (597.78) found: $[MH^+] = 599.1$; $[MNa^+] = 621.3$; $[MH^+ - Boc] = 499.2$ 20

【0365】

B159. (4aS, 8aR) - 2- { (1- [(2S) - 2-アミノ-3- (ジメ
チルアミノ) プロパノイル] ピペリジン-4-イル} - 4- (3, 4-ジメトキシフェ
ニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オントリフ
ルオロ酢酸塩 30

DCM (10 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2S) - 1- {4- [(4aS, 8a
R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-
ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 3- (ジメチ
ルアミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート (546 mg; 化合物 B16
2) 及びトリフルオロ酢酸 (10 ml) の溶液を、室温で0.5時間攪拌した。その後に
全ての揮発分を真空下で除去し、結果生じる残留物をジエチルエーテルで処理し、濾過し
、かつ真空下で乾燥させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{26}H_{39}N_5O_4$ (485.63) found: $[MH^+] = 486.3$ 40

【0366】

B160. (4aS, 8aR) - 2- { (1- [(2R) - 2-アミノ-4- (メチ
ルスルファニル) ブタノイル] ピペリジン-4-イル} - 4- (3, 4-ジメトキシフェ
ニル) - 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1 (2H) -オン塩酸
塩

THF (10 ml) 中に溶解した t-ブチル [(2R) - 1- {4- [(4aS, 8a
R) - 4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-
ヘキサヒドロフタラジン-2 (1H) -イル] ピペリジン-1-イル} - 4- (メチ
ルスルファニル) - 2-イル] カルバメート (205 mg; 化合物 B161) の溶液に、塩 50

化水素の水溶液（2 M、0.85 ml）を添加し、その反応混合物を55～60℃で30時間攪拌した。その後に全ての揮発分を真空下で除去し、そして残留物をDCMで処理し、かつ同時蒸発させることで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{26}H_{38}N_4O_4S$ (502.68) found: $[MH^+] = 503.2$

【0367】

B161. t-ブチル [(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-4-(メチルスルファニル)-1-オキソブタン-2-イル]カルバメート

DCM (25 ml) 中のN-2-(t-ブトキシカルボニル)-D-メチオニンアミド (589 mg) 及びDIPEA (1.63 ml) の混合物に、HBTU (1.0 g) 及び(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (979 mg; 化合物B76) を添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。その後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を添加し、該混合物をDCM (50 ml) で抽出した。相分離器を使用して相を分離し、そして有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン～EtOAc～EtOAc/MeOH、93:7 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{31}H_{46}N_4O_6$ (602.80) found: $[MH^+] = 603.0$; $[MNa^+] = 625.2$; $[MH^+ - Boc] = 503.2$

【0368】

B162. t-ブチル [(2S)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(ジメチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

DCM (10 ml) 中に溶解したN-(t-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)-L-アラニン (0.4 g) の攪拌溶液に、DIPCDI (0.43 ml)、HOBt·H₂O (426 mg) 及び4-メチルモルホリン (348 mg) を0℃で添加した。0℃で5分間攪拌した後に(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (718 mg; 化合物B76) を添加し、その反応混合物を室温で1日間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、溶出剤: DCM/ジオキサン、5/1 + NH₄OH の1% 溶液 (v/v)] によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

【0369】

B163. t-ブチル [(2R)-1-{4-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-(ジメチルアミノ)-1, 5-ジオキソペンタン-2-イル]カルバメート

DCM (10 ml) 中のN-2-(t-ブトキシカルボニル)-N, N-ジメチル-D-グルタミン (150 mg)、DIPEA (0.38 ml) 及びHATU (249 mg) の攪拌懸濁液に、6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン塩酸塩 (209 mg; 化合物B89の塩酸塩) を添加し、その混合物を室温で4日間攪拌した。その後に、該混合物を、塩化水素の水溶液、水及び食塩水によって順次に抽出した。有機相を、相分離器を使用して分離し、そして有機相を減圧下で濃縮することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{31}H_{47}N_5O_7$ (601.75) found: $[MH^+] = 60$

2. 1

【0370】

B164. (4R)-4-アミノ-5-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-N,N-ジメチル-オキソペンタンアミド塩酸塩

DCM(15ml)中に溶解したt-ブチル[(2R)-1-{4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリダジン-1(4H)-イル]ピペリジン-1-イル}-5-(ジメチルアミノ)-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]カルバメート(285mg;化合物B163)の溶液に、1,4-ジオキサン中に溶解した塩化水素の溶液(3.0ml,4.0M)を添加し、その反応混合物を室温で4日間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、結果生じる残留物を、更なる精製を行わずに、次の反応ステップのために使用した。

【0371】

B165. ベンジルN²-(t-ブトキシカルボニル)-N,N-ジメチル-D-グルタミン酸塩

DCM(16ml)中に溶解したDIP EA(1.03ml)の攪拌溶液に、(4R)-5-(ベンジルオキシ)-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸(0.5g)及びHATU(674mg)を添加した。1時間後にジメチルアミン塩酸塩(242mg)を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。その後、該混合物を、塩化水素の水溶液、食塩水及び水によって順次に抽出した。有機相を、相分離器を使用して分離し、そして有機相を減圧下で濃縮することで標題の化合物を固体として得た。

MS:calc.:C₁₉H₂₈N₂O₅(364.45) found:[MH⁺]=364.9

【0372】

B166. N²-(t-ブトキシカルボニル)-N,N-ジメチル-D-グルタミン MeOH(30ml)中に溶解したベンジルN-2-(t-ブトキシカルボニル)-N,N-ジメチル-D-グルタミン酸塩の溶液に、Pd/C(10%)(75mg)を添加し、その反応混合物を水素雰囲気下で12時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を蒸発乾固させることで標題の化合物を固体として得た。

MS:calc.:C₁₂H₂₂N₂O₅(274.32) found:[MH⁺]=274.9

【0373】

B167. t-ブチル[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバメート

DCM(20ml)中のN-(t-ブトキシカルボニル)-D-バリン(543mg)、HBTU(1.04g)及び(4aS,8aR)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(1.02mg;化合物B76)の攪拌混合物に、DIP EA(1.29g)を添加し、その混合物を室温で20分間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を添加し、該混合物をDCM(15ml)で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、溶出剤:EtOAc]によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS:calc.:C₃₁H₄₆N₄O₆(570.73) found:[MH⁺]=571.1;[MNa⁺]=593.2

【0374】

B168. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3-メチルブ

タノイル] ピペリジン-4-イル} -4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オントリフルオロ酢酸塩

DCM(7ml)中のt-ブチル[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバメート(1.2g; 化合物B167)の溶液に、トリフルオロ酢酸(2.3ml)を0℃で添加した。その反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で1.5時間攪拌した。全ての揮発分を減圧下で除去することで標題の化合物を固体として得て、これを、更なる精製を行わずに、次の反応ステップのために使用した。

MS: calc.: $C_{26}H_{38}N_4O_4$ (470.62) found: $[MH^+] = 471.2$ 10

【0375】

B169. (4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-アミノ-3, 3-ジメチルブタノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン

t-ブチル[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバメート(330mg; 化合物B170)を、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液(5ml, 4.0M)中に溶解し、その反応混合物を室温で16時間攪拌した。その後、全ての揮発分を減圧下で除去し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン~EtOAc~DCM/MeOH, 9/1(v/v)]によって精製することで標題の化合物を固体として得た。 20

MS: calc.: $C_{27}H_{40}N_4O_4$ (484.64) found: $[MH^+] = 485.2$ 5. 2

【0376】

B170. t-ブチル[(2R)-1-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-イル}-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバメート 30

DCM(9ml)中に溶解したN-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-D-バリン(301mg)、TOTU(427mg)及びHOAT(177mg)の溶液を、室温で30分間攪拌し、次いで(4aS, 8aR)-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロフタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(530mg; 化合物B76)及びDIPEA(0.45ml)を添加した。その反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで70℃で約2時間攪拌した。該混合物を真空下で濃縮し、結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント: シクロヘキサン/EtOAc, 100/0~70/30(v/v)]によって精製することで標題の化合物をろう状固体として得た。 40

MS: calc.: $C_{32}H_{48}N_4O_6$ (584.76) found: $[MH^+] = 585.9$; $[MNa^+] = 607.2$; $[MH^+ - Boc] = 485.2$;

【0377】

B171. t-ブチル(2-{4-[9-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)カルバメート

DMF(20ml)中のN-(t-ブトキシカルボニル)グリセリン(386mg)及びDIPEA(1.44g)の混合物に、HBTU(0.92g)及び9-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(ピペリジン-4-イル)-7, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-6-オン塩酸塩(0.9g; 化合物177)を添加し、その混合物を室 50

温で2時間攪拌した。その後に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、その混合物をDCMで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、溶出剤：石油エーテル/EtOAc、1/1 (v/v)〕によって2回精製することで標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{28}H_{40}N_4O_6$ (528.64) found: $[MH^+] = 529.1$; $[MNa^+] = 551.2$

【0378】

B172. 7-[1-(アミノアセチル)ピペリジン-4-イル]-9-(3,4-ジメトキシフェニル)-7,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-6-オン

10

DCM(10ml)中に溶解したt-ブチル(2-{4-[9-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)カルバメート(1.01g;化合物B171)の溶液に、トリフルオロ酢酸(10ml)を添加し、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にゆっくりと注いだ。DCMによる抽出後、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての揮発分を減圧下で除去した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{23}H_{32}N_4O_4$ (428.52) found: $[MH^+] = 429.2$

【0379】

20

B173. 7-{1-[(2R)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル]ピペリジン-4-イル}-9-(3,4-ジメトキシフェニル)-7,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-6-オン

t-ブチル[(2R)-1-{4-[9-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]カルバメート(1.72g;化合物B174)を、1,4-ジオキサン中の塩化水素の溶液(10.4ml、4.0M)中に溶解し、その反応混合物を室温で45分間攪拌した。DCM(20ml)を添加し、その混合物を、塩化水素の水溶液(2M)及び水酸化ナトリウム(15ml、1M)で順次に抽出した。有機相を分離し、真空下で蒸発させ、そして結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：シクロヘキサン~EtOAc~EtOAc/MeOH、9/1 (v/v)〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

30

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518.65) found: $[MH^+] = 519.2$

【0380】

B174. t-ブチル[(2R)-1-{4-[9-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]カルバメート

DCM(15ml)中のN-(t-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニン(1.02g)及びDIPEA(1.36g)の混合物に、HBTU(1.66g)及び9-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(ピペリジン-4-イル)-7,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-6-オン塩酸塩(1.43g;化合物B115)を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3×5ml)で抽出し、そして有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ減圧下で濃縮した。結果生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔アミノ相シリカゲル、溶出グラジエント：EtOAc/n-ヘキサン、70/30~100/0 (v/v)〕によって精製することで標題の化合物を固体として得た。

40

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618.76) found: $[MH^+] = 619.0$; $[MNa^+] = 641.2$

50

【0381】

B175. 7- {1- [(2S)-2-アミノ-3-(ピリジン-3-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}-9-(3,4-ジメトキシフェニル)-7,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-6-オン

DCM(11ml)中に溶解したt-ブチル[(2S)-1-{4-[9-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-オキソ-7,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-エン-7-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル]カルバメート(1.13g;化合物B117)の溶液に、トリフルオロ酢酸(11ml)を添加し、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にゆっくりと注いだ。DCMによる抽出後、合した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ全ての揮発分を減圧下で除去した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥後、標題の化合物を固体として得た。

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.64) found: $[MH^+] = 520.3$

【0382】

商業用途

医療用の使用

本発明による式(1)の化合物及び式(1)の化合物の立体異性体を、以下で本発明の化合物と称する。特に、本発明の化合物は薬学的に認容性である。

【0383】

本発明の化合物は、2つの選択的な4型/5型ホスホジエステラーゼ(PDE4/5)阻害薬として、価値のある薬学的特性を有し、そのことにより、それらは商業的に有用である。

【0384】

PDE4阻害薬は、種々の疾患及び障害の治療又は予防において有用であると考えられている。それらは、一方では気管支の治療法として(肺炎、肺線維症のリモデリング、肺実質組織破壊、粘液線毛機能不全、酸化ストレス、肺血管のリモデリングを治療するそれらの効果を考慮して、気道閉塞の治療のために)適していると考えられ、他方では、メディエーター、例えばヒスタミン、PAF(血小板活性因子)、アラキドン酸誘導体、例えばロイコトリエン及びプロスタグランジン、サイトカイン、インターロイキン、ケモカイン、 α -, β -, γ -インターフェロン、腫瘍壊死因子 α (TNF α)、又は酸素フリーラジカル、及びプロテアーゼによって媒介される特に炎症性の障害、例えば気道、肌、腸、目、CNS、及び関節の障害の治療のために特に適していると考えられる。

【0385】

特に、PDE4阻害薬は、例えば以下の種々の疾患及び障害の治療又は予防において有用であると考えられる：

急性及び慢性の気道疾患、例えば、限定されずに、慢性気管支炎、アレルギー性気管支炎、気管支喘息、気腫、COPD(慢性閉塞性肺疾患)、閉鎖性気管支梢炎(BOS)及び間質性肺疾患、例えば、肺線維症；

肺高血圧症；

アレルギー性及び/又は慢性の、上部気道(咽頭、鼻)の領域及び近接する領域(副鼻腔、目)における免疫学的な疑似反応に基づく疾患、例えば、限定されずに、アレルギー性鼻炎/副鼻腔炎、慢性鼻炎/副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎及び鼻ポリープ；

目の炎症性疾患、例えば、限定されずに、ブドウ膜炎、強膜炎、角膜炎、網膜血管炎、加齢に伴う黄斑変性症、糖尿病性腎症、及び慢性及びアレルギー性結膜炎；

特に増殖性、炎症性及びアレルギー性の皮膚病、例えば、限定されずに、乾癬(尋常性)、毒性及びアレルギー性の接触湿疹、アトピー性皮膚炎(湿疹)、脂漏性湿疹、単純苔癬、日焼け、肛門性器領域内のかゆみ、円形脱毛症、過形成性癬痕、円板状エリテマトーデス、濾胞、及び広範囲の膿皮症、内因性及び外因性にきび、酒さ性³瘡、及び他の増殖性、炎症性及びアレルギー性の皮膚病；

TNF α 及びロイコトリエンの過剰な放出が寄与し得る疾患、例えば、関節炎の類の疾患、例えば関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症及び他の関節炎の状態；

線維症疾患、例えば、限定されずに、嚢胞性線維症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、骨髓線維症、後腹膜線維症、心内膜心筋線維症、縦隔線維症、腎性全身性線維症、過形成性癭痕又は毒性肝臓障害；

ウイルス、アルコール又は薬物によって誘導される急性、かつ劇症の肝炎、肝脂肪変性（アルコール及び非アルコール脂肪性肝炎）；

免疫系の疾患、例えば、限定されずにAIDS、多発性硬化症、移植片対宿主反応、同種移植の拒絶反応、さらに、同種造血幹細胞移植（HSCT）後の慢性移植片対宿主病（CGVHD）；

悪液質、癌悪液質、AIDS悪液質；

ショックの類、例えば、限定されずに、敗血性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血性ショック、毒性ショック症候群及びARDS（成人呼吸促迫症候群）；

胃腸領域の疾患、例えばクローン病、及び潰瘍性大腸炎；

PDE阻害薬によって治療できる心臓疾患、例えば心不全；

（早期産を治療するための）PDE4阻害薬の組織弛緩作用、例えば腫瘍崩壊作用ゆえに治療できる疾患；

腎臓疾患、例えば腎炎、例えば糸球体腎炎、糖尿病性腎症及び尿路感染症；

尿崩症、真性糖尿病（I型、及び特にII型）； 癌（特にリンパ、及び骨髓性白血病）； 骨粗鬆症；

脳代謝阻害と関連する状態、例えば、限定されずに、脳老衰、老人性認知症（アルツハイマー病）、パーキンソン病又は多発梗塞性認知症と関連する記憶障害；

及び、中枢神経系の疾患、例えば、限定されずに、鬱病、不安状態、脊髄損傷、統合失調症又は動脈硬化性認知症。

【0386】

PDE5阻害薬は、様々な細胞、例えば、限定されずに、平滑筋細胞、線維芽細胞、筋線維芽細胞及び血小板の生理学的及び異常生理学的な機能に影響を及ぼすことができると考えられ、それらは広範な生理学的及び異常生理学的な機構が関連している。特にPDE5阻害薬は、脈管構造の弛緩に作用できると考えられており、したがって、血流を増加させ、神経発生を誘発し、血小板機能、例えば、凝結、付着及びメディエーターの放出が阻害され、したがって、抗炎症作用を有する。

【0387】

特に、PDE5阻害薬は、例えば以下の種々の疾患及び障害の治療又は予防において有用であると考えられる：

男性及び女性の性的機能不全、例えば、限定されずに、男性の勃起機能障害、早発射精、ペロニー病；

急性及び慢性の気道疾患、例えば、限定されずに、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、気管支炎、気腫、肺血管のリモデリング、間質性肺疾患、例えば特発性の肺の肺線維症（IPF）、喘息、嚢胞性線維症、気管支拡張、閉鎖性気管支梢炎、結合組織症、サルコイドーシス、脊柱後側弯、塵肺症、筋萎縮性側索硬化症、胸郭形成術、外因性アレルギー性肺炎；

肺高血圧症；

炎症性の疾患、例えば、限定されずに、脈管の炎症、急性呼吸窮迫症候群、腎炎、メサンギウム糸球体腎炎、慢性炎症性腸疾患、播種性血管炎、アレルギー性血管炎、皮膚病（例えば、限定されずに、乾癬、毒性及びアレルギー性接触湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、単純苔癬、日焼け、肛門性器領域内のかゆみ、円形脱毛症、過形成性癭痕、円板状エリテマトーデス、濾胞及び広範の膿皮症、内因性及び外因性のにきび、酒さ性ざ瘡）、関節炎の類の疾患（例えば、限定されずに、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症）、免疫系の疾患〔例えば、限定されずにAIDS（後天性免疫不全症候）、多発性硬化症〕、移植片対宿主反応、同種移植の拒絶反応、ショック〔例えば、限定されずに

10

20

30

40

50

、敗血性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血性ショック、毒性ショック症候群及びARDS（成人呼吸促迫症候群）]、胃腸部の炎症（例えば、限定されずに、クローン病、及び潰瘍性大腸炎）； アレルギー性及び／又は慢性の、免疫学的な疑似反応に基づく疾患（例えば、限定されずに、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、慢性鼻炎、慢性副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、鼻ポリープ）；

痛み、例えば、限定されずに、炎症性の痛み；

右心不全、右心肥大（肺性心）、高血圧、高コレステロール血症、高グリセリド血症；真性糖尿病（I型及びII型）；

虚血性疾患、例えば、限定されずに、卒中、冠動脈疾患、アングナ（限定されずに、血管攣縮性アングナを含む）、心筋梗塞、末梢動脈疾患、脳血管障害、睡眠時無呼吸症、黄斑虚血、動脈及び静脈閉塞、うっ血性心不全；

目の炎症性疾患、例えば、限定されずに、ブドウ膜炎、強膜炎、角膜炎、網膜血管炎、加齢に伴う黄斑変性症、糖尿病性腎症、及び慢性及びアレルギー性結膜炎；

糖尿病性胃不全麻痺及び胃不全麻痺の症状を有する疾患；

血小板機能を抑制することが望ましい疾患又は状態、例えば、限定されずに、ステント移植後（例えば、限定されずに冠動脈ステント）、バイパス手術後、肺高血圧症において、血栓疾患、血管形成後の狭窄、冠動脈疾患、梗塞（例えば、限定されずに、心筋梗塞）、不安定狭心症、卒中、及び動脈及び静脈閉塞疾患（例えば、限定されずに間欠跛行）；

脳血管反応性及び／又は神経血管カップリングの血管又は機能不全を有する疾患又は状態、例えば、限定されずに、動脈硬化性認知症、多発梗塞性認知症、脳老衰；

ニューロンの損傷又は劣化に基づく疾患、例えば、限定されずに、卒中、脊髄損傷、脳損傷、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、アミロイドーシス、プリオン病及び神経障害；

末梢動脈疾患、慢性腎不全、慢性心不全、敗血症、老人性認知症（アルツハイマー病）、クロイツフェルトーヤコブ病、敗血症性脳症、動脈硬化性脳症、糖尿病関連脳症、毒性脳症、血管及び神経性認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症及び子癇前症；

門脈高血圧、肝硬変、毒性肝臓障害（例えば、限定されずに、アルコール誘導肝損傷）、肝炎、門脈血栓症、バッド-キアーリ症候群、肝静脈の形成異常、肝静脈の圧迫（例えば、限定されずに、腫瘍によるもの）、動静脈瘻、脾腫と関連する疾患、住血吸虫症（住血吸虫症）、サルコイドーシス及び他の肉芽腫性疾患、原発性胆汁性肝硬変、骨髄増殖性疾患（例えば、限定されずに、慢性骨髄性白血病、骨髄線維症）、リンパ全身性疾患、膠原（例えば、限定されずに、全身性エリテマトーデス、強皮症）、オスラー病（とりわけ肝臓内の、先天性動静脈形成異常）、結節性再生性過形成、三尖弁閉鎖不全症、収縮性心膜炎、静脈閉塞症（VOD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；

線維症疾患、例えば、限定されずに、嚢胞性線維症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、心内膜心筋線維症、縦隔線維症、腎性全身性線維症、過形成性癍痕又は毒性肝臓障害；

良性前立腺肥大；

胎児の発育不全を有する妊娠における不十分な子宮胎盤血流；

不十分な脳の能力、例えば、限定されずに、言語技能、注意力、集中力、演繹的思考、中央聴覚処理、認識、学習、警戒、不安や可読性（*readability*）；

過活動膀胱； LUTS＝下部尿路症状； レイノー症候群／現象。

【0388】

これに関して、「肺高血圧症」という用語は、特に以下を包含する：

・ （例えば散発性又は家族性の）原発性肺高血圧を含む肺動脈高血圧、及び、例えば限定されずに膠原血管病、先天性の全身～肺シャント、門脈高血圧、ヒト免疫不全ウイルス感染症、薬物又は毒物（例えば限定されずに食欲抑制因子）、新生児の持続性肺高血圧症に関連する肺動脈高血圧；

・ 肺静脈高血圧、例えば、限定されずに、左側位心房又は心室の心疾患、左側位弁膜

10

20

30

40

50

の心疾患、中心肺静脈の外因性圧迫（例えば線維性縦隔炎、腫瘍に関連するアデノパシー）、肺静脈閉塞性疾患によるもの；

- ・ 呼吸器系の障害又は低酸素症に関連する肺高血圧症、例えば、限定されずに、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質肺疾患、睡眠呼吸障害、肺泡低換気障害、高い高度への慢性的な曝露、新生児の肺疾患、肺泡一毛細血管異形成を含む；

- ・ 近位肺動脈の血栓塞栓閉塞及び遠位肺動脈の閉塞を含む慢性血栓又は血栓性疾患によって引き起こされる肺高血圧症、例えば肺塞栓症（血栓、腫瘍、卵子、寄生物、又は異物によるもの）、局所血栓、及び鎌状赤血球疾患、特に慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）；

- ・ 炎症性の疾患（例えば、限定されずに、住血吸虫症、サルコイドーシス）及び肺毛細血管の血管腫症を含む、肺の血管系に直接影響することによって引き起こされる肺高血圧症。

【0389】

4型ホスホジエステラーゼ（PDE4）及び5型のホスホジエステラーゼ（PDE5）の阻害薬である本発明の化合物が、識別できる疾患の本体の治療において、それらの2つの酵素のうちの1つだけを阻害する化合物よりも効果的である可能性を有することは注目に値し、なぜなら、PDE4及びPDE5の阻害は、1つの疾患の状態、例えば肺線維症において生じる多様かつ異なる病態生理に取り組み得るからである。肺線維症に関して、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬が、線維症の進行の特徴である線維芽細胞の筋線維芽細胞へのTGF- β 誘導遷移を阻害することが記載されている（Dunkern et al., Eur. J. Pharmacol., 572（1）：12-22, 2007；Sabatini et al., Pulm Pharmacol Ther 23：283-91, 2010）。さらに、肺線維芽細胞からのマトリックスメタロプロテアーゼ生成を阻害すること（Martin-Chouly CA et al., Life Sci. 75（7）：823-40, 2004）及びそれらの細胞の化学走性並びにコラーゲン収縮を抑制すること（Kohyama T et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26（6）：694-701, 2002；Togo et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296：L959-69, 2009）が記載されており、それらは、肺線維症の病態生理学的側面において重要である。さらに、選択的な4型ホスホジエステラーゼ阻害薬のロフルミラストは、予防及び治療プロトコルにおいて、ブレオマイシン誘発肺線維リモデリングを軽減することがマウス及びラットにおいて示されており、後者においては線維症の発達の阻害について、グルココルチコイドをしのぐ（Cortijo J et al., Br. J. Pharmacol., 156（3）：534-44, 2009）。他方で、肺線維症に関して、選択的なPDE5阻害薬シルデナフィルによるPDE5の阻害は、ROS生成及びPhoA/Rhoキナーゼ活性の阻害によってブレオマイシン誘発性肺線維症及び肺高血圧症を軽減することが示されており（Hemnes AR, Zaiman A, Champion HC, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2008 Jan；294（1）：L24-33. Epub 2007年10月26日）、かつ人の臨床的な非盲検試験においては、シルデナフィルが肺の血流力学パラメータ（血管抵抗及び換気血流比適合化）を改善し、かつ肺線維症を有する患者における運動負荷を高めることが示されている（Ghofrani et al., Lancet 360, 895-900, 2002；Collard et al., Chest 131, 897-899, 2007）。

【0390】

したがって、本発明はさらに、疾患、特に4型及び5型のホスホジエステラーゼの阻害によって軽減される疾患、特に上記で例示した疾患の治療又は予防において使用するための本発明の化合物に関する。

【0391】

10

20

30

40

50

好ましくは、本発明は、以下の疾患の治療又は予防において使用するための本発明の化合物に関する：

急性及び慢性の気道疾患、例えば、間質性肺疾患、例えば、肺線維症、嚢胞性線維症、気管支喘息、慢性気管支炎、アレルギー性気管支炎、アレルギー性鼻炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び肺高血圧症に関連するCOPD；

肺高血圧症、特に血栓塞栓性肺高血圧症；

皮膚病、例えば乾癬及びアトピー性皮膚炎（湿疹）；

眼病、例えば、ブドウ膜炎、強膜炎、角膜炎、網膜血管炎、加齢に伴う黄斑変性症、糖尿病性腎症、及び慢性及びアレルギー性結膜炎；

関節リウマチ； 及び

胃腸領域の炎症、例えばクローン病、及び潰瘍性大腸炎。

10

【0392】

本発明は、4型及び5型のホスホジエステラーゼを阻害する医薬組成物、特に4型及び5型のホスホジエステラーゼの阻害によって軽減される疾患の治療又は予防のための医薬組成物、好ましくは上記で例示された疾患の治療又は予防のための医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用にも関する。

【0393】

特に、本発明は、急性及び慢性の気道疾患、例えば、限定されずに、間質性肺疾患、肺線維症、嚢胞性線維症、気管支喘息、慢性気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び肺高血圧症に関連するCOPDの治療又は予防のための医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用に関する。

20

【0394】

本発明は、肺高血圧症又は血栓塞栓性肺高血圧症の治療又は予防のための医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用にも関する。

【0395】

本発明は、アレルギー性鼻炎又はアレルギー性喘息の治療又は予防のための医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用にも関する。

【0396】

さらには、本発明は、皮膚病、例えば限定されずに、乾癬又はアトピー性皮膚炎（湿疹）の治療又は予防のための医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用に関する。

30

【0397】

さらには、本発明は、眼病、例えば、限定されずに、ブドウ膜炎、強膜炎、角膜炎、網膜血管炎、加齢に伴う黄斑変性症、糖尿病性腎症、又は慢性又はアレルギー性結膜炎の治療又は予防のための医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用に関する。

【0398】

本発明は、同様に、関節リウマチの治療又は予防のための医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用に関する。

【0399】

さらに、本発明は、胃腸領域の炎症、例えば、限定されずに、クローン病又は潰瘍性大腸炎の治療又は予防のための医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用に関する。

40

【0400】

本発明の特に好ましい実施態様においては、上記の使用における本発明の化合物は、本発明による実施例の化合物である。

【0401】

本発明はさらに、疾患を治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法に関する。

【0402】

特に、本発明は、上記の疾患の1つを治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法に関する。

50

【0403】

特に、本発明は、4型及び5型のホスホジエステラーゼの阻害によって軽減される疾患を治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法に関する。

【0404】

好ましくは、本発明は、急性又は慢性の気道疾患、例えば、限定されずに、間質性肺疾患、肺線維症、嚢胞性線維症、気管支喘息、慢性気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は肺高血圧症に関連するCOPDを治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法に関する。

10

【0405】

本発明は、肺高血圧症、又は血栓塞栓性肺高血圧症を治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法にも関する。

【0406】

本発明は、アレルギー性鼻炎又はアレルギー性喘息を治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法にも関する。

【0407】

さらには、本発明は好ましくは、皮膚病、例えば、限定されずに、乾癬又はアトピー性皮膚炎（湿疹）を治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法にも関する。

20

【0408】

さらに、本発明は好ましくは、眼病、例えば、限定されずに、ブドウ膜炎、強膜炎、角膜炎、網膜血管炎、加齢に伴う黄斑変性症、糖尿病性腎症、又は慢性又はアレルギー性結膜炎を治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法にも関する。

【0409】

本発明は同様に、関節リウマチを治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法に関する。

30

【0410】

さらに、本発明は好ましくは、胃腸領域の疾患、例えば、限定されずに、クローン病又は潰瘍性大腸炎を治療又は予防する方法であって、治療のために有効な量の本発明の化合物の少なくとも1つを、必要な患者に投与することを含む前記方法にも関する。

【0411】

上記の方法において、患者は好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトである。さらには、上記の方法において、本発明の化合物の少なくとも1つを使用することができる。好ましくは本発明の化合物の1つ又は2つを使用し、より好ましくは本発明の化合物の1つを使用する。

40

【0412】

本発明の特に好ましい実施態様において、上記の疾患の1つを治療又は予防する上記の方法は、治療のために有効な量の本発明による実施例の化合物を、必要な患者に投与することを含む。

【0413】

医薬組成物

本発明はさらに、本発明の化合物の少なくとも1つを、少なくとも1つの薬学的に許容される助剤と共に含む医薬組成物に関する。

【0414】

好ましくは、該医薬組成物は、本発明の化合物の1つ又は2つを含む。より好ましくは

50

、該医薬組成物は、本発明の化合物の1つを含む。

【0415】

本発明の特に好ましい実施態様において、該医薬組成物は、本発明による実施例の化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される助剤と共に含む。

【0416】

本発明はさらに、特に、4型及び5型のホスホジエステラーゼの阻害によって軽減される疾患の治療又は予防（における使用）のために、特に、上記で例示された疾患の治療又は予防のために、4型及び5型のホスホジエステラーゼを阻害する本発明による医薬組成物に関する。

【0417】

本発明は、特に、1つ又はそれより多くの以下の疾患の治療又は予防（における使用）のための、上記で定義された本発明による医薬組成物を包含する：

間質性肺疾患、例えば、肺線維症、嚢胞性線維症、気管支喘息、慢性気管支炎、アレルギー性気管支炎、アレルギー性鼻炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び肺高血圧症に関連するCOPD；

肺高血圧症、特に血栓塞栓性肺高血圧症；

皮膚病、例えば乾癬及びアトピー性皮膚炎（湿疹）；

眼病、例えば、ブドウ膜炎、強膜炎、角膜炎、網膜血管炎、加齢に伴う黄斑変性症、糖尿病性腎症、及び慢性及びアレルギー性結膜炎；

関節リウマチ； 及び

胃腸領域の炎症、例えばクローン病及び潰瘍性大腸炎。

【0418】

本発明の化合物を、経口的に投与することができるにもかかわらず、経口投与は現在のところ、投与の好ましい経路であると考えられているわけではない。なぜかという、このデータに束縛されることを意図するわけではないが、予備的な試験は、ラットにおいて体重1kgあたり約10µmol/kgの用量の本発明の化合物の水準で、ポリエチレングリコール400（1.3%）及びヒプロメロース（4%）を用いた水性懸濁液中に配合した場合、本発明の化合物の経口投与後に、低い全身性曝露を示すように見えるからである。

【0419】

したがって、各々、本発明の化合物、本発明の化合物を含む医薬組成物を、好ましくは、例えば外部局所的に（即ち、肌を通じて／経皮的に、又は目を介して）、非経口的に（例えば静脈内、皮下、動脈内、腹腔内、関節内、又は筋肉内）、吸入又は経鼻投与によって投与してよい。該化合物を、直腸経路を介して、例えば坐薬又はフォームの形態で投与してもよい。

【0420】

したがって、該医薬組成物は、外部局所的に（即ち、肌を通して／経皮的に、又は目を介して）、非経口的に（例えば静脈内、皮下、動脈内、腹腔内、関節内、又は筋肉内）、吸入又は経鼻投与のために適したもの（例えばそのために適合されたもの）であってよい。該医薬組成物は、好ましくは吸入投与のために適している。吸入投与は、例えば、エアロゾル又は乾燥粉末組成物による、肺への局所投与を含む。

【0421】

吸入可能かつ鼻腔内医薬組成物

吸入のための配合物は、好ましくはラクトースを含有する粉末組成物、及び、例えば、水溶液又は懸濁液として、又はエアロゾルとして配合することができる噴霧組成物（加圧されたパックから適した噴射剤、例えば1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素、又は他の適したガスを使用して放出される）を含む。

【0422】

従来のクロロフルオロカーボンと比較して最低限のオゾン減少作用を有すると考えられ

10

20

30

40

50

ている噴射剤の類は、ハイドロフルオロカーボンを含み、かつかかる噴射剤系を使用した多数の医療用エアロゾル配合物は、例えばE P 0 3 7 2 7 7 7、W O 9 1 / 0 4 0 1 1、W O 9 1 / 1 1 1 7 3、W O 9 1 / 1 1 4 9 5、W O 9 1 / 1 4 4 2 2、W O 9 3 / 1 1 7 4 3、及びE P 0 5 5 3 2 9 8に開示されている。それらの出願は全て、薬剤を投与するための加圧されたエアロゾルの製造に関しており、かつこの新たな種類の噴射剤を使用することと関連した問題、特に製造された医薬配合物と関連する安定性の問題を乗り越えようとしている。前記出願は例えば、1つ又はそれより多くの付形剤（*excipient*）、例えば極性の補助溶媒又は湿潤剤（例えばアルコール、例えばエタノール）、アルカン、ジメチルエーテル、界面活性剤（フッ素化された界面活性剤及びフッ素化されていない界面活性剤、カルボン酸、例えばオレイン酸、ポリエトキシレート等を含む）、又は充填剤、例えば糖（例えばW O 0 2 / 3 0 3 9 4参照）、及び賦形剤（*vehicle*）、例えばクロモグリク酸及び／又はネドクロミルの添加を提案しており、それらは治療的に及び予防的に有効ではない濃度で含有されている（W O 0 0 / 0 7 5 6 7参照）。エアロゾルの剤形は、ポンプアトマイザの形を取ってもよい。

10

【0423】

懸濁液エアロゾルのために、本発明の化合物は、エアロゾル配合物の投与に際して、本発明の化合物の実質的に全てが肺に吸入されることを可能にするように、超微粉碎されるべきであり、したがって、本発明の化合物は、平均粒径100 μm 未満、望ましくは20 μm 未満、及び好ましくは1～10 μm の範囲（D50値、例えばレーザー回折を使用して測定）を有する。

20

【0424】

乾燥粉末状の吸入可能な組成物： 吸入投与のために適した（例えばそのために適合された）医薬組成物のために、該医薬組成物は、例えば、乾燥粉末状の吸入可能な組成物であってよい。乾燥粉末は、微細に分割された本発明の化合物を、随意に微細に分割された薬学的に許容される担体と共に含み、前記担体は、好ましくは存在し、かつ乾燥粉末状の吸入組成物中の担体として公知の1つ又はそれより多くの材料、例えば単糖類、二糖類、多糖類、及び糖アルコール、例えばアラビノース、グルコース、フルクトース、リボース、マンノース、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、デンプン、デキストラン又はマンニトールを含む糖類であってよい。特に好ましい担体は、特に一水和物の形態でのラクトースである。

30

【0425】

乾燥粉末は、乾燥粉末吸入装置において使用するための、ゼラチン又はプラスチックのカプセル中、又はブリスター中に、好ましくは本発明の化合物の単位用量で、担体と共に、各カプセル内の粉末の総質量が5 mgから50 mgになるような量で存在してよい。選択的に、乾燥粉末は多剤投薬（*multi-dose*）乾燥粉末吸入装置の貯蔵器内に含有されてよい。吸入器又は断熱器（*insulator*）内で使用するための、例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジ、又は例えば貼り合わせられたアルミニウム箔のブリスターを、本発明の化合物と、適した粉末ベース、例えばラクトース又はデンプン、好ましくはラクトースとの粉末混合物を含有させて処方することができる。この態様において、本発明の化合物は、乾燥粉末配合物の投与に際して、本発明の化合物の実質的に全てが肺に吸入されることを可能にするように、適切に超微粉碎され、したがって、本発明の化合物は、粒径100 μm 未満、望ましくは20 μm 未満、及び好ましくは1～10 μm （D50値、例えばレーザー回折を使用して測定）を有する。固体担体は、存在する場合、一般に最大粒子直径300 μm 、好ましくは200 μm を有し、かつ適宜、平均粒径40～100 μm 、好ましくは50～75 μm を有する。本発明の化合物の粒径及び固体担体の粒径（乾燥粉末組成物中に存在する場合）を、従来の方法、例えばエアジェットミル、ボールミル、又は振動ミル内での粉碎、微量沈降、噴霧乾燥、冷凍乾燥又は超臨界媒体からの再結晶化によって所望の水準に減少できる。

40

【0426】

本発明の組成物の吸入可能な形態が、微細に分割された微粒子状の形態である場合、吸

50

入装置は、例えば、乾燥粉末又は多剤投薬乾燥粉末吸入装置の単位用量を含有するカプセル又はプリスターから乾燥粉末を放出するために適合された乾燥粉末吸入装置であってよい。かかる乾燥粉末吸入装置は当該技術分野で公知である。挙げられる例は、C y c l o h a l e r（登録商標）、D i s k h a l e r（登録商標）、R o t a d i s k（登録商標）、T u r b o h a l e r（登録商標）、N o v o l i z e r（登録商標）、E a s y h a l e r（登録商標）、J e t h a l e r（登録商標）、C l i c k h a l e r（登録商標）又はE P 0 5 0 5 3 2 1、E P 4 0 7 0 2 8、E P 6 5 0 4 1 0、E P 6 9 1 8 6 5又はE P 7 2 5 7 2 5（U l t r a h a l e r（登録商標））内に開示される乾燥粉末吸入装置である。

【0427】

10

ネブライゼーションによる吸入のための配合物を、水性の賦形剤を用いて、薬剤、例えば酸又はアルカリ、緩衝塩、等浸透圧調節剤（i s o t o n i c i t y a d j u s t i n g a g e n t）又は抗菌剤を添加して配合することができる。それらを、オートクレーブ内で過又は加熱することによって滅菌できる。この種の投与のために適した技術は、当該技術分野で公知である。例として、M y s t i c（登録商標）法を挙げることができる（例えば、U S 6 3 9 7 8 3 8、U S 6 4 5 4 1 9 3及びU S 6 3 0 2 3 3 1参照）。

【0428】

好ましい単位用量配合物は、以下で引用される薬学的に有効な用量、又はそれらの適切な部分量の有効成分を含有するものである。したがって、配合物が、計量された用量の加圧エアロゾルによって送達されるように設計されている場合、治療的に有効な用量を送達するために2回の操作が必要であるように、1回の操作のエアロゾルで治療的に有効な量の半分を送達してもよい。

20

【0429】

乾燥粉末状の吸入組成物において、本発明の化合物は、例えば、組成物の質量の約0.1%～約70%（例えば約1%～約50%、例えば約5%～約40%、例えば約20%～約30%）で存在できる。

【0430】

経鼻投与の場合、例えば、スプレー、及び液滴の形態で適用される溶液が好ましい配合物である。経鼻スプレー又は点鼻液を、薬剤、例えば増粘剤、緩衝塩、又はpHを調節するための酸又はアルカリ、等浸透圧調節剤、防腐剤又は酸化防止剤を添加して、又は添加しないで、水性又は非水性の賦形剤と配合することができる。

30

【0431】

外部局所的投与のために適した薬学的組成物

「外部局所的」投与とは、身体の外部への局所的な投与を意味する（即ち、例えば肺又は口を除外するが、唇又は目は含む）。外部局所的投与（例えば皮膚を通じて／経皮的に）は、例えば、皮膚病、例えばアトピー性皮膚炎又は乾癬にかかった部位又はかかりやすい部位の皮膚のためであってよい。

【0432】

外部局所的投与（即ち、皮膚を通じて／経皮的に）の場合、適した医薬配合物は、例えば軟膏、クリーム（通常、水中油型又は油中水型の医薬組成物、通常、エマルション）、ローション、ペースト、ゲル、粉末、溶液、エマルション、懸濁液、オイル、スプレー、及びパッチ（例えば限定されずに、経皮吸収治療システム）である。

40

【0433】

外部局所用の医薬組成物、例えば軟膏、又は水中油型もしくは油中水型組成物において、本発明の化合物は、組成物の質量の0.05～10%、好ましくは0.1～5%、より好ましくは0.1～3%、さらにより好ましくは0.5～約2.5%（w/w）で適切に存在する。

【0434】

（例えば目を介した）外部局所的投与は、例えば眼病、例えばブドウ膜炎、強膜炎、角

50

膜炎、網膜血管炎、加齢に伴う黄斑変性症、糖尿病性腎症、及び慢性及びアレルギー性結膜炎にかかった目又はかかりやすい目のためであってよい。

【0435】

目のための医薬組成物に関して挙げることができる例は、洗眼器又は洗眼液、眼用挿入物、眼用軟膏、眼用スプレー、点眼剤、眼内の用途のための作製物〔例えば、硝子体中の用途、眼内注射〕及びまぶた用軟膏である。

【0436】

経口投与又は非経口投与のための医薬組成物

非経口方式の投与、例えば静脈内、皮下、又は筋肉内投与のために、好ましくは、溶液（例えば限定されずに、滅菌溶液、等張液）を使用する。それらは好ましくは、注射又は注入法によって投与される。

10

【0437】

非経口（例えば静脈内、皮下、又は筋肉内）投与のために適した医薬組成物は、滅菌の非経口的に許容される担体（例えば滅菌水）又は非経口的に許容される油中の本発明の化合物の溶液又は懸濁液を含んでよい。選択的に、溶液を凍結乾燥させることができる。非経口的投与のために適した凍結乾燥された医薬組成物を、随意に、適した溶媒、例えば滅菌水又は滅菌の非経口的に許容される水溶液を用いて、投与の直前に還元して使用できる。

【0438】

上記のとおり、経口投与は好ましくない。しかしながら、経口投与のための医薬組成物は、液体又は固体であってよい；例えば、それはシロップ、懸濁液又はエマルションであってよい；同様に、例えば錠剤、被覆された錠剤（糖衣錠）、丸剤、カシェ、カプセル（キャプレット）、又は顆粒の形態であってよい。

20

【0439】

液体配合物は、随意に、薬学的に許容される液体担体、例えば水性溶媒、例えば水、エタノール又はグリセリン、又は非水溶性溶媒、例えばポリエチレングリコール又は油中の本発明の化合物の懸濁液又は溶液からなっておりよい。配合物は、さらに、懸濁化薬剤、防腐剤、着香剤及び／又は着色剤を含有してよい。

【0440】

好ましくはないのだが、錠剤である経口投与のための医薬組成物は、錠剤配合物を製造するために適した1つ又はそれより多くの薬学的に許容される補助剤（例えば担体及び／又は付形剤）を含んでよい。前記担体は、例えば、ラクトース、セルロース又はマンニトールであってよいか、又はそれらを含んでよい。錠剤は、さらに（又は代わりに）、1つ又はそれより多くの薬学的に許容される付形剤、例えば結合剤、潤滑剤及び／又は錠剤崩壊剤を含有してよい。

30

【0441】

経口又は非経口投与のための本発明による医薬組成物は、好ましくは、本発明の単数又は複数の化合物を、組成物の質量の0.1～99.9%、より好ましくは5～95%、特に20～80%の総量で含有する。

【0442】

一般に、薬学的に許容される助剤として、特定の医薬組成物を製造するために適していることが公知である全ての助剤を使用できる。それらの例は、限定されずに、溶媒、付形剤、分散剤、乳化剤、可溶化剤、ゲル形成剤、軟膏ベース、酸化防止剤、防腐剤、安定剤、担体、充填剤、結合剤、増粘剤、錯化剤、崩壊剤、緩衝剤、浸透促進剤、ポリマー、潤滑剤、被覆剤、噴射剤、等張化剤、界面活性剤、着色料、着香料、甘味料及び染料を含む。特に、所望の配合物及び所望の投与方式のために適切な種類の助剤が使用される。

40

【0443】

医薬組成物／配合物を、当業者に公知の方法において、例えば溶解、混合、粒状化、糖衣錠製造、湿式粉碎、乳化、カプセル化、閉じ込め（*entrapping*）又は凍結乾燥法によって製造できる。

50

【0444】

投与量

一般に、本発明による医薬組成物を、本発明の化合物の用量が4型ホスホジエステラーゼ阻害薬について慣例的な範囲内であるように投与できる。

【0445】

薬学的に許容される本発明の化合物は、好ましくは、（大人の患者に対する）一日当たりの用量において、例えば経口又は非経口の用量において、1日当たり0.01mg～250mg、好ましくは1日当たり0.05mg～100mg、より好ましくは1日当たり0.05mg～10mg、又は鼻腔内又は吸入の用量において、1日当たり0.001mg～30mg、好ましくは1日当たり0.01mg～10mg、より好ましくは1日当たり0.1mg～4mgの本発明の化合物が投与される（独立した化合物（＝化合物の、溶媒和されていない、水和されていない、塩ではない形態）として計算）。

10

【0446】

これに関して、用量は、例えば使用される特定の化合物、治療される種、治療される患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別及び食事、投与の方式及び時間、排出の割合、治療される疾患の重症度、及び薬剤の組合せに依存することに留意すべきである。

【0447】

本発明の医薬組成物を、1日1回の用量で、又は複数回の部分用量で、例えば1日2～4回の用量で投与することができる。医薬組成物の1回の用量は、吸入投与の場合、例えば0.001mg～10mg、好ましくは0.01mg～7.5mg、より好ましくは0.1mg～4mgの本発明の化合物を含有してよい。1日1回の用量で医薬組成物を投与することが好ましい。

20

【0448】

組合せ

治療又は予防されるべき特定の疾患に依存して、追加的に、通常その疾患を治療又は予防するために投与される治療剤を、随意に本発明の化合物と併用投与することができる。

【0449】

好ましい実施態様において、本発明の化合物の少なくとも1つは、以下からなる群から選択される少なくとも1つの治療剤と併用投与される： コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、H1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断剤、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミンD類似体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、PPAR γ 作用薬、ACE阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性剤／刺激剤、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリス配糖体。

30

【0450】

これに関して、「治療剤」は、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、H1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断剤、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミンD類似体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、PPAR γ 作用薬、ACE阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性剤／刺激剤、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリス配糖体を、独立した化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの誘導体（例えば限定されずにエステル誘導体、N-オキシド等）、それらの溶媒和物（水和物）、及び該化合物、塩、誘導体及び溶媒和物の立体異性体の形態で含む。

40

【0451】

50

本発明の化合物の少なくとも1つと、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、H1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断剤、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミンD類似体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、PPAR γ 作用薬、ACE阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性剤／刺激剤、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリス配糖体からなる群から選択される少なくとも1つの治療剤との併用投与を、固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツの形態で行うことができる。

10

【0452】

「固定された組合せ物」は、併用投与のために意図されている本発明の化合物と治療剤とが、1つの投薬単位内に、又は単独の実体で存在する組合せとして定義される。固定された組合せ物の1つの例は、本発明の化合物と治療剤とが、同時投与のための混合物中に存在する医薬組成物である。固定された組合せ物の他の例は、本発明の化合物と治療剤化合物とが、混合されることなく、1つの投薬単位中に存在する医薬組成物である。

【0453】

「固定されていない組合せ物」又は「キット・オブ・パーツ」は、本発明の化合物と、治療剤とが、1つより多くの投薬単位内に存在する組合せとして定義される。固定されていない組合せ物又はキット・オブ・パーツにおいて、本発明の化合物及び治療剤は、別々の配合物として提供される。それらは、組合せの治療において同時、連続的又は別々に使用するために組み合わせられたパッケージの別々の成分としてパッキングされ、かつ一緒に存在することができる。本発明の化合物及び治療剤の同時又は連続的な投与が好ましい。本発明の化合物及び治療剤を連続的又は別々に投与する場合、治療剤の投与の前又は後に、本発明の化合物を投与することができる。

20

【0454】

連続的な投与は、本発明の化合物の投与と治療剤の投与との間、又はその逆の間の短い時間（例えば、1つの錠剤を他方の後に飲み込むのに必要な時間）を包含する。

【0455】

別々の投与は、本発明の化合物の投与と治療剤の投与との間のより長い時間を包含する。本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物が投与される一方で、治療剤は治療されている患者への治療作用をまだ有する（又はその逆）。

30

【0456】

本発明の特に好ましい実施態様において、本発明の化合物の少なくとも1つと、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、H1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断剤、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミンD類似体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、PPAR γ 作用薬、ACE阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性剤／刺激剤、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリス配糖体からなる群から選択される少なくとも1つの治療剤との併用投与は、各々、本発明の化合物、更なる治療剤が単独で与えられる場合に達成される治療作用の合計よりも大きい治療作用をもたらす。

40

【0457】

固定されていない組合せ物又はキット・オブ・パーツの、本発明の化合物及び治療剤の配合物の種類は同じであってよい（即ち、本発明の化合物と治療剤との両方が、例えば吸入投与のために適した粉末、溶液又は懸濁液として配合される）、又は、異なっていてよい（即ち、異なる投与形態に適するように、例えば本発明の化合物が吸入投与のために適した粉末、溶液又は懸濁液として配合され、かつ治療剤が経口投与のための錠剤又はカプ

50

セルとして配合される)。

【0458】

したがって、本発明は追加的に、本発明の化合物の少なくとも1つと、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、H1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リボキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断剤、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミンD類似体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、PPAR γ 作用薬、ACE阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性剤/刺激剤、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ビルフェニドン及びジギタリス配糖体からなる群から選択される少なくとも1つの治療剤と、少なくとも1つの薬学的に許容される助剤とを含む、固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツのいずれかとして示される医薬組成物に関する。

10

【0459】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

20

本発明の化合物、及びサルブタモール、
本発明の化合物、及びミルベテロール、
本発明の化合物、及びインダカテロール、
本発明の化合物、及びカルモテロール、
本発明の化合物、及びサルメテロール、
本発明の化合物、及びホルモテロール、
本発明の化合物、及びビランテロール、又は
本発明の化合物、及びオロダテロール、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0460】

30

好ましい実施態様において、サルブタモールの薬学的に許容される塩は、硫酸サルブタモールである。好ましい実施態様において、ミルベテロールの薬学的に許容される塩は、塩酸ミルベテロールである。好ましい実施態様において、カルモテロールの薬学的に許容される塩は、塩酸カルモテロールである。好ましい実施態様において、サルメテロールの薬学的に許容される塩は、キシナホ酸サルメテロールである。他の好ましい実施態様において、ホルモテロールの薬学的に許容される塩は、ヘミフマル酸ホルモテロール一水和物である。他の好ましい実施態様において、ホルモテロールの立体異性体は、R，R-ホルモテロールである。他の好ましい実施態様において、R，R-ホルモテロールの薬学的に許容される塩は、R，R-ホルモテロールL-酒石酸塩である。好ましい実施態様において、ビランテロールの薬学的に許容される塩は、ビランテロールトリフェナレートである。他の好ましい実施態様において、ビランテロールの薬学的に許容される塩は、ビランテロール α -フェニルシンナメートである。好ましい実施態様において、オロダテロールの薬学的に許容される塩は、塩酸オロダテロールである。

40

【0461】

好ましくは、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬は、長時間作用の β_2 -アドレナリン受容体作用薬であり、これに関して特に好ましいのは、12～24時間の時間にわたって治療作用を有する β_2 -アドレナリン受容体作用薬である。さらに、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬は、好ましくは、吸入投与用、1日1回の投与用、及び同時の吸入投与用である。

【0462】

好ましくは、本発明の化合物と、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬を含む組合せは、気

50

管支喘息及びCOPDの治療又は予防用である。

【0463】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、コルチコステロイド、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びブデソニド、
本発明の化合物、及びフルチカゾン、
本発明の化合物、及びベクロメタゾン、
本発明の化合物、及びモメタゾン、
本発明の化合物、及びトリアムシノロンアセトニド、又は
本発明の化合物、及びシクレソニド、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

10

【0464】

好ましい実施態様において、フルチカゾンの薬学的に許容される誘導体は、フルチカゾン-17-プロピオネートである。他の好ましい実施態様において、フルチカゾンの薬学的に許容される誘導体は、フルチカゾン-17-フロエートである。他の好ましい実施態様において、ベクロメタゾンの薬学的に許容される誘導体は、ベクロメタゾン17, 21-ジプロピオネートエステルである。他の好ましい実施態様において、モメタゾンの薬学的に許容される誘導体は、モメタゾンフロエートである。

20

【0465】

本発明の化合物と、コルチコステロイドとを含む組合せは、好ましくは、気管支喘息、COPD、アレルギー性鼻炎又は皮膚病、例えばアトピー性皮膚炎の治療及び予防用である。好ましくは、コルチコステロイドを外部局所投与、経鼻投与又は吸入投与のために使用し、重症の場合には、コルチコステロイドを経口で使用してもよい。

【0466】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、抗コリン作用薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

30

本発明の化合物、及び臭化グリコピロニウム、
本発明の化合物、及び臭化アクリジニウム、
本発明の化合物、及び臭化チオトロピウム、
本発明の化合物、及び臭化イプラトロピウム、又は
本発明の化合物、及び臭化ダロトロピウム、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0467】

好ましい実施態様において、臭化グリコピロニウムの立体異性体は、(R, R)-臭化グリコピロニウムである。好ましい実施態様において、臭化チオトロピウムがその一水和物の形態で使用される。

40

【0468】

好ましくは、抗コリン作用薬は、吸入投与用である。本発明の化合物と、抗コリン作用薬とを含む組合せは、好ましくは、COPDの治療又は予防用である。

【0469】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、H1受容体拮抗薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない

50

組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びアゼラスチン、
本発明の化合物、及びオロパタジン、
本発明の化合物、及びロラタジン、
本発明の化合物、及びデスロラタジン、又は
本発明の化合物、及びセチリジン、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0470】

好ましい実施態様において、アゼラスチンの薬学的に許容される塩は、塩酸アゼラスチンである。好ましい実施態様において、オロパタジンの薬学的に許容される塩は、塩酸オロパタジンである。好ましい実施態様において、セチリジンの薬学的に許容される塩は、二塩酸セチリジンである。好ましい実施態様において、セチリジンの立体異性体は、レボセチリジンである。他の好ましい実施態様において、レボセチリジンの薬学的に許容される塩は、二塩酸レボセチリジンである。

10

【0471】

本発明の化合物と、H1受容体作用薬とを含む組合せは、好ましくは、アレルギー性鼻炎の治療又は予防用である。

【0472】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

20

本発明の化合物、及びモンテルカスト、
本発明の化合物、及びプラナルカスト、又は
本発明の化合物、及びザフィルルカスト、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0473】

好ましい実施態様において、モンテルカストの薬学的に許容される塩は、モンテルカストナトリウムである。他の好ましい実施態様において、プラナルカストは、その一水和物の形態で使用される。

30

【0474】

本発明の化合物と、ロイコトリエン受容体拮抗薬とを含む組合せは、好ましくは、気管支喘息の治療又は予防用である。

【0475】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

40

本発明の化合物、及びジロイトン、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0476】

本発明の化合物と、5-リポキシゲナーゼ阻害薬とを含む組合せは、好ましくは、気管支喘息の治療又は予防用である。

【0477】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、エンドセリン受容体拮抗薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定され

50

ていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びボセンタン、
本発明の化合物、及びアンブリセンタン、
本発明の化合物、及びアトラセンタン、
本発明の化合物、及びダルセンタン、
本発明の化合物、及びクラゾセンタン、又は
本発明の化合物、及びアボセンタン、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0478】

他の好ましい実施態様において、ボセンタンは、その一水和物の形態で使用される。他の好ましい実施態様において、クラゾセンタンの薬学的に許容される塩は、クラゾセンタンの二ナトリウム塩である。他の好ましい実施態様において、アトラセンタンの薬学的に許容される塩は、塩酸アトラセンタン又はアトラセンタンのナトリウム塩である。他の好ましい実施態様において、アトラセンタンのR-エナンチオマーが使用される。他の好ましい実施態様において、ダルセンタンのS-エナンチオマーが使用される。

10

【0479】

本発明の化合物と、エンドセリン拮抗薬とを含む組合せは、好ましくは、肺高血圧症及びCOPDの治療又は予防用である。

【0480】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、プロスタサイクリン、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に選択的な実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

20

本発明の化合物、及びイロprost、
本発明の化合物、及びエボprostenol、又は
本発明の化合物、及びtreprostacil、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0481】

本発明の化合物と、プロスタサイクリンとを含む組合せは、好ましくは、肺高血圧症の治療又は予防用である。

30

【0482】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、カルシウムチャンネル遮断薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に選択的な実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びamlogipin、
本発明の化合物、及びnifedipin、
本発明の化合物、及びgilchiazem、
本発明の化合物、及びberapamil、又は
本発明の化合物、及びfelodipin、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

40

【0483】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、ベータ遮断剤、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びbisoprolol、

50

本発明の化合物、及びネビボロール、
本発明の化合物、及びメトプロロール、
本発明の化合物、及びカルベジロール、
本発明の化合物、及びアテノロール、又は
本発明の化合物、及びナドロール、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0484】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、及び少なくとも1つの薬学的に
10 許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びロフルミラスト、
本発明の化合物、及びロフルミラストN-オキシド、
本発明の化合物、及びアプレミラスト、
本発明の化合物、及びオグレミラスト（oglemilast）、
本発明の化合物、及びレバミラスト（revamilast）、又は
本発明の化合物、及び6-（{3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}スル
ホニル）-8-メチル-4-{[3-メチルオキシ]フェニル}アミノ}-3-キノリン
カルボキサミド（GSK256066）
20

及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0485】

本発明の化合物と、更なるPDE4阻害薬とを含む組合せは、好ましくは、肺高血圧症及びCOPDの治療又は予防用である。

【0486】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、及び少なくとも1つの薬学的に
30 許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びシルденаフィル、
本発明の化合物、及びバラデナフィル、
本発明の化合物、及びタダラフィル、
本発明の化合物、及びウデナフィル、又は
本発明の化合物、及びアバナフィル、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0487】

他の好ましい実施態様において、シルденаフィルの薬学的に許容される塩は、ヘミクエン酸シルденаフィル、クエン酸シルденаフィル及びメシル酸シルденаフィルであり、特に好ましくは、シルденаフィルのクエン酸塩である。他の好ましい実施態様において、バラ
40 デナフィルの薬学的に許容される塩は、塩酸バラデナフィル又は二塩酸バラデナフィルである。他の好ましい実施態様において、アバナフィルの薬学的に許容される塩は、ベシル酸アバナフィルである。

【0488】

本発明の化合物と、更なるPDE5阻害薬とを含む組合せは、好ましくは、肺高血圧症及びCOPDの治療又は予防用である。

【0489】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、グアニリルシクラーゼ（guanyl-cyclase）活性剤／
50

刺激剤、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本願の主題の化合物、及びBAY 63-2521（リオシグアト）、又は
 本願の主題の化合物、及びアタシグアト（Atacigat）、
 及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0490】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、テトラヒドロビオプテリン又はテトラヒドロビオプテリン誘導体、
 及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、
 上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、
 以下を含む：

本発明の化合物、及び（6R）-L-エリトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン、

本発明の化合物、及び（6R, S）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン、
 本発明の化合物、及び1', 2'-ジアセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン、

本発明の化合物、及びセビアプテリン、
 本発明の化合物、及び6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリン、
 本発明の化合物、及び6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリン
 、又は

本発明の化合物、及び6-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリン、
 及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0491】

好ましい実施態様において、（6R）-L-エリトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリンの薬学的に許容される誘導体は、（6R）-L-エリトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロビオプテリン二塩酸塩である。

【0492】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びロバスタチン、
 本発明の化合物、及びプラバスタチン、
 本発明の化合物、及びシンバスタチン、
 本発明の化合物、及びアトルバスタチン、
 本発明の化合物、及びフルバスタチン、
 本発明の化合物、及びロスバスタチン、
 本発明の化合物、及びピタバスタチン、
 本発明の化合物、及びベルバスタチン、
 本発明の化合物、及びダルバスタチン、又は
 本発明の化合物、及びグレンバスタチン、
 及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0493】

好ましい実施態様において、プラバスタチンの薬学的に許容される塩は、プラバスタチンのカリウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、及びヘミカルシウム塩である。プラバスタチンの特に好ましい薬学的に許容される塩は、プラバスタチンのナトリウム塩である。好ましい実施態様において、シンバスタチンの薬学的に許容される塩は、シンバスタチンの

10

20

30

40

50

ナトリウム塩である。好ましい実施態様において、アトルバスタチンの薬学的に許容される塩は、アトルバスタチンのカリウム塩、ナトリウム塩、及びヘミカルシウム塩である。アトルバスタチンの特に好ましい薬学的に許容される塩は、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩である。アトルバスタチンの水和物についての例として、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩の三水和物及びセスキ水和物を挙げることができる。好ましい実施態様において、フルバスタチンの薬学的に許容される塩は、フルバスタチンのナトリウム塩である。好ましい実施態様において、ロスバスタチンの薬学的に許容される塩は、ロスバスタチンのカリウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、ヘミマグネシウム塩及びヘミカルシウム塩である。ロスバスタチンの特に好ましい薬学的に許容される塩は、ロスバスタチンのヘミカルシウム塩である。ロスバスタチンの他の特に好ましい薬学的に許容される塩は、ロスバスタチンのナトリウム塩である。好ましい実施態様において、ピタバスタチンの薬学的に許容される塩は、ピタバスタチンのカリウム塩、ナトリウム塩、及びヘミカルシウム塩である。ピタバスタチンの特に好ましい薬学的に許容される塩は、ピタバスタチンのヘミカルシウム塩である。

10

【0494】

本発明の化合物と、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬とを含む組合せは、好ましくは、COPDの治療又は予防用である。

【0495】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、PPAR γ 作用薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

20

本発明の化合物、及びピオグリタゾン、
本発明の化合物、及びロシグリタゾン、
本発明の化合物、及びトログリタゾン、
本発明の化合物、及びリボグリタゾン、又は
本発明の化合物、及びシグリタゾン、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0496】

本発明の化合物と、更なるPPAR γ 作用薬とを含む組合せは、好ましくは、COPD及び併存症の治療又は予防用である。

30

【0497】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、ACE阻害薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びカプトプリル、
本発明の化合物、及びエナラプリル、
本発明の化合物、及びホシノプリル、
本発明の化合物、及びリシノプリル、
本発明の化合物、及びモエキシプリル、
本発明の化合物、及びベナゼプリル、
本発明の化合物、及びペリンドプリル、
本発明の化合物、及びラミプリル、
本発明の化合物、及びトランドラプリル、又は
本発明の化合物、及びキナプリル、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

40

【0498】

50

本発明の化合物と、更なるACE阻害薬とを含む組合せは、好ましくは、COPD及び併存症の治療又は予防用である。

【0499】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びロサルタン、
本発明の化合物、及びアジルサルタン、
本発明の化合物、及びバルサルタン、
本発明の化合物、及びオルメサルタン、
本発明の化合物、及びテルミサルタン、又は
本発明の化合物、及びイルベサルタン、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

10

【0500】

本発明の化合物と、更なるアンギオテンシンII受容体拮抗薬とを含む組合せは、好ましくは、COPD及び併存症の治療又は予防用である。好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、肺サーファクタント、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

20

本発明の化合物、及びルスブルチド、
本発明の化合物、及びボラクタントアルファ（poracant alfa）、
本発明の化合物、及びシナブルチド（sinapultide）、
本発明の化合物、及びベラクタント（beracant）、
本発明の化合物、及びボバクタント（bovacant）、
本発明の化合物、及びバルチミン酸コルホスセリル、
本発明の化合物、及び界面活性剤-TA、又は
本発明の化合物、及びカルファクタント、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

30

【0501】

本発明の化合物と、肺サーファクタントとを含む組合せは、好ましくは、気管支喘息又はCOPDの治療又は予防用である。

【0502】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、抗生物質、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

40

本発明の化合物、及びアモキシシリン、
本発明の化合物、及びアンピシリン、
本発明の化合物、及びレボフロキサシン、
本発明の化合物、及びクラリスロマイシン、
本発明の化合物、及びシプロフロキサシン、
本発明の化合物、及びテリスロマイシン、又は
本発明の化合物、及びアジスロマイシン、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0503】

50

好ましい実施態様において、アモキシシリンは、その三水和物の形態で使用される。他の好ましい実施態様において、アンピシリンは、その三水和物の形態で使用される。他の好ましい実施態様において、アンピシリンの薬学的に許容される塩は、アンピシリンナトリウムである。他の好ましい実施態様において、レボフロキサシンは、その半水和物の形態で使用される。他の好ましい実施態様において、シプロフロキサシンの薬学的に許容される塩は、塩酸シプロフロキサシン一水和物である。他の好ましい実施態様において、アジスロマイシンは、その一水和物の形態で使用される。

【0504】

本発明の化合物と、抗生物質とを含む組合せは、好ましくは、気管支喘息及びCOPDに関連する増悪の治療又は予防用である。

10

【0505】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、抗凝固薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びクロピドグレル、
本発明の化合物、及びエノキサパリン、
本発明の化合物、及びシロスタゾール、
本発明の化合物、及びナドロパリン、
本発明の化合物、及びワルファリン、又は
本発明の化合物、及びアブシキマブ、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

20

【0506】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、利尿薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びフロセミド、
本発明の化合物、及びブメタニド、又は
本発明の化合物、及びトラセミド、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

30

【0507】

本発明の化合物と、利尿薬とを含む組合せは、好ましくは、嚢胞性線維症の治療及び予防用である。

【0508】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、ピルフェニドン、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

40

本発明の化合物、及びピルフェニドン、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0509】

本発明の化合物と、ピルフェニドンとを含む組合せは、好ましくは、肺線維症の治療及び予防用である。

【0510】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実

50

施例の1つである)、ジギタリス配糖体、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びジゴキシン、又は
 本発明の化合物、及びジギトキシン、
 及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0511】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、コルチコステロイド、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、ブデソニド、及びサルブタモール、	
本発明の化合物、ブデソニド、及びミルベテロール、	
本発明の化合物、ブデソニド、及びインダカテロール、	
本発明の化合物、ブデソニド、及びカルモテロール、	
本発明の化合物、ブデソニド、及びサルメテロール、	
本発明の化合物、ブデソニド、及びホルモテロール、	
本発明の化合物、ブデソニド、及びビランテロール、	20
本発明の化合物、ブデソニド、及びオロダテロール、	
本発明の化合物、フルチカゾン、及びサルブタモール、	
本発明の化合物、フルチカゾン、及びミルベテロール、	
本発明の化合物、フルチカゾン、及びインダカテロール、	
本発明の化合物、フルチカゾン、及びカルモテロール、	
本発明の化合物、フルチカゾン、及びサルメテロール、	
本発明の化合物、フルチカゾン、及びホルモテロール、	
本発明の化合物、フルチカゾン、及びビランテロール、	
本発明の化合物、フルチカゾン、及びオロダテロール、	
本発明の化合物、ベクロメタゾン、及びサルブタモール、	30
本発明の化合物、ベクロメタゾン、及びミルベテロール、	
本発明の化合物、ベクロメタゾン、及びインダカテロール、	
本発明の化合物、ベクロメタゾン、及びカルモテロール、	
本発明の化合物、ベクロメタゾン、及びサルメテロール、	
本発明の化合物、ベクロメタゾン、及びホルモテロール、	
本発明の化合物、ベクロメタゾン、及びビランテロール、	
本発明の化合物、ベクロメタゾン、及びオロダテロール、	
本発明の化合物、モメタゾン、及びサルブタモール、	
本発明の化合物、モメタゾン、及びミルベテロール、	
本発明の化合物、モメタゾン、及びインダカテロール、	40
本発明の化合物、モメタゾン、及びカルモテロール、	
本発明の化合物、モメタゾン、及びサルメテロール、	
本発明の化合物、モメタゾン、及びホルモテロール、	
本発明の化合物、モメタゾン、及びビランテロール、	
本発明の化合物、モメタゾン、及びオロダテロール、	
本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及びサルブタモール、	
本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及びミルベテロール、	
本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及びインダカテロール、	
本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及びカルモテロール、	
本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及びサルメテロール、	50

本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及びホルモテロール、
 本発明の化合物、トリアムシノロン、及びビランテロール、
 本発明の化合物、トリアムシノロン、及びオロダテロール、
 本発明の化合物、シクレソニド、及びサルブタモール、
 本発明の化合物、シクレソニド、及びミルベテロール、
 本発明の化合物、シクレソニド、及びインダカテロール、
 本発明の化合物、シクレソニド、及びカルモテロール、
 本発明の化合物、シクレソニド、及びサルメテロール、
 本発明の化合物、シクレソニド、及びホルモテロール、
 本発明の化合物、シクレソニド、及びビランテロール、又は
 本発明の化合物、シクレソニド、及びオロダテロール、
 及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

10

【0512】

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、抗コリン作用薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、サルブタモール、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、サルブタモール、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、サルブタモール、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、サルブタモール、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、サルブタモール、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、ミルベテロール、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、ミルベテロール、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、ミルベテロール、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、ミルベテロール、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、ミルベテロール、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、サルメテロール、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、サルメテロール、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、サルメテロール、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、サルメテロール、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、サルメテロール、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、ホルモテロール、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、ホルモテロール、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、ホルモテロール、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、ホルモテロール、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、ホルモテロール、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、インダカテロール、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、インダカテロール、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、インダカテロール、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、インダカテロール、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、インダカテロール、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、カルモテロール、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、カルモテロール、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、カルモテロール、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、カルモテロール、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、カルモテロール、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、ビランテロール、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、ビランテロール、及び臭化アクリジニウム、

20

30

40

50

本発明の化合物、ビランテロール、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、ビランテロール、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、ビランテロール、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、オロダテロール、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、オロダテロール、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、オロダテロール、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、オロダテロール、及び臭化イプラトロピウム、又は
 本発明の化合物、オロダテロール、及び臭化ダロトロピウム、
 及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0513】

10

好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つである）、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、ブデソニド、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、ブデソニド、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、ブデソニド、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、ブデソニド、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、ブデソニド、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、フルチカゾン、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、フルチカゾン、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、フルチカゾン、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、フルチカゾン、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、フルチカゾン、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、ベクロメタゾン、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、ベクロメタゾン、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、ベクロメタゾン、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、ベクロメタゾン、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、ベクロメタゾン、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、モメタゾン、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、モメタゾン、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、モメタゾン、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、モメタゾン、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、モメタゾン、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及び臭化イプラトロピウム、
 本発明の化合物、トリアムシノロンアセトニド、及び臭化ダロトロピウム、
 本発明の化合物、シクレソニド、及び臭化グリコピロニウム、
 本発明の化合物、シクレソニド、及び臭化アクリジニウム、
 本発明の化合物、シクレソニド、及び臭化チオトロピウム、
 本発明の化合物、シクレソニド、及び臭化イプラトロピウム、又は
 本発明の化合物、シクレソニド、及び臭化ダロトロピウム、
 及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

20

30

40

【0514】

上記の3つの組合せを、好ましくは気管支喘息又はCOPDの治療又は予防において使用できる。

【0515】

50

特に、（例えばアトピー性皮膚炎又は乾癬のための）外部局所投与のための例示的な組合せは、本発明の化合物、及び免疫抑制薬、例えばカルシニューリン阻害薬、例えばピメクロリムス又はタクロリムスを含むことができる。

【0516】

したがって、他の好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つ、又は薬学的に許容されるそれらの塩である）、免疫抑制薬、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びピメクロリムス、
本発明の化合物、及びタクロリムス、
本発明の化合物、及びメトトレキサート、
本発明の化合物、及びアスコマイシン、又は
本発明の化合物、及びシクロスポリンA、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0517】

外部局所投与可能な免疫抑制薬を、外部局所用組成物中で、本発明の化合物とは別途に投与することができる、又は投与可能であり（固定されていない組合せ物又はキット・オブ・パーツ）、又は、それを本発明の化合物と共に、組み合わせられた外部局所投与可能な組成物中に含有させてもよい（固定された組合せ）。好ましい実施態様において、外部局所投与可能な組成物は、ピメクロリムスを約1%w/wの濃度で含有するクリームである。他の好ましい実施態様において、外部局所投与可能な組成物は、タクロリムスを約0.03%~約0.1w/wの濃度で含有する軟膏である。

【0518】

特にアトピー性皮膚炎及び乾癬の治療又は予防のための外部局所投与用の他の組合せは、本発明の化合物及びコルチコステロイドを含んでよい。上述のコルチコステロイドの組合せの他に、以下のコルチコステロイドの組合せも有用であり得る。

【0519】

他の好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つ、又は薬学的に許容されるそれらの塩である）、コルチコステロイド、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びプレドニゾロン、
本発明の化合物、及びデキサメタゾン、
本発明の化合物、及びベタメタゾン、又は
本発明の化合物、及びヒドロコルチゾン、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

【0520】

他の好ましい実施態様において、上記のコルチコステロイドは、エステル形態、例えばプレドニゾロン吉草酸酢酸エステル、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン吉草酸エステル、デキサメタゾンプロピオン酸エステル、デキサメタゾンジプロピオン酸エステル、ベタメタゾン酪酸プロピオン酸エステル、又はプレドニゾロン吉草酸酢酸エステルの形態で使用される。

【0521】

特に乾癬の治療のための外部局所用の組合せのための更なる組合せは、本発明の化合物及びビタミンD類似体を含んでよい。

【0522】

したがって、他の好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、本発明の化合物（特に前記本発明の化合物は、本発明の実施例の1つ、又は薬学的に許容されるそれらの塩である）、ビタミンD類似体、及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤を含む。特に好ましい実施態様において、上記の固定された組合せ物、固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツは、以下を含む：

本発明の化合物、及びカルシトリオール、
本発明の化合物、及びカルシポトリオール、又は
本発明の化合物、及びタカルシトール、
及び少なくとも1つの薬学的に許容される助剤。

10

【0523】

上記の組合せの両方（又は全て）の組合せ相手（本発明の化合物並びに治療剤）が、両方とも（又は全てが）吸入投与のために適している場合、本発明の好ましい実施態様は、併用吸入装置を使用することによる、両方（又は全て）の組合せ相手の同時吸入投与である。かかる併用吸入装置は、同時吸入投与のために組み合わせられた医薬組成物、特定の組合せの両方（又は全て）の個々の化合物を含む組成物を含むことができる。

【0524】

選択的に、併用吸入装置は、特定の組合せの個々の化合物が同時に投与可能であるが、例えば別途の医薬組成物中で別途に保管される（又は、3つの組合せについて完全又は部分的に分離される）ようなものであってよい。

20

【0525】

本発明の化合物の少なくとも1つと、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、H1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断剤、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミンD類似体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性剤／刺激剤、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリス配糖体からなる群から選択される少なくとも1つの治療剤とを含む固定されていない組合せ物、又はキット・オブ・パーツの場合、本発明の化合物と前記治療剤とを、同じ経路で（例えば限定されずに吸入によって、（又は外部局所的に））、又は異なる経路で（例えば限定されずに、本発明の化合物を例えば吸入によって投与でき、かつ前記治療剤を経口投与できる）、投与してよい。

30

【0526】

本発明の化合物の少なくとも1つと、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、H1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断剤、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミンD類似体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性剤／刺激剤、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリス配糖体からなる群から選択される少なくとも1つの治療剤との、固定された組合せ物、固定されていない組合せ物又はキット・オブ・パーツの形態での併用投与の場合、本発明の化合物の用量及び前記治療剤の用量は、単独の治療のために通常の範囲内であり、相互にプラスに影響し、かつ強化する個々の作用を考慮すると、本発明の化合物と前記治療剤との併用投与の場合において、各々の用量を減少させることが可能であると期待できる。

40

【0527】

本発明の化合物の少なくとも1つと、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、 β_2 -アドレナリン受容体作用薬、H1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、5-リポキ

50

シゲナーゼ阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン、カルシウムチャンネル遮断薬、ベータ遮断剤、4型ホスホジエステラーゼ阻害薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、ビタミンD類似体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、肺サーファクタント、抗生物質、グアニリルシクラーゼ活性化剤／刺激剤、テトラヒドロピオプテリン及びテトラヒドロピオプテリン誘導体、抗凝固薬、利尿薬、ピルフェニドン及びジギタリス配糖体からなる群から選択される少なくとも1つの治療剤との、固定された組合せ物、固定されていない組合せ物又はキット・オブ・パーツの形態での併用投与の場合、各々の医薬組成物／配合物の単独の用量単位は、経口投与又は非経口投与の場合では、0.01mg～250mg、好ましくは0.05mg～100mg、より好ましくは0.05mg～10mg、又は経鼻投与又は吸入投与の場合では、0.001mg～10mg、好ましくは0.01mg～7.5mg、より好ましくは0.1mg～4mgの本発明の化合物、及び0.01mg～4000mg、好ましくは0.1mg～2000mg、より好ましくは0.5mg～1000mg、最も好ましくは1mg～500mgの前記治療剤であり、使用される治療剤、治療される疾患、及び選択された投与経路に依存する。好ましくは、本発明の少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの治療剤は、医薬組成物／配合物中に、1000：1～1：1000の質量割合で、より好ましくは100：1～1：100の質量割合で、さらにより好ましくは25：1～1：25の質量割合で存在する。

【0528】

生物学的調査

PDE4活性の阻害の測定方法

PDE4B1 (GB no. L20966) はM. Conti教授 (スタンフォード大学、米国) から提供された。それを、元のプラスミド (pCMV5) から、プライマー Rb18 (5'-CAGACATCCTAAGAGGGGAT-3') 及びRb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3') を用いたPCRを介して増幅し、かつpCR-Bacベクターへとクローニングした (Invitrogen、フローニンゲン、オランダ)。

【0529】

組み換え型のバキュロウイルスを、SF9昆虫細胞内で相同組換えによって作製した。発現プラスミドを、Baculo-Gold DNA (Pharmingen、ハンブルク) を用い、標準的なプロトコル (Pharmingen、ハンブルク) を使用して同時トランスフェクションした。Wtウイルスのない組み換えウイルス上清を、プラーク測定法を使用して選択した。その後、高力価のウイルス上清を、3回増幅することによって作製した。2×10⁶個の細胞/mlを、MOI (感染の多重度) 1～10で、無血清SF900培地 (GIBCO Life Technologies、カールスルーエ、ドイツ) 内で感染させることによって、PDE4B1をSF21細胞内で発現させた。該細胞を、28℃で48～72時間培養し、その後、それらを5～10分間、1000xg及び4℃でペレット化した。

【0530】

SF21昆虫細胞を、氷のように冷たい (4℃) 均質化バッファー (20mMトリス、pH8.2、以下の添加物を含有：140mMのNaCl、3.8mMのKCl、1mMのEGTA、1mMのMgCl₂、10mMのβ-メルカプトエタノール、2mMのベンズアミジン、0.4mMのPefablock、10μMのロイペプチン、10μMのペプスタチンA、5μMのトリプシンインヒビター) 中で、約10⁷個の細胞/mlの濃度で再懸濁し、かつ超音波によって破壊した。その後、ホモジネートを10分間、1000xgで遠心分離し、かつ上清を-80℃で、次の使用 (下記参照) まで保管した。タンパク質の含有率を、標準としてのBSA (ウシ血清アルブミン) を使用して、Bradford法 (BioRad、ミュンヘン) によって測定した。

【0531】

PDE4B1活性を、96ウェルのプラットフォーム内で、SPA (シンチレーション近接アッセイ) ケイ酸イットリウムビーズ (RPNQ1050、GE Healthcare

10

20

30

40

50

re 製)を使用して測定した。第一の段階において、PDE活性は、どの $[^3\text{H}]$ cAMP (基質)の $[^3\text{H}]$ 5' AMPへの加水分解にも作用した。第二の段階において、SPAケイ酸イットリウムビーズの添加後、基質と生成物とが区別された。実際に、硫酸亜鉛の存在中で、直線状の $[^3\text{H}]$ 5' AMPがビーズに結合された一方で、環状の $[^3\text{H}]$ cAMPは結合されなかった。その際、近接の、結合された $[^3\text{H}]$ 5' AMPがトリチウムからの放射を可能にしてビーズ内で光り、測定可能な信号を生じさせた一方で、未結合の、したがって遠隔の $[^3\text{H}]$ cAMPはこの信号を生成しなかった。試験容積は100 μl であり、かつ10~20%のcAMPが前記実験条件下で変換されることを確実にするため、最終的に20mMのトリスバッファー(pH7.4)、0.1mg/mlのBSA、5mMの Mg^{2+} 、0.5 μM のcAMP(約50000cpmの $[^3\text{H}]$ cAMPを含む)を基質として、1 μl のそれぞれの物質のDMSO希釈液、及び充分な組み換えPDE(1000xgの上清、上記参照)が含有された。分析物中のDMSOの最終濃度(1%v/v)は、調査されるPDEの活性に対して実質的に影響しなかった。37℃で5分間の予備インキュベーションの後、基質(cAMP)を添加することによって反応を開始させ、かつ分析物をさらに15分、インキュベートした。SPAビーズ(50 μl)を添加することによって反応を終了させた。製造元の指示書に従ってSPAビーズを予め水中に懸濁したが、その際、水中で1:3(v/v)で希釈された。この希釈された溶液はさらに、PDE活性の完全なブロックを確実にするために、3mMのIBMX(イソブチルメチルキサンチン)を含有した。ビーズが沈殿したら(>30分)、MTP(微量定量プレート)を、市販の発光検出装置内で分析した。PDE4B1活性の阻害についての化合物の相応の IC_{50} 値を、濃度効果曲線から、非線形回帰によって測定した。

【0532】

以下の化合物について、PDE4B1阻害値8未満、8~9及び9超が測定された $[-\log \text{IC}_{50} (\text{mol/l})]$ として測定]。化合物の番号は、実施例の番号に相応する。

【0533】

【表1】

PDE4B1 $-\log \text{IC}_{50} (\text{mol/l})$ として測定した阻害値		
8未満	8~9	9超
例 44, 45,	例 2, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 37, 38, 40, 46, 47, 49, 55, 68, 69, 73, 76, 77, 78, 79, 83, 84, 88, 94, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 114, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125	1, 3, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 28, 34, 35, 39, 41, 42, 43, 48, 50, 51, 52, 53, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 71, 72, 74, 75, 85, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 98, 108, 109, 112, 113, 115, 119

【0534】

PDE5活性の阻害の測定方法

ヒトのPDE5の原料として、血小板を使用した。このために、ヒトのドナーからの、クエン酸で血液凝固阻止された新鮮血150ml[最終濃度0.3%(w/v)]を、10分間、200gで遠心分離して、いわゆる多血小板血漿(PRP)が上清として得られた。1/10の容積のACD溶液(85mMのクエン酸 Na_3 、111mMのD-グルコース、71mMのクエン酸、pH4.4)を、9/10の容積のPRPに添加した。遠心分離(1400g、10分)後、該細胞のペレットを、3mlの均質化バッファー(NaCl 140mM、 KCl 3.8mM、EGTA(エチレンジグリコール三酢酸) 1mM、 MgCl_2 1mM、トリス-HCl 20mM、 β -メルカプトエタノール1mM

、pH 8.2)、加えて、最終濃度0.5mMのPefablock (Roche)、10μMのロイペプチン、5μMのトリプシン阻害薬、2mMのベンズアミジン及び10μMのペプスタチンAをもたらずプロテアーゼ阻害薬混合物に再懸濁させた。懸濁液を音波処理し、その後、15分間、10000gで遠心分離した。生じる上清(血小板溶解産物)を、酵素アッセイのために使用した。

【0535】

PDE5活性を、96ウェルのプラットフォーム内で、SPA(シンチレーション近接アッセイ)ケイ酸イットリウムビーズ(RPNQ1050、GE Healthcare製)を使用して測定した。第一の段階において、PDE活性は、どの $[^3\text{H}]$ cGMP(基質)の $[^3\text{H}]$ 5'GMPへの加水分解にも作用した。第二の段階において、SPAケイ酸イットリウムビーズの添加後、基質と生成物とが区別された。実際に、硫酸亜鉛の存在中で、直線状の $[^3\text{H}]$ 5'GMPがビーズに結合された一方で、環状の $[^3\text{H}]$ cGMPは結合されなかった。その際、近接の結合された $[^3\text{H}]$ 5'GMPがトリチウムからの放射を可能にしてビーズ内で光り、測定可能な信号を生じさせた一方で、未結合の、したがって遠隔の $[^3\text{H}]$ cGMPはこの信号を生成しなかった。試験容積は100μlであり、かつ前記実験条件下で10~20%のcGMPが変換されるのを確実にするために、20mMのトリスバッファー(pH 7.4)、0.1mgのBSA(ウシ血清アルブミン)/ml、5mMの Mg^{2+} 、1μMのモタピゾン(PDE3阻害薬)、10nMのPDE2阻害薬 2-(3,4-ジメトキシベンジル)-7-[(1R,2R)-2-ヒドロキシ-1-(2-フェニルエチル)プロピル]-5-メチルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン、0.5μMのcGMP(環式グアノシン1リン酸塩)(約50000cpmの $[^3\text{H}]$ cGMPをトレーサーとして含む)(基質)、1μlのそれぞれの化合物のジメチルスルホキシド(DMSO)希釈物、及び十分なPDE5含有血小板溶解産物(10000xgの上清、上記参照)が含有された。分析物中のDMSOの最終濃度(1%v/v)は、調査されるPDEの活性に対して実質的に影響しなかった。37℃で5分間の予備インキュベーションの後、基質(cGMP)を添加することによって反応を開始させ、かつ分析物をさらに15分、インキュベートした。SPAビーズ(50μl)を添加することによって反応を終了させた。製造元の指示書に従ってSPAビーズを予め水中に懸濁したが、その際、水中で1:3(v/v)で希釈された。この希釈溶液も、PDE活性の完全なブロックを確実にするために、3mMの8-メトキシメチル-3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMx)を含有した。ビーズが沈殿したら(>30分)、MTPを市販の発光検出装置内で分析した。PDE活性の阻害についての化合物の相応の IC_{50} 値を、濃度効果曲線から、非線形回帰によって測定した。

【0536】

以下の化合物について、PDE5阻害値8未満、8~9及び9超が測定された $[-\log \text{IC}_{50} (\text{mol/l})]$ として測定]。化合物の番号は、実施例の番号に相応する。

【0537】

【表 2】

PDE5 - log IC50 (mol/l) として測定した阻害値		
8未満	8～9	9超
例14	例 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 30, 32, 36, 37, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 53, 55, 59, 60, 61, 62, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 88, 97, 93, 96, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 115, 116, 117, 120, 121, 122, 123, 124, 125	7, 8, 9, 10, 17, 20, 21, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 48, 52, 63, 64, 65, 66, 74, 83, 84, 85, 87, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 98, 108, 109, 112, 113, 114, 118, 119

10

【0538】

インビボアッセイ： ラットにおける L P S 誘導肺炎モデル（方法 A + B）

序文

エアロゾル化されたリポ多糖類（L P S）にラットを曝露すると、肺の、主に好中球性の炎症を引き起こし、それを気管支肺胞洗浄（B A L）によって評価することができる。L P S 誘導肺炎モデルは強固であり、かつ直接の免疫応答を調節する試験化合物の評価のために通常使用される。選択的なホスホジエステラーゼ 4 阻害薬を、ラットにおける鼻のみの L P S 攻撃の 1 時間前に気管内注入によって投与する。選択的なホスホジエステラーゼ阻害薬の抗炎症活性を、L P S 曝露の 4 時間後の気管支肺胞洗浄液中の肺の白血球と好中球との合計数に基づいて評価する。

20

【0539】

材料及び方法

動物

200～300 g の重さのオスの S D ラットを使用した。ラットは実験の 1 週間前に納入され、水及び食物に自由に手に入れることができた。

【0540】

化合物の気管内滴下

化合物の作製

試験化合物を、気管内滴下のために、注射用水（B r a u n、メルズンゲン、ドイツ）又は 0.9% の N a C l（食塩水）（B r a u n、メルズンゲン、ドイツ）に 0.02% の T w e e n 2 0（S i g m a - A l d r i c h、シュネルドルフ、ドイツ）を補充したものの中に懸濁させた。試験化合物の懸濁液を、超音波浴又は C o v a r i s S 2 × 高エネルギー超音波浴（K B i o s c i e n c e s、ホッデストンハーツ、英国）中で処理して、均質な懸濁液が得られた。目的の用量を、各々の実験における最高の用量の投与のために作製された原液の懸濁液から続けて希釈することによって作製した。

30

【0541】

化合物の滴下法（方法 A）

化合物の懸濁液を、M i c r o S p r a y e r 器具（P e n n C e n t u r y、E M M S によって分配、B o r d o n H a n t s, U K）を介して気管内投与した。したがって、ラットへの挿管は、該 M i c r o S p r a y e r を気管内に挿入することによって行った。該 M i c r o S p r a y e r 器具の長さを、気管分岐部の破裂を回避するように調節した。挿管は目で確認して誘導し、短時間型イソフルラン麻酔下で実施した。該化合物の懸濁液を充填したシリンジを、ルーアロックアダプターを介して M i c r o S p r a y e r 器具に接続し、かつ該化合物の懸濁液を肺に直接的に投与した。

40

【0542】

化合物の滴下法（方法 B）

化合物の懸濁液を気管内投与した。挿管を目で確認して誘導し、かつ短時間型イソフル

50

ラン麻酔下で行った。化合物の懸濁液を、液体滴下によって肺に投与した。したがって、気管は、鈍端カニューレ（サイズ14 G、Dispomed、ゲルンハウゼン、ドイツ）を有するカテーテルからなる器具で挿管した。カテーテルの長さを、気管分岐部の破裂を回避するように調節した。化合物の懸濁液及び空気を充填した1 mlのシリンジを、ルーアロックアダプターを介して挿管器具に接続し、かつシリンジの中身の全てを肺に直接投与した。

【0543】

化合物の投薬

化合物の懸濁液の投与された容積は0.5~1 ml/kgである。コントロール動物は、プラセボとしての薬剤を含まない水/Tween 20又はNaCl/Tween 20溶液を受けた。試験化合物及びプラセボを、LPS攻撃の1時間前に投与した。

10

【0544】

LPS攻撃

意識があり、かつ拘束された動物を、鼻のみの曝露システム（CRequipment SA、タナー、スイス）につなぎ、LPSのエアロゾルに30分間曝露した。LPS含有エアロゾルを、圧縮空気駆動の投薬ネブライザ装置（Pari LC Sprint Starと組み合わせたPari master、Pari GmbH、シュタルンベルク、ドイツ）を使用して生成した。LPS溶液（大腸菌、血清型055:B5、Art. #L2880、Lot # L048K4126又は109K4075、Sigma-Aldrich、ドイツ、1 mg/ml~3 mg/ml、リン酸緩衝食塩水（PBS）中で希釈）を、30分前に作製した。エアロゾルを分散させ、かつ600 l/hのシース空気流によって曝露塔に輸送した。ネガティブコントロールを除く全てのラットをLPSに曝露させた。

20

【0545】

気管支肺胞洗浄

LPS攻撃の4時間後、動物をイソフルランによって麻酔をかけ、かつ脊椎脱臼によって殺した。BALを実施した。BALのために気管を露出し、かつカニューレを挿入し、次に、5 mlのPBSバッファに0.5%のウシ血清アルブミン（Serva、ダルムシュタット、ドイツ）を補充したものをを用いて、in situで穏やかに2回、肺を洗浄した。

30

【0546】

合計及び細胞分画数（differential cell counts）

BAL液中の白血球及び好中球の合計数の測定を、自動化血球計算器（XT-2000i V、Sysmex、ノルダーシュテット、ドイツ）を用いて実施した。

【0547】

データ分析

以下の式に従い、各々の試料について、基線補正を行った：

基線補正された細胞数の値＝細胞数－中央値（ネガティブコントロール群）

全ての更なる計算を、基線補正された値を用いて実施した。

【0548】

LPS誘導された全細胞及び好中球の肺への流入に及ぼす化合物の作用を、コントロール群の中央値に対する各々の治療群の細胞数の中央値を使用して、以下の式に従って%で計算した：

$$\text{作用率\%} = (Y - K) / K \times 100$$

[式中、以下のとおり定義される：

Y＝化合物で治療された群の基線補正された細胞数の値の中央値

K＝プラセボで治療された群の基線補正された細胞数の値の中央値]。

【0549】

ポジティブコントロールに対して、一元配置分散分析法及びダネットの多重比較事後試験を使用して、一次細胞数のデータにおける統計的解析を実施した。グラブス検定を使用

50

して、統計的な異常値を検出した。

【0550】

方法Aを使用して試験された化合物についての例示的な結果（化合物の番号は実施例の番号に相応する）：

化合物60及び61は、1 mg/kgの投薬で、プラセボ群と比較してそれぞれ、全細胞数の28～55%の範囲の低減、好中球の27～49%の範囲の低減を示した。

【0551】

方法Bを使用して試験された化合物についての例示的な結果（化合物の番号は実施例の番号に相応する）：

化合物17、31及び59は、1 mg/kgの投薬で、プラセボ群と比較してそれぞれ、全細胞数の36～75%の範囲の低減、好中球の30～67%の範囲の低減を示した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 45/00

- (72)発明者 トーマス シュテンゲル
ドイツ連邦共和国 エッゲンシュタインーレオポルツハーフェン エアファター リング 1 3
- (72)発明者 トーマス マイアー
ドイツ連邦共和国 シュトックアッハ パノラマヴェーク 3 1
- (72)発明者 アレクサンダー マン
ドイツ連邦共和国 ラードルフツェル エミリーーシュナイダーーシュトラッセ 2
- (72)発明者 ヨーゼフ シュタードルヴィーザー
オーストリア国 ランデック エートヴェーク 4
- (72)発明者 ディーター フロッカーツィ
ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アッカーヴェーク 2 6
- (72)発明者 アンドレアス パール
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク ランガー アンガー 3 3
- (72)発明者 エーヴァルト ベネディクトゥス
ドイツ連邦共和国 ビーベラッハ モントシュトラッセ 1 8
- (72)発明者 マヌエラ ヘスマン
ドイツ連邦共和国 アーレンスブルク アン デア シュロスゲアトネライ 7
- (72)発明者 トビアス カーナッハー
ドイツ連邦共和国 ハークナウ ノイガーテンシュトラッセ 3 6
- (72)発明者 ラグナ フッソング
ドイツ連邦共和国 ダイスリンゲン シュルトハイスーヘシェルーリング 1 4
- (72)発明者 クリストフ ツィット
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ マイナウシュトラッセ 2 0 9 デー
- (72)発明者 ハンス クリストフ ホルスト
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ マクスーシュトロマイアーシュトラッセ 3 アー
- (72)発明者 ロルフーペーター フメル
ドイツ連邦共和国 ラードルフツェル アルトボールシュトラッセ 3 2
- (72)発明者 マーティン フィアテルハウス
ドイツ連邦共和国 マンハイム ディルスベアガー シュトラッセ 6
- (72)発明者 ヘアマン テノール
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ザンクトーゲープハートーシュトラッセ 3 8
- (72)発明者 トアステン ドゥンカン
ドイツ連邦共和国 イュヒェン ギーラート フンボルトシュトラッセ 1 8
- (72)発明者 アーミン ハッツェルマン
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アルター ヴァル 3
- (72)発明者 クリスティアン ヘスリンガー
ドイツ連邦共和国 ツォーツネグ ウンテレ ハルデネッカー 6

審査官 石井 徹

- (56)参考文献 特表2013-503131 (JP, A)
特表2005-538138 (JP, A)
特表2011-513272 (JP, A)
国際公開第2005/075457 (WO, A1)
特表2006-515367 (JP, A)
特表2005-538140 (JP, A)

特表2004-526789 (JP, A)
特表2004-518727 (JP, A)
特表2003-535850 (JP, A)
特表2002-506856 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY (STN)