

明 細 書

発明の名称：

キナーゼ阻害剤としてのイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、優れたROS1キナーゼ酵素活性阻害作用およびNTRKキナーゼ酵素阻害活性を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] ROS1遺伝子はトリ肉腫ウイルスUR2 (University of Rochester tumor virus 2) の癌遺伝子産物v-r o sのヒトオルソログとして発見された、受容体型チロシンキナーゼである (非特許文献1)。ROS1遺伝子を含む染色体の位置が変異し (染色体転座)、他の遺伝子と連結したROS1融合遺伝子は、グリオブラストーマ細胞株U118MGで最初に発見された。U118MG細胞では、ゴルジ蛋白質の一種であるFIG (fused in glioblastoma) 遺伝子とROS1遺伝子が融合し、FIG-ROS1融合蛋白質をコードする遺伝子が形成されている (非特許文献2)。FIGとROS1の融合による構造変化によって、ROS1キナーゼ酵素活性が恒常的に活性化されることや、FIG-ROS1融合蛋白質には、STAT3、ERK、SHP2を含むROS1のシグナル経路活性化を介した細胞形質転換活性及び造腫瘍活性があることが報告されている (非特許文献3、4)。

ROS1遺伝子の染色体転座は、非小細胞肺癌細胞株HCC78および非小細胞肺癌患者検体でも同定された。HCC78細胞では、ナトリウム依存性リン酸共輸体の一種であるSLC34A2遺伝子とROS1遺伝子の融合遺伝子SLC34A2-ROS1の存在が、また非小細胞肺癌患者検体では、細胞膜貫通型蛋白の一種であるCD74遺伝子とROS1遺伝子の融合遺伝

子CD74-ROS1の存在が、それぞれ報告された（非特許文献5）。胆管癌においては、患者検体でF1G遺伝子とROS1遺伝子の融合遺伝子F1G-ROS1が23例中2例で見出された（非特許文献6）。

FISH (fluorescent in situ hybridization) を用いた、患者検体の大規模なスクリーニングにより、SDC、CD74、EZR、SLC34A2、LRIG3、又はTPM3の各遺伝子と、ROS1遺伝子との融合遺伝子が同定された。非小細胞肺癌患者検体1476例中13例で、SDC-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、SLC34A2-ROS1、LRIG3-ROS1、又はTPM3-ROS1のうち、いずれかのROS1融合遺伝子が検出された。（非特許文献7）。

同様にFISHを用いた、非小細胞肺癌患者検体の大規模なスクリーニングにて、1073例中18例でROS1融合遺伝子が検出された。（非特許文献8）。また、患者検体を用いた解析から、ROS1遺伝子が脳腫瘍で高発現していることが示されている（非特許文献1、9）。

ROS1融合遺伝子が発現している癌（例えば非小細胞肺癌、胆管癌、脳腫瘍）においては、ROS1が活性化していることが示されている（非特許文献5、6）。従って、ROS1キナーゼ酵素阻害活性を示す薬剤は、ROS1経路を遮断、すなわちSTAT3、ERK、SHP2等のリン酸化を阻害し、癌の増殖、生存等を阻害できるため、癌治療薬としての有用性が期待されている（非特許文献1、6、8）。ROS1キナーゼ酵素活性阻害作用を有する化合物として、Crizotinib（非特許文献8）、TAE684（非特許文献6）、ピラゾール誘導体（非特許文献10、11）、アミノピラジン誘導体（特許文献1）等が報告されている。しかし、それらの化合物の構造は本発明の化合物とは異なる。

[0003] ニューロトロフィン受容体型チロシンキナーゼ (neurotrophic tyrosine kinase, receptor)、別名トロポミオシン関連キナーゼ (Trk) は、ニューロトロフィン (NT) と呼ば

れる可溶性成長因子によって活性化される高親和性受容体である。NTRK受容体のファミリーは、NTRK1（別名TrkA）、NTRK2（別名TrkB）、およびNTRK3（別名TrkC）の三つのメンバーを有している。

[0004] NTには、以下のような複数のタンパク質が存在する。NTRK1を活性化する神経成長因子（NGF）、NTRK2を活性化する脳由来成長因子（BDNF）およびNT-4/5、並びにNTRK3を活性化するNT3である。それぞれのNTRK受容体は、細胞外ドメイン（リガンド結合部位）、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメイン（キナーゼドメインを含む）を含む。リガンドが結合した場合、各キナーゼは、自己リン酸化を触媒し、そして下流のシグナル伝達経路を活性化する。

[0005] NTRKは、神経組織において、その発達期間中、広く発現し、これら細胞の維持と生存にとって重要であり、NTRKが、神経系の発達および機能の両方において重要な役割を果たすことを示す報告がある（非特許文献12）。

[0006] NTRKシグナル伝達を、癌と関連づける文献も多数発行されている。例えば、NTRKは、成人の神経系以外では低い発現量で存在するが、前立腺癌の後期において、NTRKの発現が増加する。正常な前立腺組織および前期のアンドロゲン依存性前立腺腫瘍では、低いレベル、もしくは検出不可能なレベルでのみNTRK1が発現し、NTRK2およびNTRK3については発現していない。しかし、後期のアンドロゲン非依存性前立腺癌においては、NTRK受容体の全てのアイソフォーム、並びにそれらのリガンドが発現亢進している。これら後期の前立腺癌細胞が、その生存のためにNTRKに対して依存している証拠があり、従って、NTRK阻害剤は、アンドロゲン非依存性前立腺癌に特異的なアポトーシス誘発を生み出すかもしれない（非特許文献13）。さらに、最近の文献も、NTRKの過剰発現、活性化、増幅、融合遺伝子形成、または変異が、神経芽腫（非特許文献14）、分泌型乳癌（非特許文献15）、結腸直腸癌（非特許文献16）、卵巣癌（非特

許文献 17)、頭頸部癌(非特許文献 18)、膵臓癌(非特許文献 19)、およびメラノーマ(非特許文献 20)に関わることを示している。

[0007] 選択的 NTRK チロシンキナーゼ阻害剤として、CEP-751、CEP-701(非特許文献 21)、インドロカルバゾール化合物(特許文献 2)、オキシインドール化合物(特許文献 3、4)、ピラゾリル縮合環式化合物(特許文献 5)、イソチアゾール化合物(非特許文献 22)、および種々の化合物(特許文献 6、7、8、9、10)等が報告されている。しかし、それらの化合物の構造は本発明の化合物とは異なる。

[0008] イミダゾピリダジン骨格を有する化合物としては、Lck 阻害剤(特許文献 11)、PKC 阻害剤(特許文献 12、13)、NTRK 阻害剤(特許文献 14、特許文献 15)が知られている。しかし、ROS1 キナーゼ酵素阻害活性および NTRK 阻害活性を示す、イミダゾピリダジン骨格を有する化合物は知られていない。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献 1: WO2012/005299
特許文献 2: WO01/14380
特許文献 3: WO02/20479
特許文献 4: WO02/20513
特許文献 5: 特開平 15-231687
特許文献 6: WO2005/049033
特許文献 7: WO2005/103010
特許文献 8: WO2006/082392
特許文献 9: WO2006/087530
特許文献 10: WO2006/087538
特許文献 11: WO2007/013673
特許文献 12: WO2007/025540
特許文献 13: WO2007/147646

特許文献14 : WO 2008 / 052734

特許文献15 : WO 2012 / 125667

非特許文献

[0010] 非特許文献1 : Biochim. Biophys. Acta, 1795, 37
- 52 (2009)

非特許文献2 : Genes Chromosomes Cancer, 37,
58-71 (2003)

非特許文献3 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 9
16-921 (2003)

非特許文献4 : Cancer Res., 66, 7473-7481 (200
6)

非特許文献5 : Cell, 131, 1190-1203 (2007)

非特許文献6 : PLoS One, 6 (1), e15640 (2011)

非特許文献7 : Nat. Medicine, 2658 (2012)

非特許文献8 : J. Clin. Oncol., 2011. 39. 4197 (2
012)

非特許文献9 : Cancer Res., 69, 2180-2184 (200
9)

非特許文献10 : Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 47
20-4723 (2009)

非特許文献11 : Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 56
22-5626 (2009)

非特許文献12 : Current Opinion in Neurobio
logy, 11, 272-280 (2001)

非特許文献13 : The Prostate, 45, 140-148 (200
0)

非特許文献14 : Pediatr Blood Cancer, 59, 226-
232 (2012)

非特許文献15: Cancer Cell, 2, 367-376 (2002)

非特許文献16: Science, 300, 949-949 (2003)

非特許文献17: Clinical Cancer Research, 9, 2248-2259 (2003)

非特許文献18: PLoS ONE 7 (1), e30246 (2012)

非特許文献21: Cancer Research, 59, 2395-2341 (1999)

非特許文献22: Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, 3444-3448 (2006)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

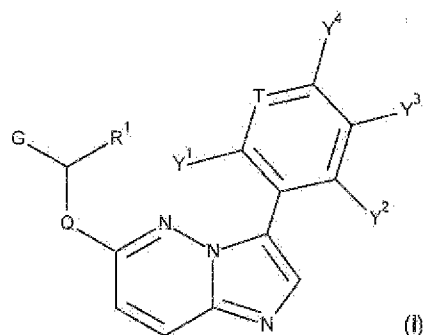
[0011] 本発明は、強力なROS1キナーゼ酵素活性阻害作用およびNTRKキナーゼ酵素阻害活性を有し、抗腫瘍効果を示す、新規な低分子化合物を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明は、次の(1)～(47)に関する。

(1) 一般式(1)

[0013] [化1]



[式中、

R¹は、水素原子、C₁–C₆アルキル基、フルオロC₁–C₆アルキル基、またはヒドロキシC₁–C₆アルキル基を示し、

Qは、酸素原子、またはR^aNを示し、ここで

R^a は、水素原子、または C_1-C_6 アルキル基を示し、

Gは、フェニル基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有する5員もしくは6員のヘテロアリール基を示し、ここで

該5員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、ジハロ C_1-C_6 アルキル基、およびトリハロ C_1-C_6 アルキル基からなる群から独立に選択される置換基を1もしくは2個有していてもよく、

該フェニル基および該6員のヘテロアリール基は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有する5員もしくは6員のヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、およびトリハロ C_1-C_6 アルキル基、からなる群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよく、

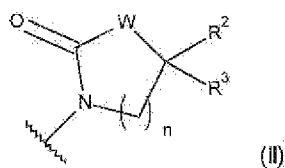
Tは、窒素原子、または CR^b を示し、ここで

R^b は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、またはシアノ基を示し、

Y^1 および Y^2 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、またはシアノ基を示し、

Y^3 および Y^4 は、それぞれ独立に、水素原子、下記A群から選ばれる基、または下記式 (I I)

[0014] [化2]



(式中、

Wは、酸素原子、もしくは CR^cR^d を示し、ここで

R^c および R^d は、それぞれ独立に水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、もし

くはアミノ基を示すか、

R^c および R^d は、 R^c と R^d が結合する炭素原子と一緒になって C_3-C_6 シクロアルキル基を形成してもよく、

n は、0、1、もしくは2を示し、

R^2 および R^3 は、それぞれ独立に水素原子、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、もしくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基を示す。）

（ただし、 Y^3 および Y^4 は、常に、いずれか一方は水素原子を示し、他方は水素原子以外を示す。）を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

[0015] A群：-O-M、-S-M、-NH-M

（Mは、下記B群から選ばれる置換基を1もしくは2個有する C_1-C_6 アルキル基、アミノ C_3-C_6 シクロアルキル基、窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基、または下記D群から独立に選ばれる置換基を1もしくは2個有し、窒素原子1個を環内に有する5員もしくは6員の脂肪族複素環基である。）

B群：アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_3-C_6 シクロアルキルアミノ基、アミノ C_3-C_6 シクロアルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルアミノ基、窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基、窒素原子1個および酸素原子1個を環内に有する6員の脂肪族複素環基

（該窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基、ならびに、該窒素原子1個および酸素原子1個を環内に有する6員の脂肪族複素環基は、下記C群より独立に選ばれる置換基を1もしくは2個有していてもよい。）

C群：ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基

D群：アミノ基、ハロゲン原子

（2）前記式（1）において、

Qが、酸素原子を示す

(1) に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(3) 前記式 (I) において、

Qが、R^aNを示し、

R^aが、水素原子、またはC₁－C₆アルキル基を示す

(1) に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(4) 前記式 (I) において、

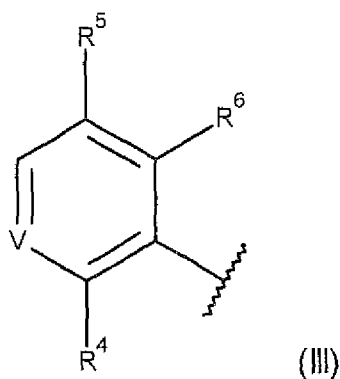
Y³が、水素原子を示す

(1) 乃至 (3) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(5) 前記式 (I) において、

Gが、下記式 (III)

[0016] [化3]



[式中

Vは、CR^e、または窒素原子を示し、

R⁴、R⁵、R⁶、およびR^eは、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有する5員もしくは6員のヘテロアリアル基を示す。

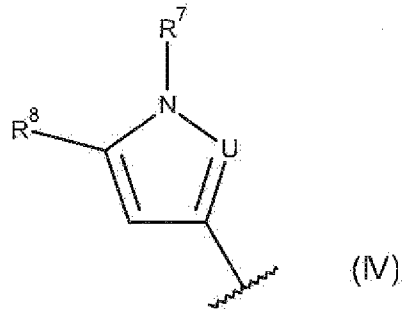
[0017] (ただし、Vが、CR^eを示す場合、R⁴、R⁵、R⁶、およびR^eの、少なくとも1つは水素原子を示す。)

で表される (1) 乃至 (4) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(6) 前記式 (I) において、

G が、下記式 (IV)

[0018] [化4]



[式中

U は、窒素原子、または C H を示し、

R⁷ は、水素原子、または C₁ - C₆ アルキル基を示し、

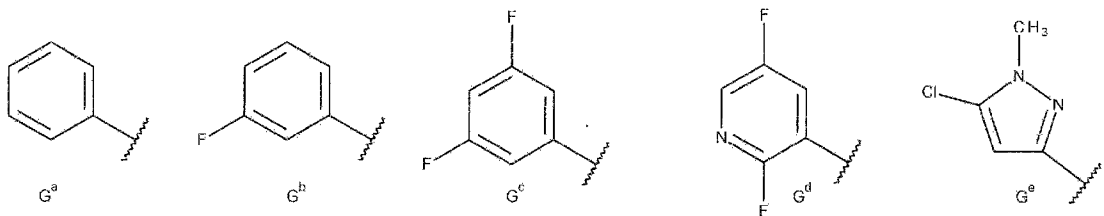
R⁸ は、水素原子、C₁ - C₆ アルキル基、またはハロゲン原子を示す。]

で表される (1) 乃至 (4) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(7) 前記式 (I) において、

G が、下記 G^a 乃至 G^e

[0019] [化5]



のいずれかである (1) 乃至 (4) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(8) 前記式 (I) において、

Y⁴ が、A¹ 群より選ばれる基を示す

(1) 乃至 (7) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される

塩。

[0020]

A¹群：－O－M¹、－S－M¹、－NH－M¹

(M¹が、下記B¹群から選ばれる置換基を1もしくは2個有するC₁－C₆アルキル基、アミノC₃－C₆シクロアルキル基、窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基、または、1もしくは2個のハロゲン原子で置換され、窒素原子1個を環内に有する5員もしくは6員の脂肪族複素環基を示す。)

B¹群：アミノ基、ヒドロキシ基、C₁－C₆アルキルアミノ基、ジC₁－C₆アルキルアミノ基、C₃－C₆シクロアルキルアミノ基、アミノC₃－C₆シクロアルキル基、ヒドロキシC₁－C₆アルキルアミノ基、窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基

(該窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基は、下記C¹群より独立に選ばれる置換基を1もしくは2個有していてもよい。)

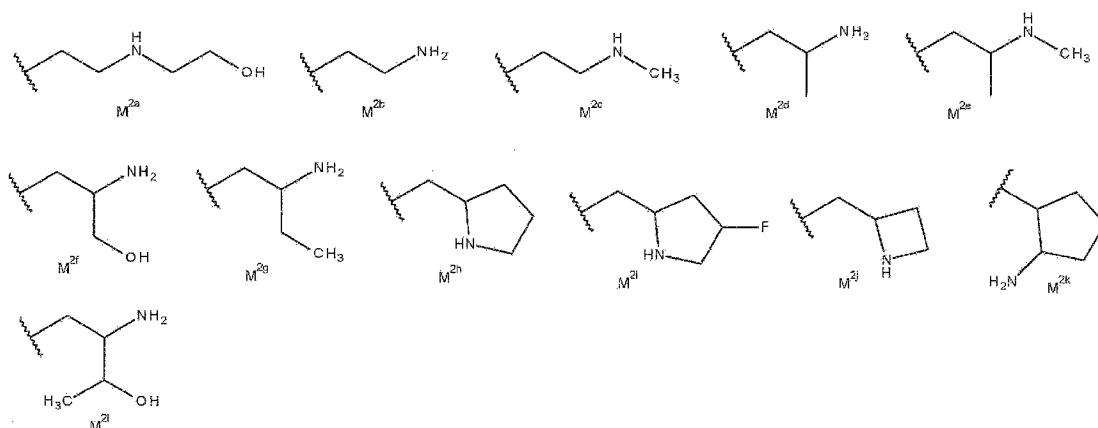
C¹群：ハロゲン原子、C₁－C₆アルキル基、ヒドロキシC₁－C₆アルキル基

(9) 前記式(1)において、

Y⁴が、－O－M²を示し、

M²が、下記M^{2a}乃至M^{2l}

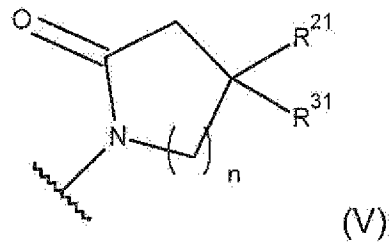
[0021] [化6]



のいずれかである(1)乃至(7)のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(10) 前記式 (I) において、
Y⁴が、下記式 (V)

[0022] [化7]



[式中

nは、1、または2を示し、

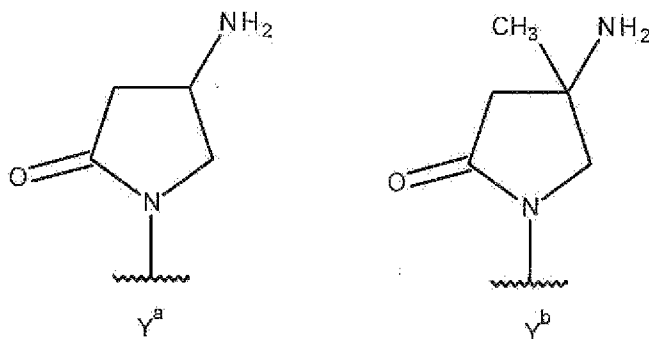
R²¹およびR³¹は、それぞれ独立に水素原子、アミノ基、C₁–C₆アルキル基、アミノC₁–C₆アルキル基、またはC₁–C₆アルキルアミノ基を示す。

]

で表される (1) 乃至 (7) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(11) 前記式 (I) において、
Y⁴が、下記の Y^a、または Y^b

[0023] [化8]



のいずれかである (1) 乃至 (7) のいずれか 1 に記載の化合物または薬理上許容される塩。

(12) 下記群から選ばれるいずれか 1 の化合物またはその薬理上許容される塩。

N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[[
(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2-
b]ピリダジン-6-アミン、

N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[2-
(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジ
ン-6-アミン、

3-[4-[[(2S)-アゼチジン-2-イル]メトキシ]フェニル]-
N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1, 2-
b]ピリダジン-6-アミン、

3-[4-[(2R)-2-アミノプロポキシ]フェニル]-N-[(1R)
) -1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダ
ジン-6-アミン、

3-[4-[(2S)-2-アミノプロポキシ]フェニル]-N-[(1R)
) -1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダ
ジン-6-アミン、

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロ
フェニル)エトキシ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]フェ
ニル]ピロリジン-2-オン、

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[[(1R)-1-(3-フルオ
ロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イ
ル]フェニル]ピロリジン-2-オン、

(4S)-4-アミノ-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-フルオロ
フェニル)エトキシ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]-2-
-ピリジル]ピロリジン-2-オン、

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチ
ル-メチルアミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]フェニ
ル]ピロリジン-2-オン、

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチ

ルーメチルアミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] -3-
メトキシフェニル] ピロリジン-2-オン

(13) N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] -3- [4- [[(2S) -ピロリジン-2-イル] メトキシ] フェニル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

(14) 3- [4- [(2R) -2-アミノプロポキシ] フェニル] -N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

(15) (4S) -4-アミノ-1- [4- [6- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン

(16) (4S) -4-アミノ-1- [4- [6- [(3-フルオロフェニル) メチルーメチルアミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン

(17) N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] -3- [4- [[(2S) -ピロリジン-2-イル] メトキシ] フェニル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン マレイン酸塩

(18) N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] -3- [4- [[(2S) -ピロリジン-2-イル] メトキシ] フェニル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン アジピン酸塩

(19) 3- [4- [(2R) -2-アミノプロポキシ] フェニル] -N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン メタンスルホン酸塩

(20) 3- [4- [(2R) -2-アミノプロポキシ] フェニル] -N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン アジピン酸塩

(21) (4S) -4-アミノ-1- [4- [6- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イ

ル] フェニル] ピロリジン-2-オン ベンゼンスルホン酸塩

(22) (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 塩酸塩

(23) (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン アジピン酸塩

(24) (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 乳酸塩

(25) (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 安息香酸塩

(26) (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチルーメチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン ベンゼンスルホン酸塩

(27) (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチルーメチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン アジピン酸塩

(28) (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチルーメチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 樟脳酸塩

(29) (1)乃至(28)のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とするROS1キナーゼ酵素活性阻害剤。

(30) (1)乃至(28)のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とするNTRKキナーゼ酵素活性阻害剤。

(31) (1)乃至(28)のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(32) (1) 乃至 (28) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

(33) 腫瘍が、血液系悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫）、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、胃癌、虫垂癌、大腸癌、肛門癌、胆嚢癌、胆管癌、膵臓癌、消化管間質腫瘍、肺癌、肝臓癌、中皮腫、甲状腺癌、腎臓癌、前立腺癌、神経内分泌腫瘍、黒色腫、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、骨肉腫、軟部肉腫、カボジ肉腫、筋肉腫、腎臓癌、膀胱癌、または睾丸癌である、(32) の抗腫瘍剤。

(34) (1) 乃至 (28) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、ROS1 遺伝子の発現量の亢進がみられる腫瘍の治療剤。

(35) (1) 乃至 (28) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、NTRK 遺伝子の発現量の亢進がみられる腫瘍の治療剤。

(36) (1) 乃至 (28) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、ROS1 融合遺伝子の発現がみられる腫瘍の治療剤。

(37) (1) 乃至 (28) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、NTRK 融合遺伝子の発現がみられる腫瘍の治療剤。

(38) (1) 乃至 (28) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、ROS1 キナーゼ酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療剤。

(39) (1) 乃至 (28) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、NTRK キナーゼ酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療剤。

(40) (1) 乃至 (28) のいずれか 1 に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする、腫瘍の治療方法。

(41) 腫瘍が、血液系悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫）、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、胃癌、虫垂癌、大腸癌、肛門癌、胆嚢癌、胆管癌、膵臓癌、消化管間質腫瘍、肺癌、肝臓癌、中皮腫、甲状腺癌、腎臓癌、前立腺癌、神経内分泌腫瘍、黒色腫、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、腎臓癌、膀胱癌、または睾丸癌である、(40)の治療方法。

(42) (1) 乃至 (28) のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、ROS1遺伝子の発現量の亢進がみられる腫瘍の治療方法。

(43) (1) 乃至 (28) のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とするNTRK遺伝子の発現量の亢進がみられる腫瘍の治療剤。

(44) (1) 乃至 (28) のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする、ROS1融合遺伝子の発現がみられる腫瘍の治療方法。

(45) (1) 乃至 (28) のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする、NTRK融合遺伝子の発現がみられる腫瘍の治療方法。

(46) (1) 乃至 (28) のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする、ROS1キナーゼ酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療方法。

(47) (1) 乃至 (28) のいずれか1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、NTRKキナーゼ酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療方法。

発明の効果

[0024] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、強力なROS1キナーゼ酵素活性阻害作用およびNTRKキナーゼ酵素阻害活性を有し、細胞増殖を抑制する。従って、本発明の化合物またはその薬理上許容される塩は、抗腫瘍

剤、特に腫瘍が、血液系悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫）、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、胃癌、虫垂癌、大腸癌、肛門癌、胆嚢癌、胆管癌、膵臓癌、消化管間質腫瘍、肺癌、肝臓癌、中皮腫、甲状腺癌、腎臓癌、前立腺癌、神経内分泌腫瘍、黒色腫、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、腎臓癌、膀胱癌、及び睾丸癌等の腫瘍の治療剤として有用である。上記腫瘍の中でも、ROS1 遺伝子発現量の亢進もしくは／およびROS1 融合遺伝子の発現が見られる腫瘍、またはNTRK 遺伝子の亢進もしくは／およびNTRK 融合遺伝子の発現が見られる腫瘍の治療薬として有効である。

発明を実施するための形態

[0025] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

本発明において、「C₁－C₆アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖または分枝鎖アルキル基である。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s－ブチル基、t－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2－メチルブチル基、ネオペンチル基、1－エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基または4－メチルペンチル基である。

本発明において、「C₁－C₆アルキルオキシ基」は、上記のC₁－C₆アルキル基から形成されるC₁－C₆アルキルオキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s－ブトキシ基、t－ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、2－メチルブトキシ基、ヘキシルオキシ、またはイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

本発明において、「アミノC₁－C₆アルキル基」は、1個のアミノ基が置換した上記C₁－C₆アルキル基を意味する。例えば、アミノメチル基、1－アミノエチル基、2－アミノエチル基、1－アミノプロピル基、2－アミノプロピル基、3－アミノプロピル基、1－アミノブチル基、2－アミノブチル

基、3-アミノブチル基、または4-アミノブチル基等が挙げられる。

本発明において、「ハロC₁-C₆アルキル基」は、1個の上記ハロゲン原子が置換した上記C₁-C₆アルキル基を意味する。例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、3-フルオロプロピル基、または3-クロロプロピル基等が挙げられる。

本発明において、「フルオロC₁-C₆アルキル基」は、1個のフッ素原子が置換した上記C₁-C₆アルキル基を意味する。例えば、フルオロメチル基、2-フルオロエチル基、または3-フルオロプロピル基等が挙げられる。

本発明において、「ジハロC₁-C₆アルキル基」は、同一又は異なる2個の上記ハロゲン原子が置換した上記C₁-C₆アルキル基を意味する。例えば、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、3, 3-ジフルオロプロピル基、または3, 3-ジクロロプロピル基等が挙げられる。

本発明において、「トリハロC₁-C₆アルキル基」は、同一又は異なる3個の上記ハロゲン原子が置換した上記C₁-C₆アルキル基を意味する。例えば、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、または3, 3, 3-トリクロロプロピル基等が挙げられる。

本発明において、「C₃-C₆シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基が挙げられる。

本発明において、「C₁-C₆アルキルアミノ基」は、1個の上記C₁-C₆アルキル基がアミノ基に置換した基を意味する。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、s-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-エチルプロピルアミノ基、ヘキシルアミノ基、またはイ

ソヘキシルアミノ基等が挙げられる。

本発明において、「ジC₁－C₆アルキルアミノ基」は、同一または異なる2個の上記C₁－C₆アルキル基がアミノ基に置換した基を意味する。例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジネオペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、N－エチル－N－メチルアミノ基、N－メチル－N－プロピルアミノ基、N－イソプロピル－N－メチルアミノ基、N－ブチル－N－メチルアミノ基、N－イソブチル－N－メチルアミノ基、N－エチル－N－プロピルアミノ基、N－エチル－N－イソプロピルアミノ基、N－ブチル－N－エチルアミノ基、またはN－エチル－N－イソペンチルアミノ基等が挙げられる。

本発明において、「C₃－C₆シクロアルキルアミノ基」は、1個の上記C₃－C₆シクロアルキル基がアミノ基に置換した基を意味する。例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、またはシクロヘキシルアミノ基が挙げられる。

本発明において、「アミノC₃－C₆シクロアルキル基」は、1個の上記C₃－C₆シクロアルキル基に1個のアミノ基が置換した基を意味する。例えば、1－アミノシクロプロピル基、2－アミノシクロプロピル基、1－アミノシクロブチル基、2－アミノシクロブチル基、3－アミノシクロブチル基、1－アミノシクロペンチル基、2－アミノシクロペンチル基、3－アミノシクロペンチル基、1－アミノシクロヘキシル基、2－アミノシクロヘキシル基、3－アミノシクロヘキシル基、または4－アミノシクロヘキシル基が挙げられる。

本発明において、「ヒドロキシC₁－C₆アルキル基」は、上記C₁－C₆アルキル基に1個のヒドロキシ基が置換した基を意味する。例えば、ヒドロキシメチル基、1－ヒドロキシエチル基、2－ヒドロキシエチル基、1－ヒドロキシプロピル基、2－ヒドロキシプロピル基、3－ヒドロキシプロピル基、1－ヒドロキシ－1－メチル－エチル基、2－ヒドロキシ－メチル－エチル

基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、1-(ヒドロキシメチル)プロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、1-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシペンチル基、3-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシペンチル基、または5-ヒドロキシペンチル基等が挙げられる。

本発明において、「ヒドロキシC₁-C₆アルキルアミノ基」は、1個の上記ヒドロキシC₁-C₆アルキル基がアミノ基に置換した基を意味する。例えば、ヒドロキシメチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基等が挙げられる。

本発明において、「ヘテロアリール基」は、環の構成原子に炭素以外に1または4個の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群よりそれぞれ独立に選ばれる原子を含む5員もしくは6員の単環の芳香族化合物から導かれる基を意味する。例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾイル基、イソオキサゾイル基、チアゾイル基、イソチアゾイル基、イミダゾイル基、ピラゾイル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、またはピリダジニル基等が挙げられる。

本発明において、「ヘテロアリーレン基」は、上記ヘテロアリール基から導かれる2価基を意味する。例えば、チエニレン基、ピロリレン基、チアゾイレン基、イミダゾイレン基、ピラゾイレン基、ピリジレン基、ピラジレン基、ピリミジレン基、またはピリダジレン基等があげられる。

本発明において、「脂肪族複素環基」は、環の構成原子に炭素以外に1または4個の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群よりそれぞれ独立に選ばれる原子を含む脂肪族環状化合物から導かれる基を意味する。例えば、オキシラニル基、アジリジニル基、チラニル基、オキセタニル基、アゼチジル基、チエタニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジニル基、テトラ

ヒドロチオフェニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリノ基、モルホリニル基、またはピペラジニル基等が挙げられる。

本発明において、「腫瘍」は、悪性腫瘍に限られずあらゆる種類の腫瘍を含み、例えば、カルシノーマ、肉腫、良性腫瘍などを含む。特に、悪性腫瘍については「癌」と表現する場合もある。

本発明において、「ROS1遺伝子の発現量の亢進」とは、ROS1遺伝子のmRNA発現量または蛋白質の発現量が、遺伝子転写活性の亢進や翻訳促進、蛋白質分解抑制、蛋白質安定化の向上などにより増加していることを言う。

本発明において、「ROS1融合遺伝子の発現」とは、ROS1遺伝子と他の遺伝子（例えば、FIG遺伝子、SLC34A2遺伝子、CD74遺伝子等）が融合し、ROS1融合遺伝子が形成され、発現していることを言う。

本発明において、「ROS1遺伝子の染色体転座」とは、ROS1遺伝子を含む染色体が位置変異を起こしていることを言う。

本発明において、「ROS1経路」とは、ROS1に次いで、STAT3、ERK、SHP2等がリン酸化され、癌細胞の増殖、生存等につながる経路のことを言う。

本発明において、「ROS1キナーゼ酵素活性阻害作用」とは、ROS1キナーゼ阻害、および／またはROS1自己リン酸化活性阻害により表されるものである。

本発明において、「NTRK遺伝子の発現量の亢進」とは、NTRK遺伝子のmRNA発現量または蛋白質の発現量が、遺伝子転写活性の亢進や翻訳促進、蛋白質分解抑制、蛋白質安定化の向上などにより増加していることを言う。

本発明において、「NTRK融合遺伝子の発現」とは、NTRK遺伝子と他の遺伝子（例えば、TPM3遺伝子、TPR遺伝子、ETV6遺伝子等）が融合し、NTRK融合遺伝子が形成され、発現していることを言う。

本発明において、「NTRKキナーゼ酵素活性阻害作用」とは、NTRK自己リン酸化活性阻害作用により表されるものである。

次に、一般式(1)の各置換基について説明する。

R¹は、水素原子、またはC₁–C₆アルキル基を示す。

好適には、R¹が、水素原子、またはメチル基である。

Qは、酸素原子、またはR^aNを示す。

ここで、R^aは、水素原子、またはC₁–C₆アルキル基を示す。

好適には、R^aが、水素原子、またはメチル基である。

Gは、フェニル基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1もしくは2個有する5員もしくは6員のヘテロアリール基を示す。該フェニル基および該6員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルキルオキシ基、およびトリハロC₁–C₆アルキル基からなる群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい。該5員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルキルオキシ基、モノハロC₁–C₆アルキル基、ジハロC₁–C₆アルキル基、およびトリハロC₁–C₆アルキル基からなる群から独立に選択される置換基を1もしくは2個有していてもよい。

Gの態様の一つとしては、Gが、フェニル基、ピリジル基、またはピラジル基であり、該フェニル基、該ピリジル基、または該ピラジル基は、無置換であるか、または、ハロゲン原子、シアノ基、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルキルオキシ基、およびトリハロC₁–C₆アルキル基からなる群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよい。

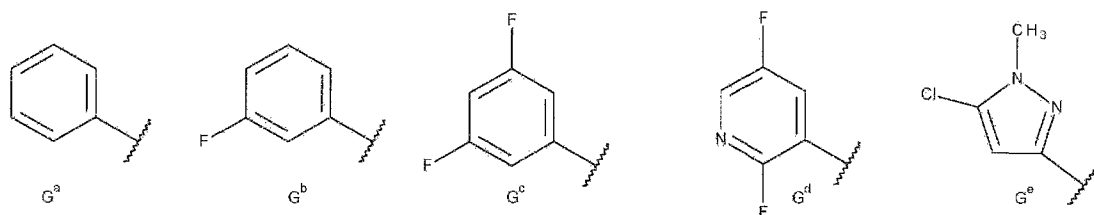
好適には、Gは、フェニル基、ピリジル基、またはピラジル基であり、該フェニル基、該ピリジル基、または該ピラジル基が、無置換であるか、1個のフッ素原子、2個のフッ素原子、1個の塩素原子、1個のフッ素原子および1個の塩素原子、1個のフッ素原子および1個のメチル基、シアノ基、メチル基、またはトリフルオロメチル基で置換されているものである。

Gの別の態様の一つとしては、Gが、チアゾイル基、またはピラゾイル基であり、該チアゾイル基、または該ピラゾイル基は、無置換であるか、または、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、モノハロ C_1-C_6 アルキル基、ジハロ C_1-C_6 アルキル基、およびトリハロ C_1-C_6 アルキル基からなる群から独立に選択される置換基を1もしくは2個有していてもよい。

好適には、Gが、ピラゾイル基であり、該ピラゾイル基は、1個のフッ素原子、1個の塩素原子、1個のメチル基、1個のジフルオロメチル基、1個のトリフルオロメチル基、2個のメチル基、1個の塩素原子および1個のメチル基、1個のメチル基および1個のジフルオロメチル基、または1個のメチル基および1個のトリフルオロメチル基で置換されているものである。

[0026] Gのより好適な態様としては、Gが下記G^a乃至G^eのいずれか1つである。

[0027] [化9]



Tは、窒素原子、または CR^b を示す。

ここで、 R^b は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、またはシアノ基を示す。

好適には、Tが、 CR^b であり、 R^b が、水素原子、またはフッ素原子である。

Y^1 および Y^2 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、またはシアノ基を示す。

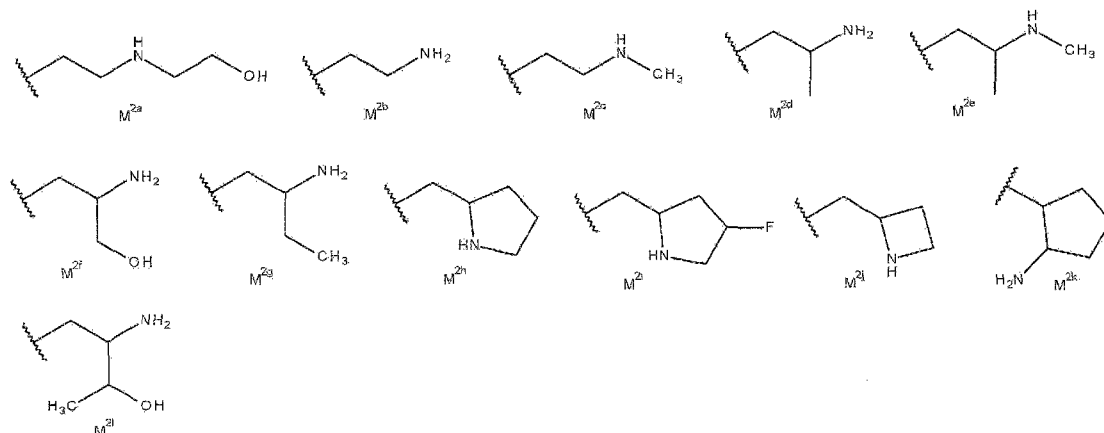
好適には、 Y^1 および Y^2 が、それぞれ独立に、水素原子、またはフッ素原子である。

Y^3 および Y^4 は、それぞれ独立に、水素原子、上記A群から選ばれる基、ま

たは上記式 (11) を示す。ただし、 Y^3 および Y^4 は、常に、いずれか一方は水素原子を示し、他方は水素原子以外を示す。

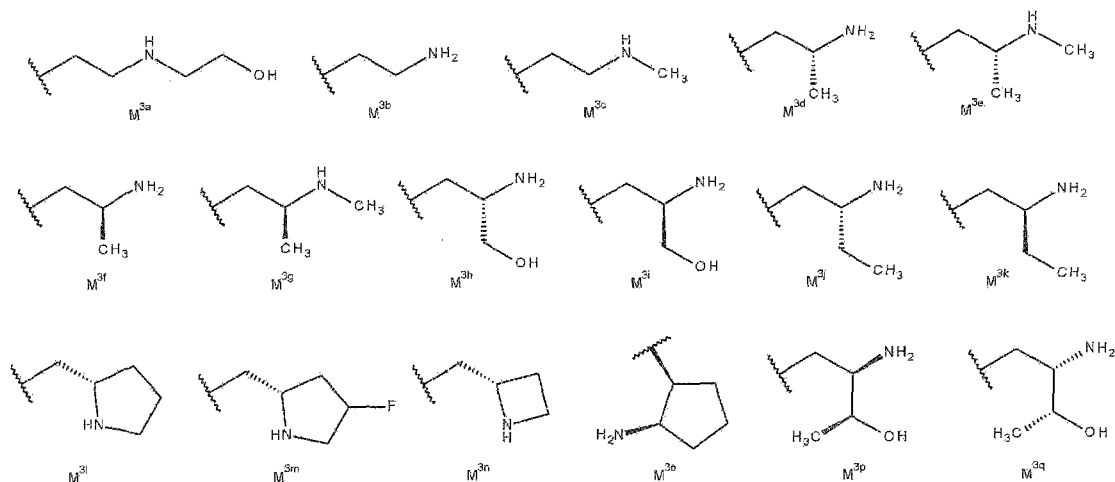
好適な態様の例として、 Y^3 が水素原子を示し、 Y^4 が、 $-O-M^2$ を示し、ここで、 M^2 が、下記 M^{2a} 乃至 M^{2l} のいずれか 1 つである。

[0028] [化10]



より好適な態様の例として、 Y^3 が、水素原子を示し、 Y^4 が、 $-O-M^3$ を示し、ここで、 M^3 が、下記に示される M^{3a} 乃至 M^{3q} のいずれか 1 つである。

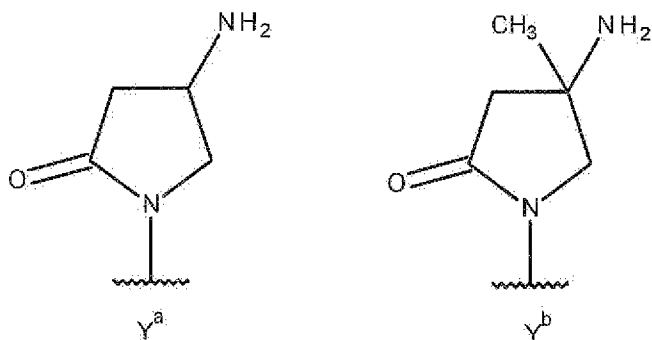
[0029] [化11]



また、別の好適な態様の一つとして、 Y^3 が、水素原子を示し、 Y^4 が、下記の Y^a 、または Y^b である。

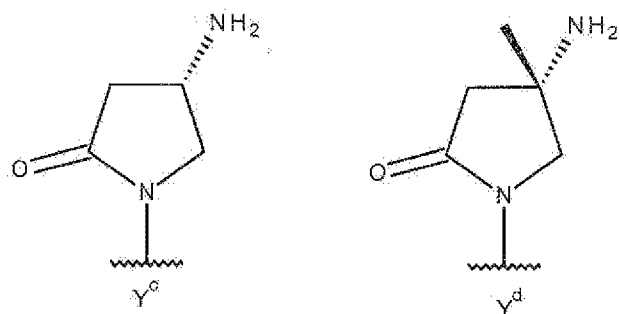
[0030]

[化12]



より好適な態様の一つとして、 Y^3 が、水素原子を示し、 Y^4 が、下記に示される Y^c 、または Y^d である。

[0031] [化13]



一般式 (I) で示される化合物の好適な態様としては、下記群から選ばれるいずれか 1 の化合物またはその薬理上許容される塩である。

N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-アミン、

N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-アミン、

3-[4-[[(2S)-アゼチジン-2-イル]メトキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-アミン、

3-[4-[(2R)-2-アミノプロポキシ]フェニル]-N-[(1R)

) - 1 - (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン、

3- [4- [(2S) - 2-アミノプロポキシ] フェニル] -N- [(1R) - 1 - (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン、

(4S) - 4-アミノ-1- [4- [6- [(1R) - 1 - (3-フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン、

(4S) - 4-アミノ-1- [4- [6- [[(1R) - 1 - (3-フルオロフェニル) エチル] アミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン、

(4S) - 4-アミノ-1- [5- [6- [(1R) - 1 - (3-フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] -2-ピリジル] ピロリジン-2-オン、

(4S) - 4-アミノ-1- [4- [6- [(3-フルオロフェニル) メチル-メチルアミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン、

(4S) - 4-アミノ-1- [4- [6- [(3-フルオロフェニル) メチル-メチルアミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] -3-メトキシフェニル] ピロリジン-2-オン。

本発明の一般式 (I) で表される化合物は、所望により医薬的に許容される塩とすることができる。医薬的に許容される塩とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式 (I) で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより塩にすることができる。

[0032] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタン

スルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような C_1-C_6 アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、アジピン酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0033] 本発明の一般式（I）で表される化合物またはその塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0034] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその塩は、溶媒中に放置されたり、または、再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0035] 本発明の一般式（I）で表される化合物またはその薬理上許容される塩は、全ての異性体（ジアステレオ異性体、光学異性体、幾何異性体、回転異性体等）が包含される。

[0036] 本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式（I）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0037] 本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

[0038] 本発明の、ROS1キナーゼ酵素活性の阻害効果は試験例1または2の方法により測定可能であり、NTRK活性の阻害効果は試験例3の方法により測定可能である。

[0039] 本発明の化合物の細胞の増殖阻害活性は、当業者に通常用いられる増殖阻害試験法を用いて調べることができる。細胞の増殖阻害活性は、例えば、下記の試験例4に記載されるように、試験化合物の存在下または非存在下における細胞の増殖の程度を比較することによって実施することができる。増殖の程度は、例えば、生細胞を測定する試験系を用いて調べることができる。生細胞の測定方法としては、例えば、 $[^3\text{H}]$ ーチミジンの取り込み試験、BrdU法またはMTTアッセイ等が挙げられる。

[0040] また、*in vivo*での抗腫瘍活性は、当業者に通常用いられる抗腫瘍試験法を用いて調べることができる。例えば、マウス、ラット等に各種腫瘍細胞を移植し、移植細胞の生着が確認された後に、本発明の化合物を経口投与、静脈内投与等し、数日～数週間後に、薬剤無投与群における腫瘍増殖と化合物投与群における腫瘍増殖とを比較することにより本発明の*in vivo*での抗腫瘍活性を確認することができる。

[0041] 本発明の化合物は、腫瘍、例えば、血液系悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫）、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、胃癌、虫垂癌、大腸癌、肛門癌、胆嚢癌、胆管癌、膵臓癌、消化管間質腫瘍、肺癌、肝臓癌、中皮腫、甲状腺癌、腎臓癌、前立腺癌、神経内分泌腫瘍、黒色腫、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、腎臓癌、膀胱癌、または睾丸癌等の治療に使用することができる。好ましくは、非小細胞肺癌、胆管癌、または脳腫瘍の治療に使用することである。

[0042] ROS1経路は、癌の増殖、生存等に関与していることが示唆されていることから、本発明の化合物は、ROS1経路が活性化している腫瘍に対して用いることが好ましい。

ROS1経路が活性化している腫瘍とは、例えば、ROS1遺伝子の発現量が亢進している腫瘍、ROS1の染色体転座が起こっている腫瘍、ROS1

遺伝子と他の遺伝子（例えば、F I G 遺伝子、S L C 3 4 A 2 遺伝子、C D 7 4 遺伝子等）が融合し、R O S 1 融合遺伝子が形成され、発現している腫瘍等が挙げられる。R O S 1 経路が活性化している腫瘍としては、非小細胞肺癌、胆管癌、および脳腫瘍が知られている。

[0043] また、N T R K の過剰発現、融合遺伝子、および活性化等は、癌の増殖、生存等に関与していることが示唆されていることから、本発明の化合物は、N T R K が活性化している腫瘍に対して用いることが好ましい。

[0044] N T R K が活性化している腫瘍とは、例えば、N T R K 遺伝子の発現量が亢進している腫瘍等が挙げられる。N T R K が活性化している腫瘍としては、前立腺癌等が知られている。

R O S 1 経路が活性化しているかは、患者の披検組織（例えば、採血、生検等により採取）の中のR O S 1、R O S 1 融合遺伝子等の遺伝子／蛋白質増幅や変異、R O S 1 リン酸化、S T A T 3 リン酸化、E R K リン酸化、S H P 2 リン酸化、A K T リン酸化等を、

N T R K が活性化しているかは、患者の披検組織（例えば、採血、生検等により採取）の中のN T R K、N T R K 融合遺伝子の遺伝子／蛋白質増幅等を、サザンブロット、ノーザンブロット、ウエスタンブロット、E L I S A、DNAチップ、F I S H アッセイ、組織免疫染色、その他公知の遺伝子解析法{例えば、P C R、L C R (L i g a s e c h a i n r e a c t i o n)、S D A (S t r a n d d i s p l a c e m e n t a n p l i f i c a t i o n)、N A S B A (N u c l e i c a c i d s e q u e n c e - b a s e d a m p l i f i c a t i o n)、I C A N (I s o t h e r m a l a n d c h i n e r i c p r i m e r - i n i t i a t e d a m p l i f i c a t i o n)、L A M P 法 (L o o p - m e d i a t e d i s o t h e r m a l a m p l i f i c a t i o n) 等}等を用いた解析、病理学的手法等公知の方法を用いて確認することができる。

本発明の化合物は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、B R M（生物学的応答性制御物質）、ホルモン

、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

[0045] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタードN-オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

[0046] 各種代謝拮抗剤としては、例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビン若しくはエノシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤、メトトレキサートもしくはトリメトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げられる。

[0047] 抗腫瘍性抗生物質としては、例えば、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルビシン、アクリルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン、THP-アドリアマイシン、4'-エピドキソルビシンもしくはエピルビシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤、クロモマイシンA₃またはアクチノマイシンD等が挙げられる。

[0048] 抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ビンクリスチン若しくはビンブラスチン等のビンカルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエポドフィロトキシン類が挙げられる。

[0049] BRMとしては、例えば、腫瘍壊死因子またはインドメタシン等が挙げられる。

[0050] ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチル

プレドニゾロン、プレドニゾロン、プラスチック、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノンまたはメドロキシプロゲステロン等が挙げられる。

[0051] ビタミンとしては、例えば、ビタミンCまたはビタミンA等が挙げられる。

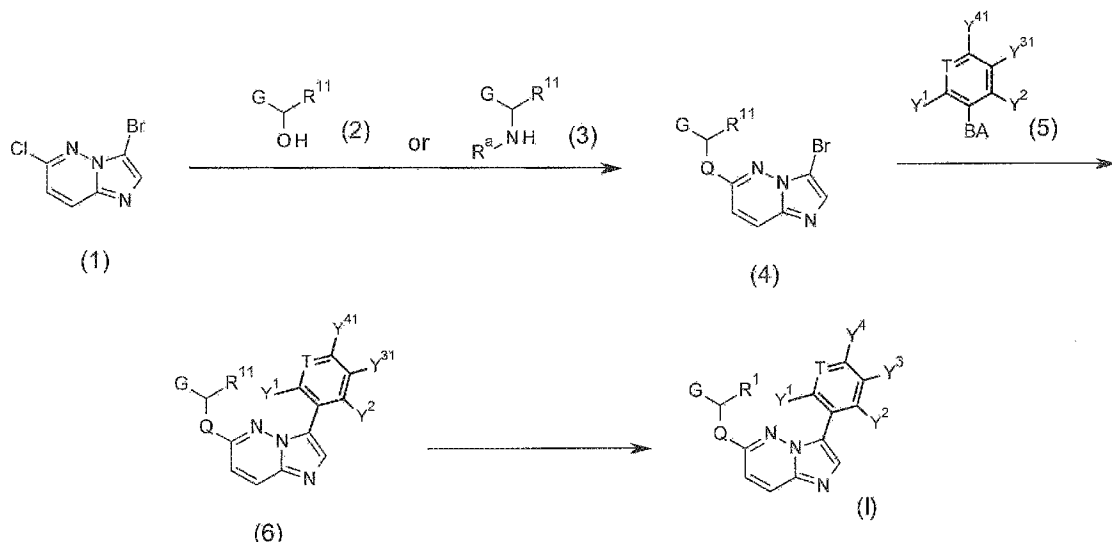
[0052] 抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、メシル酸イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ等が挙げられる。

[0053] その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、L-アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポブロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクスまたはクレスチン等が挙げられる。

[0054] 次に、一般式(1)で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。一般式(1)で表される化合物及びその製造中間体は、以下に述べる種々の公知の反応を利用して製造することができる。その際、原料又は中間体の段階で官能基を適当な保護基で保護する場合がある。このような官能基としては、例えば水酸基、カルボキシ基、アミノ基等を挙げることができ、保護基の種類、並びにそれらの保護基の導入と除去の条件は、例えばProtective Groups in Organic Synthesis (T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)に記載のものを参考にすることができる。

[製造法]

[0055] [化14]



[0056] [式中、R^a、G、Q、T、Y¹、およびY²は、前述と同義である。式中、B Aは、ボロン酸またはボロン酸エステル、有機スズ等を示す。]

[式中、R¹¹は、水素原子、C₁–C₆アルキル基、フルオロC₁–C₆アルキル基、またはR¹²を意味する。ここで、R¹²は、保護基で保護された水酸基を有するC₁–C₆アルキル基を示す。保護基としては、例えば、tert-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、アセチル基等が挙げられる。]

[式中、Y³¹は、前述のY³であるか、または、Y³がアミノ基もしくは／および水酸基を持つものである場合には、Y³のアミノ基もしくは／および水酸基が保護されていてもよい基を示す。式中、Y⁴¹は、前述のY⁴であるか、または、Y⁴がアミノ基もしくは／および水酸基を持つものである場合には、Y⁴のアミノ基もしくは／および水酸基が保護されていてもよい基を示す。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリチル基等が挙げられ、水酸基の保護基としては、例えば、tert-ブチルジメチルシリル基、ベンジル基、アセチル基等が挙げられる。]

1. 化合物(1)から化合物(4)への変換

化合物(1)から化合物(4)への変換は、化合物(1)とアルコール(

2) またはアミン (3) との求核置換反応により行われる。上記反応に使用するアルコール (2) またはアミン (3) は市販であるか、又は公知の方法で製造可能である。

[0057] アルコール (2) を使用して上記置換反応を行う場合には、化合物 (1) に対して化学論量のアルコール (2) を塩基の存在下処理することで化合物 (4) を得ることができる。

使用する塩基としては、無機塩基 (水素化ナトリウム等) を挙げることができる。塩基の使用量は、化合物 (1) に対して 1 から過剰モル当量使用することができ、1 から 2 モル当量を用いることが好ましい。アルコール (2) の使用量は、化合物 (1) に対して 1 から過剰モル当量使用することができ、1 から 1.5 モル当量を用いることが好ましい。

上記反応に使用する溶媒は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒 (例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、テトラヒドロフラン、又はジメチルスルホキシド等) 又はそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は 0℃ から 100℃ までが好ましく、0℃ から室温がより好ましい。反応時間は、通常 1 分から 24 時間が好ましく、10 分から 2 時間がより好ましい。

[0058] アミン (3) を使用して上記反応を行う場合には、化合物 (1) に対して化学論量のアミン (3) を塩基の存在下に処理することで、またはアミン (3) を過剰量用いることで化合物 (4) を得ることができる。

使用する塩基としては、有機塩基 (例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等) 又は無機塩基 (フッ化カリウム等) を挙げることができる。塩基の使用量は、化合物 (1) に対して 2 から 10 モル当量の範囲が好ましい。アミン (3) の使用量としては、塩基を使用する場合は 1 から 2 モル当量でよく、塩基を使用しない場合は化合物 (1) に対して 2 から 30 モル当量の範囲が好ましい。

上記反応に使用する溶媒は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒 (例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、又はジメチ

ルスルホキシド等) またはそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は80から160℃の範囲が好ましい。上記反応は、封管中又はマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。反応時間は、通常1～24時間程度が好ましい。

2. 化合物(4)から化合物(6)への変換

化合物(4)から化合物(6)への変換は、化合物(4)と化合物(5)との公知の有機化学的手法を用いたカップリング反応により行われる。

[0059] カップリング反応は化合物(4)に対し、適当な有機ボロン酸、有機スズ、有機亜鉛、又は有機マグネシウム誘導体等(例えば化合物(5))及び適当な遷移金属触媒(金属触媒としてはパラジウム触媒が好ましく、例えば[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン錯体、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等が挙げられる)存在下、必要に応じて無機塩基または有機塩基(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる)、リガンド(例えば1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、トリフェニルホスフィン等の有機りん化合物が挙げられる)及び公知の反応促進添加物(例えば塩化リチウム、ヨウ化銅等が挙げられる)を加えて行う。有機ボロン酸誘導体(5)は市販又は公知の方法で製造可能であり、有機ボロン酸誘導体(5)の製造法及びカップリング反応の参考文献としては、「Chemical Reviews, 1995, 95, 2457-2483」を挙げることができる。

[0060] カップリング反応において、溶媒は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(例えばN, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、1, 4-ジオキサン、又は水等)又はそれらの混合溶媒を使用し、反応温度は0℃から300℃までが好ましく、室温から200℃(至適温度は80℃から100℃)がより好ましい。カップリング反応は、封管中又はマイクロ

ウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。化合物4に対して有機ボロン酸等および塩基はそれぞれ1から過剰モル当量用いることが好ましく、有機ボロン酸等は1から1.5モル当量、塩基は1から5モル当量を用いることがより好ましい。反応時間は1分から60時間が好ましく、5分から24時間がより好ましい。

3. 化合物(6)から化合物(1)への変換

本製造法で得られた、化合物(6)の基 Y^{31} 、もしくは／および Y^{41} が、アミノ基、水酸基等の官能基を有する場合、または／および基 R^{11} 上に水酸基を有する場合、当該アミノ基、水酸基等の官能基は保護されていることが好ましく、当該保護基は前述のように一般的に汎用される方法を用いて除去することができる。更に、基 Y^{31} 、もしくは／および Y^{41} 上のアミノ基は一般的な方法によりアルキル化等を行って、置換アミノ基に変換することができる。

本発明において、一般式(1)で表される化合物の立体異性体は、光学活性な原料化合物を用いるか、又は不斉合成、不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法または分離法を用いて単離することにより得ることができる。

本発明において、一般式(1)で表される化合物は、原子同位体や放射性同位体で標識されたものも包含するが、例えば本発明の製造方法における原料の代わりに同位体で標識された原料を用いることにより、製造できる。

[0061] 本発明の一般式(1)で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより塩にすることができる。

[0062] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物とすることができる場合がある。

[0063] 本発明の一般式(1)で表される化合物又はその塩は、溶媒中に放置したり、または、溶媒中で再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し

、溶媒和物とすることができる場合がある。

[0064] 本発明の化合物またはその薬理上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤（液剤）等による経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

[0065] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0066] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒

天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0067] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を挙げることができる。

[0068] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、滅菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。

[0069] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

[0070] 上記製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5乃至70重量%、好ましくは1乃至30重量%含む。

[0071] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日あたり、上限として2000mg（好ましくは100mg）であり、下限として0.1mg（好ましくは1mg、さらに好ましくは10mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0072] 以下、参考例、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

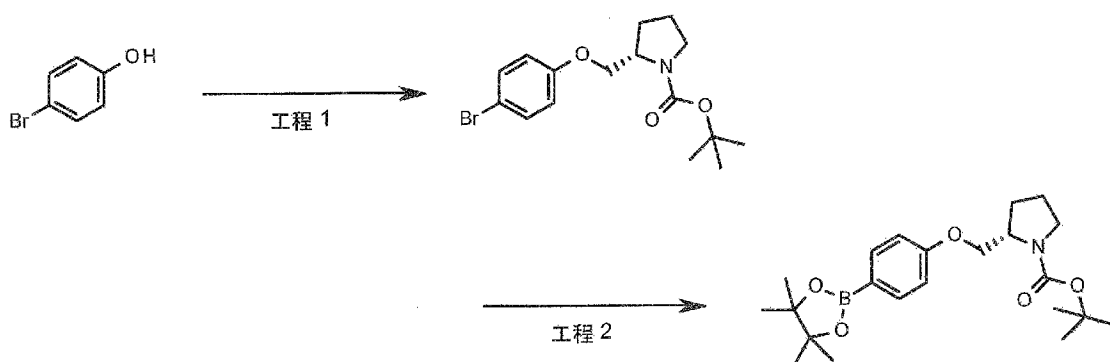
[0073] 参考例および実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck)社製のシリカゲル60F₂₅₄またはシリカゲル60NH₂F₂₅₄Sを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85(230~400メッシュ)、もしくは富士シリシア化学Chromatorex NH (200 - 350メッシュ)を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、山善社の自動精製装置 (YFLC-5404-FC) もしくはバイオタージ社の自動精製装置 (HORIZON、SP1もしくはIsolera) を適宜使用した。溶出溶媒は各参考例および実施例で指定した溶媒を用いた。尚、参考例および実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。
mg : ミリグラム, g : グラム, μ l : マイクロリットル, ml : ミリリットル, L : リットル, MHz:メガヘルツ。

[0074] 以下の実施例において、核磁気共鳴 (以下、¹H NMR : 400 MHz) スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、多重線をm、ブロードをbrで示した。

[参考例1]

tert-ブチル (2S)-2-[[4-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

[0075] [化15]



[0076] [工程 1]

tert-ブチル (2*S*)-2-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

4-ブロモフェノール (1.73 g)、*tert*-ブチル (2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (4.0 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、トリフェニルフォスフィン (3.1 g) およびジイソプロピル アゾジカルボキシレート (2.4 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (3.5 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.81-2.06 (4H, m), 3.27-3.46 (2H, m), 3.70-3.94 (1H, m), 4.03-4.17 (2H, m), 6.81 (2H, br s), 7.35 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[工程 2]

tert-ブチル (2*S*)-2-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

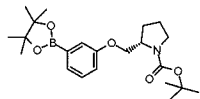
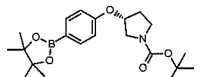
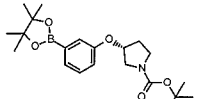
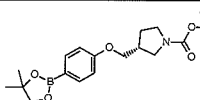
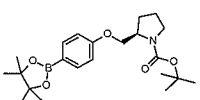
上記工程 1 で得られた化合物 (3.5 g) の 1,4-ジオキサン (30 ml) 溶液に、ビス(ピナコレート)ジボラン (3.0 g)、酢酸カリウム (2.9 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加体 (0.8 g) を加え、混合物を窒素雰囲気下 80℃ で 4 時間攪拌した。冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮後、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (3.4 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.47 (9H, s), 1.79-2.08 (4H, m), 3.40 (2H, br s), 3.75-4.20 (3H, m), 6.91 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.73 (2H, d, J

= 8.3 Hz).

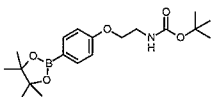
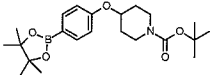
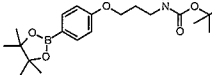
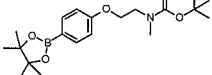
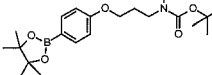
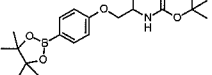
参考例 1 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0077] [表1-1]

参考例	構造と名称	機器データ
2	 <p>tert-ブチル (2S)-2-[[3-(4,4,5,5- -テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.47 (9H, s), 1.79-2.08 (4H, m), 3.41 (2H, br s), 3.75-4.21 (3H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27-7.40 (3H, m).
3	 <p>tert-ブチル (3R)-3-[4-(4,4,5,5- -テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フ ェノキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, br s), 2.06-2.21 (2H, m), 3.41-3.67 (4H, m), 4.93 (1H, br s), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (2H, br s).
4	 <p>tert-ブチル (3R)-3-[3-(4,4,5,5- -テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フ ェノキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.47 (9H, s), 2.04-2.20 (2H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 4.95 (1H, br s), 6.97 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.41 (1H, br s).
5	 <p>tert-ブチル (3R)-3-[[4-(4,4,5,5- -テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 1.72-2.13 (2H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 3.13-3.65 (4H, m), 3.86-4.01 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz).
6	 <p>tert-ブチル (2R)-2-[4-(4,4,5,5- -テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.47 (9H, s), 1.79-2.08 (4H, m), 3.40 (2H, br s), 3.75-4.20 (3H, m), 6.91 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz).

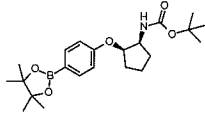
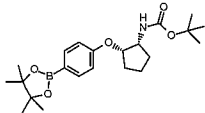
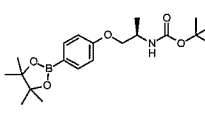
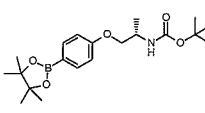
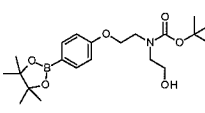
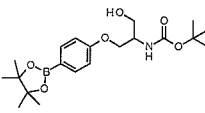
[0078]

[表1-2]

7	 <p>tert-ブチル N-[2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 3.54 (2H, q, J = 5.0 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.99 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.74 (2H, d, J = 9.0 Hz).
8	 <p>tert-ブチル 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.47 (9H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 3.31-3.39 (2H, m), 3.64-3.72 (2H, m), 4.51-4.57 (1H, m), 6.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (2H, d, J = 7.8 Hz).
9	 <p>tert-ブチル N-[3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]プロピル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.44 (9H, s), 1.95-2.01 (2H, m), 3.33 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.75 (1H, br s), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.6 Hz).
10	 <p>tert-ブチル N-メチル-N-[2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.98 (3H, s), 3.60 (2H, br s), 4.11 (2H, br s), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.6 Hz).
11	 <p>tert-ブチル N-メチル-N-[3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]プロピル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.43 (9H, s), 1.99-2.01 (2H, br m), 2.87 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.6 Hz).
12	 <p>tert-ブチル N-[1-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 3.95 (2H, d, J = 3.9 Hz), 4.06 (1H, br s), 4.79 (1H, br s), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.6 Hz).

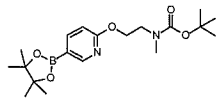
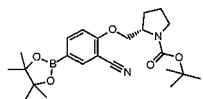
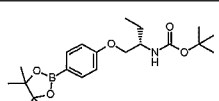
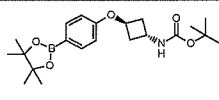
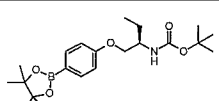
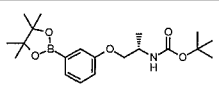
[0079]

[表1-3]

13	 <p>tert-ブチル N-[(1S, 2R)-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]シクロペンチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 1.54-2.11 (6H, m), 4.10 (1H, br s), 4.67 (1H, br s), 5.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz).
14	 <p>tert-ブチル N-[(1R, 2S)-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]シクロペンチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.21-2.10 (6H, m), 1.33 (12H, s), 1.42 (9H, s), 4.07 (1H, br s), 4.65-4.68 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz).
15	 <p>tert-ブチル N-[(1R)-1-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 3.94 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.06 (1H, br s), 4.78 (1H, br s), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz).
16	 <p>tert-ブチル N-[(1S)-1-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 3.95 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.06 (1H, br s), 4.77 (1H, br s), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.74 (2H, d, J = 9.1 Hz).
17	 <p>tert-ブチル N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 3.50 (2H, br s), 3.65 (2H, br s), 3.78 (2H, br s), 4.11-4.22 (2H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.5 Hz).
18	 <p>tert-ブチル N-[1-(ヒドロキシメチル)-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 3.78-4.19 (5H, m), 5.16 (1H, br s), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0080]

[表1-4]

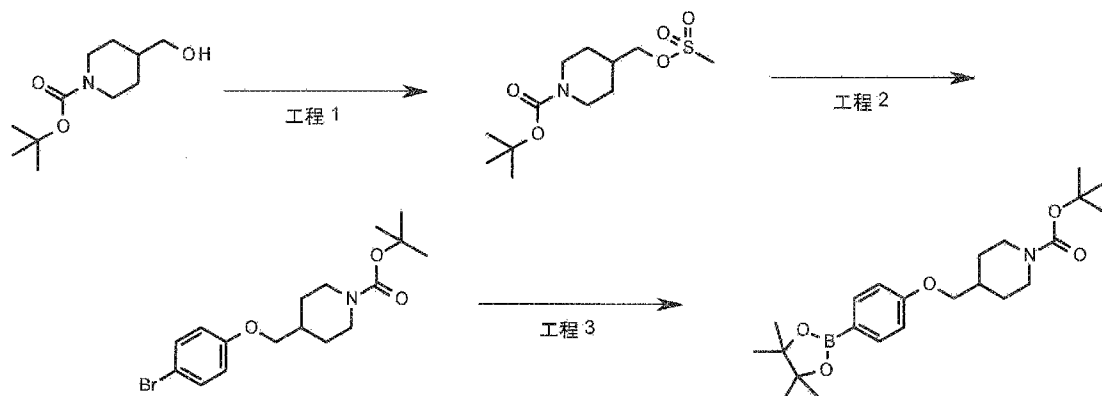
19	 <p>tert-ブチル N-メチル-N-[2-[[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]オキシ]エチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.43 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.59 (2H, s), 4.46 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz).
20	 <p>tert-ブチル (2S)-2-[[2-シアノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, br s), 1.83-2.17 (4H, m), 3.32-3.47 (2H, m), 3.94-4.26 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.99 (1H, s).
21	 <p>tert-ブチル N-[(1S)-1-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]プロピル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 1.61-1.76 (2H, m), 3.84 (1H, br s), 3.99 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.77 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz).
22	 <p>tert-ブチル N-[3-trans-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]シクロブチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 4.28 (1H, br s), 4.72-4.85 (2H, m), 6.76 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz).
23	 <p>tert-ブチル N-[(1R)-1-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]プロピル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 1.61-1.76 (2H, m), 3.84 (1H, br s), 3.99 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.77 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz).
24	 <p>tert-ブチル N-[(1S)-1-メチル-2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.34 (12H, s), 1.45 (9H, s), 3.91-4.08 (3H, m), 4.80 (1H, br s), 6.99-7.01 (1H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.3 Hz).

[参考例25]

tert-ブチル 4-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

[0081]

[化16]



[0082] [工程 1]

tert-ブチル 4-(メチルスルフォニルオキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.5 g) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (2.8 ml) およびメタンсульフォニル クロリド (1.2 ml) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、二層を分離後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (2.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16-1.29 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.74 (2H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.86-1.97 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J = 12.4$ Hz), 3.02 (3H, s), 4.07 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.05-4.22 (2H, m).

[工程 2]

tert-ブチル 4-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

上記工程 1 で得られた化合物 (1.9 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (0.97 g)、炭酸セシウム (4.2 g) および 4-ブロモフェノール (0.75 g) を加え、

混合物を 70℃で 2 時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製することにより、粗標記化合物を得た。粗標記化合物を酢酸エチルに溶解し、有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物（0.7 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.32 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.80 (2H, d, $J = 13.3$ Hz), 1.89–1.98 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.76 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.15 (2H, br s), 6.76 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[工程 3]

tert-ブチル 4-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

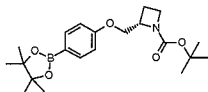
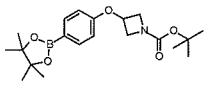
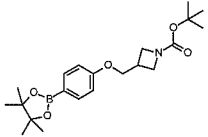
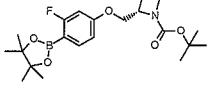
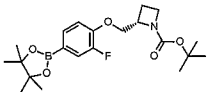
上記工程 2 で得られた化合物（0.7 g）を用いて、参考例 1 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物（0.9 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21–1.30 (2H, m), 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 1.78–1.99 (3H, m), 2.68–2.80 (2H, m), 3.83 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.08–4.23 (2H, m), 6.87 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

参考例 25 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

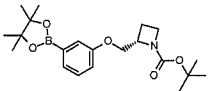
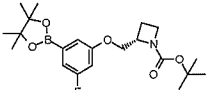
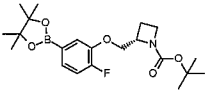
[0083]

[表2-1]

参考例	構造と名称	機器データ
26	 <p>tert-ブチル (2S)-2-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (12H, s), 1.38 (9H, s), 2.19-2.35 (2H, m), 3.81-3.90 (2H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, br m), 4.43-4.51 (1H, br m), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz).
27	 <p>tert-ブチル 3-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (12H, s), 1.41 (9H, s), 3.94-3.98 (2H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 4.84-4.91 (1H, m), 6.69 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz).
28	 <p>tert-ブチル 3-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (12H, s), 1.41 (9H, s), 2.89-2.98 (1H, m), 3.76 (2H, dd, J = 9.0, 4.7 Hz), 4.02-4.12 (4H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.9 Hz).
29	 <p>tert-ブチル (2S)-2-[[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.35 (12H, s), 1.42 (9H, s), 2.20-2.39 (2H, m), 3.88 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.07-4.15 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 4.46-4.53 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J = 10.9, 2.4 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz).
30	 <p>tert-ブチル (2S)-2-[[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.41 (9H, s), 2.31-2.38 (2H, m), 3.86-3.93 (2H, m), 4.19 (1H, dd, J = 10.0, 2.7 Hz), 4.37 (1H, s), 4.49-4.53 (1H, m), 7.00 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.47-7.53 (2H, m).

[0084]

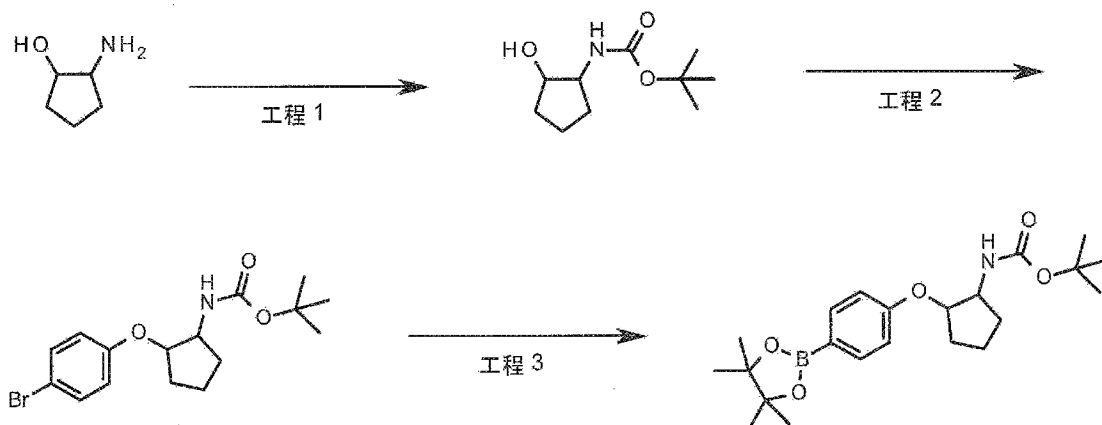
[表2-2]

31	 <p>tert-ブチル (2S)-2-[[3-(4,4,5,5- テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.42 (9H, s), 2.26-2.37 (2H, m), 3.85-3.94 (2H, m), 4.11-4.15 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 4.49 (1H, br s), 7.04 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37-7.40 (2H, m).
32	 <p>tert-ブチル (2S)-2-[[3-フルオロ-5-(4,4,5,5- テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシ レート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.42 (9H, s), 2.21-2.37 (2H, m), 3.85-3.91 (2H, m), 4.10 (1H, dd, J = 10.0, 2.7 Hz), 4.28 (1H, br s), 4.47-4.50 (1H, m), 6.73-6.76 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz).
33	 <p>tert-ブチル (2S)-2-[[2-フルオロ-5-(4,4,5,5- テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシ レート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.42 (9H, s), 2.26-2.40 (2H, m), 3.85-3.96 (2H, m), 4.20 (1H, dd, J = 9.7, 3.0 Hz), 4.36-4.40 (1H, br m), 4.50-4.54 (1H, br m), 7.06 (1H, dd, J = 11.5, 7.9 Hz), 7.36-7.44 (2H, m).

[参考例34]

tert-ブチル N-[cis-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]シクロペンチル]カルバメート

[0085] [化17]



[0086] [工程1]

t e r t -ブチル N - (t r a n s - 2 -ヒドロキシシクロペンチル) カルバメート

t r a n s - 2 -アミノシクロペンタノール塩酸塩 (5 . 0 g) のテトラヒドロフラン-水混合溶液にジ- t e r t -ブチル ジカーボネート (7 . 9 2 g) 、炭酸カリウム (1 0 g) を加え、混合物を室温で45分間攪拌した。得られた反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分を n -ヘキサン-酢酸エチルで洗浄することにより、標記化合物 (7 . 2 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28-1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.59-1.81 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.59-3.66 (1H, m), 3.98 (1H, q, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.04 (1H, s), 4.70 (1H, br s).

[工程2]

t e r t -ブチル N - [c i s - 2 - (4 -ブロモフェノキシ) シクロペンチル] カルバメート

4 -ブロモフェノールを原料にして、t e r t -ブチル (2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに上記工程1で得られた化合物 (3 . 3 7 g) を用いて、参考例1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1 . 3 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-2.11 (6H, m), 1.46 (9H, s), 4.06 (1H, br s), 4.58 (1H, t, $J = 4.5\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.77 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

[工程3]

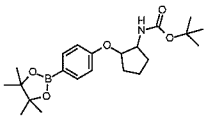
t e r t -ブチル N - [c i s - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 -テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] シクロペンチル] カルバメート

上記工程2で得られた化合物 (1 . 3 5 g) を用いて、参考例1の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1 . 1 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17–2.08 (6H, m), 1.26 (12H, s), 1.42 (9H, s), 4.10 (1H, br s), 4.66–4.67 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

参考例 3 4 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

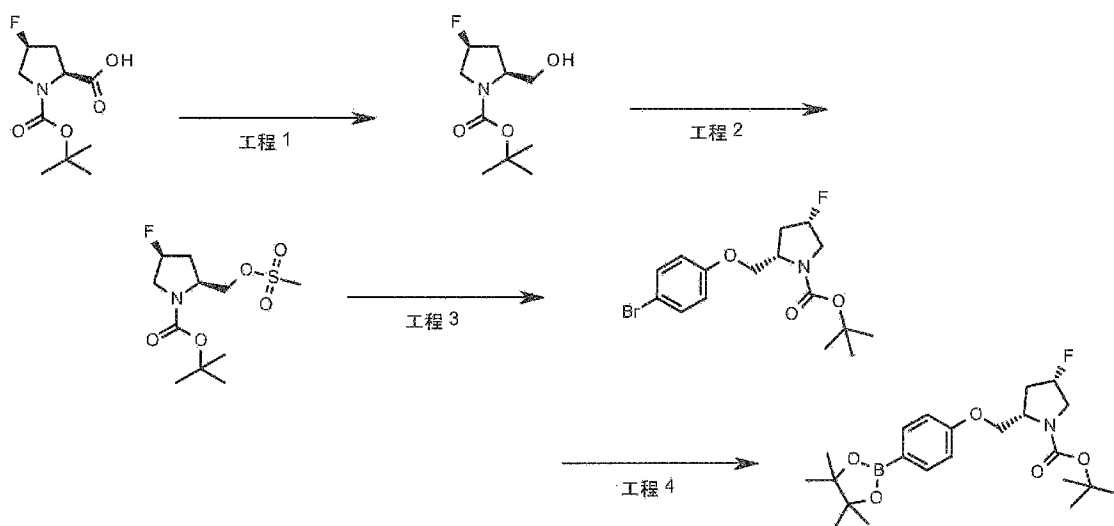
[0087] [表3]

参考例	構造と名称	機器データ
3 5	 tert-ブチル N-[trans-2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]シクロペンチル]カルバメート	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 1.48–2.20 (6H, m), 4.03 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 4.61 (1H, br s), 6.95 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.9$ Hz).

[参考例 3 6]

tert-ブチル (2S, 4S)-4-フルオロ-2-[[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

[0088] [化18]



[0089] [工程 1]

tert-ブチル (2S, 4S)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (4.7 g) のテトラヒドロフラン (40 ml)

）溶液に、氷冷下ボラン-テトラヒドロフラン錯体（0.95モル-テトラヒドロフラン溶液、31.6 ml）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に氷水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製することにより、標記化合物（4.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.91–2.32 (2H, m), 3.44–3.87 (4H, m), 4.10–4.25 (1H, m), 5.03–5.23 (1H, m).

[工程2]

tert-ブチル (2*S*, 4*S*)-4-フルオロ-2-(メチルスルフォニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物（4.2 g）を原料にして、参考例25の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物（5.4 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.02–2.44 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.44–3.73 (2H, m), 3.98–4.25 (2H, m), 4.45–4.51 (1H, m), 5.22 (1H, d, J = 53.2 Hz).

[工程3]

tert-ブチル (2*S*, 4*S*)-2-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート

上記工程2で得られた化合物（5.4 g）を原料にして、参考例25の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物（2.0 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.05–2.15 (1H, m), 2.38–2.49 (1H, m), 3.47–3.83 (3H, m), 4.12–4.35 (2H, m), 5.21 (1H, d, J = 52.4 Hz), 6.81 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[工程4]

tert-ブチル (2*S*, 4*S*)-4-フルオロ-2-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェ

ノキシ] メチル] ピロリジン-1-カルボキシレート

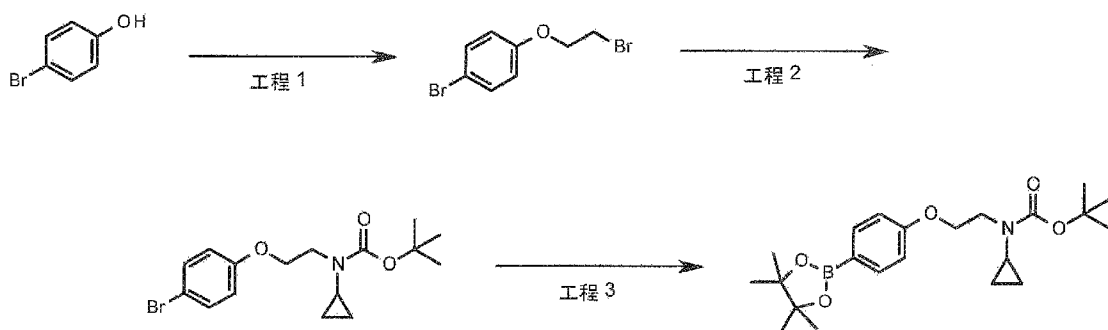
上記工程3で得られた化合物 (1.9 g) を用いて、参考例1の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.00-2.21 (2H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 3.46-3.92 (2H, m), 4.14-4.42 (2H, m), 5.10-5.30 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[参考例37]

tert-ブチル N-シクロプロピル-N-[2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート

[0090] [化19]



[0091] [工程1]

1-ブromo-4-(2-ブromoエトキシ)ベンゼン

4-ブromoフェノールを原料にして、*tert*-ブチル (2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに2-ブromoエタノール (1.9 g) を用いて、参考例1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (2.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.63 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.26 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[工程2]

tert-ブチル N-[2-(4-ブromoフェノキシ)エチル]-N-シクロプロピルカルバメート

上記工程 1 で得られた化合物 (2.7 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、シクロプロピルアミン (2.0 ml) を加え、混合物を室温で 2 時間半攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をエタノール (30 ml) に溶解した。この溶液に *tert*-ブチル ジカーボネート (2.2 g) を加え、混合物を室温で 1 時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (1.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62-0.78 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.56-2.63 (1H, m), 3.59 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.06 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[工程 3]

tert-ブチル N-シクロプロピル-N-[2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート

上記工程 2 で得られた化合物 (1.0 g) を用いて、参考例 1 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1.2 g) を得た。

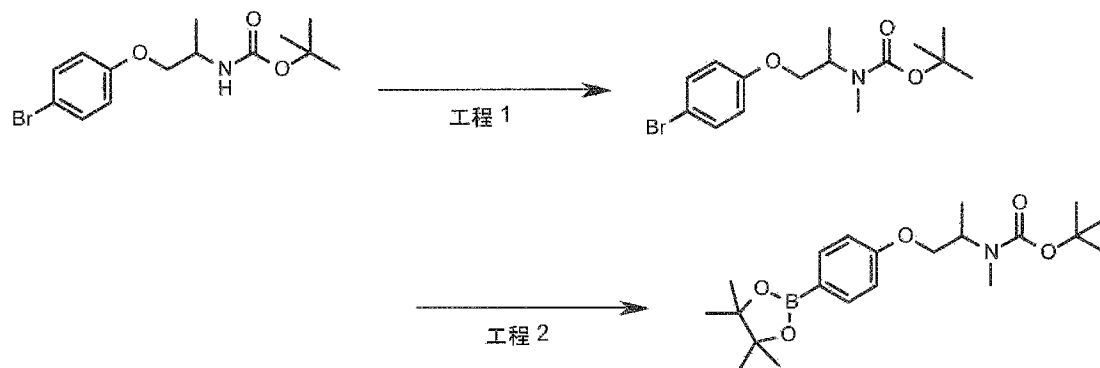
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63-0.78 (4H, m), 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.56-2.65 (1H, m), 3.61 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.12 (3H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

[参考例 38]

tert-ブチル N-メチル-N-[1-メチル-2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート

[0092]

[化20]



[0093] [工程 1]

tert-ブチル N-[2-(4-ブロモフェノキシ)-1-メチル-エチル]-N-メチルカルバメート

参考例 1 の工程 1 と同様の操作によって参考例 12 の工程 1 で得られた化合物 (3.80 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (55%油性、0.57 g) を加えて混合物を室温で 20 分間攪拌した後に、ヨウ化メチル (2.83 g) を加え、さらに室温で 40 分間攪拌した。氷冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (3.79 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.79 (3H, s), 3.87 (1H, br s), 3.93 (1H, dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz), 4.41-4.57 (1H, m), 6.77 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[工程 2]

tert-ブチル N-メチル-N-[1-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバメート

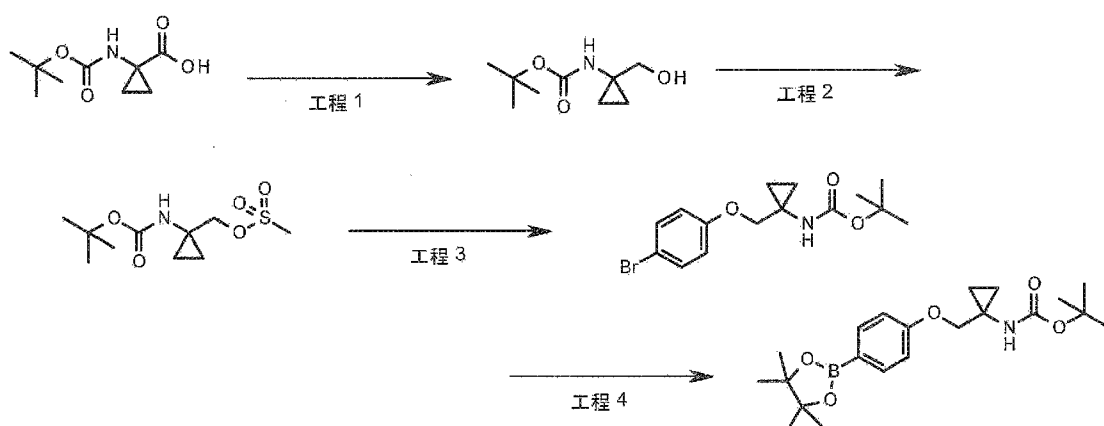
上記工程 1 で得られた化合物 (1.29 g) を用いて、参考例 1 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.80 (3H, s), 3.93 (1H, br s), 3.99 (1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 4.44-4.59 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[参考例 39]

tert-ブチル N-[1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]シクロプロピルカルバメート

[0094] [化21]



[0095] [工程 1]

tert-ブチル N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]カルバメート

1-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボン酸 (5 g) のテトラヒドロフラン溶液を -20°C に冷却し、クロロギ酸イソブチル (3.24 ml)、N-メチルモルホリン (2.74 ml) を加えて混合物を同温で 20 分間攪拌した後に、水素化ホウ素ナトリウム (1.12 g) および水 (1 ml) を加え、さらに室温で 40 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (4.24 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81-0.85 (4H, m), 1.44 (9H, s), 3.43 (1H, br s), 3.5

9 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.07 (1H, br s).

[工程2]

[1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]メチル
メタンスルフォネート

上記工程1で得られた化合物(3.21 g)を用いて、参考例25の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(3.93 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-0.96 (4H, m), 1.44 (9H, s), 3.03 (3H, s), 4.25 (2H, s), 5.06 (1H, br s).

[工程3]

tert-ブチル N-[1-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]シクロ
プロピル]カルバメート

上記工程2で得られた化合物(2.05 g)を用いて、参考例25の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.43 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89-0.92 (4H, m), 1.43 (9H, s), 3.94 (2H, s), 5.11 (1H, br s), 6.77 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[工程4]

tert-ブチル N-[1-[[4-(4,4,5,5-テトラメチルー
1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]シクロ
プロピル]カルバメート

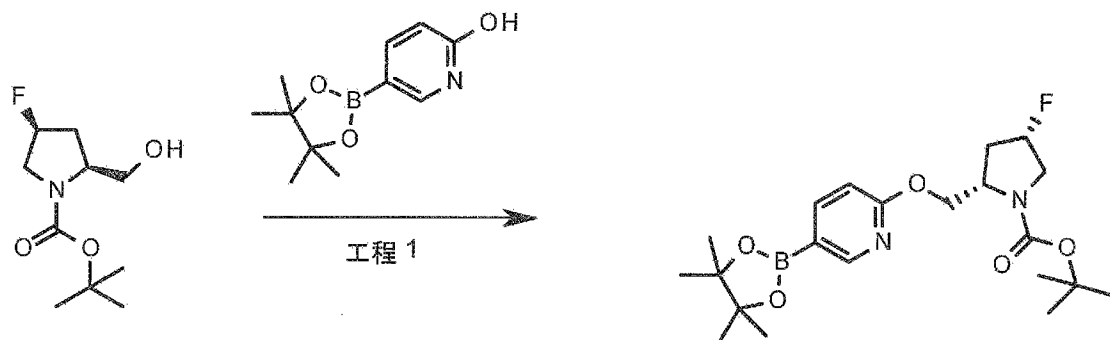
上記工程3で得られた化合物(0.43 g)を用いて、参考例1の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.39 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89-0.92 (4H, m), 1.33 (12H, s), 1.42 (9H, s), 3.99 (2H, s), 5.14 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[参考例40]

tert-ブチル (2S, 4S)-4-フルオロ-2-[[5-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]オキシメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

[0096] [化22]



[0097] [工程 1]

tert-ブチル (2S, 4S) -4-フルオロ-2-[[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル] オキシメチル] ピロリジン-1-カルボキシレート

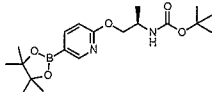
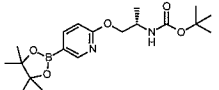
参考例36の工程1で得られた化合物(1.25 g)を原料にして、4-ブロモフェノールの代わりに5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-オール(1.26 g)を用いて、参考例1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(1.0 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (12H, s), 1.47 (9H, s), 2.06-2.24 (1H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 20.0, 14.5$ Hz), 3.66-3.74 (2H, m), 4.18 (1H, br s), 4.32 (1H, br s), 4.66 (1H, br s), 5.23 (1H, d, $J = 52.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

参考例40と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0098]

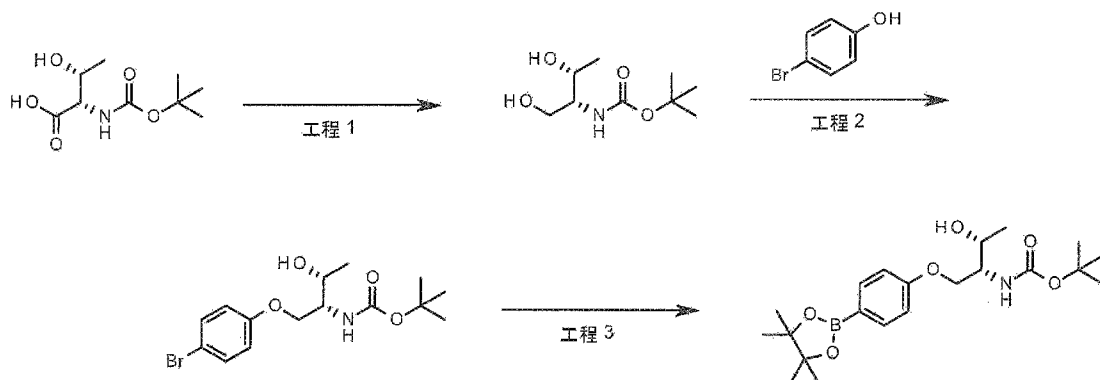
[表4]

参考例	構造と名称	機器データ
4 1	 tert-ブチル N-[(1R)-1-メチル-2-[[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]オキシ]エチル]カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.25 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.33 (12H, s), 1.44 (9H, s), 4.07 (1H, br s), 4.25-4.33 (2H, m), 4.87 (1H, br s), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz).
4 2	 tert-ブチル N-[(1S)-1-メチル-2-[[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]オキシ]エチル]カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.25 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.33 (12H, s), 1.44 (9H, s), 4.08 (1H, br s), 4.25-4.33 (2H, m), 4.93-5.03 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.8 Hz).

[参考例4 3]

tert-ブチル N-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]プロピル]カルバメート

[0099] [化23]



[0100] [工程 1]

tert-ブチル N-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]カルバメート

(2S, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ酪酸 (3.42 g) を原料にして、参考例39の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1.58 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.35 (1H, br s), 2.44 (1H, br s), 3.53 (1H, br s), 3.82–3.85 (2H, br m), 4.15 (2H, br s), 5.22 (1H, br s).

[工程 2]

tert-ブチル N-[(1R, 2R)-1-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート

4-ブロモフェノール (0.87 g) を原料にして、*tert*-ブチル (2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート の代わりに上記工程 1 で得られた化合物 (1.58 g) を用いて、参考例 1 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1.09 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.30 (1H, br s), 3.81 (1H, br s), 4.07 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.18–4.21 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[工程 3]

tert-ブチル N-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]プロピル]カルバメート

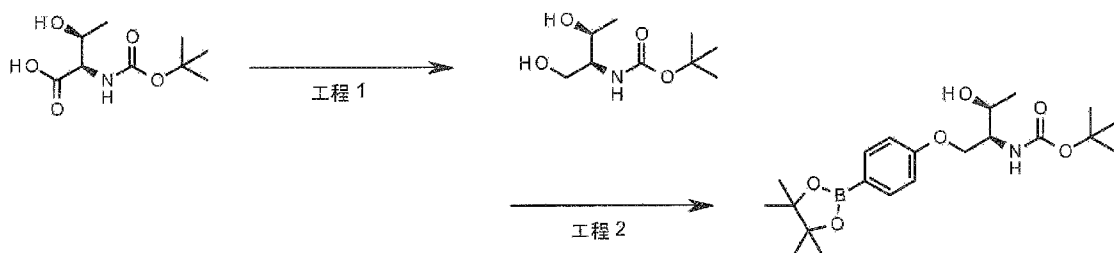
上記工程 2 で得られた化合物 (1.09 g) を用いて、参考例 1 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1.07 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 3.83 (1H, br s), 4.14 (2H, br s), 4.21 (1H, br s), 5.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[参考例 4 4]

tert-ブチル N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]プロピル]カルバメート

[0101] [化24]



[0102] [工程 1]

tert-ブチル N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]カルバメート

(2R, 3S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ酪酸 (4.28 g) を原料にして、参考例 39 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (2.24 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.41 (1H, br s), 2.49 (1H, br s), 3.52 (1H, br s), 3.83 (2H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.15 (2H, br s), 5.21 (1H, br s).

[工程 2]

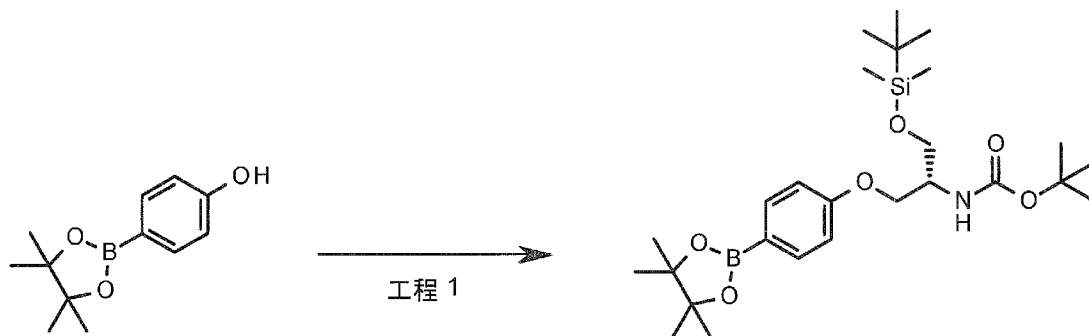
tert-ブチル N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]メチル]プロピル]カルバメート

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (1.54 g) を原料にして、tert-ブチル (2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに上記工程 1 で得られた化合物 (2.24 g) を用いて、参考例 1 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.97 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.44 (1H, br s), 3.82 (1H, br s), 4.13 (2H, br s), 4.19-4.23 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[参考例 4 5]

t e r t -ブチル N - [(1 R) - 1 - [[t e r t -ブチルジメチルシリル] オキシメチル] - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 -テトラメチル - 1 , 3 , 2 -ジオキサボロラン - 2 -イル) フェノキシ] エチル] カルバメート
[0103] [化25]



[0104] [工程 1]

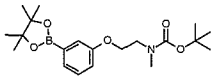
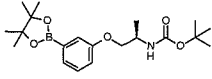
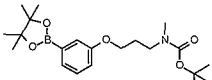
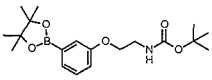
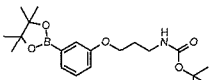
t e r t -ブチル N - [(1 R) - 1 - [[t e r t -ブチルジメチルシリル] オキシメチル] - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 -テトラメチル - 1 , 3 , 2 -ジオキサボロラン - 2 -イル) フェノキシ] エチル] カルバメート
4 - (4 , 4 , 5 , 5 -テトラメチル - 1 , 3 , 2 -ジオキサボロラン - 2 -イル) フェノール (2 . 8 6 g) を原料にして、t e r t -ブチル (2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 -カルボキシレートの代わりに t e r t -ブチル N - [(1 R) - 1 - [[t e r t -ブチルジメチルシリル] オキシメチル] - 2 - ヒドロキシエチル] カルバメート (5 . 0 g) を用いて、参考例 1 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (3 . 3 4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.33(12H, s), 1.46 (9H, s), 3.69 (1H, dd, $J = 10.3, 5.4$ Hz), 3.84 (1H, dd, $J = 10.3, 3.3$ Hz), 3.98 (2H, br s), 4.11 (1H, br s), 4.96 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

参考例 4 5 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0105]

[表5]

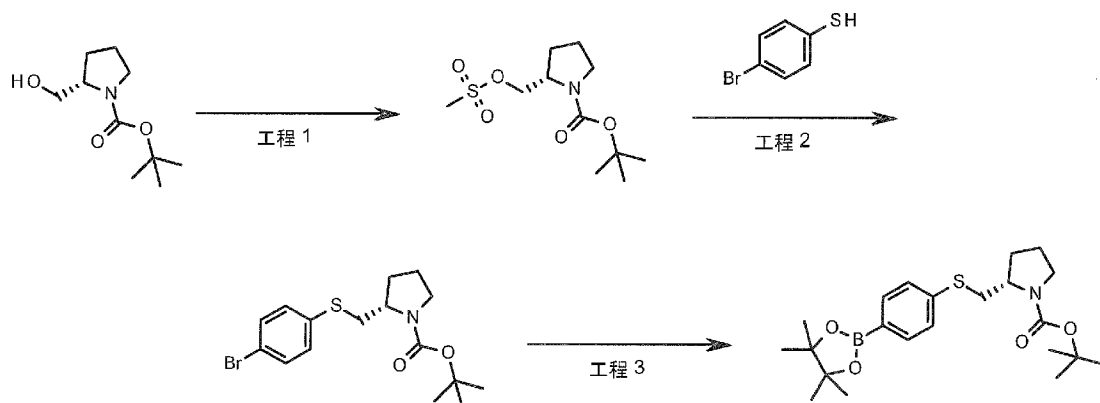
参考例	構造と名称	機器データ
46	 tert-ブチル N-メチルN-[2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.99 (3H, s), 3.60 (2H, br s), 4.10 (3H, br s), 6.98-7.00 (1H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.3 Hz).
47	 tert-ブチル N-[(1R)-1-メチル2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.34 (12H, s), 1.45 (9H, s), 3.95-3.97 (2H, m), 4.05 (1H, br s), 4.80 (1H, br s), 6.99-7.01 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.32-7.32 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 6.7 Hz).
48	 tert-ブチル N-メチル-N-[3-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]プロピル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.44 (9H, s), 1.97-2.01 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.98-7.00 (1H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.3 Hz).
49	 tert-ブチル N-[2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 3.53 (2H, q, J = 5.0 Hz), 4.05 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.99 (1H, br s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 14.5, 7.3 Hz).
50	 tert-ブチル N-[3-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]プロピル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.44 (9H, s), 1.94-2.00 (2H, m), 3.32 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.06 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.77 (1H, br s), 6.99-7.01 (1H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.3 Hz).

[参考例51]

tert-ブチル (2S)-2-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニルメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

[0106]

[化26]



[0107] [工程1]

tert-ブチル (2*S*)-2-(メチルスルフォニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.0 g) を原料にして、参考例25の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1.4 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, br s), 1.79-2.09 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.31-3.46 (2H, m), 3.96-4.36 (3H, m).

[工程2]

tert-ブチル (2*S*)-2-[(4-ブロモフェニル)スルファニルメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物 (1.4 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.1 g) および4-ブロモベンゼンチオール (0.76 g) を加え、混合物を室温で19時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (0.9 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.76-2.05 (4H, m), 2.61-2.83 (1H, m), 3.28-3.51 (3H, m), 3.87-4.06 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (2H

, d, J = 8.5 Hz).

[工程 3]

tert-ブチル (2*S*)-2-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニルメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

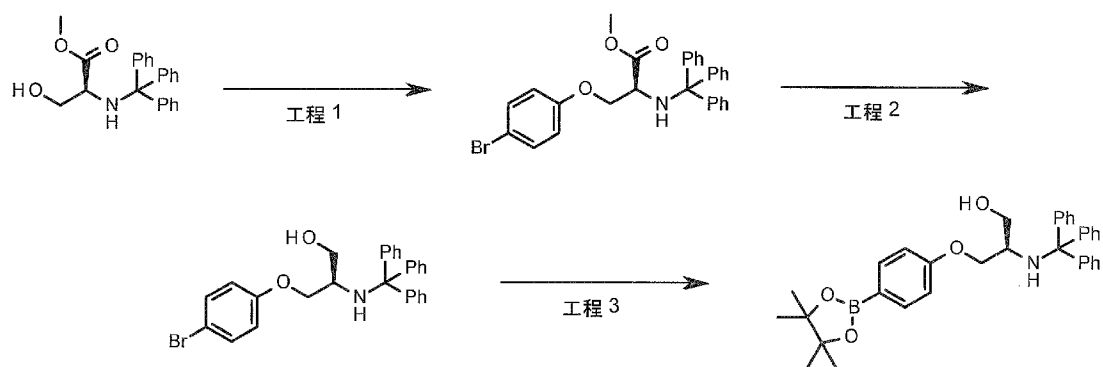
上記工程 1 で得られた化合物 (0.9 g) を用いて、参考例 1 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.7 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, brs), 1.75-2.04 (4H, m), 2.61-2.87 (1H, m), 3.28-3.56 (3H, m), 3.90-4.08 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (2H, d, J = 7.9 Hz).

[参考例 5 2]

(2*R*)-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-2-(トリチルアミノ)プロパン-1-オール

[0108] [化27]



[0109] [工程 1]

メチル (2*S*)-3-(4-ブロモフェノキシ)-2-(トリチルアミノ)プロパノエート

4-ブロモフェノール (3.46 g) を原料にして、*tert*-ブチル (2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりにメチル (2*S*)-3-ヒドロキシ-2-(トリチルアミノ)プロパノエート (7.26 g) を用いて、参考例 1 の工程 1 と同様の操作を

行うことにより、標記化合物（4.80 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.68–3.74 (1H, m), 3.97 (1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 9.7, 4.8$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.16–7.55 (17H, m).

[工程2]

(2R)–3–(4–ブロモフェノキシ)–2–(トリチルアミノ)プロパン–1–オール

上記工程1で得られた化合物（4.80 g）のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（189 mg）を加え、混合物を0℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、二層を分離後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ n -ヘキサーン–酢酸エチル）にて精製することにより、標記化合物（4.14 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.42 (1H, brs), 3.02–3.12 (3H, m), 3.55–3.62 (2H, m), 6.55 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.17–7.59 (17H, m).

[工程3]

(2R)–3–[4–(4,4,5,5–テトラメチル–1,3,2–ジオキサボロラン–2–イル)フェノキシ]–2–(トリチルアミノ)プロパン–1–オール

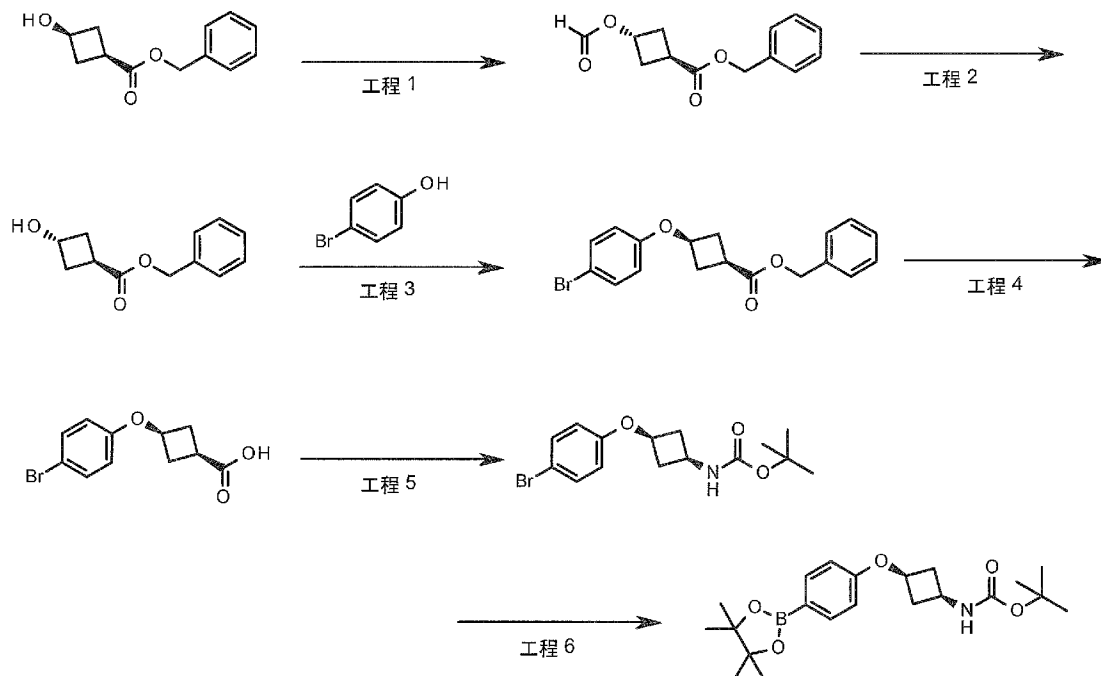
上記工程2で得られた化合物（1.18 g）を用いて、参考例1の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物（1.08 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (12H, s), 1.83 (1H, brs), 2.46 (1H, brs), 3.06 (2H, brs), 3.17 (1H, dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz), 3.58–3.61 (1H, m), 3.65 (1H, dd, $J = 9.4, 3.3$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18–7.20 (3H, m), 7.22–7.30 (6H, m), 7.52–7.62 (6H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[参考例53]

t e r t -ブチル N - [3 - c i s - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメ
チルー 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] シクロブチ
ル] カルバメート

[0110] [化28]



[0111] [工程 1]

ベンジル 3 - c i s - フォルミルオキシシクロブタンカルボキシレート

ベンジル 3 - シス - ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート (7 . 4
0 g) 、 ギ酸 (1 . 6 2 m l) のテトラヒドロフラン (8 0 m l) 溶
液に、トリフェニルフォスフィン (1 1 . 2 8 g) およびジエチル アゾ
ジカルボキシレートのトルエン溶液 (4 0 % 、 1 9 . 5 m l) を加え、混
合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン - 酢酸エチル) にて精製す
ることにより、標記化合物 (8 . 5 9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38-2.46 (2H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.30-5.33 (1H, m), 7.32-7.40 (5H, m), 7.97 (1H, s).

[工程 2]

ベンジル 3 - t r a n s - ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート

上記工程 1 で得られた化合物 (8.59 g) にジメチルアミン (2 モル
ーテトラヒドロフラン溶液、50 ml) を加え、混合物を室温で 5 時間攪
拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化
合物 (5.36 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.19–2.27 (2H, m), 2.56–2.63
(2H, m), 3.05–3.11 (1H, m), 4.55–4.60 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.30–7.39
(5H, m).

[工程 3]

ベンジル 3-*cis*-(4-ブロモフェノキシ)シクロブタンカルボキシ
レート

4-ブロモフェノール (4.84 g) を原料にして、*tert*-ブチル
(2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート
の代わりに上記工程 2 で得られた化合物 (5.36 g) を用いて、参考例
1 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (6.03 g) を
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41–2.50 (2H, m), 2.69–2.77 (2H, m), 2.81–2.88 (1H,
m), 4.50–4.58 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.68 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.30–7.3
9 (7H, m).

[工程 4]

3-*cis*-(4-ブロモフェノキシ)シクロブタンカルボン酸

上記工程 3 で得られた化合物 (6.03 g) のエタノール (40 ml)
) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を加え、混合物を室
温で 2 時間半攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (60 ml) を加え、水層を
酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (4.30 g)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43–2.52 (2H, m), 2.73–2.80 (2H, m), 2.84–2.89 (1H,

m), 4.53-4.60 (1H, m), 6.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[工程 5]

t e r t -ブチル N - [3 - c i s - (4 - ブロモフェノキシ) シクロブチル] カルバメート

上記工程 4 で得られた化合物 (4 . 3 g) のトルエン (5 0 m l) 溶液にトリエチルアミン (2 . 4 0 g) 、ジフェニルホスホリルアジド (4 . 0 9 m l) を加え、混合物を 9 0 ° C で 1 時間加熱した。混合物に t e r t -ブタノール (1 5 m l) を加え、さらに同温で 3 時間攪拌した。冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (2 . 1 1 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.91 (1H, br s), 4.29-4.36 (1H, m), 4.68 (1H, br s), 6.67 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[工程 6]

t e r t -ブチル N - [3 - c i s - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチルー 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] シクロブチル] カルバメート

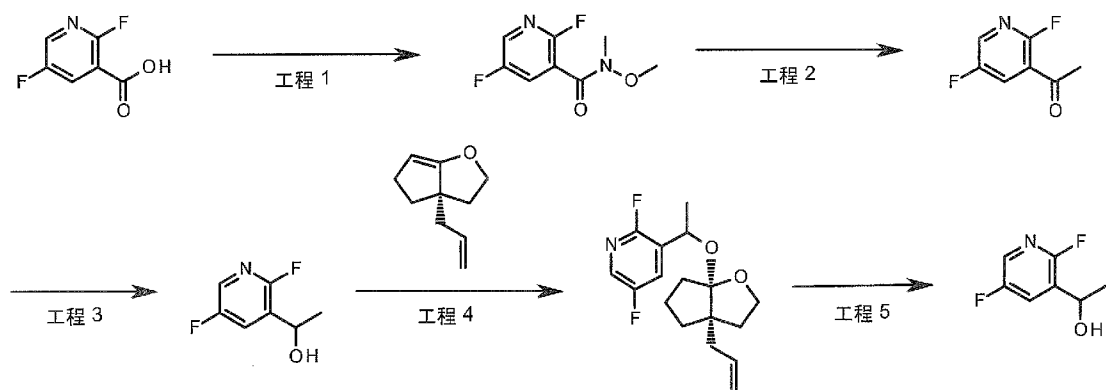
上記工程 5 で得られた化合物 (0 . 8 5 g) を用いて、参考例 1 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0 . 8 4 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (12H, s), 1.44 (9H, s), 1.95-2.03 (2H, m), 2.95 (2H, br s), 3.91 (1H, br s), 4.38-4.45 (1H, m), 4.67-4.69 (1H, brm), 6.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.9 Hz).

[参考例 5 4]

(+) - 1 - (2 , 5 - ジフルオロ - 3 - ピリジル) エタノール

[化29]



[0113] [工程 1]

2, 5-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド

2, 5-ジフルオロピリジン-3-カルボン酸 (3.00 g)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (4.34 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (127 mg)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.93 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) にジイソプロピルエチルアミン (7.42 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (2.42 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.37 (3H, s), 3.59 (3H, s), 7.64 (1H, td, $J = 6.7, 3.0$ Hz), 8.11-8.13 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 203 ($M+H$) $^+$.

[工程 2]

1-(2, 5-ジフルオロ-3-ピリジル)エタノン

上記工程 1 で得られた化合物 (2.40 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、氷冷下にメチルマグネシウムブロミド (1 モル-テト

ラヒドロフラン溶液、17.8 ml)を加えた後、室温で45分攪拌した。メチルマグネシウムブロミド(1モル-テトラヒドロフラン溶液、5.9 ml)を追加し、室温で30分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応液に酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(1.36 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.70 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.05 (1H, td, $J = 7.3, 3.9$ Hz), 8.22-8.24 (1H, m).

[工程3]

1-(2,5-ジフルオロ-3-ピリジル)エタノール

(+)-B-クロロジイソピノカンフェイルボラン(1.6モル-n-ヘキサン溶液、7.7 ml)をテトラヒドロフラン(25 ml)で希釈し、氷冷下、上記工程2で得られた化合物(878 mg)のテトラヒドロフラン溶液(10 ml)を加えた。0℃で5時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去し、残分にジエチルエーテル(100 ml)を加えた。ここにジエタノールアミン(1.29 g)を加え、室温で2.5時間攪拌し、析出した固体をろ取した。得られた固体を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液とろ液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル、次いで、塩基性シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(647 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.03 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.09-5.15 (1H, m), 7.73 (1H, td, $J = 7.9, 3.0$ Hz), 7.91-7.93 (1H, m).

[工程4]

3-[1-[[(3aS, 6aS)-3a-アリル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-6a-イル]オキシ]エチル]-2,5-ジフルオロピリジン

上記工程3で得られた化合物(644 mg)、(3aS)-3a-アリル-2,3,4,5-テトラヒドロシクロペンタ[b]フラン(730 mg)をトルエン(20 ml)に溶かし、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム塩(712 mg)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(926 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.49-1.74(6H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.33 (1H, dd, $J = 13.9, 7.9$ Hz), 3.33 (1H, q, $J = 7.9$ Hz), 3.64 (1H, td, $J = 8.5, 4.2$ Hz), 5.02-5.15 (3H, m), 5.82-5.92 (1H, m), 7.62 (1H, td, $J = 7.9, 3.0$ Hz), 7.88-7.89 (1H, m).

[工程5]

(+)-1-(2,5-ジフルオロ-3-ピリジル)エタノール

上記工程4で得られた化合物(902 mg)をメタノール(20 ml)に溶かし、p-トルエンスルホン酸・一水和物(55 mg)を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(375 mg)を得た。

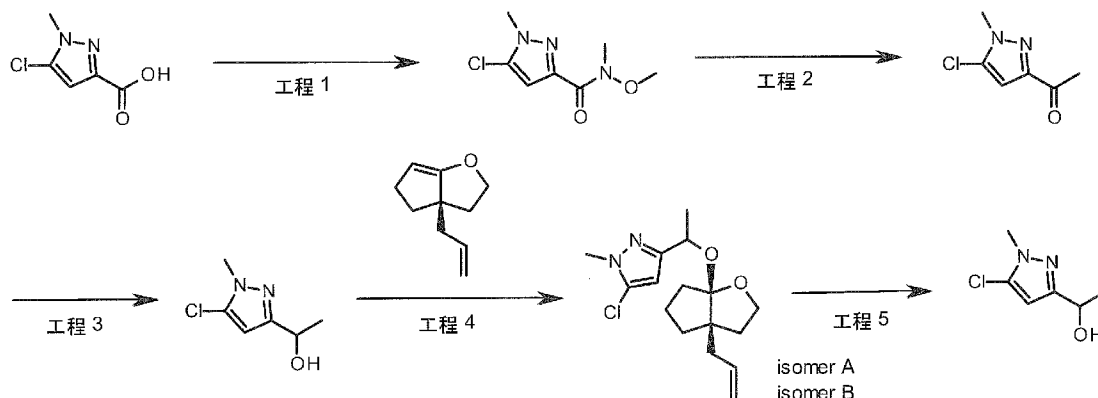
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.21 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.08-5.15 (1H, m), 7.73 (1H, td, $J = 7.9, 3.0$ Hz), 7.91-7.92 (1H, m).

$[\alpha]_D^{+55.90}$ ($c = 0.916$, メタノール, 25.0°C)

[参考例55]

(+)-1-(5-クロロ-1-メチルピラゾール-3-イル)エタノール

[化30]



[0115] [工程 1]

5-クロロ-N-メトキシ-N, 1-ジメチルピラゾール-3-カルボキサミド

5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (982 mg) を1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.39 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (252 mg)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.21 g) のジクロロメタン溶液 (50 ml) に加え、トリエチルアミン (2.4 ml) を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、水 (50 ml) を加え分液し、有機層を水 (50 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (1.14 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.37 (3H, s), 3.71-3.71 (3H, m), 3.87-3.88 (3H, m), 6.67 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 203 ($M+H$) $^+$.

[工程 2]

1-(5-クロロ-1-メチルピラゾール-3-イル)エタノン

上記工程1で得られた化合物 (1.14 g) のテトラヒドロフラン溶液

(15 ml) を氷冷し、メチルマグネシウム ブロマイド (0.99 モル-テトラヒドロフラン溶液、12.5 ml) を5分間で滴下した。反応溶液を氷冷下2時間、室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 ml) で希釈し、氷冷して反応液に1規定塩酸 (6.7 ml) を滴下後、更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (12 ml)、水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。不溶物をセライトろ過により除去後、分液し、水層を酢酸エチル (20 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (752 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.68 (1H, s).

[工程3]

1- (5-クロロ-1-メチルピラゾール-3-イル) エタノール

上記工程2で得られた化合物 (741 mg) のメタノール溶液 (12 ml) を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (230 mg) を加えた。氷冷下4時間攪拌し、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液 (0.8 ml) を滴下し5分間攪拌後、更に室温にて10分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル (50 ml) で希釈して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (20 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (685 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.43 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.81-4.83 (1H, m), 6.13 (1H, s).

[工程4]

3- [1- [[(3aR, 6aR) -3a-アリル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-シクロペンタ [b] フラン-6a-イル] オキシ] エチル] -5-クロロ-1-メチルピラゾール

上記工程 3 で得られた化合物 (1.355 g) のトルエン溶液 (36 ml) に (3aR)-3a-アリル-2,3,4,5-テトラヒドロシクロペンタ [b] フラン (1.52 g) のトルエン溶液 (6 ml) を加えた。本溶液に p-トルエンスルホン酸ピリジン塩 (1.48 g) を加え、3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分画した。その有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾別後、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、低極性異性体 A (1.108 g) および高極性異性体 B (1.017 g) を得た。

低極性異性体 A (Rf = 0.60、n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38-1.59 (5H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.67-1.74 (1H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.09 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 3.78 (3H, s), 3.81-3.90 (2H, m), 4.89 (1H, q, J = 6.7 Hz), 5.00-5.10 (2H, m), 5.81-5.91 (1H, m), 6.15 (1H, s).

高極性異性体 B (Rf = 0.51、n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.48-1.71 (6H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.13 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 2.17-2.22 (1H, m), 2.28 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 3.58 (1H, q, J = 7.9 Hz), 3.72 (1H, td, J = 7.9, 4.2 Hz), 3.78 (3H, s), 4.87 (1H, q, J = 6.7 Hz), 5.01-5.10 (2H, m), 5.80-5.91 (1H, m), 6.16 (1H, s).

[工程 5]

(+)-1-(5-クロロ-1-メチルピラゾール-3-イル)エタノール

上記工程 4 で得られた低極性異性体 A (1.48 g) をメタノール (45 ml) に溶解し、室温で p-トルエンスルホン酸・一水和物 (91 mg) を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残分に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残

分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（647 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.37 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.84-4.89 (1H, m), 6.16 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}} + 16.7^\circ$ ($c = 1.08$, クロロホルム, 25.0°C)

参考例55と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

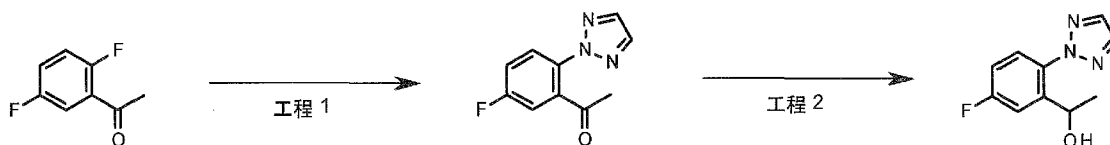
[0116] [表6]

参考例	構造と名称	機器データ
56	 (+)-1-(5-フルオロ-3-ピリジル) エタノール	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.75 (1H, br s), 4.94-4.97 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 8.30-8.32 (2H, m). $[\alpha]_{\text{D}} + 43.44^\circ$ ($c = 0.32$, クロロホルム, 29.2°C)
57	 (+)-1-(5-クロロ-3-ピリジル) エタノール	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.82-2.85 (1H, br m), 4.94-4.97 (1H, m), 7.75-7.75 (1H, m), 8.42-8.43 (2H, m). $[\alpha]_{\text{D}} + 44.44^\circ$ ($c = 0.18$, クロロホルム, 22.6°C)

[参考例58]

1-[5-フルオロ-2-(トリアゾール-2-イル)フェニル]エタノール

[0117] [化31]



[0118] [工程1]

1-[5-フルオロ-2-(トリアゾール-2-イル)フェニル]エタノン
 1-(2,5-ジフルオロフェニル)エタノン (3.00 g)、1H-トリアゾール (1.99 g) をN-メチルピロリドン (5 ml) に溶かし、炭酸カリウム (2.66 g) を加え、 140°C で4.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチルを加えて分液し、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（1.05 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 7.22–7.31 (2H, m), 7.83–7.87 (3H, m).

[工程2]

1- [5-フルオロ-2-(トリアゾール-2-イル)フェニル]エタノール

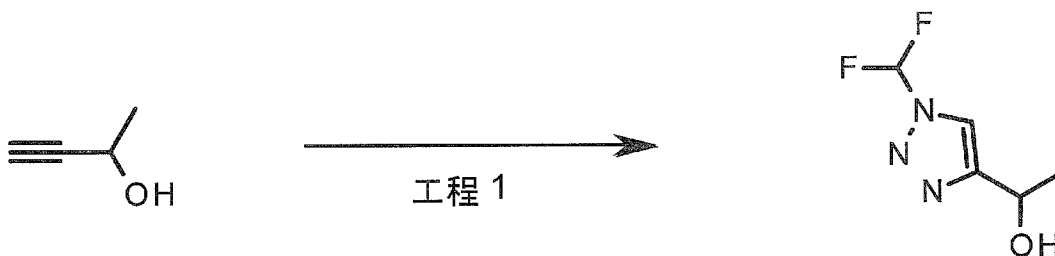
上記工程1で得られた化合物（310 mg）をメタノール（10 ml）に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム（86 mg）を加え、室温で15分攪拌した。反応液にアセトンを加えてクエンチし、水、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（296 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.83–4.89 (1H, m), 7.09–7.14 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 9.1, 5.4$ Hz), 7.88 (2H, s).

[参考例59]

1- [1-(ジフルオロメチル)トリアゾール-4-イル]エタノール

[0119] [化32]



[0120] [工程1]

1- [1-(ジフルオロメチル)トリアゾール-4-イル]エタノール

クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（3.54 g）、ブト-3-イン-2-オール（2.00 ml）、アジ化ナトリウム（1.66 g）、炭酸セ

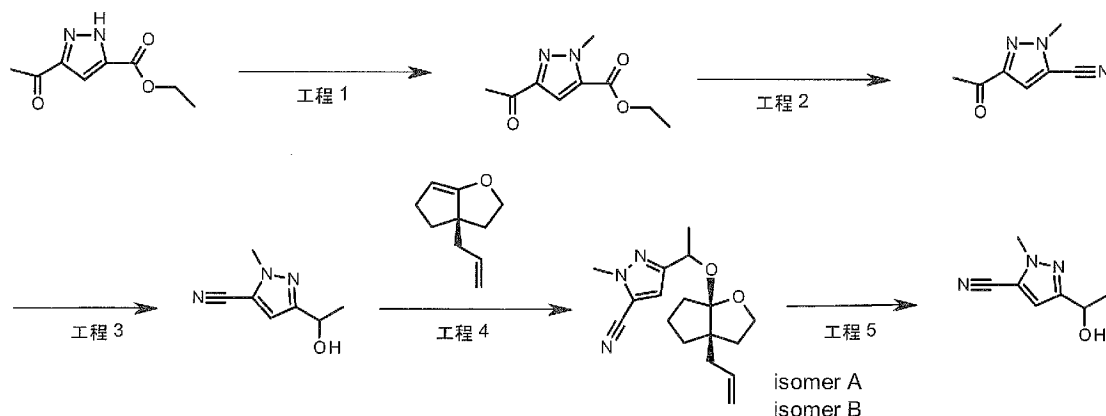
シウム (11.3 g)、銅 (1.18 g) に、tert-ブタノール (17.4 ml)、水 (17.4 ml) および 1 モル硫酸銅 (II) 水溶液 (4.64 ml) を加え、混合物をマイクロウェーブ反応装置 (300 W、125℃) を用いて 30 分間反応させた。反応液を酢酸エチルで希釈し、洗浄しながらろ過を行い、水層を取り除いた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過を行い、減圧下溶媒を留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸メチル) で精製することにより、標記化合物 (196 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.35-2.39 (1H, m), 5.11-5.19 (1H, m), 7.54 (1H, t, $J = 59.2$ Hz), 7.90 (1H, s).

[参考例 60]

(+) - 5 - (1-ヒドロキシエチル) - 2-メチルピラゾール-3-カルボニトリル

[0121] [化33]



[0122] [工程 1]

エチル 5-アセチル-2-メチルピラゾール-3-カルボキシレート

エチル 3-アセチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (Chem. Commun., 2004, 394-395) (4.82 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) に溶解し、氷冷下、炭酸カリウム (4.39 g) およびヨードメタン (1.98 ml) を加え、混合物を室温で 3 時間 50 分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽

和食塩水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（3.38 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.58 (3H, s), 4.24 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.32 (1H, s).

[工程2]

5-アセチル-2-メチルピラゾール-3-カルボニトリル

上記工程1で得られた化合物（3.38 g）をテトラヒドロフラン（170 ml）に溶解し、氷冷下水酸化リチウム・一水和物（1.45 g）の水溶液（35 ml）を加え、混合物を室温で2時間45分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加え酸性とした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分を*N,N*-ジメチルホルムアミド（60 ml）に溶解した。この溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（3.49 g）を加えた。続けて氷冷下、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（4.95 g）およびアンモニア水溶液（28%、2.79 ml）を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加え二層を分離後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をテトラヒドロフラン（70 ml）に溶解した。この溶液に窒素雰囲気下、 -5°C でトリエチルアミン（6.24 ml）および無水トリフルオロ酢酸のテトラヒドロフラン溶液（22 ml）を加え、混合物を氷冷下で3時間40分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（2.36 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.26 (1H, s).

[工程3]

5- (1-ヒドロキシエチル)-2-メチルピラゾール-3-カルボニトリル

上記工程2で得られた化合物 (2.36 g) をメタノール (170 ml) に溶解し、この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (658 mg) を加え、混合物を50分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.75 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 4.03 (3H, s), 4.92-4.99 (1H, m), 6.74 (1H, s).

[工程4]

5- [1- [(3aR, 6aR)-3a-アリル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-シクロペンタ [b] フラン-6a-イル] オキシ] エチル]-2-メチルピラゾール-3-カルボニトリル

上記工程3で得られた化合物 (1.75 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下 p-トルエンスルホン酸ピリジン塩 (232 mg) を加え、さらに (3aR)-3a-アリル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロシクロペンタ [b] フラン (2.09 g) のジクロロメタン溶液 (35 ml) を加え、混合物を室温で2時間20分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、低極性異性体 A (1.56 g) および高極性異性体 B (1.62 g) を得た。

低極性異性体 A ($R_f = 0.70$, n-ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.37 (1H, m), 1.44 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.47-1.62 (4H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.93-2.11 (3H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 3.80-3.91 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.97-5.10 (3H, m), 5.79-5.90 (1H, m), 7.

26(1H, s).

高極性異性体 B (R_f = 0.63、n-ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.47-1.73(6H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.10-2.31 (3H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 3.67-3.74(1H, m), 4.00 (3H, s), 4.96 (1H, q, J = 6.7 Hz), 5.02-5.11 (2H, m), 5.80-5.90(1H, m), 6.73 (1H, s).

[工程 5]

(+) - 5 - (1-ヒドロキシエチル) - 2-メチルピラゾール-3-カルボニトリル

上記工程 4 で得られた低極性異性体 A (1.56 g) をメタノール (52 ml) に溶解し、室温で p-トルエンスルホン酸・一水和物 (1.48 g) を加えた。50℃にて 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残分にジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (709 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.53 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.15 (1H, d, J = 4.3 Hz), 4.03 (3H, s), 4.92-4.99 (1H, m), 6.74 (1H, s).

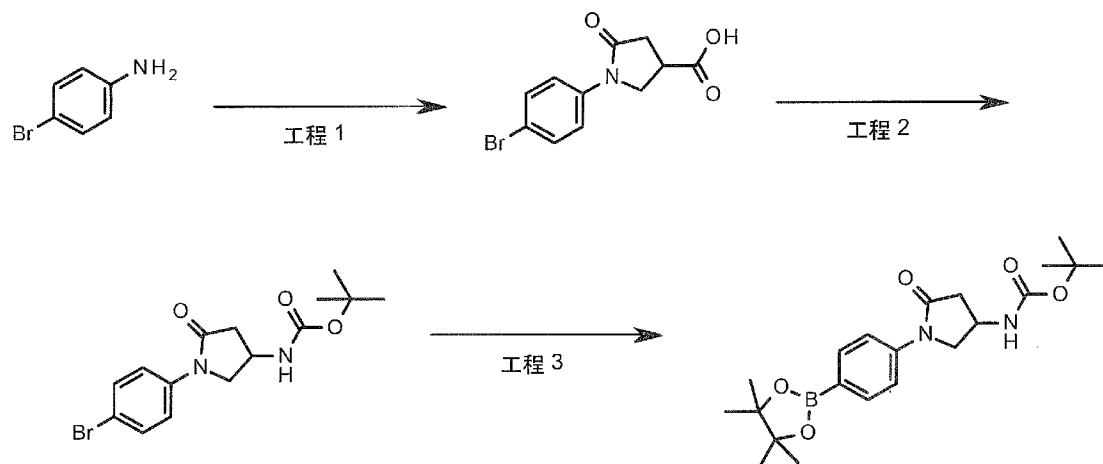
[α]_D +19.0° (c = 1.05, クロロホルム, 25.0℃)

[参考例 61]

tert-ブチル N-[5-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

[0123]

[化34]



[0124] [工程 1]

1 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸

4 - ブロモアニリン (8.6 g)、イタコン酸 (6.5 g) の混合物を 130℃ で 50 分間攪拌した。冷却後、生じた固体に *n* - ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液を加え、ろ取することにより、標記化合物 (13.5 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89-3.03 (2H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 4.02-4.16 (2H, m), 7.49 (4H, s).

[工程 2]

tert - ブチル N - [1 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバメート

上記工程 1 で得られた化合物 (2.8 g) の *tert* - ブタノール (40 ml) 溶液に、トリエチルアミン (2.1 ml) およびジフェニルフォスフォルル アジド (2.6 ml) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌後、80℃ で 3 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製することにより、標記化合物 (2.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.14 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.41 (1H, br s), 4.85 (1H, br s), 7.46–7.52 (4H, m).

[工程3]

tert-ブチル N-[5-オキソ-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程2で得られた化合物 (0.9 g) の1, 4-ジオキサン (20 ml) 溶液に、ビス(ピナコレート)ジボラン (0.77 g)、酢酸カリウム (0.75 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (11)-ジクロロメタン付加体 (0.21 g) を加え、混合物を窒素雰囲気下 80°C で6時間攪拌した。冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮後、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (1.0 g) を得た。

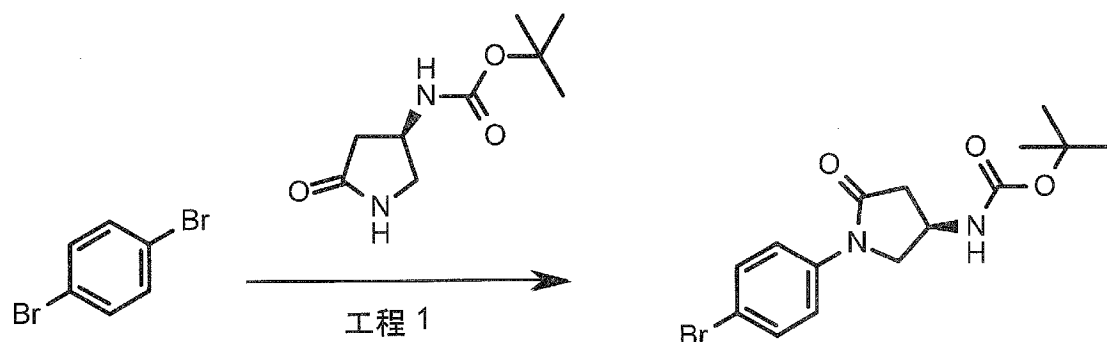
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (12H, s), 1.45 (9H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 17.8, 4.6$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.15–4.21 (1H, m), 4.37–4.47 (1H, m), 4.85 (1H, br s), 7.61 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[参考例62]

tert-ブチル N-[(3R)-5-オキソ-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

[0125]

[化35]



[0126] [工程 1]

tert-ブチル N-[(3R)-1-(4-ブロモフェニル)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

1,4-ジブロモベンゼン (176 mg)、tert-ブチル N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート (100 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (23 mg)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (29 mg)、炭酸セシウム (244 mg) に 1,4-ジオキサン (8 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で1時間攪拌した後、さらに1時間加熱還流した。反応液にジクロロメタン、水を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (24 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz), 3.69 (1H, dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz), 4.41 (1H, br s), 4.96 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.46-7.50 (4H, m).

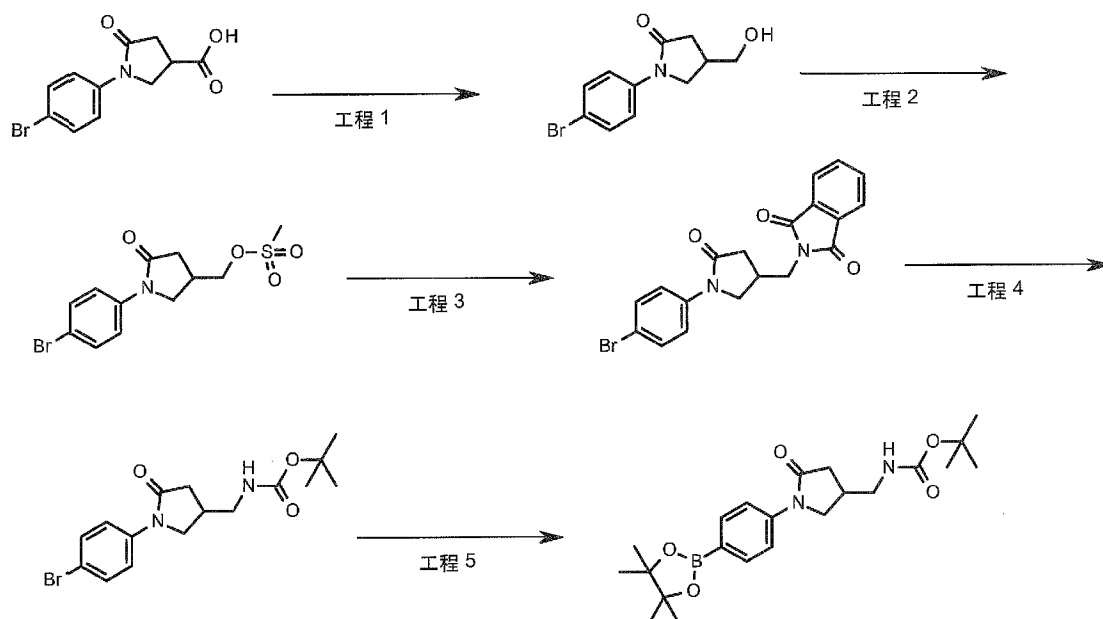
ESI-MS (m/z): 355, 357 ($M+H$) $^+$.

[参考例 63]

tert-ブチル N-[[5-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリ

ジーン-3-イル] メチル] カルバメート

[0127] [化36]



[0128] [工程 1]

1- (4-ブロモフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-オン

参考例 61 の工程 1 で得られた化合物 (2.8 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、氷冷下ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (0.98 モル-テトラヒドロフラン溶液、20.4 ml) を加え、混合物を同温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (1.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (1H, br s), 2.39-2.49 (1H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 3.67-3.81 (3H, m), 3.93 (1H, dd, $J = 9.6, 7.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[工程 2]

[1- (4-ブロモフェニル) -5-オキソ-ピロリジン-3-イル] メチ

ル メタンスルフォネート

上記工程 1 で得られた化合物 (1.3 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (1.3 ml) およびメタンスルフォニル クロライド (0.56 ml) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、二層を分離後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (1.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, $J = 17.8, 6.9$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 17.2, 9.2$ Hz), 2.91–3.00 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.73 (1H, dd, $J = 10.3, 5.7$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 9.7, 8.0$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 10.0, 7.7$ Hz), 4.34 (1H, dd, $J = 10.3, 5.7$ Hz), 7.46–7.53 (4H, m).

[工程 3]

2 – [[1 – (4 – ブロモフェニル) – 5 – オキソピロリジン – 3 – イル] メチル] イソインドリン – 1, 3 – ジオン

上記工程 2 で得られた化合物 (0.5 g) の N, N – ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (0.26 g) およびフタルイミドカリウム (0.32 g) を加え、混合物を 70 °C で 4 時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分を酢酸エチル – ジエチルエーテル混合溶媒で洗浄することにより、標記化合物 (0.38 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (1H, dd, $J = 17.0, 7.3$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 17.0, 8.7$ Hz), 2.88–3.01 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J = 10.1, 6.0$ Hz), 3.82–3.91 (3H, m), 7.43–7.51 (4H, m), 7.74–7.79 (2H, m), 7.85–7.91 (2H, m).

[工程 4]

t e r t – ブチル N – [[1 – (4 – ブロモフェニル) – 5 – オキソピロリジン – 3 – イル] メチル] カルバメート

上記工程 3 で得られた化合物 (0.38 g) のエタノール (20 ml)

）溶液に、ヒドラジン水和物（0.11 ml）を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、クロロホルムを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残分にエタノール（10 ml）およびジ-tert-ブチルジカーボネート（0.33 g）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製することにより、標記化合物（0.31 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.34-2.40 (1H, m), 2.65-2.76 (2H, m), 3.27 (2H, br s), 3.60 (1H, dd, $J = 10.3, 5.7$ Hz), 3.90 (1H, dd, $J = 9.7, 6.9$ Hz), 4.75 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

[工程5]

tert-ブチル N-[[5-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]メチル]カルバメート

上記工程4で得られた化合物（0.31 g）を用いて、参考例61の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物（0.33 g）を得た。

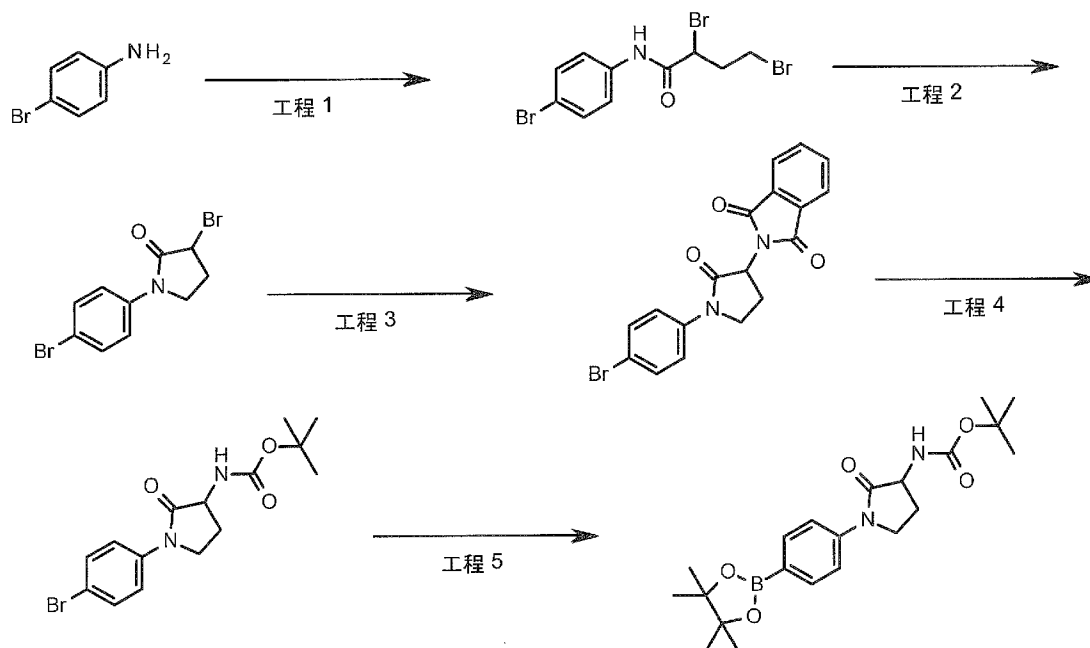
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (12H, s), 1.44 (9H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 16.0, 5.7$ Hz), 2.67-2.78 (2H, m), 3.27 (2H, br s), 3.63 (1H, dd, $J = 9.7, 5.7$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 9.7, 8.0$ Hz), 4.75 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[参考例64]

tert-ブチル N-[2-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

[0129]

[化37]



[0130] [工程 1]

2, 4-ジブロモ-N-(4-ブロモフェニル)ブタナミド

4-ブロモアニリン (1.73 g) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (2.8 ml) および 2, 4-ジブロモブチリル クロライド (3.2 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えた後、二層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、粗標記化合物を得、精製することなく次の反応に使用した。

[工程 2]

3-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-2-オン

上記工程 1 で得られた化合物の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (55%油性、0.65 g) を加え、混合物を同温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製後、*n*-ヘキサンで洗浄することにより、標記化合物（1.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43-2.50 (1H, m), 2.69-2.77 (1H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.58 (1H, dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

[工程3]

2-[1-(4-ブロモフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

上記工程2で得られた化合物（0.7 g）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、フタルイミド カリウム（0.51 g）を加え、混合物を70℃で1時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物（0.35 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53-2.67 (2H, m), 3.87-4.02 (2H, m), 5.14 (1H, t, $J = 9.9$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.85-7.90 (2H, m).

[工程4]

tert-ブチル N-[1-(4-ブロモフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程3で得られた化合物（0.35 g）を用いて、参考例63の工程4と同様の操作を行うことにより、標記化合物（0.39 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.96-2.07 (2H, m), 2.79 (1H, br s), 3.74-3.80 (1H, m), 4.34 (1H, br s), 5.20 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 9.7$ Hz).

[工程5]

tert-ブチル N-[2-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テト

ラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] ピロリジン-3-イル] カルバメート

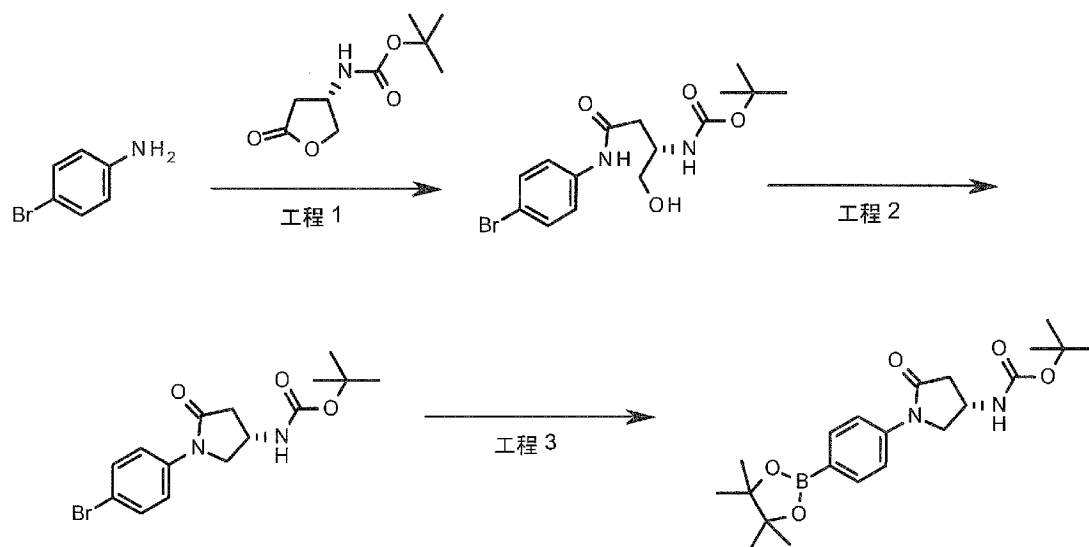
上記工程 4 で得られた化合物 (0.39 g) を用いて、参考例 61 の工程 3 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.52 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (12H, s), 1.47 (9H, s), 1.96-2.04 (1H, m), 2.80 (1H, br s), 3.80 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.36 (1H, br s), 5.22 (1H, br s), 7.66 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

[参考例 65]

tert-ブチル N-[(3S)-5-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチルー 1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] ピロリジン-3-イル] カルバメート

[0131] [化38]



[0132] [工程 1]

tert-ブチル N-[(1S)-3-(4-ブロモアニリノ)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル] カルバメート

4-ブロモアニリン (172 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶かし、トリメチルアルミニウム (1.8モルトルエン溶液、0.556 ml) を加え、室温で15分攪拌した。反応液に tert-ブチル N-

(3S)-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]カルバメート (201 mg) を加え、室温で一晩、60℃で1時間攪拌した後、さらに1時間加熱還流した。

[0133] 同様の操作を、4-ブロモアニリン (2.56 g) を用いて行い、二つのロットを合わせた。反応液に水を加え、酢酸エチルで水層から抽出を行い、水層はセライトろ過した。ろ液からジクロロメタンで抽出を行い、二つの有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (3.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.34 (9H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 14.9, 5.7$ Hz), 3.28-3.35 (1H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 4.70-4.78 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45-7.48 (2H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 9.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 373, 375 ($M+H$) $^+$.

[工程2]

tert-ブチル N-[(3S)-1-(4-ブロモフェニル)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程1で得た化合物 (100 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、tert-ブチル アゾジカルボキシレート (74 mg)、トリブチルホスフィン (80 μ l) を加え、60℃で1時間攪拌した後、2時間加熱還流した。tert-ブチル アゾジカルボキシレート (148 mg)、トリブチルホスフィン (160 μ l) を追加し、さらに1.5時間加熱還流した。

[0134] 同様な操作を上記工程1で得た化合物 (3.09 g) を用いて行い、二つのロットを合わせた。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (1.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 17.5, 4.6$ Hz), 2.97 (

^1H , dd, $J = 17.5, 8.0$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 10.3, 6.9$ Hz), 4.42 (1H, br s), 4.87 (1H, br s), 7.46–7.51 (4H, m).

ESI-MS (m/z) : 355, 357 ($M+H$) $^+$.

[工程3]

tert-ブチル N-[(3S)-5-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程2で得られた化合物 (0.200 g) を用いて、参考例61の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.148 g) を得た。

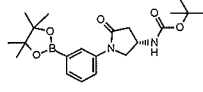
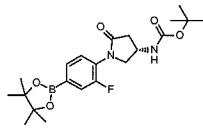
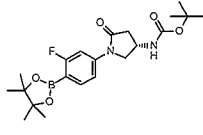
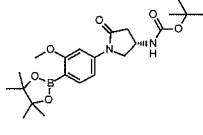
^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (12H, s), 1.45 (9H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz), 3.73 (1H, dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 10.3, 6.3$ Hz), 4.42 (1H, br s), 4.85 (1H, brs), 7.59–7.62 (2H, m), 7.80–7.82 (2H, m).

ESI-MS (m/z) : 403 ($M+H$) $^+$.

参考例65と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0135]

[表7]

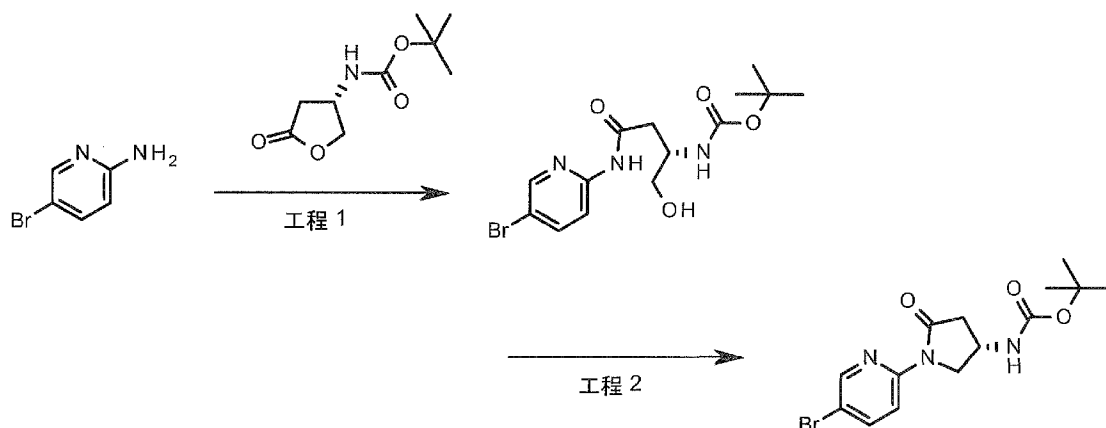
参考例	構造と名称	機器データ
66	 <p>tert-ブチル N-[(3S)-5-オキソ-1-[[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.48 (1H, dd, J = 17.2, 4.1 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 17.2, 7.8 Hz), 3.77 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.20-4.23 (1H, m), 4.43 (1H, br s), 4.86 (1H, br s), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.93-7.96 (1H, m).
67	 <p>tert-ブチル N-[(3S)-1-[[2-フルオロ-4-[[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.45 (1H, dd, J = 17.3, 4.6 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 17.3, 8.1 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 10.7, 3.4 Hz), 4.12-4.16 (1H, m), 4.46 (1H, br s), 4.89 (1H, br s), 7.45 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.6, 1.0 Hz).
68	 <p>tert-ブチル N-[(3S)-1-[[3-フルオロ-4-[[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.36 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.51 (1H, dd, J = 17.3, 4.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 17.3, 8.1 Hz), 3.70-3.73 (1H, m), 4.10-4.16 (1H, m), 4.42 (1H, br s), 4.92 (1H, br s), 7.32 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.6 Hz).
69	 <p>tert-ブチル N-[(3S)-1-[[3-メトキシ-4-[[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.45 (9H, s), 2.46-2.53 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.09-4.19 (1H, m), 4.37-4.46 (1H, br m), 4.84-4.90 (1H, br m), 6.85-6.90 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[参考例70]

tert-ブチル N-[(3S)-5-オキソ-1-[[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

[0136]

[化39]



[0137] [工程 1]

tert-ブチル N-[(1S)-3-[(5-ブロモ-2-ピリジル)アミノ]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]カルバメート
4-ブromoアニリンの代わりに2-アミノ-5-ブromoピリジン(0.66 g)を用いて、参考例65の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.53 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.76-2.80 (2H, m), 3.56 (1H, br s), 3.72-3.78 (1H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 5.64-5.67 (1H, m), 7.79 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.87 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 374, 376 ($M+H$) $^+$.

[工程 2]

tert-ブチル N-[(3S)-1-(5-ブロモ-2-ピリジル)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程1で得られた化合物(0.53 g)を用いて、参考例65の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.59 g)を得た。

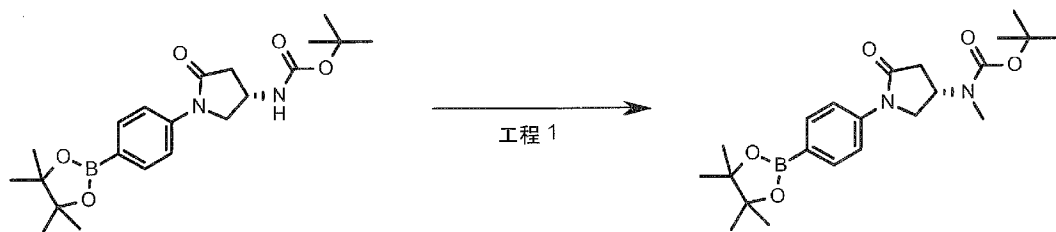
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.55 (1H, dd, $J = 17.6, 4.3$ Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 17.6, 7.8$ Hz), 3.91-3.97 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J = 11.9, 6.8$ Hz), 4.37 (1H, br s), 4.81 (1H, br s), 7.76 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

ESI-MS (m/z) : 356, 358 ($M+H$)⁺.

[参考例 7 1]

tert-ブチル N-メチル-N-[(3S)-5-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

[0138] [化40]



[0139] [工程 1]

tert-ブチル N-メチル-N-[(3S)-5-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

参考例 65 の工程 3 で得られた化合物 (500 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に炭酸セシウム (405 mg)、ヨードメタン (77 μ l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。ここに水素化ナトリウム (55%油性、60 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。水素化ナトリウム (60 mg)、ヨードメタン (77 μ l) を追加し、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて分液し、水層から酢酸エチルで抽出を行った。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (192 mg) を得た。

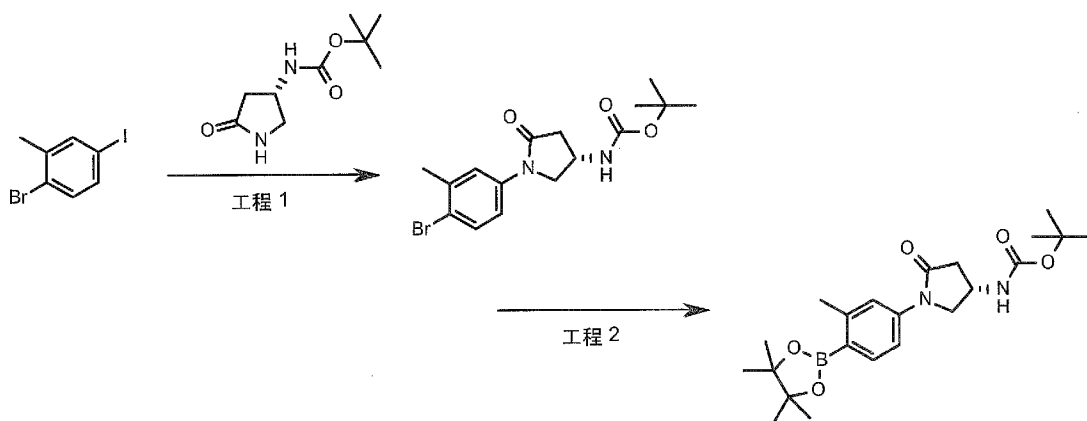
¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.34 (12H, s), 1.47 (9H, s), 2.68 (1H, dd, J = 17.5, 5.4 Hz), 2.85 (3H, s), 2.89-2.96 (1H, m), 3.73-3.79 (1H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.41-4.83 (1H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz).

ESI-MS (m/z) : 417 ($M+H$)⁺.

[参考例 7 2]

tert-ブチル N-[(3*S*)-1-[3-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

[0140] [化41]



[0141] [工程 1]

tert-ブチル N-[(3*S*)-1-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

2-ブロモ-5-ヨードトルエン (1.5 g)、*tert*-ブチル ((*S*)-5-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート (2.7 g)、ヨウ化銅 (95 mg)、フッ化セシウム (1.9 g) および *N,N*-ジメチルエチレンジアミン (0.11 ml) のアセトニトリル (20 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下 100℃ で 3 時間攪拌した。冷却後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製することにより、標記化合物 (1.8 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.47 (1H, dd, *J* = 17.2, 4.5 Hz), 2.96 (1H, dd, *J* = 17.2, 8.2 Hz), 3.69 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 4.13

(1H, dd, J = 9.7, 6.7 Hz), 4.41 (1H, br s), 4.83 (1H, br s), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47–7.52 (2H, m).

[工程 2]

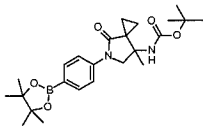
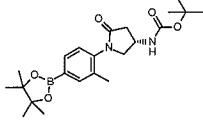
tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程 1 で得られた化合物 (1.0 g) を用いて、参考例 61 の工程 3 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1.5 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.45 (9H, s), 2.48 (1H, dd, J = 17.2, 4.5 Hz), 2.54 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J = 17.2, 8.2 Hz), 3.71 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.10–4.18 (1H, m), 4.42 (1H, br s), 4.85 (1H, br s), 7.34–7.44 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz).

参考例 72 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0142] [表8]

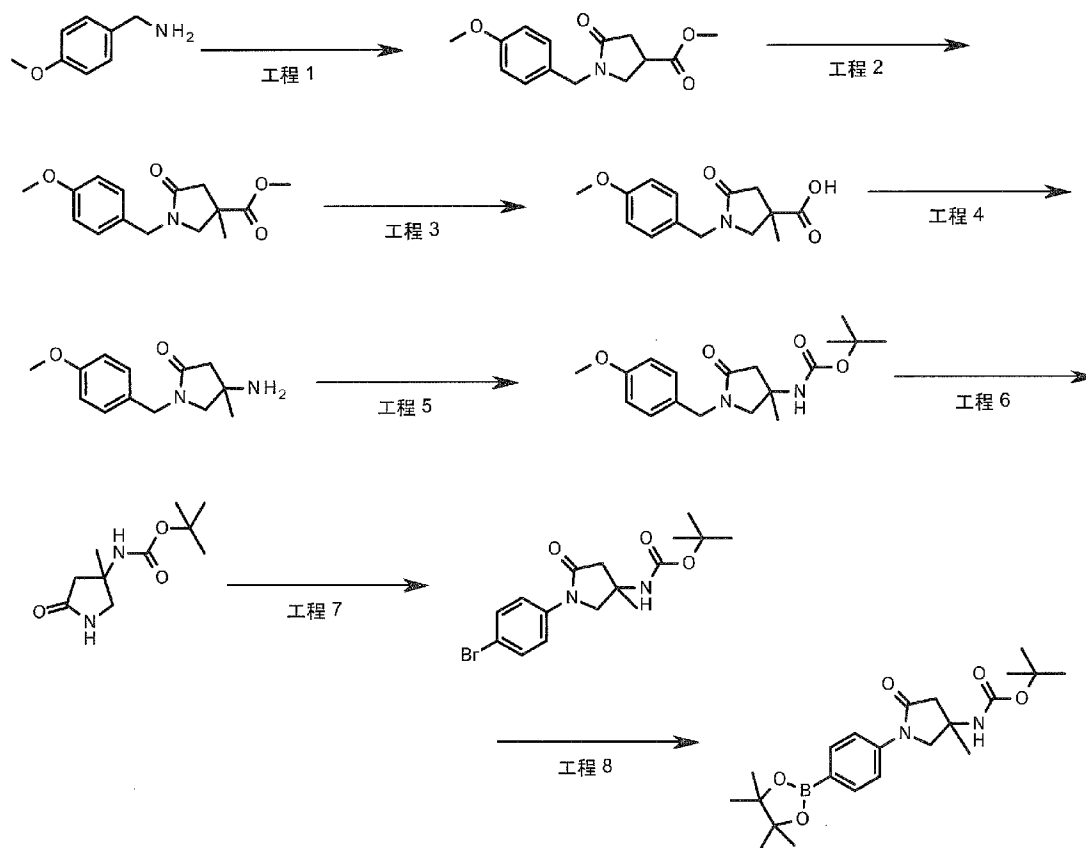
参考例	構造と名称	機器データ
73	 <p>tert-ブチル N-[(7-メチル-4-オキソ-5-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.04–1.30 (4H, m), 1.26 (3H, s), 1.27 (12H, s), 1.40 (9H, s), 3.75 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.62 (2H, br s), 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz).
74	 <p>tert-ブチル N-[(3S)-1-[2-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.44 (1H, dd, J = 17.5, 4.8 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 17.5, 7.9 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.3, 4.2 Hz), 3.97–4.05 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 4.91 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, s).

[参考例 75]

tert-ブチル N-[3-メチル-5-オキソ-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]

ル] ピロリジン-3-イル] カルバメート

[0143] [化42]



[0144] [工程 1]

メチル 1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート

(4-メトキシフェニル)メタナミン (6.9 g)、ジメチル イタコネート (7.9 g) の混合物を 120℃ で 2 時間攪拌した。冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (12.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.62–2.77 (2H, m), 3.10–3.20 (1H, m), 3.41 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.32 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[工程 2]

メチル 1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート

上記工程 1 で得られた化合物 (9.8 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、ヨウ化メチル (23.2 ml) および水素化ナトリウム (55%油性、6.5 g) を加え、混合物を室温で 7 時間半攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、粗標記化合物を得、このまま次の反応に使用した。

[0145] [工程 3]

1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸

上記工程 2 で得られた化合物のメタノール (50 ml)-テトラヒドロフラン (50 ml) 混合溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、混合物を室温で 3 時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、液性を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分を n-ヘキサンジエチルエーテル混合溶液で洗浄することにより、標記化合物 (7.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, s), 2.38 (1H, d, $J = 17.1\text{ Hz}$), 3.02 (1H, d, $J = 17.1\text{ Hz}$), 3.02 (1H, d, $J = 9.8\text{ Hz}$), 3.66 (1H, d, $J = 10.4\text{ Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.31 (1H, d, $J = 14.6\text{ Hz}$), 4.49 (1H, d, $J = 14.6\text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$).

[工程 4]

4-アミノ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-2-オン

上記工程 3 で得られた化合物 (4.5 g) のトルエン (50 ml) 溶液に、トリエチルアミン (4.8 ml) およびジフェニルフォスフォルル

アジド (4.4 ml) を加え、混合物を 3 時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残分に 1,4-ジオキサン (40 ml)、水 (20 ml) および濃塩酸 (20 ml) を加え、混合物を 50°C で 5 時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層の液性を 10 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、粗標記化合物 (4.0 g) を得、このまま次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, s), 1.57 (2H, br s), 2.39 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.46 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.12 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.35 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[工程 5]

tert-ブチル N-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程 4 で得られた化合物 (4.0 g) のエタノール (50 ml) 溶液に、tert-ブチル ジカーボネート (5.6 g) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (2.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, s), 1.40 (9H, s), 2.40 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.78 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.31 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.61 (1H, br s), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[工程 6]

tert-ブチル N-(3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

上記工程 5 で得られた化合物 (0.55 g) のトルエン (20 ml) 溶液に、メタンスルホン酸 (0.43 ml) を加え、混合物を 5 時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残分を 1, 4-ジオキサン (10 ml) に溶解した。この溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、液性をアルカリ性とした後、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.53 g) を加え、混合物を室温で 22 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製することにより、標記化合物 (0.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.50 (3H, s), 2.28 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.30 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.70 (1H, br s), 5.47 (1H, br s).

[工程 7]

tert-ブチル N-[1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程 6 で得られた化合物 (0.9 g) を用いて、参考例 72 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.65 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.56 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.75 (1H, br s), 7.47 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[工程 8]

tert-ブチル N-[3-メチル-5-オキソ-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程 7 で得られた化合物 (0.65 g) を用いて、参考例 61 の工程 3 と同様の操作を行うことにより、粗標記化合物 (1.0 g) を得た。

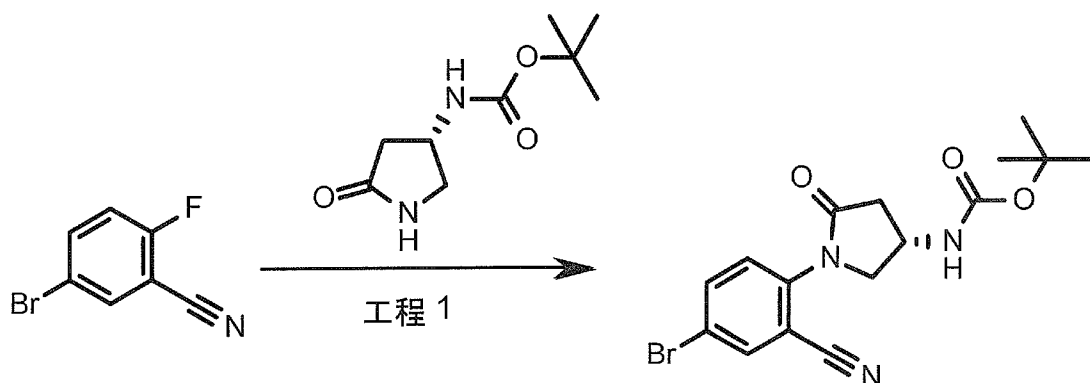
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (12H, s), 1.44 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.58 (1H,

d, $J = 16.9$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.23 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.76 (1H, br s), 7.62 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[参考例 76]

tert-ブチル N-[(3S)-1-(4-ブロモ-2-シアノフェニル)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

[0146] [化43]



[0147] [工程 1]

tert-ブチル N-[(3S)-1-(4-ブロモ-2-シアノフェニル)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

tert-ブチル ((S)-5-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート (2.0 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、氷冷水素化ナトリウム (55%油性, 0.65 g) を加え、混合物を同温で 10 分間攪拌した。反応液に 5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル (3.0 g) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (1.5 g) を得た。

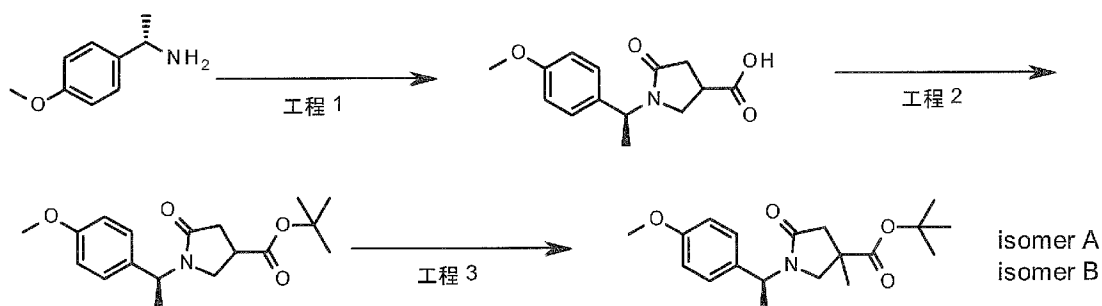
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.52 (1H, dd, $J = 17.5, 4.8$ Hz), 2.96 (

1H, dd, J = 17.5, 7.9 Hz), 3.81 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 10.0, 6.3 Hz), 4.49 (1H, br s), 4.98 (1H, br s), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[参考例 77]

tert-ブチル 1-[(1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-メチル5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート

[0148] [化44]



[0149] [工程 1]

1-[(1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸

(1S)-1-(4-メトキシフェニル)エタナミン (7.6 g)、イタコン酸 (6.5 g) の混合物を 130℃ で 1 時間攪拌した。冷却後、反応液にクロロホルムを加え、有機層を 1 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物の 3 位に関する立体異性体の混合物 (12.7 g) を得た。

[工程 2]

tert-ブチル 1-[(1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート

上記工程 1 で得られた化合物 (12.7 g) のテトラヒドロフラン (50 ml)-tert-ブタノール (50 ml) 混合溶液に、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (16.4 g) および 4-ジメチルアミノピリジン (1.2 g) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキ

サン-酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物の3位に関する立体異性体の混合物(13.9 g)を得た。

[工程3]

tert-ブチル 1-[(1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート

上記工程2で得られた化合物(13.9 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)溶液に、ヨウ化メチル(27.1 ml)および水素化ナトリウム(55%油性、7.6 g)を加え、混合物を室温で19時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、低極性異性体A(3.9 g)、および高極性異性体B(5.0 g)を得た。

低極性異性体A(R_f=0.45、n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.17 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.49 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.24 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.66 (1H, d, J = 9.7 Hz), 2.90 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.61 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.81 (3H, s), 5.46 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz).

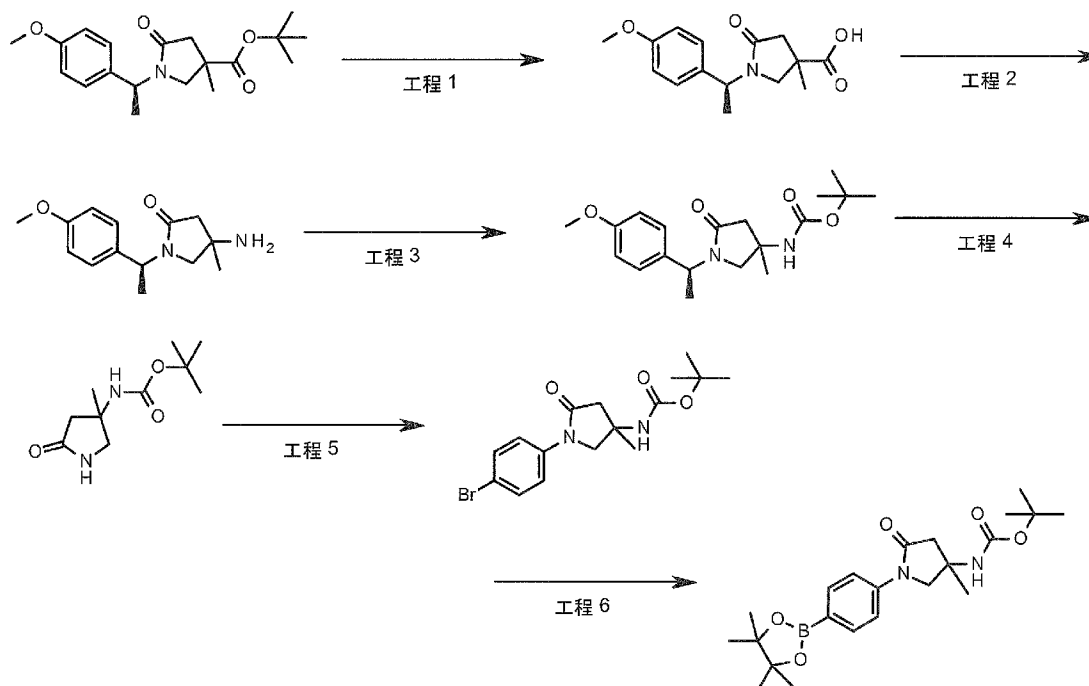
高極性異性体B(R_f=0.35、n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.34 (3H, s), 1.35 (9H, s), 1.49 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.26 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.90 (1H, d, J = 16.3 Hz), 3.02 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.29 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79 (3H, s), 5.45 (1H, q, J = 7.3 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[参考例78]

tert-ブチル N-[3-メチル-5-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

[化45]



[0151] [工程 1]

1 - [(1S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - メチルー 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸

参考例 77 の工程 3 で得られた低極性異性体 A (3.8 g) のジクロロメタン (50 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、二層を分離後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分を n - ヘキサンで洗浄することにより、標記化合物 (2.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, s), 1.50 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.36 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.01 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.81 (3H, s), 5.47 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[工程 2]

4 - アミノ - 1 - [(1S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン

上記工程 1 で得られた化合物 (2.7 g) のトルエン (30 ml) 溶液に、トリエチルアミン (2.7 ml) およびジフェニルフォスフォルリアジド (2.5 ml) を加え、混合物を 3 時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残分に 1,4-ジオキサン (10 ml)、水 (5 ml) および濃塩酸 (5 ml) を加え、混合物を 50℃ で 2 時間半撈拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層の液性を 10 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、粗標記化合物を得、このまま次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, s), 1.50 (3H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.64 (2H, br s), 2.37 (1H, d, $J = 16.3\text{ Hz}$), 2.42 (1H, d, $J = 16.3\text{ Hz}$), 2.82 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 3.07 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 3.80 (3H, s), 5.50 (1H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$).

[工程 3]

tert-ブチル N-[1-[(1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程 2 で得られた化合物のエタノール (30 ml) 溶液に、tert-ブチル ジカーボネート (3.3 g) を加え、混合物を室温で 16 時間撈拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.49 (3H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 2.34 (1H, d, $J = 16.3\text{ Hz}$), 2.76 (1H, d, $J = 16.3\text{ Hz}$), 2.88 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.62 (1H, br s), 5.49 (1H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$).

[工程 4]

t e r t -ブチル N - (3 -メチル - 5 -オキソピロリジン - 3 -イル)
カルバメート

上記工程 3 で得られた化合物 (1 . 2 g) にトリフルオロ酢酸 (1 0 m l) を加え、混合物を 8 0 ° C で 7 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残分を 1 , 4 -ジオキサン (2 0 m l) に溶解した。この溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、液性をアルカリ性とした後、ジ - t e r t -ブチル ジカーボネート (1 . 1 g) を加え、混合物を室温で 2 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) にて精製することにより、標記化合物 (0 . 6 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.50 (3H, s), 2.28 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.30 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.71 (1H, br s), 5.52 (1H, br s).

[工程 5]

t e r t -ブチル N - [1 - (4 -ブロモフェニル) - 3 -メチル - 5 -オキソピロリジン - 3 -イル] カルバメート

上記工程 4 で得られた化合物 (0 . 6 5 g) を用いて、参考例 7 2 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0 . 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.56 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.73 (1H, br s), 7.47 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[工程 6]

t e r t -ブチル N - [3 -メチル - 5 -オキソ - 1 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 -テトラメチル - 1 , 3 , 2 -ジオキサボロラン - 2 -イル) フェニル] ピロリジン - 3 -イル] カルバメート

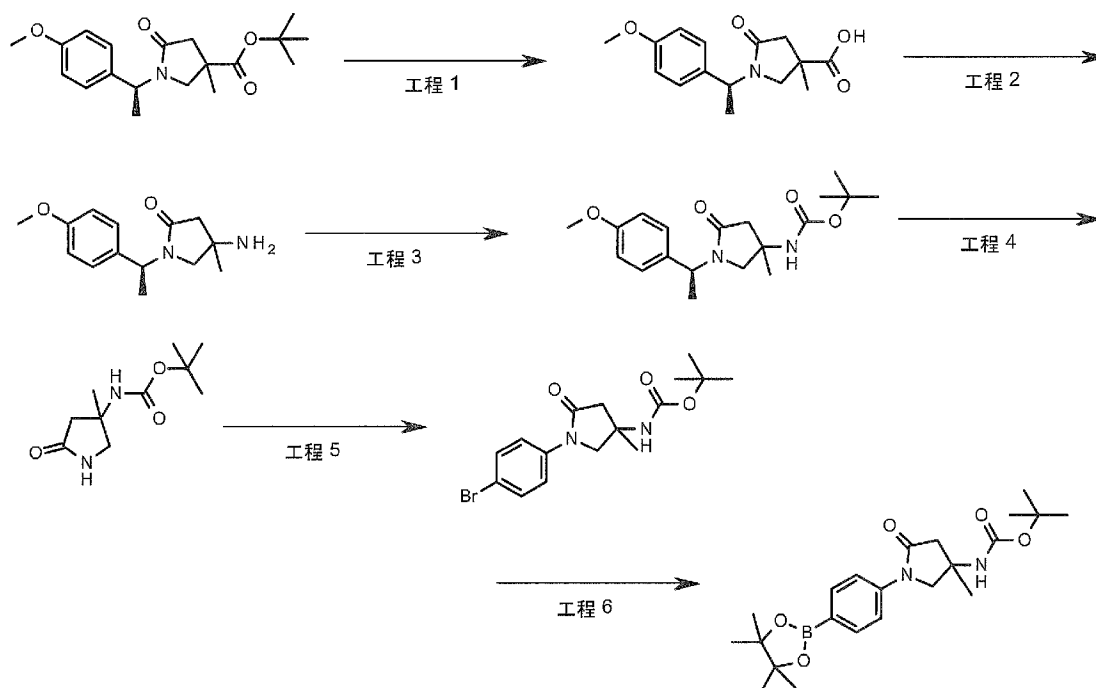
上記工程 5 で得られた化合物 (0 . 8 g) を用いて、参考例 6 1 の工程 3 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0 . 6 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (12H, s), 1.56 (3H, s), 1.44(9H, s), 2.58 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 10.3\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.74 (1H, br s), 7.62 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[参考例 7 9]

t e r t -ブチル N- [3-メチル-5-オキソ-1- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] ピロリジン-3-イル] カルバメート

[0152] [化46]



[0153] [工程 1]

1- [(1 S) -1- (4-メトキシフェニル) エチル] -3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸

参考例 7 7 の工程 3 で得られた高極性異性体 B (5.0 g) を用いて、参考例 7 8 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (2.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, s), 1.50 (3H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.36 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.96 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.07 (1H, d, $J = 10.3\text{Hz}$), 3.3

3 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.78 (3H, s), 5.46 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[工程2]

4-アミノ-1-[(1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-メチル-ピロリジン-2-オン

上記工程1で得られた化合物 (2.7 g) を用いて、参考例78の工程2と同様の操作を行うことにより、粗標記化合物を得、このまま次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, s), 1.48 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.32 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.47 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.18 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 5.49 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[工程3]

tert-ブチル N-[1-[(1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程2で得られた化合物を用いて、参考例78の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 1.47 (3H, s), 1.48 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.42 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.64 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.18-3.30 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.54 (1H, br s), 5.47 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[工程4]

tert-ブチル N-(3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

上記工程3で得られた化合物 (1.0 g) を用いて、参考例78の工程4と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.50 (3H, s), 2.28 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.30 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.74 (1H, d, $J =$

9.7 Hz), 4.70 (1H, br s), 5.46 (1H, br s).

[工程5]

tert-ブチル N-[1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程4で得られた化合物(0.4 g)を用いて、参考例72の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.4 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.56 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.00 (1H, d, J = 16.3 Hz), 3.72 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.73 (1H, br s), 7.47 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[工程6]

tert-ブチル N-[3-メチル-5-オキソ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程5で得られた化合物(0.4 g)を用いて、参考例61の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.35 g)を得た。

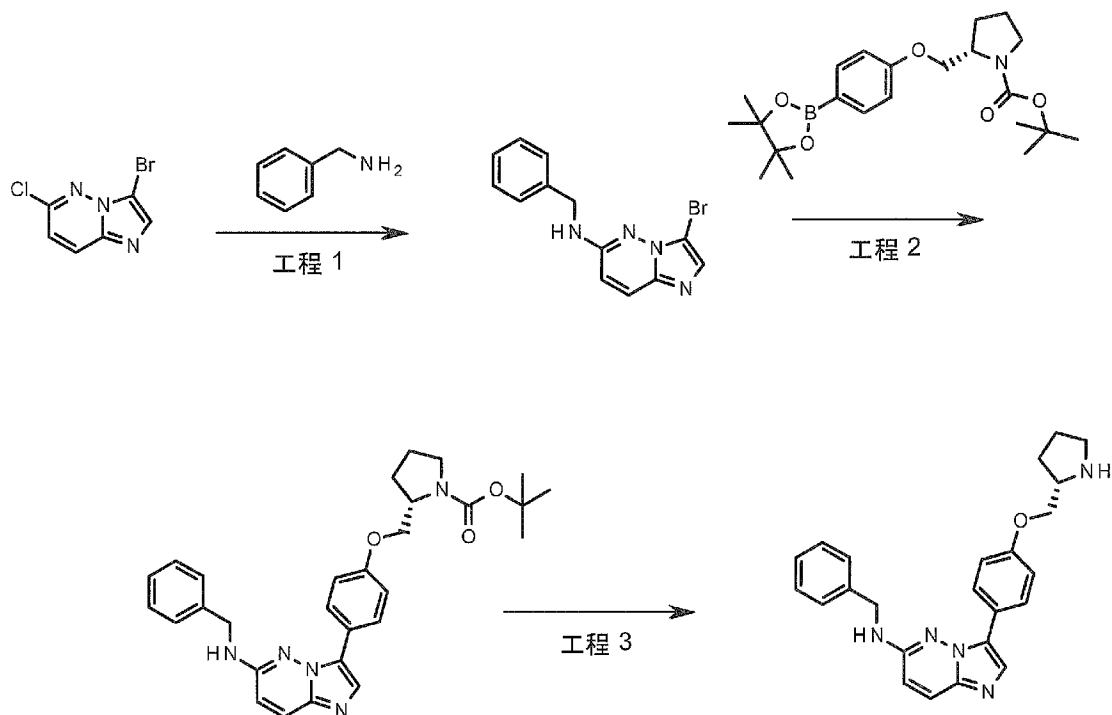
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.44 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.58 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.00 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.78 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.23 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.73 (1H, br s), 7.62 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz).

以下に示す実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能、または公知の方法で製造可能である。

[実施例1]

N-ベンジル-3-[4-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

[0154] [化47]



[0155] [工程 1]

N-ベンジル-3-ブロモイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン
3-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (20.0 g)、フェニルメタナミン (11.3 ml)、フッ化カリウム (12.0 g) をジメチルスルホキシド (400 ml) に溶解し、130℃にて24時間攪拌した。室温へ放冷後、反応液を氷水 (2.0 L) に注いだ。生じた固体をろ取り、減圧乾燥した。得られた固体を熱酢酸エチルに溶解し、不溶物を熱時ろ過した。溶媒を留去した後、固体を酢酸エチルから再結晶を行うことにより、標記化合物 (21.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.61 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.75 (1H, brs), 6.45 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.31 (1H, td, $J = 6.4, 2.9$ Hz), 7.36–7.39 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[工程 2]

tert-ブチル (2S)-2-[[4-[6-(ベンジルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]メチル]ピロリジ

ン-1-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物(107 mg)、参考例1の工程2で得られた化合物(170 mg)、炭酸ナトリウム(56 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(11)-ジクロロメタン付加体(29 mg)に1, 4-ジオキサン(10 ml)、水(5 ml)を加え、混合物を窒素雰囲気下、1時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製することにより、標記化合物(65 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.81-2.13 (4H, m), 3.29-3.51 (2H, m), 3.75-4.02 (1H, m), 4.09-4.26 (2H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 10.1 Hz), 6.98 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.28-7.44 (5H, m), 7.65-7.73 (2H, m), 7.88 (2H, br s).

[工程3]

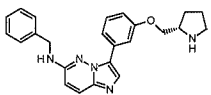
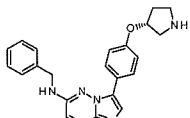
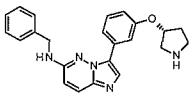
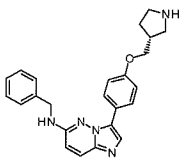
N-ベンジル-3-[4-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-アミン

上記工程2で得られた化合物(65 mg)のジクロロメタン(5 ml)溶液にトリフルオロ酢酸(1 ml)を加え、混合物を室温で2時間半攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、クロロホルム-メタノール)にて精製することにより、標記化合物(40 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-2.02 (3H, m), 2.91-3.09 (2H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.69 (1H, brs), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.29-7.44 (5H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 7.8 Hz).

実施例 1 の工程 1 で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。
（参考例の項は、実施例の合成に使用した参考例の番号を示す。）

[0156] [表9]

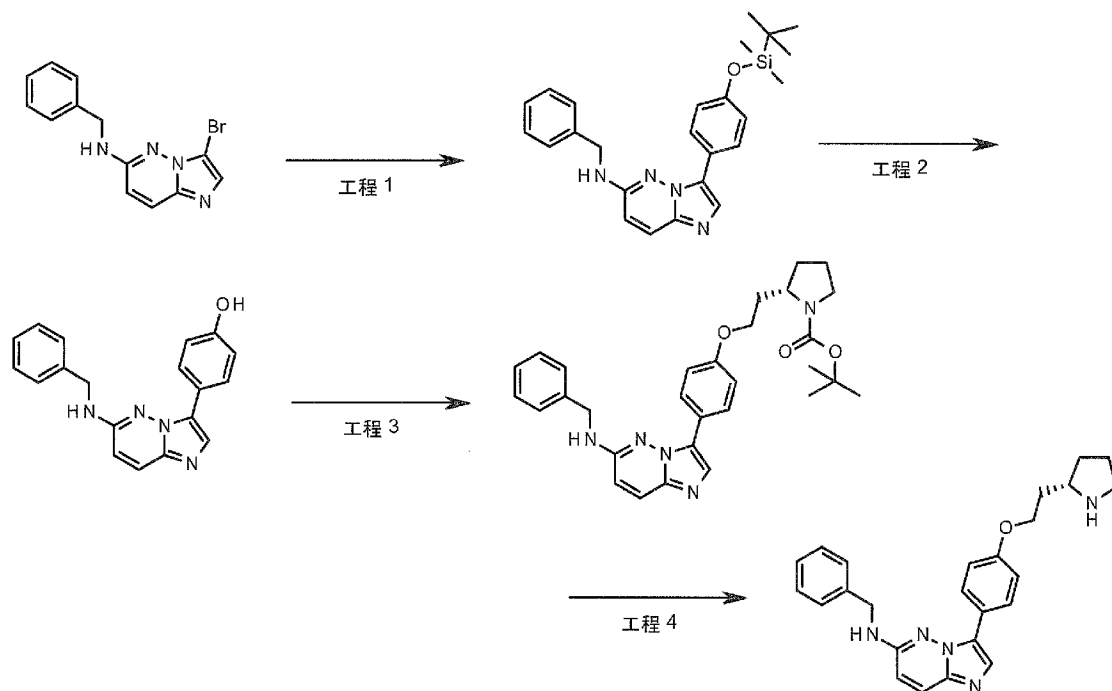
実施例	参考例	構造と名称	機器データ
2	2	 N-ベンジル-3-[3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.47-1.94 (4H, m), 2.87-3.02 (2H, m), 3.89 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 8.6, 5.2 Hz), 4.62 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.28-7.44 (6H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.76 (1H, br s), 7.81 (1H, s).
3	3	 N-ベンジル-3-[4-[(3R)-ピロリジン-3-イル]オキシフェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.00-2.21 (2H, m), 2.98-3.32 (4H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.71 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.91 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.29-7.43 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 9.2 Hz). ESI-MS (m/z) : 386 (M+H) ⁺ .
4	4	 N-ベンジル-3-[3-[(3R)-ピロリジン-3-イル]オキシフェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.92-2.08 (2H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 12.8, 4.6 Hz), 3.12-3.23 (2H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.70 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.80-4.86 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.27-7.42 (6H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.64 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.80 (1H, s).
5	5	 N-ベンジル-3-[4-[(3R)-ピロリジン-3-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.01-2.12 (2H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 11.5, 6.0 Hz), 2.99-3.17 (2H, m), 3.23 (1H, dd, J = 11.5, 8.7 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 10.1, 7.3 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 9.2, 6.0 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.68 (1H, br s), 6.47 (1H, d, J = 10.1 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.26-7.43 (5H, m), 7.70 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.72 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[実施例 6]

N-ベンジル-3-[4-[2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

[0157]

[化48]



[0158] [工程 1]

N-ベンジル-3-[4-[tert-ブチルジメチルシリル]オキシフェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

実施例 1 の工程 1 で得られた化合物 (606 mg) を原料にして、[4-[tert-ブチルジメチルシリル]オキシフェニル]ボロン酸 (327 mg) を用いて、実施例 1 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (634 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.24 (6H, s), 1.01 (9H, s), 4.59 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.70 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.83-7.86 (2H, m).

ESI-MS (m/z): 431 ($M+H$) $^+$.

[工程 2]

4-[6-(ベンジルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノール

上記工程 1 で得られた化合物 (634 mg) をテトラヒドロフラン (5

m l) に溶かし、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 モル-
 トラヒドロフラン溶液、1.5 ml) を加え、混合物を室温で30分間攪
 拌した。反応液に酢酸エチル、水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残分に酢
 酸エチル、n-ヘキサンを加えて固体をろ取ることにより、標記化合物 (4
 39 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.47 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 9.6$ Hz),
 6.75-6.79 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.39-7.43 (2H,
 m), 7.61 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 9.6$ Hz),
 7.75-7.78 (2H, m), 9.54 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 317 ($M+H$) $^+$.

[工程3]

t e r t -ブチル (2S) -2-[2-[4-[6-(ベンジルアミノ)イ
 ミダゾ [1, 2-b] ピリダジーン-3-イル] フェノキシ] エチル] ピロリ
 ジーン-1-カルボキシレート

2-[(2S) -1-t e r t -ブトキシカルボニルピロリジン-2-イ
 ル] 酢酸 (688 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、
 ジイソプロピルエチルアミン (575 μ l) を加え、 -20°C に冷却した。
 ここにクロロギ酸イソブチル (428 μ l) を加え、 -20°C で45分
 攪拌した。生じた固体をろ去し、テトラヒドロフランで固体を洗浄した。ろ
 液に水素化ホウ素ナトリウム (227 mg) を加え、室温で5分攪拌した
 後、メタノール (5 ml) を加え、室温で5分攪拌した。反応液に酢酸エ
 チルと水を加えて分液し、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ
 、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残分をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製すること
 により、t e r t -ブチル (2S) -2-(2-ヒドロキシエチル) ピロ
 リジン-1-カルボキシレート (606 mg) を得た。

[0159] 上記工程2で得られた化合物 (150 mg)、t e r t -ブチル (2

S) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (153 mg)、シアノメチレントリブチルホスホラン (172 mg) をトルエン (8 ml) に懸濁させ、45分加熱還流した。シアノメチレントリブチルホスホラン (86 mg) を追加し、さらに1時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール) で精製し、標記化合物を粗生成物として得、このまま次の反応に使用した。

ESI-MS (m/z) : 514 ($M+H$)⁺.

[工程4]

N-ベンジル-3-[4-[2-[(2S)-ピロリジン-2-イル] エトキシ] フェニル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

上記工程3で得られた粗生成物をジクロロメタン (5 ml) に溶かし、4規定塩酸ジオキサン溶液 (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジクロロメタンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ジクロロメタン-メタノール) で精製した。残分にジエチルエーテルを加えて固体をろ取することにより、標記化合物 (110 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33-1.41 (1H, m), 1.71-1.83 (2H, m), 1.91-2.01 (3H, m), 2.86-2.91 (1H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.21-3.27 (1H, m), 4.12 (2H, t, $J = 6.3, 1.7$ Hz), 4.59 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.36-7.42 (4H, m), 7.68 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.86-7.89 (2H, m).

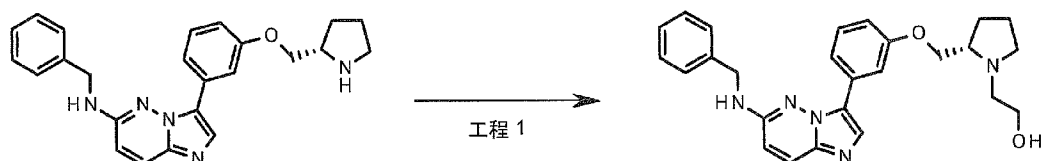
ESI-MS (m/z) : 414 ($M+H$)⁺.

[実施例7]

2-[(2S)-2-[[3-[6-(ベンジルアミノ) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェノキシ] メチル] ピロリジン-1-イル]

] エタノール

[0160] [化49]



[0161] [工程 1]

2-[(2S)-2-[[3-[[6-(ベンジルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]メチル]ピロリジン-1-イル]エタノール

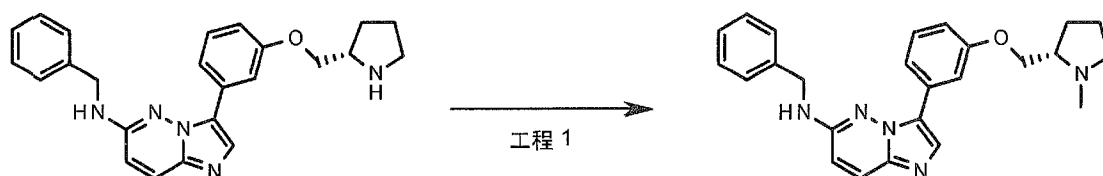
実施例2で得られた化合物(100 mg)のジクロロメタン(5 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.07 ml)および2-ヨードエタノール(0.024 ml)を加え、混合物を室温で4時間攪拌後、7時間加熱還流した。反応液にトリエチルアミン(0.07 ml)および2-ヨードエタノール(0.024 ml)を追加し、さらに2時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、クロロホルム-メタノール)にて精製することにより、標記化合物(55 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.81 (3H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.34 (1H, q, $J = 8.3$ Hz), 2.60 (1H, dt, $J = 12.7, 3.6$ Hz), 2.80 (1H, brs), 2.97-3.18 (3H, m), 3.52-3.65 (2H, m), 3.86 (1H, dd, $J = 8.9, 6.2$ Hz), 3.96 (1H, dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz), 4.61 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.74 (1H, br s), 6.48 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.27-7.44 (5H, m), 7.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 9.4, 1.1$ Hz), 7.80 (1H, br s), 7.82 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 444 ($M+H$) $^+$.

[実施例 8]

N-ベンジル-3-[3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]
メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン
[0162] [化50]



[0163] [工程 1]

N-ベンジル-3-[3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]
メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

実施例2で得られた化合物 (90 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、35%ホルムアルデヒド水溶液 (1 ml) およびトリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (72 mg) を加え、混合物を室温で2時間半攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、クロロホルム-メタノール) にて精製することにより、標記化合物 (65 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.83 (3H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.27 (1H, td, J = 9.6, 7.3 Hz), 2.44 (3H, s), 2.60-2.67 (1H, m), 3.07 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 9.2, 5.7 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 9.2, 5.7 Hz), 4.61 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.68 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.0, 3.4 Hz), 7.29-7.33 (2H, m), 7.37 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 6.9, 1.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.76 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.81 (1H, s).

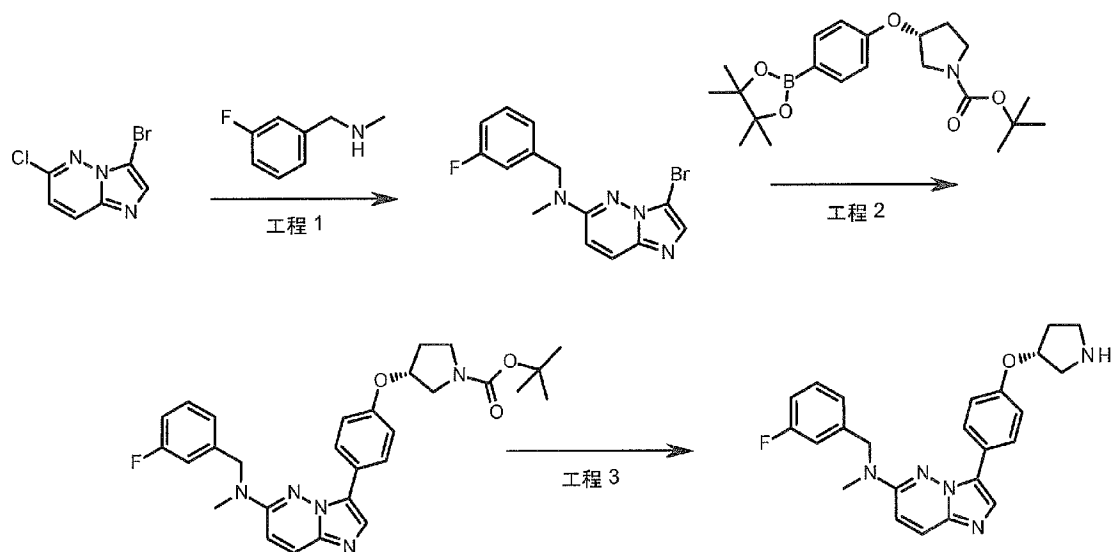
ESI-MS (m/z): 414 ($M+H$) $^+$.

[実施例 9]

N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-3-[4-[(3R)-ピロリジン-3-イル]オキシフェニル]イミダゾ[1,2-b]ピ

リダジン-6-アミン

[0164] [化51]



[0165] [工程 1]

3-ブロモ-N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

フェニルメタナミンの代わりに1-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-メタナミンを用いて、実施例1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(4.04 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.20 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.95–7.00 (1H, m), 7.03–7.06 (1H, m), 7.10–7.11 (1H, m), 7.28–7.34 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[工程 2]

tert-ブチル (3R)-3-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-N-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物(250 mg)、参考例3で得られた化合物(371 mg)を用いて、実施例1の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物(276 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.10–2.23 (2H, m), 3.49–3.67 (4H, m), 4

.74 (2H, s), 4.93 (1H, br s), 6.75 (1H, d, $J = 9.7\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 6.95–7.01 (2H, m), 7.04–7.06 (1H, m), 7.29–7.34 (1H, m), 7.75 (2H, d, $J = 10.3\text{ Hz}$), 7.87–7.91 (2H, m).

[工程3]

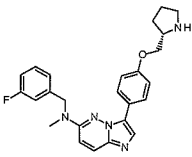
N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-3-[4-[(3R)-ピロリジン-3-イル]オキシフェニル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-アミン

上記工程2で得られた化合物(276 mg)を原料にして、実施例1の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物(241 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94–2.06 (1H, m), 2.09–2.16 (1H, m), 2.74–2.95 (2H, m), 3.02–3.22 (2H, m), 3.23 (3H, s), 4.74 (2H, s), 4.83–4.89 (1H, m), 6.72–6.75 (1H, m), 6.86–6.90 (2H, m), 6.95–6.99 (2H, m), 7.04–7.06 (1H, m), 7.27–7.33 (1H, m), 7.74–7.76 (2H, m), 7.88 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$).

実施例9の工程1で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0166] [表10]

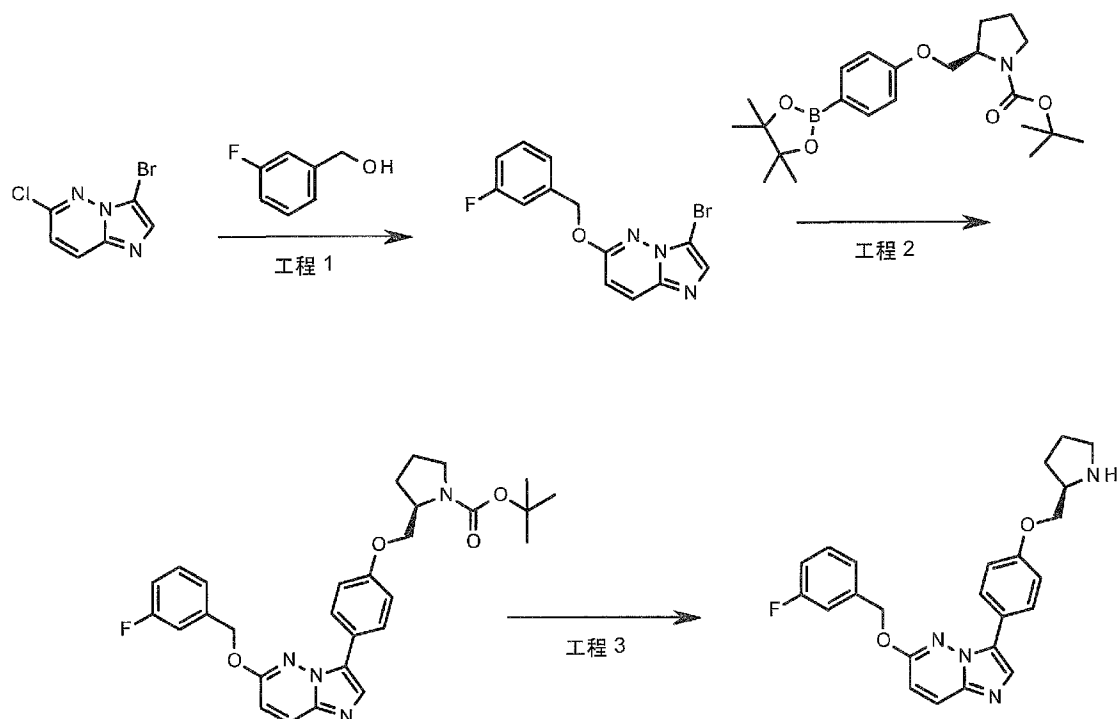
実施例	参考例	構造と名称	機器データ
10	1	 <p>N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-3-[4-[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54–1.61 (1H, m), 1.72–1.87 (2H, m), 1.93–1.99 (1H, m), 2.93–2.98 (1H, m), 3.02–3.07 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.50–3.56 (1H, m), 3.90 (1H, dd, $J = 9.2, 6.9\text{ Hz}$), 3.97 (1H, dd, $J = 9.2, 5.2\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 6.92–6.98 (4H, m), 7.03–7.06 (1H, m), 7.28–7.34 (1H, m), 7.72–7.76 (2H, m), 7.89 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$).

[実施例11]

6-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]-3-[4-[[2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダ

ジン

[0167] [化52]



[0168] [工程 1]

3-ブロモ-6-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン

3-フルオロベンジルアルコール (0.59 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (55%油性、0.26 g) を加え、混合物を同温で10分間攪拌した。反応液に3-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン (1 g) を加え、混合物を同温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をn-ヘキサンで洗浄することにより、標記化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.45 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 7.02-7.08 (1H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$).

[工程 2]

t e r t -ブチル (2 R) -2 - [[4 - [6 - [(3 -フルオロフェニル) メトキシ] イミダゾ [1, 2 -b] ピリダジン-3 -イル] フェノキシ] メチル] ピロリジン-1 -カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物 (0.26 g)、参考例6で得られた化合物 (0.4 g)、炭酸ナトリウム (0.13 g)、[1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) -ジクロロメタン付加体 (68 mg) に1, 4 -ジオキサン (10 ml)、水 (5 ml) を加え、混合物を窒素雰囲気下、1時間半加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (0.35 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 1.85-2.13 (4H, m), 3.32-3.49 (2H, br m), 3.83-4.03 (1H, br m), 4.14-4.29 (2H, m), 5.40 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.19 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.79-7.89 (4H, m).

[工程3]

6 - [(3 -フルオロフェニル) メトキシ] -3 - [4 - [[(2 R) -ピロリジン-2 -イル] メトキシ] フェニル] イミダゾ [1, 2 -b] ピリダジン

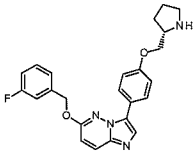
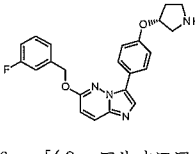
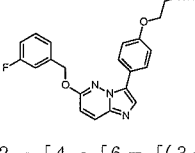
上記工程2で得られた化合物 (0.35 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分に酢酸エチルを加え、析出物をろ取することにより、標記化合物 (65 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.83-2.21 (5H, m), 3.23-3.36 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.21-4.25 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.06

(3H, m), 7.17 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, td, J = 7.9, 5.8 Hz), 7.76 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.6 Hz).

実施例 11 の工程 1 で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例 11 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0169] [表11]

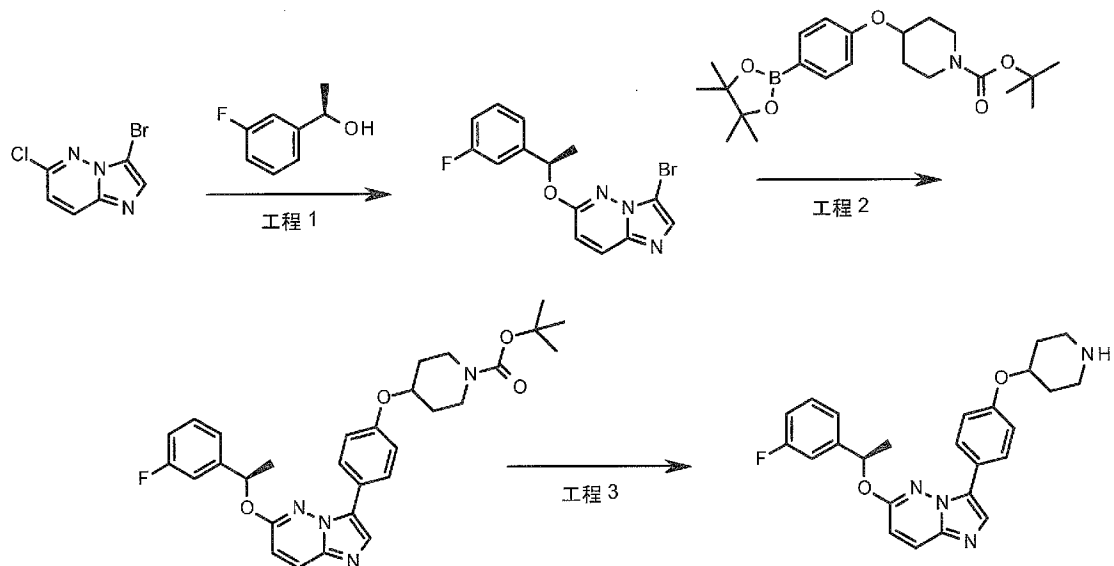
実施例 No.	参考例 No.	構造と名称	機器データ
12	1	 6-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]-3-[4-[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69-2.12 (5H, m), 3.06-3.21 (2H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 4.03-4.13 (2H, m), 5.38 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, td, J = 7.9, 5.8 Hz), 7.79 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.6 Hz).
13	3	 6-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]-3-[4-[(3R)-ピロリジン-3-イル]オキシフェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.78 (1H, br s), 2.02-2.21 (2H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J = 12.4, 4.6 Hz), 3.20-3.31 (2H, m), 4.93 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.40 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.05 (1H, td, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37 (1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.81 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.2 Hz).
14	7	 2-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]エタナミン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (2H, br s), 3.14 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.08 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.40 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.07 (3H, m), 7.19 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, td, J = 7.9, 5.8 Hz), 7.81 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.6 Hz).

[実施例 15]

6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

[0170]

[化53]



[0171] [工程 1]

3-ブロモ-6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

3-フルオロベンジルアルコールの代わりに(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エタノール(1.54 g)を用いて、実施例11の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(3.3 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.12 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.93–7.01 (1H, m), 7.22–7.34 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

[工程 2]

tert-ブチル 4-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物(200 mg)、参考例8で得られた化合物(290 mg)、炭酸ナトリウム(73 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加体(49 mg)に1,4-ジオキサン(10 ml)、水(5 ml)を加え、混合物を窒素雰囲気下、1時間加熱還流した。冷却後、反

応液に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製することにより、標記化合物（240 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.68 (3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.76–1.88 (2H, br m), 1.94–2.04 (2H, m), 3.35–3.43 (2H, m), 3.72–3.80 (2H, m), 4.53–4.59 (1H, m), 5.92 (1H, q, $J = 6.6\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.95–7.02 (3H, m), 7.13 (1H, dt, $J = 9.6, 1.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, td, $J = 7.8, 6.0\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 9.6\text{ Hz}$).

[工程3]

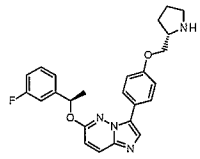
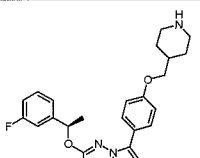
6-[(1*R*)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]-3-[4-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン

上記工程2で得られた化合物（240 mg）のジクロロメタン（10 ml）溶液にトリフルオロ酢酸（2 ml）を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分に酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物（20 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (3H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$), 1.85 (1H, brs), 2.08–2.18 (2H, br m), 2.25–2.35 (2H, br m), 3.19–3.28 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J = 10.3\text{ Hz}$), 4.70 (1H, br s), 5.91 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 6.94–7.02 (3H, m), 7.12 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.31–7.39 (1H, m), 7.63 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$).

実施例15の工程1で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例15と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

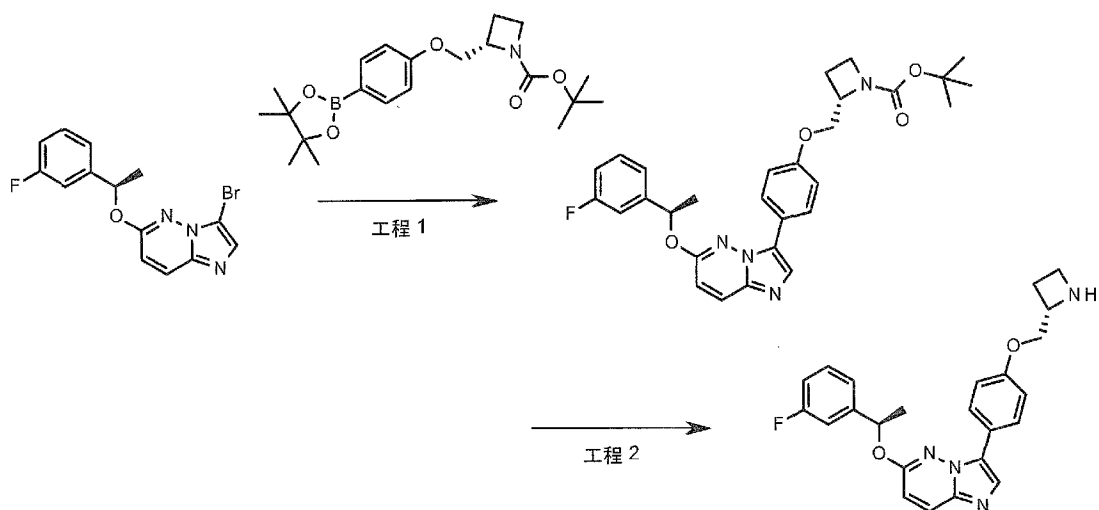
[0172] [表12]

実施例	参考例	構造と名称	機器データ
16	1	 <p>6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]-3-[4-[[2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58-2.04 (5H, m), 1.67 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.96-3.12 (2H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J = 9.2, 6.9 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 9.2, 5.0 Hz), 5.93 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.76 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.95-7.01 (3H, m), 7.14 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30-7.39 (1H, m), 7.62 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 9.6 Hz).
17	25	 <p>6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]-3-[4-(4-ピペリジルメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.68 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.88 (2H, q, J = 11.8 Hz), 2.11-2.19 (3H, m), 2.98 (2H, dd, J = 12.9, 10.6 Hz), 3.61 (2H, d, J = 12.6 Hz), 3.95 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.92 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.77 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.93-7.01 (3H, m), 7.13 (1H, dt, J = 9.5, 1.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.0, 5.7 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 9.7 Hz). ESI-MS (m/z): 447 (M+H) ⁺ .

[実施例18]

3-[4-[[[2S)-アゼチジン-2-イル]メトキシ]フェニル]-6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン塩酸塩

[0173] [化54]



[0174] [工程1]

t e r t -ブチル (2 S) -2 - [[4 - [6 - [(1 R) -1 - (3 -フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2 -b] ピリダジン-3 -イル] フェノキシ] メチル] アゼチジン-1 -カルボキシレート

実施例 15 の工程 1 で得られた化合物 (0.8 g)、参考例 26 で得られた化合物 (1.1 g)、炭酸ナトリウム (0.38 g)、[1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、ジクロロメタン付加体 (0.19 g) に 1, 4 -ジオキサン (20 ml)、水 (10 ml) を加え、混合物を窒素雰囲気下、40 分間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン-酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (0.85 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.68 (3H, d, J = 6.0Hz), 3.89-3.99 (2H, m), 3.89-3.99 (2H, m), 4.20 (1H, dd, J = 10.0, 2.7 Hz), 4.34 (1H, br s), 4.52-4.61 (1H, m), 5.94 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.76 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.95-7.03 (3H, m), 7.14 (1H, dt, J = 9.7, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.0, 5.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.75 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 9.7 Hz).

[工程 2]

3 - [4 - [[(2 S) -アゼチジン-2 -イル] メトキシ] フェニル] -6 - [(1 R) -1 - (3 -フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2 -b] ピリダジン塩酸塩

上記工程 1 で得られた化合物 (0.85 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分に 2 規定塩酸-エタノール溶液 (5 ml

)を加え、混合物を減圧下濃縮した。得られた残分をエタノールに溶解し、酢酸エチルを加え、析出物をろ取することにより、標記化合物(0.61 g)を得た。

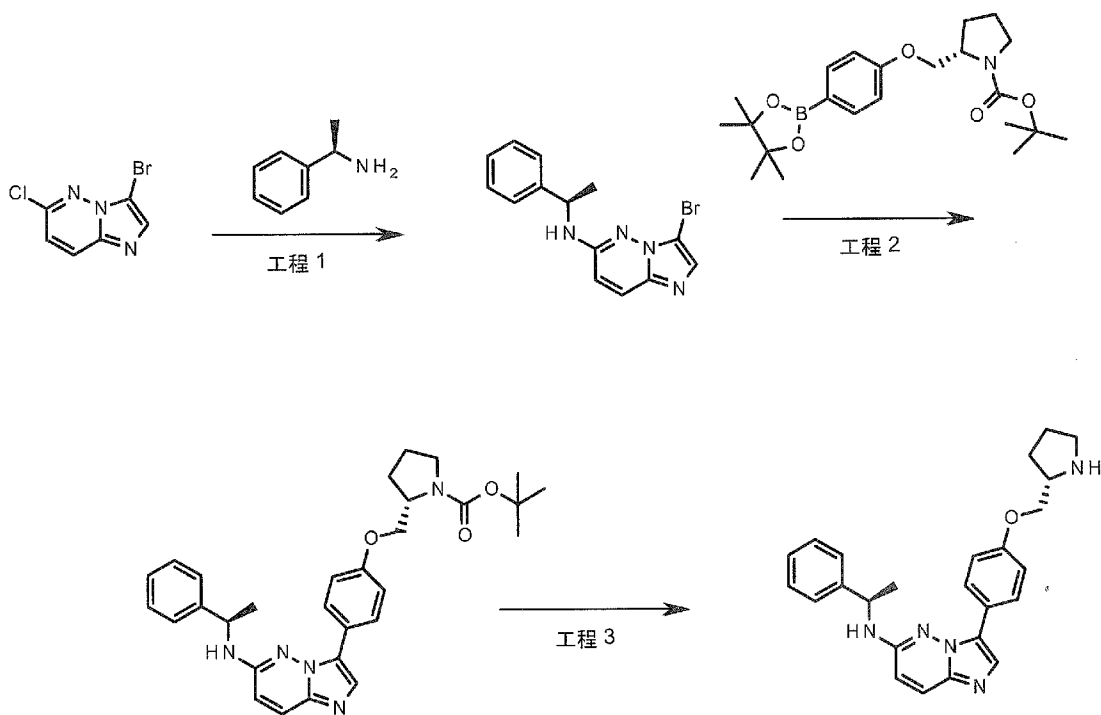
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.68 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.37–2.60 (2H, m), 3.88–4.01 (3H, m), 4.35 (1H, dd, $J = 10.9, 3.6$ Hz), 4.45–4.54 (1H, m), 4.77 (1H, br s), 6.04 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.11–7.17 (3H, m), 7.34 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.43–7.50 (1H, m), 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 8.38 (1H, s), 9.34 (1H, br s), 9.52 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 19]

N-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[4-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

[0175] [化55]



[0176] [工程 1]

3-ブロモ-N-[(1R)-1-フェニルエチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

フェニルメタナミンの代わりに(1R)-1-フェニルエタナミン(0.71 ml)を用いて、実施例1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(1.07 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (3H, s), 4.83 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 5.01-5.07 (1H, m), 6.40 (1H, t, $J = 4.6\text{ Hz}$), 7.27 (1H, tt, $J = 7.4, 1.6\text{Hz}$), 7.35 (2H, td, $J = 7.7, 3.2\text{ Hz}$), 7.45 (3H, td, $J = 4.6, 2.1\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$).

[工程2]

tert-ブチル (2S)-2-[[4-[[6-[[[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物(0.72 g)、参考例1の工程2で得られた化合物(1.1 g)、炭酸ナトリウム(0.36 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン付加体(185 mg)に1,4-ジオキサン(20 ml)、水(10 ml)を加え、混合物を窒素雰囲気下、2時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、混合物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製することにより、標記化合物(0.85 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.59 (3H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.87-2.12 (4H, m), 3.42-3.45 (2H, m), 3.78-4.27 (3H, m), 4.68 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.96 (1H, q, $J = 6.3\text{ Hz}$), 6.45 (1H, d, $J = 10.3\text{ Hz}$), 6.89-6.98 (2H, m), 7.22-7.44 (5H, m), 7.62-7.71 (4H, m).

[工程3]

N-[(1R)-1-フェニルエチル]-3-[[4-[[[(2S)-ピロリ

ジン-2-イル] メトキシ] フェニル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン
-6-アミン

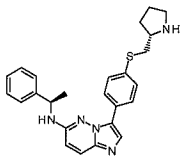
上記工程2で得られた化合物 (0.85 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、混合物を室温で1時間半攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分にクロロホルムを加え、析出物をろ取することにより、標記化合物 (0.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.74-1.83 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 3.17-3.35 (3H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.18 (1H, br s), 4.32 (1H, dd, $J = 10.9, 3.6$ Hz), 4.80-4.88 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.21 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.36 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.65 (1H, br s), 7.74 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

ESI-MS (m/z): 414 ($M+H$) $^+$.

実施例19の工程1で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例19と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0177] [表13]

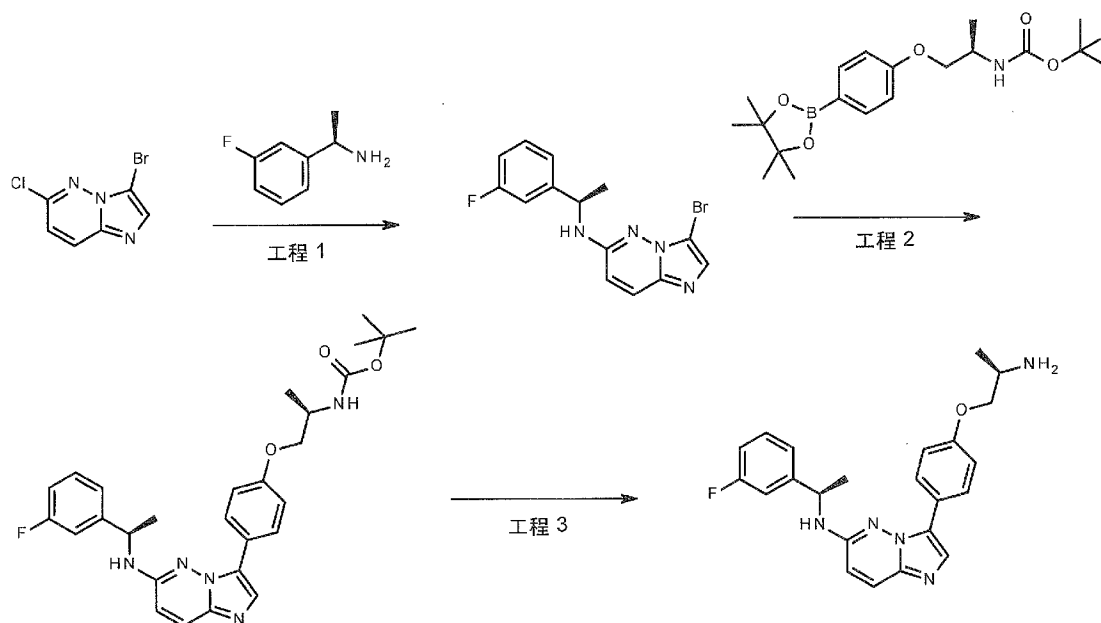
実施例	参考例	構造と名称	機器データ
20	51	 <p>N-[(1R)-1-フェニルエチル] -3-[4-[[[(2S)-ピロリジン-2-イル] メチルスルファニル] フェニル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47-1.57 (1H, m), 1.59 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.71-2.03 (4H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 3.01-3.12 (3H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 4.73 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.92-4.99 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.26-7.44 (7H, m), 7.66 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.72 (1H, s). ESI-MS (m/z): 431 ($M+H$) $^+$.

[実施例21]

3-[4-[(2R)-2-アミノプロポキシ] フェニル]-N-[(1R

) - 1 - (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

[0178] [化56]



[0179] [工程 1]

3-ブロモ-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-アミン

フェニルメタナミンの代わりに(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エタナミン(0.39 g)を用いて、実施例1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.59 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.01-5.06 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.17 (1H, dt, $J = 9.9, 2.1$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.30 (1H, td, $J = 7.9, 5.9$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, t, $J = 4.6$ Hz).

[工程 2]

tert-ブチル N-[(1R)-2-[4-[6-[[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]-1-メチルエチル]カルバメート

上記工程1で得られた化合物(0.34 g)、参考例15で得られた化

合物 (0.39 g)、炭酸カリウム (0.55 g)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) -ジクロロメタン付加体 (81 mg) に 1, 4-ジオキサン (25 ml)、水 (5 ml) を加え、混合物を窒素雰囲気下、1 時間半加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) にて精製することにより、標記化合物 (0.39 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.57 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.99 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.10-4.13 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.83 (1H, br s), 4.92 (1H, dq, $J = 4.8, 6.7$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.97 (1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.36 (1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.61-7.62 (2H, m), 7.67 (2H, d, $J = 9.7$ Hz).

[工程 3]

3 - [4 - [(2R) - 2-アミノプロポキシ] フェニル] - N - [(1R) - 1 - (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 6-アミン

上記工程 1 で得られた化合物 (0.39 g) のメタノール (3 ml) 溶液に 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (8 ml) を加え、混合物を室温で 40 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残分に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノールで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、クロロホルム-メタノール) にて精製することにより、標記化合物 (0.09 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.57 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.37-3.41 (1H, m), 3.75 (1H, dd, $J = 9.1, 7.9$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 9.1, 4$

.2 Hz), 4.67 (1H, d, J= 4.8 Hz), 4.92 (1H, dq, J = 4.8, 6.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.89-6.92 (2H, m), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 3.2Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.67 (2H, d, J= 8.5 Hz).

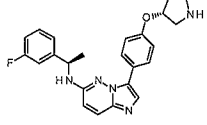
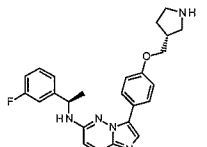
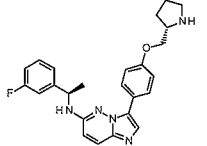
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.08 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.48 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.65 (2H, br s), 3.12-3.21 (1H, m), 4.19-4.19 (2H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.93 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.03 (1H, td, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.70-7.77 (4H, m).

ESI-MS (m/z): 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 2 1 の工程 1 で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例 2 1 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

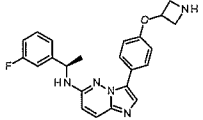
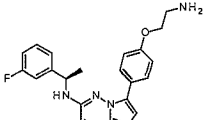
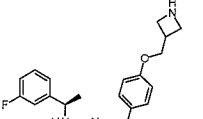
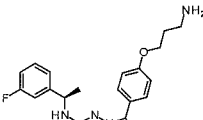
[0180]

[表14-1]

実施例	参考例	構造と名称	機器データ
2 2	3	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[(3R)-ピロリジン-3-イル]オキシフェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.96-2.05 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.93-2.95 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J = 12.6, 5.2 Hz), 3.19-3.26 (2H, m), 4.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.87-4.95 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, td, J = 7.9, 5.9 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 9.5, 2.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.7 Hz).
2 3	5	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[(3R)-ピロリジン-3-イル]メトキシフェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.64-1.66 (1H, m), 2.05-2.07 (1H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.89-2.91 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.09-3.11 (1H, m), 3.21 (1H, dd, J = 11.2, 7.7 Hz), 3.90-4.02 (2H, m), 4.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.89-4.94 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96 (1H, td, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 5.9 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.7 Hz).
2 4	1	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシフェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.58-1.63 (1H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.96 (1H, dt, J = 10.7, 7.1 Hz), 3.02-3.08 (1H, m), 3.53-3.56 (1H, m), 3.91 (1H, dd, J = 9.2, 6.8 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 9.2, 5.1 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.92 (1H, dq, J = 5.1, 6.6 Hz), 6.45 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 6.93-6.98 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, td, J = 8.0, 5.9 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 9.0 Hz). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.42-1.52 (1H, m), 1.48 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.60-1.77 (2H, m), 1.83-1.91 (1H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 3.36-3.44 (1H, m), 3.84 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.80-4.88 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (1H, td, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.71-7.77 (4H, m). ESI-MS (m/z) : 432 (M+H) ⁺ .

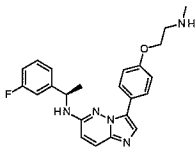
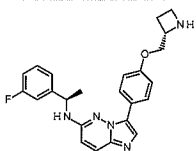
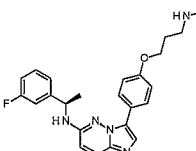
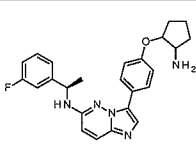
[0181]

[表14-2]

25	27	 <p>3-[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.83-3.88 (2H, m), 3.97-4.01 (2H, m), 4.72 (1H, br s), 4.89-4.93 (1H, m), 5.07 (1H, tt, J = 6.2, 6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.98 (1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.0, 5.9 Hz), 7.58-7.60 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 9.8 Hz). ESI-MS (m/z): 404 (M+H) ⁺ .
26	7	 <p>3-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.10 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.02 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.67 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.89 (1H, dq, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.44 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m), 7.07-7.11 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 7.63-7.65 (2H, m). ESI-MS (m/z): 392 (M+H) ⁺ .
27	28	 <p>3-[4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.14-3.17 (1H, m), 3.55 (2H, dd, J = 7.9, 6.3 Hz), 3.78 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.15 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.65 (1H, br s), 4.89 (1H, dq, J = 6.3, 6.3 Hz), 6.43 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.88 (2H, d, J = 10.7 Hz), 6.93 (1H, td, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.08-7.10 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.58 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.6 Hz). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) ⁺ .
28	9	 <p>3-[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.98 (2H, tt, J = 6.8, 6.1 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.69 (1H, br s), 4.90-4.96 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.0, 5.9 Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 9.4 Hz). ESI-MS (m/z): 406 (M+H) ⁺ .

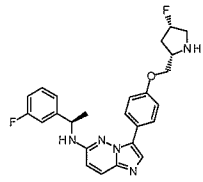
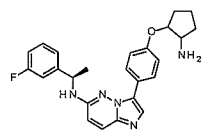
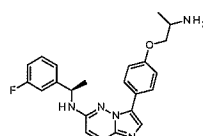
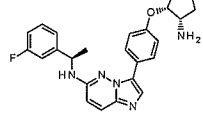
[0182]

[表14-3]

29	10	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.51 (3H, s), 2.98 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.10 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.88 (1H, dq, J = 5.1, 7.0 Hz), 6.43 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.86-6.96 (3H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, td, J = 7.8, 5.9 Hz), 7.56-7.65 (3H, m). ESI-MS (m/z): 406 (M+H) ⁺ .
30	26	 <p>3-[4-[(2S)-アゼチジン-2-イル]メトキシ]フェニル-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.23-2.29 (1H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 3.69 (1H, q, J = 8.0 Hz), 4.00-4.12 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.89 (1H, dq, J = 5.1, 7.0 Hz), 6.43 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.87-6.96 (3H, m), 7.09 (1H, dt, J = 9.8, 2.1 Hz), 7.15-7.17 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.57-7.65 (4H, m). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) ⁺ .
31	11	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[3-(メチルアミノ)プロポキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.98 (2H, tt, J = 6.8, 6.3 Hz), 2.45 (3H, s), 2.78 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.65 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.89 (1H, dq, J = 5.5, 7.0 Hz), 6.43 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.56-7.59 (2H, m), 7.63 (2H, d, J = 9.4 Hz). ESI-MS (m/z): 420 (M+H) ⁺ .
32	34	 <p>3-[4-(cis-2-アミノシクロペンチキシル)フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.66-2.06 (6H, m), 3.39-3.43 (1H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.93 (1H, dq, J = 5.1, 7.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.91-6.93 (2H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.12-7.15 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 9.8 Hz). ESI-MS (m/z): 432 (M+H) ⁺ .

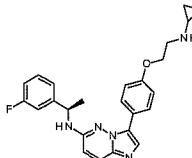
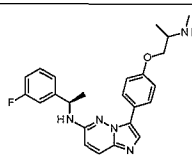
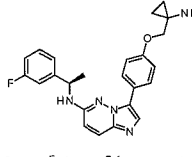
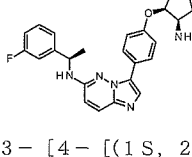
[0183]

[表14-4]

3 3	3 6	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-2.08 (1H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 3.01 (1H, ddd, J = 35.6, 12.9, 3.9 Hz), 3.36-3.44 (1H, m), 3.57-3.61 (1H, m), 4.04-4.15 (2H, m), 4.69 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.92 (1H, dq, J = 5.5, 7.0 Hz), 5.27 (1H, dt, J = 54.7, 4.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.91-6.99 (3H, m), 7.12 (1H, dt, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.35 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 7.67 (2H, d, J = 9.4 Hz). ESI-MS (m/z) : 450 (M+H) ⁺ .
3 4	3 5	 <p>3-[4-(trans-2-アミノシクロペントキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.43-1.48 (1H, m), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.78-1.87 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.92 (1H, dq, J = 5.1, 6.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.89 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.12-7.14 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.8, 5.9 Hz), 7.57-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.8 Hz). ESI-MS (m/z) : 432 (M+H) ⁺ .
3 5	1 2	 <p>3-[4-(2-アミノプロポキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.36-3.41 (1H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 3.92-3.96 (1H, m), 4.67-4.70 (1H, br m), 4.89-4.96 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.5 Hz). ESI-MS (m/z) : 406 (M+H) ⁺ .
3 6	1 3	 <p>3-[4-[(1R,2S)-2-アミノシクロペントキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.63-1.73 (2H, m), 1.81-2.08 (4H, m), 3.39-3.44 (1H, m), 4.51-4.54 (1H, m), 4.73-4.75 (1H, br m), 4.89-4.96 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.7 Hz). ESI-MS (m/z) : 432 (M+H) ⁺ .

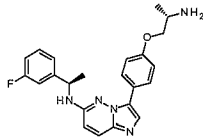
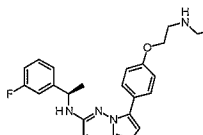
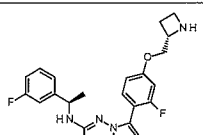
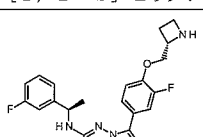
[0184]

[表14-5]

37	37	 <p>3-[4-[2-(シクロプロピルアミノ)エトキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.39-0.43 (2H, m), 0.45-0.52 (2H, m), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.22-2.27 (1H, m), 3.14 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.14 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.70 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.92 (1H, dq, J = 5.4, 6.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.90-6.92 (2H, m), 6.95-6.99 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.60-7.62 (2H, m), 7.67 (2H, d, J = 9.1 Hz). ESI-MS (m/z): 432 (M+H) ⁺ .
38	38	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[2-(メチルアミノ)プロポキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.19 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.52 (3H, s), 3.02-3.08 (1H, m), 3.86-3.91 (1H, m), 3.93-3.98 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.92 (1H, dq, J = 4.8, 6.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.89-6.92 (2H, m), 6.97 (1H, td, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.1 Hz). ESI-MS (m/z): 420 (M+H) ⁺ .
39	39	 <p>3-[4-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.68 (2H, dd, J = 6.3, 5.1 Hz), 0.79 (2H, dd, J = 6.3, 4.5 Hz), 1.57 (4H, d, J = 6.7 Hz), 3.90 (2H, s), 4.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.92 (1H, dq, J = 5.4, 6.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.90-6.92 (2H, m), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 9.1 Hz). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) ⁺ .
40	14	 <p>3-[4-[(1S, 2R)-2-アミノシクロペンチオキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.62-1.73 (2H, m), 1.81-2.10 (4H, m), 3.38-3.43 (1H, m), 4.51-4.54 (1H, m), 4.69 (1H, br s), 4.89-4.96 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.90-6.92 (2H, m), 6.97 (1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.59-7.61 (2H, m), 7.67 (2H, d, J = 9.1 Hz). ESI-MS (m/z): 432 (M+H) ⁺ .

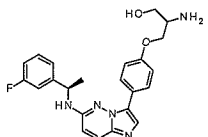
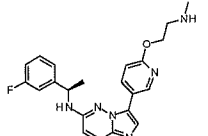
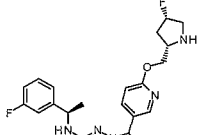
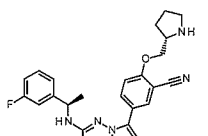
[0185]

[表14-6]

4 1	1 6	 <p>3-[4-[(2S)-2-アミノプロポキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.35-3.43 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 9.1, 7.9 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 9.1, 4.2 Hz), 4.70 (1H, br s), 4.89-4.96 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.89-6.92 (2H, m), 6.93-6.99 (1H, m), 7.12 (1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.66-7.69 (2H, m). ESI-MS (m/z) : 406 (M+H) ⁺ .
4 2	1 7	 <p>2-[2-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]エチルアミノ]エタノール</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.73 (1H, br s), 2.90 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.70 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.92 (1H, dq, J = 4.8, 6.8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (2H, d, J = 9.1 Hz). ESI-MS (m/z) : 436 (M+H) ⁺ .
4 3	2 9	 <p>3-[4-[(2S)-アゼチジン-2-イル]メトキシ]-2-フルオロフェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.27-2.32 (1H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.73 (1H, q, J = 7.9 Hz), 3.99-4.08 (2H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.89 (1H, dq, J = 5.4, 6.7 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.67-6.76 (2H, m), 6.90-6.98 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.15-7.17 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.61-7.70 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 3.6 Hz). ESI-MS (m/z) : 436 (M+H) ⁺ .
4 4	3 0	 <p>3-[4-[(2S)-アゼチジン-2-イル]メトキシ]-3-フルオロフェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.25-2.33 (1H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 3.72 (1H, q, J = 7.9 Hz), 4.10-4.16 (2H, m), 4.30-4.37 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.97 (1H, dq, J = 5.4, 7.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.92-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, dt, J = 10.1, 2.0 Hz), 7.21-7.23 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.65-7.69 (3H, m). ESI-MS (m/z) : 436 (M+H) ⁺ .

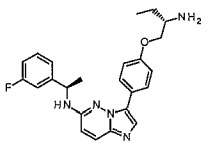
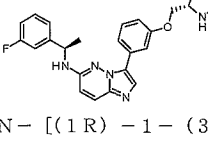
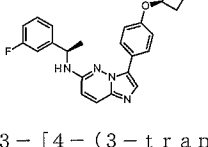
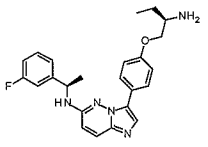
[0186]

[表14-7]

45	18	 <p>2-アミノ-3-[4-[6-[[1R]-1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]プロパン-1-オール</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.34-3.37 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J = 10.8, 6.0 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 10.8, 4.5 Hz), 3.96-4.00 (1H, m), 4.04-4.08 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.92 (1H, dq, J = 5.4, 6.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 6.97 (1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.67 (2H, d, J = 10.9 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 422 (M+H)⁺</p>
46	19	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[6-[2-(メチルアミノ)エトキシ]-3-ピリジル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.54 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.48 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.71 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.87-4.93 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, td, J = 8.0, 5.6 Hz), 7.67-7.70 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz).</p>
47	40	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[6-[(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-イル]メトキシ]-3-ピリジル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.88-2.03 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.97 (1H, ddd, J = 35.1, 13.3, 3.9 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 20.9, 13.3 Hz), 3.56-3.62 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J = 10.9, 6.7 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 10.9, 4.8 Hz), 4.70 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.87-4.93 (1H, m), 5.25 (1H, dt, J = 54.6, 4.7 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (1H, td, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.09 (1H, dt, J = 10.1, 2.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 451 (M+H)⁺</p>
48	20	 <p>5-[6-[[1R]-1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-2-[[2S]-ピロリジン-2-イル]メトキシ]ベンゾニトリル</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.61-1.70 (1H, m), 1.77-2.06 (3H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 4.03 (1H, dd, J = 9.1, 6.7 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 9.1, 5.1 Hz), 4.78 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.92-4.99 (1H, m), 6.52 (2H, d, J = 9.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.09 (1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.69 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z): 457 (M+H)⁺</p>

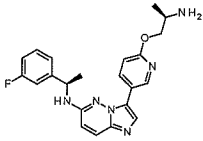
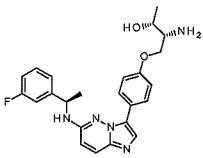
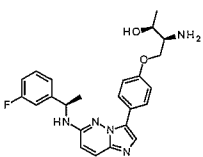
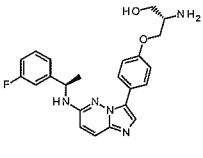
[0187]

[表14-8]

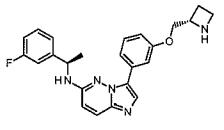
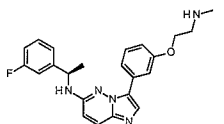
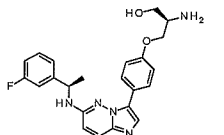
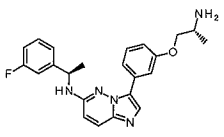
49	21	 <p>3-[4-[(2S)-2-アミノブトキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.05 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.42-1.70 (2H, m), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.12-3.16 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J = 9.1, 7.6 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 9.1, 3.6 Hz), 4.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.89-4.96 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.91 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.66 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.6 Hz). ESI-MS (m/z): 420 (M+H) ⁺ .
50	2	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-[(2S)-2-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.73-2.01 (4H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.52-3.59 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 9.1, 6.7 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 9.1, 5.4 Hz), 4.70 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.98-5.04 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.94 (1H, td, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.13 (1H, dt, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.25-7.37 (3H, m), 7.51 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.75 (1H, s). ESI-MS (m/z): 432 (M+H) ⁺ .
51	22	 <p>3-[4-(3-trans-アミノシクロブトキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.22-2.28 (2H, m), 2.50-2.56 (2H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.89-4.94 (2H, m), 6.46 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.96 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (2H, d, J = 10.3 Hz). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) ⁺ .
52	23	 <p>3-[4-[(2R)-2-アミノブトキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.45-1.67 (2H, m), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.11-3.17 (1H, m), 3.80 (1H, dd, J = 9.1, 7.9 Hz), 4.00 (1H, dd, J = 9.1, 4.2 Hz), 4.68 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.89-4.96 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 10.1, 2.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.6 Hz). ESI-MS (m/z): 420 (M+H) ⁺ .

[0188]

[表14-9]

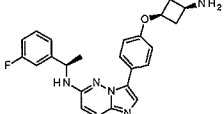
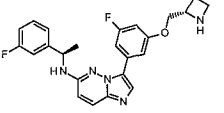
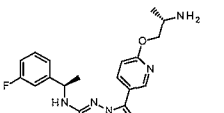
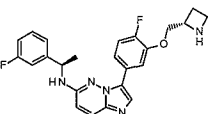
5 3	4 1	 <p>3 - [6 - [(2 R) - 2 - アミノプロポキシ] - 3 - ピリジル] - N - [(1 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.37-3.41 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J = 10.3, 7.9 Hz), 4.31 (1H, dd, J = 10.3, 4.2 Hz), 4.75 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.87-4.94 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.96 (1H, td, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.68 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz). ESI-MS (m/z) : 407 (M+H) ⁺ .
5 4	4 3	 <p>(2 R, 3 R) - 3 - アミノ - 4 - [4 - [6 - [(1 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エチル] アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェノキシ] ブタン - 2 - オール</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.00-3.02 (1H, m), 3.10 (1H, br s), 3.79-3.85 (1H, m), 3.96 (1H, dd, J = 9.7, 6.7 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.89-4.95 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.67 (2H, d, J = 9.1 Hz). ESI-MS (m/z) : 436 (M+H) ⁺ .
5 5	4 4	 <p>(2 S, 3 S) - 3 - アミノ - 4 - [4 - [6 - [(1 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エチル] アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェノキシ] ブタン - 2 - オール</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.00-3.02 (1H, m), 3.10 (1H, br s), 3.79-3.85 (1H, m), 3.97 (1H, dd, J = 9.1, 6.7 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 9.1, 4.2 Hz), 4.68 (1H, br s), 4.89-4.95 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 9.7, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 5.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.7 Hz). ESI-MS (m/z) : 436 (M+H) ⁺ .
5 6	4 5	 <p>(2 S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - [6 - [(1 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エチル] アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェノキシ] プロパン - 1 - オール</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.34-3.37 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J = 10.9, 6.0 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 10.9, 4.2 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 9.1, 6.7 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.89-4.95 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 10.1, 2.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.67 (2H, d, J = 10.3 Hz). ESI-MS (m/z) : 422 (M+H) ⁺ .

[表14-10]

57	31	 <p>3-[[3-[[[(2S)-1-azepin-2-yl]メトキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.58 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.21-2.30 (1H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 3.49 (1H, td, J = 7.9, 4.8 Hz), 3.69 (1H, q, J = 7.9 Hz), 4.02-4.10 (2H, m), 4.26-4.33 (1H, m), 4.72 (1H, br s), 4.98-5.04 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.75 (1H, s).</p> <p>ESI-MS (m/z) : 418 (M+H)⁺.</p>
58	46	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.59 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.52 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.12 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.98-5.04 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 6.94 (1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.13 (1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.75 (1H, s).</p> <p>ESI-MS (m/z) : 406 (M+H)⁺.</p>
59	52	 <p>(2R)-2-アミノ-3-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ]プロパン-1-オール</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.33-3.38 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J = 10.6, 6.0 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 10.6, 4.5 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 9.4, 6.3 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 9.4, 5.1 Hz), 4.68 (1H, br s), 4.89-4.95 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.96 (1H, td, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.10-7.13 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz).</p> <p>ESI-MS (m/z) : 422 (M+H)⁺.</p>
60	47	 <p>3-[[3-[(2R)-2-アミノプロポキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.59 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.35-3.40 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 8.8, 7.9 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 8.8, 4.2 Hz), 4.72 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.98-5.05 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.94 (1H, td, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.13 (1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.76 (1H, s).</p> <p>ESI-MS (m/z) : 406 (M+H)⁺.</p>

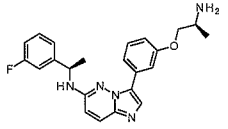
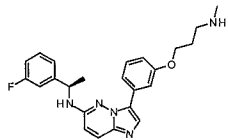
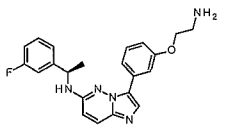
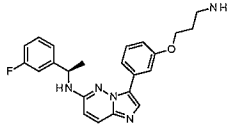
[0190]

[表14-11]

6 1	5 3	 <p>3-〔4-〔3-<i>c i s</i>-アミノシクロプロトキシ〕フェニル〕-N-〔(1 R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル〕イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.88-1.95 (2H, m), 2.93-2.98 (2H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.88-4.95 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 9.7 Hz). ESI-MS (m/z): 418 (M+H) ⁺ .
6 2	3 2	 <p>3-〔3-〔[(2 S)-アゼチジン-2-イル]メトキシ〕-5-フルオロフェニル〕-N-〔(1 R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル〕イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.22-2.29 (1H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.71 (1H, q, J = 7.9 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 9.1, 6.3 Hz), 4.27-4.31 (1H, m), 4.77 (1H, br s), 5.00-5.07 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.59 (1H, dt, J = 10.3, 2.4 Hz), 6.92 (1H, td, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 10.1, 2.0 Hz), 7.22-7.37 (4H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.77 (1H, s). ESI-MS (m/z): 436 (M+H) ⁺ .
6 3	4 2	 <p>3-〔6-〔[(2 S)-2-アミノプロポキシ〕-3-ピリジル〕-N-〔(1 R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル〕イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.34-3.42 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J = 10.3, 7.9 Hz), 4.31 (1H, dd, J = 10.3, 4.2 Hz), 4.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.87-4.94 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.36 (1H, m), 7.69 (2H, d, J = 10.9 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz). ESI-MS (m/z): 407 (M+H) ⁺ .
6 4	3 3	 <p>3-〔3-〔[(2 S)-アゼチジン-2-イル]メトキシ〕-4-フルオロフェニル〕-N-〔(1 R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル〕イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.20-2.28 (1H, m), 2.36-2.44 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.69 (1H, q, J = 7.9 Hz), 4.10 (2H, ddd, J = 17.8, 9.7, 5.7 Hz), 4.27-4.33 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.95-5.02 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.96 (1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 10.9, 8.5 Hz), 7.10-7.12 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27-7.35 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.69 (1H, s). ESI-MS (m/z): 436 (M+H) ⁺ .

[0191]

[表14-12]

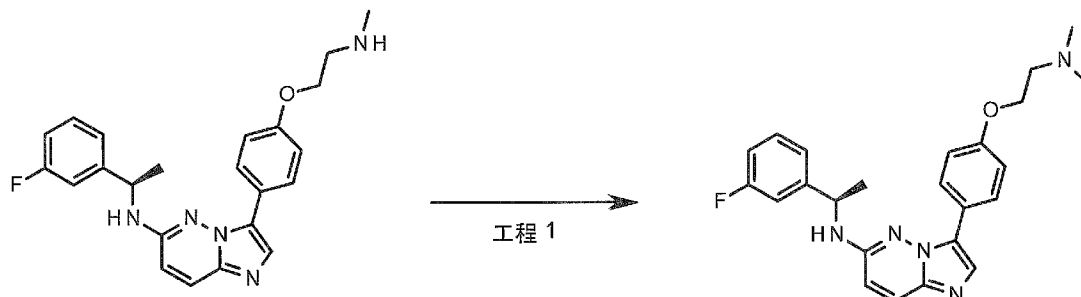
6 5	2 4	 <p>3-[(3-[(2S)-2-アミノプロポキシ]フェニル)-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.19 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.59 (3H, d, J = 7.3 Hz), 3.36-3.40 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 8.8, 7.9 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 8.8, 4.2 Hz), 4.73 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.98-5.05 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.86-6.88 (1H, m), 6.92-6.96 (1H, m), 7.13 (1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.33 (2H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.50-7.51 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.76 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 406 (M+H) ⁺ .
6 6	4 8	 <p>N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[(3-(N-メチルアミノ)プロポキシ]フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.01 (2H, tt, J = 7.0, 6.3 Hz), 2.46 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.71 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.98-5.05 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.85-6.88 (1H, m), 6.94 (1H, td, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.12-7.14 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.75 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 420 (M+H) ⁺ .
6 7	4 9	 <p>3-[(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.12 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.73 (1H, br s), 4.98-5.04 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.94 (1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.12-7.14 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29-7.37 (3H, m), 7.49 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.75 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 392 (M+H) ⁺ .
6 8	5 0	 <p>3-[(3-(3-アミノプロポキシ)フェニル)-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.93-2.00 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.75 (1H, br s), 4.98-5.04 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.86-6.87 (1H, m), 6.92-6.96 (1H, m), 7.13 (1H, dt, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7.49 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.75 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 406 (M+H) ⁺ .

[実施例69]

3-[4-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

[0192]

[化57]



[0193] [工程 1]

3- [4- (2-ジメチルアミノエチルオキシ) フェニル] -N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

実施例 29 で得られた化合物 (0.28 g) を用いて、実施例 8 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.24 g) を得た。

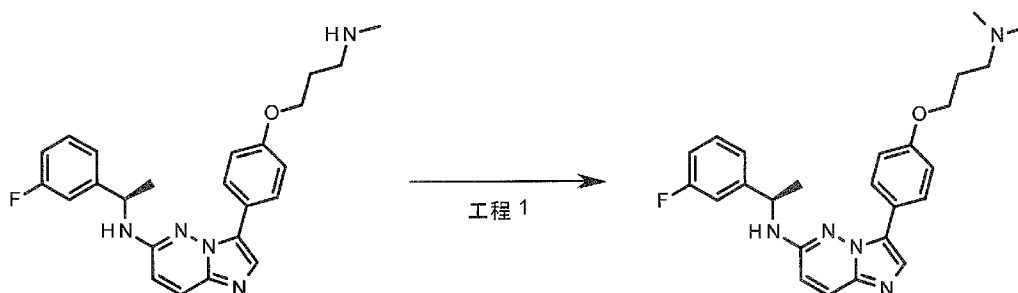
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.37 (6H, s), 2.77 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.92 (1H, dq, $J = 5.1, 7.0$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.91–6.98 (3H, m), 7.12 (1H, dt, $J = 9.5, 2.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.34 (1H, td, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 7.61 (2H, dt, $J = 9.5, 2.5$ Hz), 7.66–7.68 (2H, m).

ESI-MS (m/z): 420 ($M+H$) $^+$.

[実施例 70]

3- [4- [3- (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル] -N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

[0194] [化58]



[0195] [工程 1]

3- [4- [3- (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル] -N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

実施例 31 で得られた化合物 (0.28 g) を用いて、実施例 8 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.26 g) を得た。

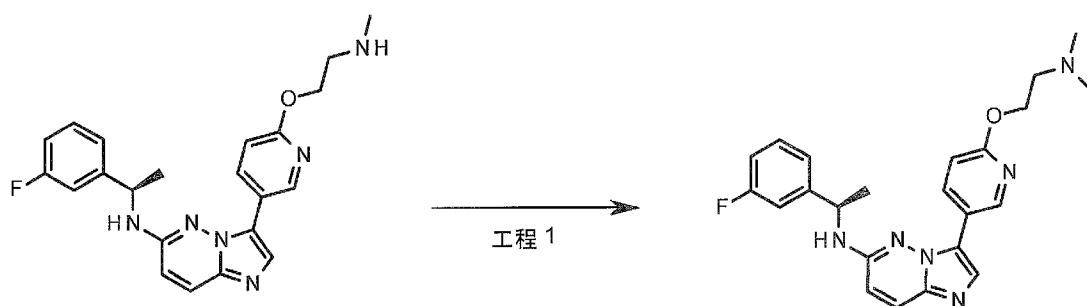
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.98-2.02 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.49 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.08 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.90-4.96 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.12 (1H, dt, $J = 9.9, 2.1$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (1H, td, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

ESI-MS (m/z) : 434 ($M+H$) $^+$.

[実施例 71]

3- [6- (2-ジメチルアミノエチルオキシ) -3-ピリジル] -N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

[0196] [化59]



[0197] [工程 1]

3- [6- (2-ジメチルアミノエチルオキシ) -3-ピリジル] -N- [(1R) -1- (3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

実施例 46 で得られた化合物を用いて、実施例 8 の工程 1 と同様の操作を

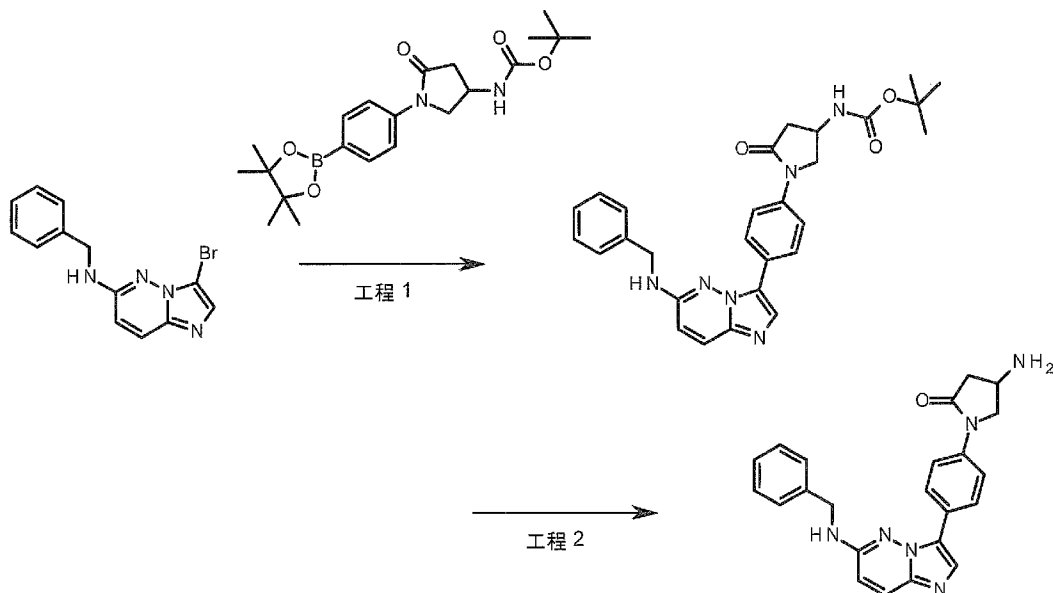
行うことにより、標記化合物（0.10 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.37 (6H, s), 2.76 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.48 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.87–4.93 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.95 (1H, td, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.07–7.11 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (1H, td, $J = 8.0, 5.6$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[実施例 72]

4-アミノ-1-[4-[6-(ベンジルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン

[0198] [化60]



[0199] [工程 1]

tert-ブチル N-[1-[4-[6-(ベンジルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

実施例 1 の工程 1 で得られた化合物（100 mg）、参考例 61 の工程 3 で得られた化合物（160 mg）、炭酸ナトリウム（52 mg）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム

(11) ジクロロメタン付加体 (27 mg) に 1, 4-ジオキサン (10 ml)、水 (5 ml) を加え、混合物を窒素雰囲気下、40 分間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分を酢酸エチル-ジエチルエーテル混合溶液で洗浄することにより、標記化合物 (125 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.51 (1H, dd, $J = 17.2, 4.4$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 17.4, 7.8$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.16–4.25 (1H, m), 4.44 (1H, br s), 4.59 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.90 (1H, br s), 6.49 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.29–7.43 (5H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.78 (1H, s), 8.00 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[工程 2]

4-アミノ-1-[4-[6-(ベンジルアミノ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン

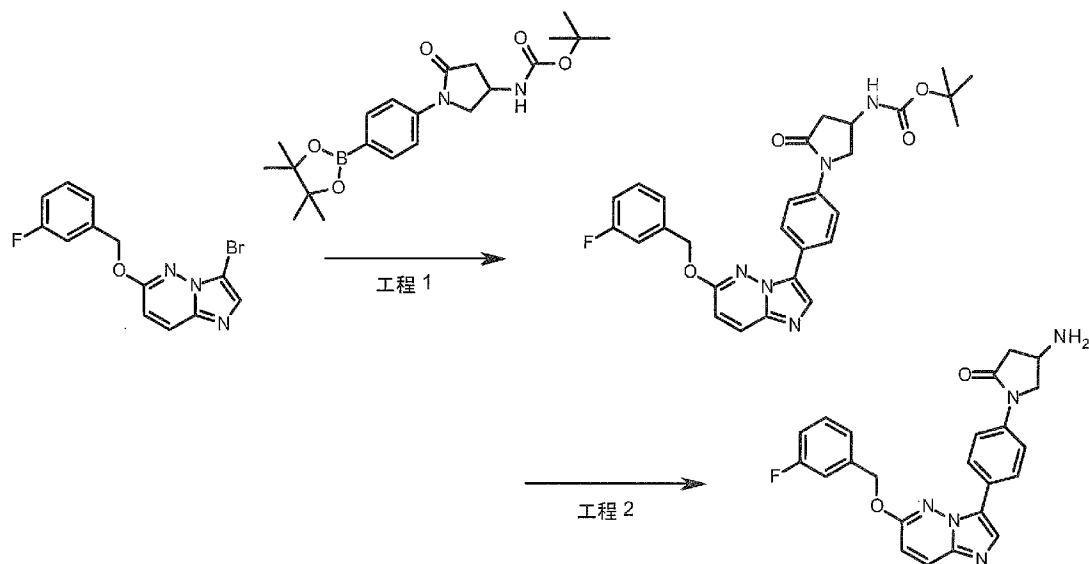
上記工程 1 で得られた化合物 (125 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、クロロホルム) にて精製することにより、標記化合物 (20 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (1H, dd, $J = 17.0, 5.0$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 17.0, 7.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.1, 4.1$ Hz), 3.81–3.89 (1H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 4.59 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.75 (1H, s), 6.49 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.28–7.44 (5H, m), 7.66 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.99 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[実施例 73]

4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル) メトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン

[0200] [化61]



[0201] [工程 1]

tert-ブチル N-[1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル) メトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル] カルバメート

実施例 11 の工程 1 で得られた化合物 (100 mg) および参考例 61 の工程 3 で得られた化合物 (140 mg) を用いて、実施例 72 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.53 (1H, dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 17.8, 8.0$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz), 4.20-4.27 (1H, m), 4.46 (1H, br s), 4.88 (1H, br s), 5.40 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.05 (1H, td, $J = 8.3, 3.1$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (1H, td, $J = 8.0, 5.7$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[工程 2]

4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル) メトキシ] イミ
ダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オ
ン

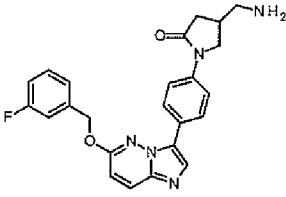
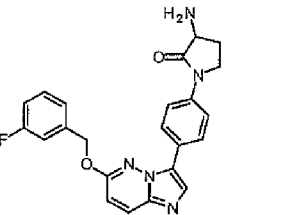
上記工程 1 で得られた化合物 (100 mg) を原料にして、実施例 7 2
の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (35 mg) を得た
。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 16.7, 3.4$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 17$
.0, 6.9 Hz), 3.62 (1H, dd, $J = 9.9, 2.5$ Hz), 3.84-3.92 (1H, m), 4.10-4.
16 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 8$
.3 Hz), 7.17-7.28 (2H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)
, 7.87-7.90 (2H, m), 7.95 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

実施例 1 1 の工程 1 で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化
合物を用いて、実施例 7 3 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を
得た。

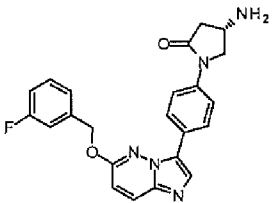
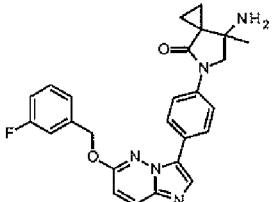
[0202]

[表15-1]

実施例	参考例	構造と名称	機器データ
7 4	6 3	 <p>4-((アミノメチル)-1-[4-[[6-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (2H, br s), 2.42-2.52 (1H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.23-3.39 (2H, m), 3.73-3.79 (1H, m), 4.06-4.13 (2H, m), 5.40 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.05 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.86-7.89 (2H, m), 7.95 (2H, d, J = 8.9 Hz).
7 5	6 4	 <p>3-アミノ-1-[4-[[6-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (2H, br s), 1.86-1.98 (1H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 10.1, 7.8 Hz), 3.81-3.87 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.05 (1H, td, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.7 Hz).

[0203]

[表15-2]

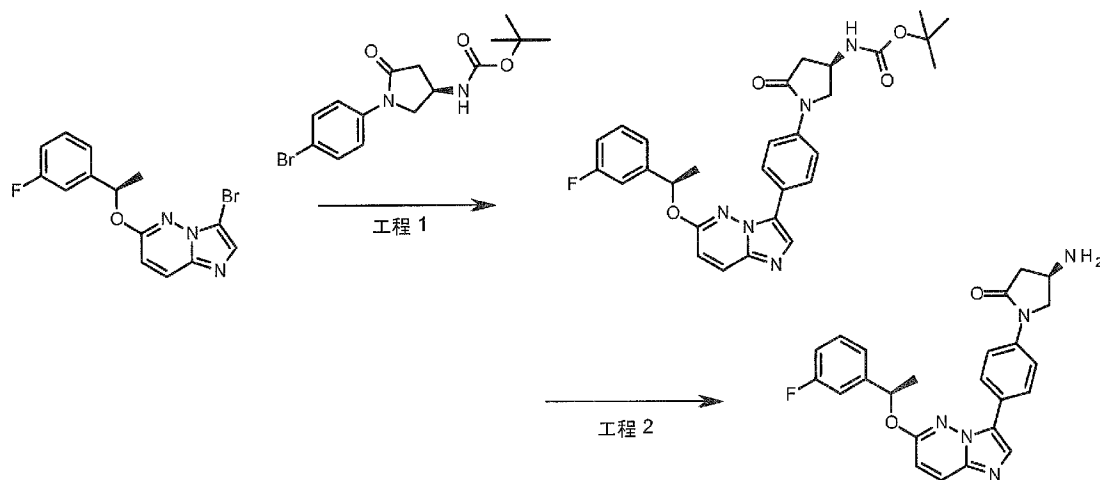
76	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.55 (2H, br s), 2.41 (1H, dd, J = 16.8, 5.1 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 16.8, 7.0 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 3.81-3.87 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 9.4, 6.6 Hz), 5.36 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.02 (1H, td, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.35 (1H, td, J = 7.8, 5.9 Hz), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.84 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz).
77	73	 <p>7-アミノ-5-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.87-0.98 (2H, m), 1.12-1.17 (1H, m), 1.19-1.26 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.59 (2H, br s), 3.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.90 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.40 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.05 (1H, td, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.20 (1H, dt, J = 9.7, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.76 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.88 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.95 (2H, d, J = 9.1 Hz)

[実施例78]

(4R)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン

[0204]

[化62]



[0205] [工程 1]

tert-ブチル N-[(3R)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

参考例 62 の工程 1 で得た化合物 (91 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (11) -ジクロロメタン付加体 (10 mg)、ビス(ピナコレート)ジボラン (65 mg)、酢酸カリウム (50 mg) に 1,4-ジオキサンを加え、混合物をアルゴン雰囲気下 90℃ で 1 時間攪拌した後、1 時間加熱還流した。

[0206] 一度反応液を室温に戻し、実施例 15 の工程 1 で得た化合物 (86 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (11) -ジクロロメタン付加体 (10 mg)、リン酸三カリウム (109 mg)、水 (0.5 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、1 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル→ジクロロメタン-メタノール) で精製することにより、標記化合物 (31 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.68 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.55 (1H, dd,

$J = 17.2, 4.6 \text{ Hz}$), 3.03 (1H, dd, $J = 17.2, 8.0 \text{ Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J = 10.0, 3.4 \text{ Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J = 10.0, 6.3 \text{ Hz}$), 4.45–4.51 (1H, m), 5.03–5.07 (1H, m), 5.93 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 6.79 (1H, d, $J = 9.7 \text{ Hz}$), 6.96–7.01 (1H, m), 7.12–7.15 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.33–7.38 (1H, m), 7.66–7.69 (2H, m), 7.72–7.75 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 9.7 \text{ Hz}$).

ESI-MS (m/z) : 532 ($M+H$)⁺.

[工程 2]

(4 R) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [(1 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン

上記工程 1 で得られた化合物 (31 mg) をジクロロメタン (3 ml) に溶かし、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (3 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残分にジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル, ジクロロメタン-メタノール) で精製することにより、標記化合物 (23 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 2.46 (1H, dd, $J = 17.2, 5.2 \text{ Hz}$), 2.96 (1H, dd, $J = 17.2, 7.4 \text{ Hz}$), 3.63 (1H, dd, $J = 10.0, 4.0 \text{ Hz}$), 3.87–3.92 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 10.0, 6.6 \text{ Hz}$), 5.93 (1H, q, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 6.79 (1H, d, $J = 9.7 \text{ Hz}$), 6.99 (1H, td, $J = 8.4, 2.3 \text{ Hz}$), 7.13–7.16 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.34–7.38 (1H, m), 7.69–7.75 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 9.7 \text{ Hz}$).

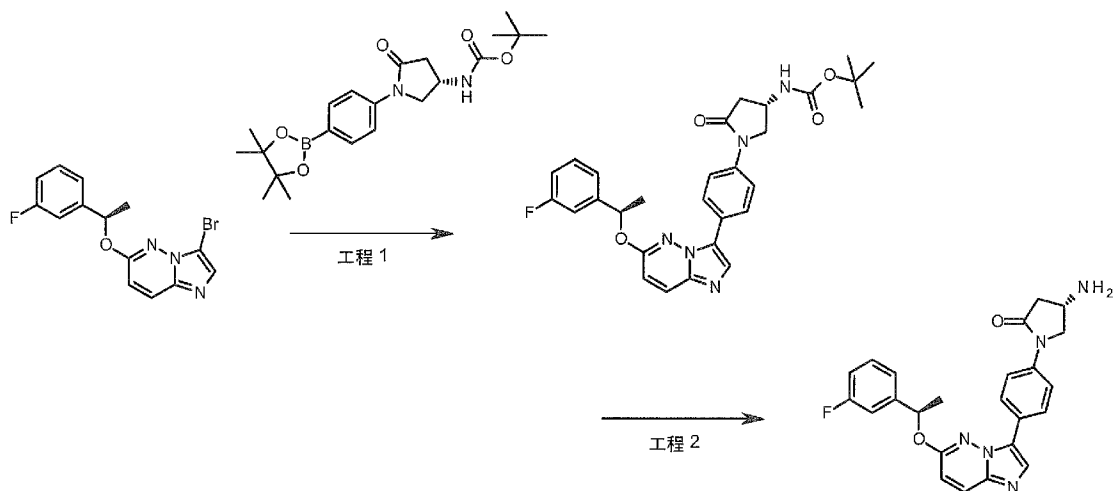
ESI-MS (m/z) : 432 ($M+H$)⁺.

[実施例 79]

(4 S) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [(1 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェ

ニル] ピロリジン-2-オン

[0207] [化63]



[0208] [工程 1]

tert-ブチル N-[(3S)-1-[[4-[[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

実施例 15 の工程 1 で得られた化合物 (501 mg)、参考例 65 の工程 3 で得られた化合物 (600 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加体 (122 mg)、リン酸三カリウム (633 mg) に 1, 4-ジオキサン (8 ml)、水 (0.8 ml) の混合溶媒を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、1 時間半加熱還流した後、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加体 (122 mg) を追加して、さらに 1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチル、水を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ジクロロメタン-メタノール) で精製することにより、標記化合物 (607 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.67 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.58 (1H, dd, $J = 17.8, 4.0\text{ Hz}$), 3.02 (1H, dd, $J = 17.8, 8.6\text{ Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J =$

10.3, 3.4 Hz), 4.20–4.25 (1H, m), 4.43–4.50 (1H, m), 5.41 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.90 (1H, q, J = 6.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.0, 2.9 Hz), 7.13 (1H, dt, J = 9.7, 2.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, td, J = 7.9, 5.9 Hz), 7.64–7.67 (2H, m), 7.70–7.72 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 9.7 Hz).

ESI-MS (m/z) : 532 (M+H)⁺.

[工程 2]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン

上記工程 1 で得られた化合物 (13.90 g) をジクロロメタン (200 ml) に溶かし、氷冷下に 4 規定塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 (133 ml) を加え、0℃で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残分にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。

[0209] 同様の操作を上記工程 1 で得られた化合物 (12.42 g) を用いて実施し、得られた粗生成物を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ジクロロメタン-メタノール、次いで、シリカゲル、ジクロロメタン-メタノール) で精製することにより、標記化合物 (20.30 g) を得た。

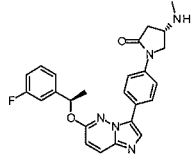
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 17.0, 4.8 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 17.0, 7.6 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.86–3.92 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J = 9.7, 6.0 Hz), 5.93 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.99 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.12–7.17 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, td, J = 8.0, 5.8 Hz), 7.68–7.75 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 9.7 Hz).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.66 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.93 (2H, brs), 2.25 (1H,

dd, $J = 16.9, 4.2$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 16.6, 7.0$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz), 3.65–3.71 (1H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 6.04 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.10 (1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.31–7.36 (2H, m), 7.39–7.45 (1H, m), 7.75 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

実施例 15 の工程 1 で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例 79 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0210] [表16]

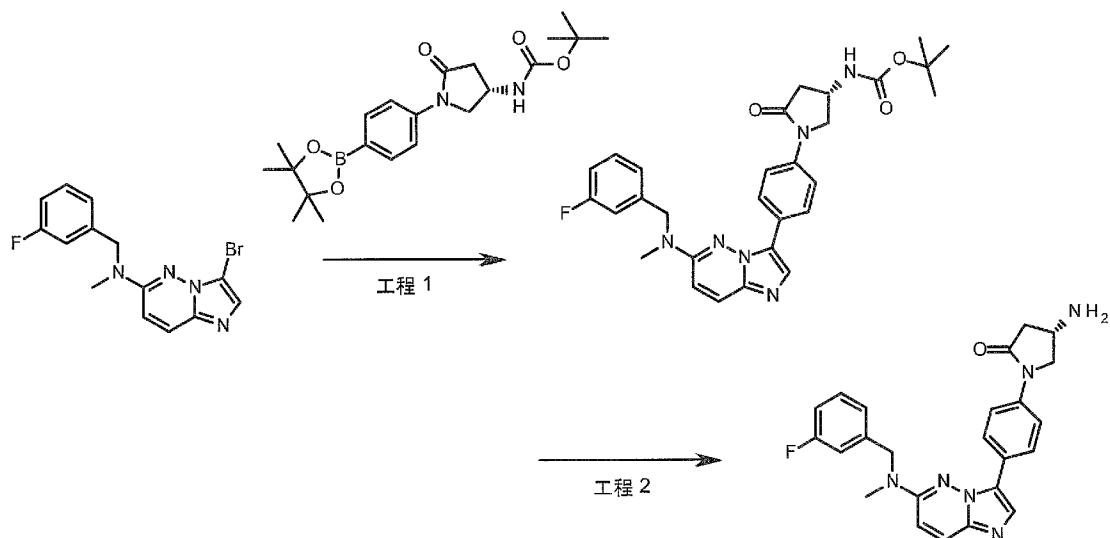
実施例 No.	参考例 No.	構造と名称	機器データ
80	71	 <p>(4S) - 1 - [4 - [6 - [(1R) - 1 - (3-フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 3-イル] フェニル] - 4 - (メチルアミノ) ピロリジン - 2-オン</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.54 (1H, dd, $J = 17.2, 4.8$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 17.2, 7.6$ Hz), 3.54–3.59 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 5.93 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.99 (1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.13–7.17 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.33–7.39 (1H, m), 7.68–7.75 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 9.7$ Hz). ESI-MS (m/z): 446 ($M+H$) $^+$.

[実施例 81]

(4S) - 4-アミノ - 1 - [4 - [6 - [(3-フルオロフェニル) メチル - メチルアミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 3-イル] フェニル] ピロリジン - 2-オン

[0211]

[化64]



[0212] [工程 1]

tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチルーメチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

実施例 9 の工程 1 で得られた化合物 (0.25 g) と参考例 65 の工程 3 で得られた化合物 (0.36 g) を原料にして、実施例 72 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.53 (1H, dd, $J = 17.4, 4.5$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 17.2, 8.2$ Hz), 3.25 (3H, s), 3.76–3.81 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz), 4.47 (1H, br s), 4.77 (2H, s), 4.89 (1H, br s), 6.78 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.97–7.03 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.31–7.37 (1H, m), 7.67 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.04 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

[工程 2]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチルーメチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン

上記工程 1 で得られた化合物 (0.22 g) を原料にして、実施例 72

の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.15 g) を得た。

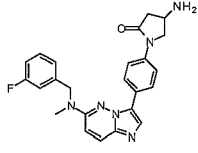
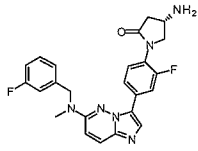
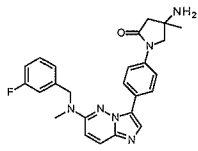
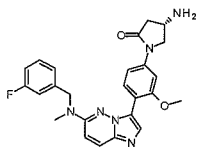
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 17.0, 4.9$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 16.8, 7.4$ Hz), 3.25 (3H, s), 3.61 (1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 3.85–3.91 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz), 4.77 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.98–7.01 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.31–7.37 (1H, m), 7.68 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.04 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.89 (2H, br s), 2.22 (1H, dd, $J = 16.3, 4.2$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.62–3.68 (1H, m), 3.98 (1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.83 (2H, s), 7.05–7.14 (4H, m), 7.35–7.42 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.07 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

実施例 9 の工程 1 で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

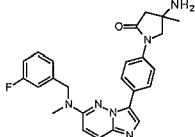
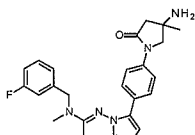
[0213]

[表17-1]

実施例	参考例	構造と名称	機器データ
8 2	6 1	 <p>4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.45 (1H, dd, J = 17.0, 4.9 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 16.8, 7.4 Hz), 3.25 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J = 9.8, 3.9 Hz), 3.85-3.91 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J = 9.8, 6.3 Hz), 4.77 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.98-7.01 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.31-7.37 (1H, m), 7.68 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.85 (1H, s), 8.04 (2H, d, J = 9.0 Hz).
8 3	6 7	 <p>(4 S) - 4-アミノ-1-[2-フルオロ-4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.37 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.25 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.85-3.91 (1H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 4.76 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.48 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.77 (2H, d, J = 10.3 Hz), 7.86 (1H, s), 7.95-7.99 (1H, m).
8 4	7 5	 <p>4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-4-メチルピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, s), 2.57 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68 (1H, d, J = 16.3 Hz), 3.22 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.74 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.00-6.95 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35-7.29 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.82 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.5 Hz).
8 5	6 9	 <p>(4 S) - 4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-3-メトキシフェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.85-1.96 (2H, br m), 2.23 (1H, dd, J = 16.6, 3.9 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 16.6, 7.3 Hz), 3.16 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 9.7, 3.9 Hz), 3.63-3.68 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.01 (1H, dd, J = 10.0, 6.3 Hz), 4.76 (2H, s), 7.04-7.13 (5H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz). ESI-MS(m/z) : 461 (M+H) ⁺ .

[0214]

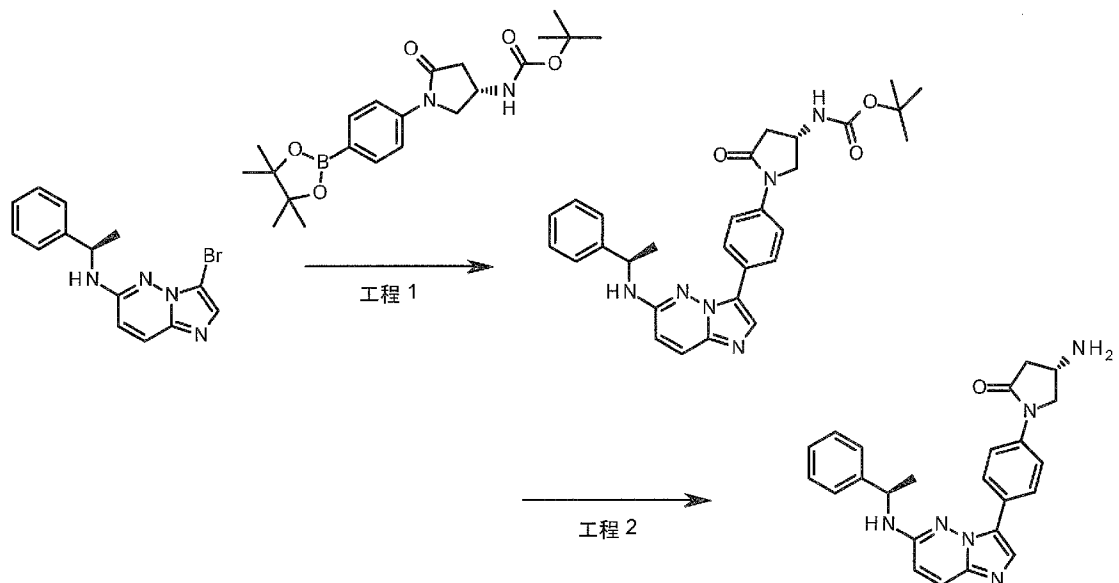
[表17-2]

86	78	 <p>4-アミノ-1- [4- [6- [(3-フルオロフェニル) メチル-メチルアミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] -4-メチルピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, s), 2.57 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.22 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.74 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.95-6.99 (2H, m), 7.04-7.07 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 9.1 Hz).
87	79	 <p>4-アミノ-1- [4- [6- [(3-フルオロフェニル) メチル-メチルアミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] -4-メチルピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, s), 2.57 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.22 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.74 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.95-6.99 (2H, m), 7.04-7.07 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[実施例88]

(4S)-4-アミノ-1- [4- [6- [[(1R)-1-フェニルエチル] アミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン

[0215] [化65]



[0216] [工程1]

t e r t -ブチル N- [(3S)-5-オキソ-1- [4- [6- [[(

(1R) - 1 - フェニルエチル] アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

実施例 19 の工程 1 で得られた化合物 (0.31 g) を原料にして、参考例 65 の工程 3 で得られた化合物 (0.47 g) を用いて、実施例 72 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.42 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.56 (3H, d, J = 6.6Hz), 2.49 (1H, dd, J = 17.4, 4.5 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 17.6, 7.8 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 10.6, 3.9 Hz), 4.14-4.23 (1H, m), 4.44 (1H, br s), 4.66 (1H, d, J = 5.9Hz), 4.85 (1H, br s), 4.88-4.97 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.22-7.40 (5H, m), 7.57 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 9.0 Hz).

[工程 2]

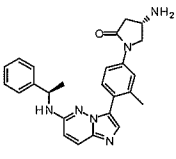
(4S) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [[(1R) - 1 - フェニルエチル] アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン

上記工程 1 で得られた化合物 (0.42 g) を原料にして、実施例 72 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.17 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53 (2H, br s), 1.56 (3H, d, J = 6.6Hz), 2.41 (1H, dd, J = 17.0, 4.9 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 17.0, 7.2 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 9.8, 3.9 Hz), 3.81-3.86 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J = 10.2, 6.3Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.89-4.96 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 9.8Hz), 7.24-7.41 (5H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 9.0 Hz).

実施例 19 の工程 1 で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例 88 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

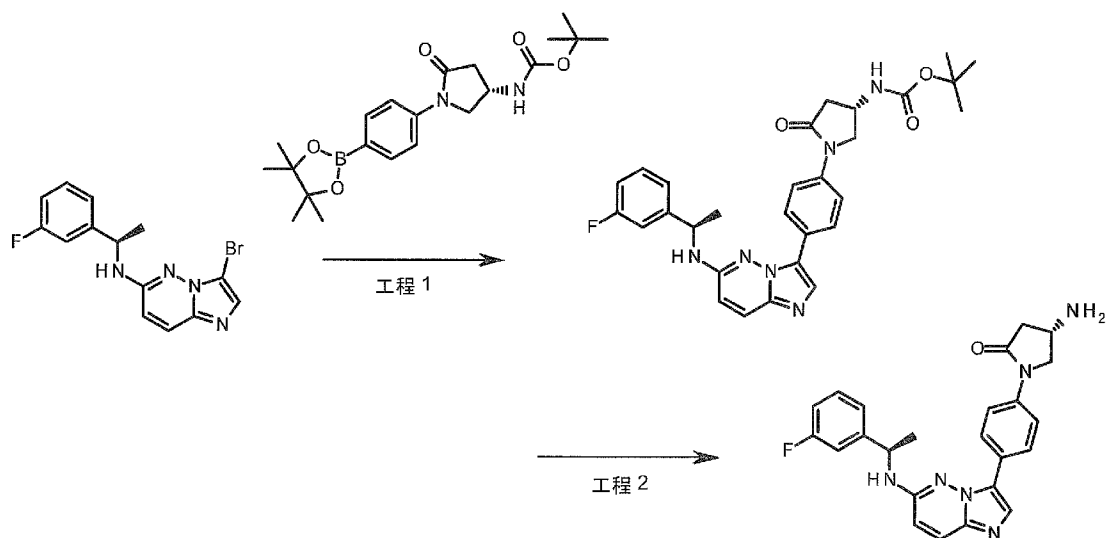
[0217] [表18]

実施例	参考例	構造と名称	機器データ
89	72	 (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.49 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.65 (2H, br s), 2.08 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J = 16.9, 6.0 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 16.9, 8.5 Hz), 4.05-4.17 (2H, m), 4.29-4.39 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.74-4.83 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.22-7.35 (6H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.1 Hz).

[実施例90]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン

[0218] [化66]



[0219] [工程1]

tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

実施例21の工程1で得られた化合物 (0.31 g)、参考例65の工程3で得られた化合物 (0.31 g)、炭酸カリウム (0.43 g)、

[1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) -ジクロロメタン付加体 (89 mg) に1, 4-ジオキサン (10 ml)、水 (3 ml) を加え、混合物を窒素雰囲気下、1時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) にて精製することにより、標記化合物 (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.58 (3H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 2.53 (1H, dd, $J = 17.3, 4.3\text{ Hz}$), 3.02 (1H, dd, $J = 17.3, 8.0\text{ Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J = 10.6, 3.5\text{ Hz}$), 4.20-4.25 (1H, m), 4.47 (1H, br s), 4.71 (1H, brs), 4.89-4.94 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 9.4\text{ Hz}$), 6.97 (1H, td, $J = 8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.11-7.14 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.34-7.40 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.68-7.74 (4H, m).

[工程2]

(4S) -4-アミノ-1-[4-[6-[[(1R) -1-(3-フルオロフェニル) エチル] アミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン

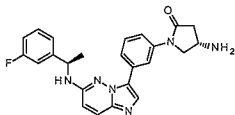
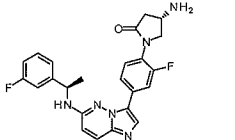
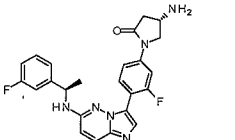
上記工程1で得られた化合物 (0.31 g) のメタノール (3 ml) 溶液に4規定塩酸ジオキサン溶液 (5 ml) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残分に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノールで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、クロロホルム-メタノール) にて精製することにより、標記化合物 (0.16 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.49 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.23 (1H, dd, $J = 16.8, 4.3\text{ Hz}$), 2.75 (1H, dd, $J = 16.8, 7.2\text{ Hz}$), 3.17 (1H, d, $J = 5.1\text{ Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J = 9.6, 3.9\text{ Hz}$), 3.66-3.68 (1H, m), 4.00 (1H, dd, $J = 9.6, 6.1$

Hz), 4.87 (1H, dq, J = 5.1, 7.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.01–7.06 (1H, m), 7.23–7.29 (2H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 7.65 (2H, dd, J = 5.5, 3.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.81–7.86 (3H, m).

実施例 21 の工程 1 で得られた化合物を原料にして、参考例で得られた化合物を用いて、実施例 90 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

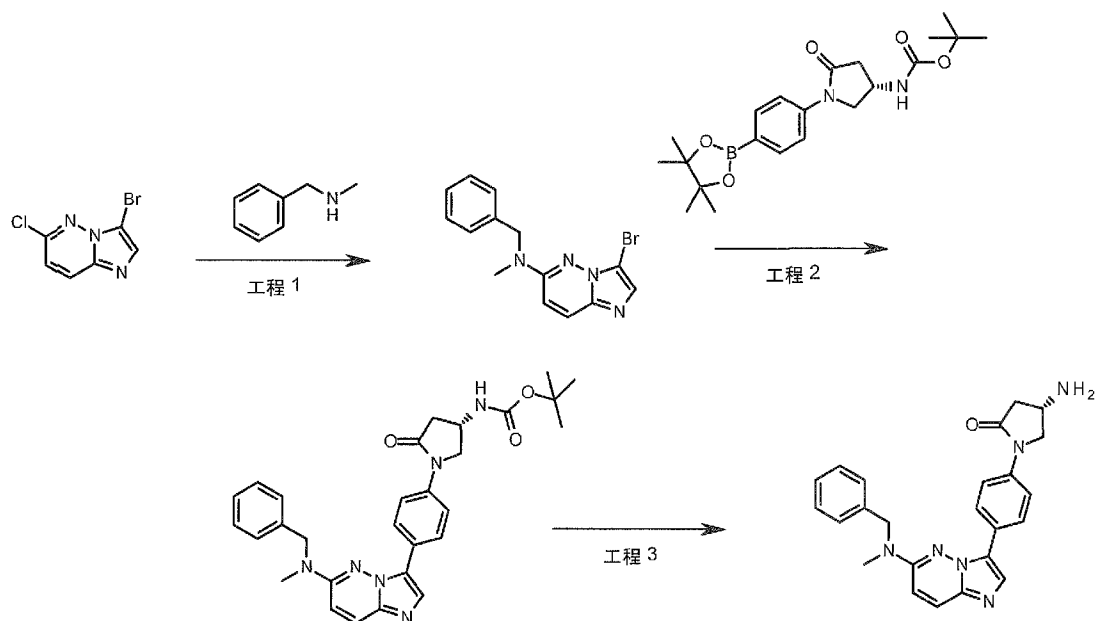
[0220] [表19]

実施例	参考例	構造と名称	機器データ
9 1	6 6	 <p>(4 S) - 4-アミノ-1- [3 - [6 - [[(1 R) - 1 - (3-フルオロフェニル) エチル] アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 17.2, 4.9 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 17.2, 7.4 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 9.0, 4.6 Hz), 3.81-3.87 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 9.0, 7.0 Hz), 4.72 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.99-5.06 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.92-6.97 (1H, m), 7.11-7.14 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.76 (1H, s), 8.09 (1H, t, J = 2.0 Hz).
9 2	6 7	 <p>(4 S) - 4-アミノ-1- [2-フルオロ-4- [6 - [[(1 R) - 1 - (3-フルオロフェニル) エチル] アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 16.8, 4.7 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 16.8, 7.2 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 9.8, 4.3 Hz), 3.88-3.93 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.87 (1H, br s), 4.93-5.00 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.11 (1H, dt, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, td, J = 7.8, 5.9 Hz), 7.42 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.67-7.69 (1H, m), 7.74-7.77 (2H, m).
9 3	6 8	 <p>(4 S) - 4-アミノ-1- [3-フルオロ-4- [6 - [[(1 R) - 1 - (3-フルオロフェニル) エチル] アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 17.0, 4.9 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 17.0, 7.2 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.0, 4.1 Hz), 3.87-3.91 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 10.0, 6.5 Hz), 4.71 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.85-4.91 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.95-6.99 (1H, m), 7.09 (1H, dt, J = 9.8, 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 7.77 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 3.9 Hz).

[实施例 94]

(4S) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [ベンジル (メチル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン

[0221] [化67]



[0222] [工程 1]

N-ベンジル-3-ブロモ-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

フェニルメタナミンの代わりにN-メチル-1-フェニルメタナミンを用いて、実施例1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.43 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.20 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.27–7.36 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[工程 2]

tert-ブチル N-[(3S)-1-[[4-[[6-[[ベンジル(メチル)アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程1で得られた化合物(0.22 g)と参考例65の工程3で得られた化合物(0.33 g)を原料にして、実施例72の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.36 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.51 (1H, dd, $J = 17.2, 4.5$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 17.5, 7.9$ Hz), 3.22 (3H, s), 3.76 (1H, dd, $J = 10.3, 3.0$ Hz)

), 4.13-4.23 (1H, m), 4.44 (1H, br s), 4.76 (2H, s), 4.88 (1H, brs), 6.77 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.22-7.30 (3H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.65 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83 (1H, s), 8.05-8.09 (2H, m).

[工程 3]

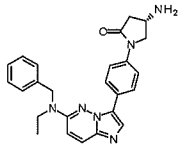
(4 S) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [ベンジル (メチル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン

上記工程 2 で得られた化合物 (0.36 g) を原料にして、実施例 7 2 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.18 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 17.2, 7.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 10.0, 6.3 Hz), 4.76 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.25-7.31 (3H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.67 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83 (1H, s), 8.07 (2H, d, J = 8.5 Hz).

実施例 9 4 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

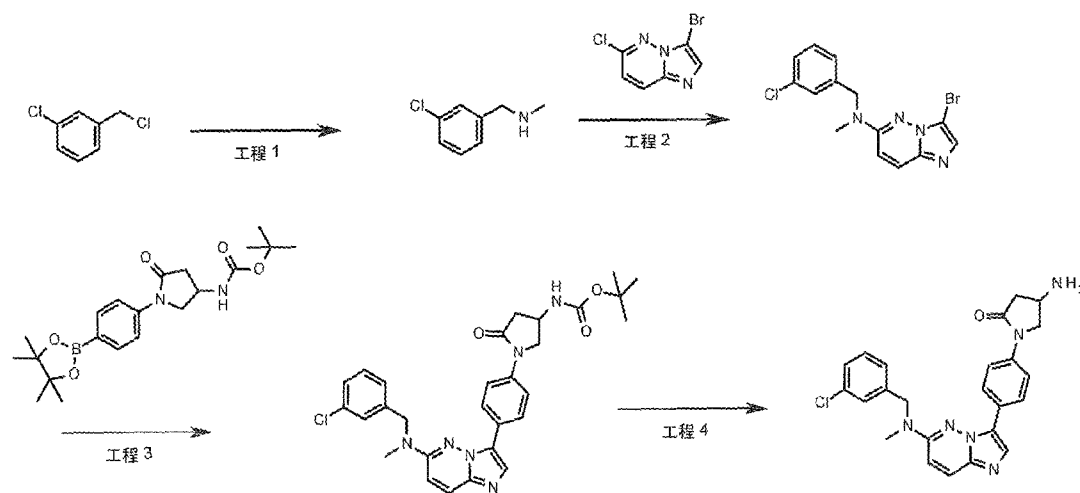
[0223] [表 20]

実施例	参考例	構造と名称	機器データ
9 5	6 5	 <p>(4 S) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [ベンジル (エチル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 17.2, 5.1 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.66 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.74 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.80 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[実施例 9 6]

4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [(3 - クロロフェニル) メチルーメチルアミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン

[0224] [化68]



[0225] [工程 1]

1- (3-クロロフェニル) -N-メチルメタナミン

メチルアミン (2.0 モル-テトラヒドロフラン溶液、30 ml) の N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に 3-クロロベンジル クロライド (2.5 ml) を加え、混合物を室温で 4 時間半攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、粗標記化合物を得、精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 3.69 (2H, s), 7.14–7.36 (4H, m).

[工程 2]

3-ブロモ-N- [(3-クロロフェニル) メチル] -N-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-アミン

フェニルメタナミンの代わりに上記工程 1 で得られた化合物を用いて、実施例 1 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (1.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.17 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.16–7.32 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 9.8$ Hz).

[工程 3]

tert-ブチル N- [1- [4- [6- [(3-クロロフェニル) メチ

ルーメチルアミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] -5-オキソピロリジン-3-イル] カルバメート

上記工程2で得られた化合物 (0.20 g) と参考例61の工程3で得られた化合物 (0.30 g) を原料にして、実施例72の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.26 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.52 (1H, dd, $J = 17.4, 4.5$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 17.4, 8.0$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.75-3.81 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 4.73 (2H, s), 4.95 (1H, br s), 6.76 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.13-7.17 (1H, m), 7.26-7.33 (3H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.83 (1H, s), 8.00 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

[工程4]

4-アミノ-1-[4-[6-[(3-クロロフェニル) メチルーメチルアミノ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン

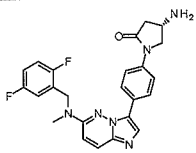
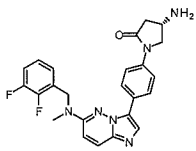
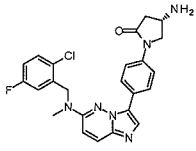
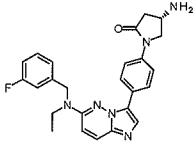
上記工程3で得られた化合物 (0.26 g) を原料にして、実施例72の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.16 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 17.2, 5.1$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 17.2, 7.4$ Hz), 3.20 (3H, s), 3.56 (1H, dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 3.79-3.85 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.69 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.11-7.13 (1H, m), 7.20-7.27 (3H, m), 7.63 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

実施例96と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0226]

[表21]

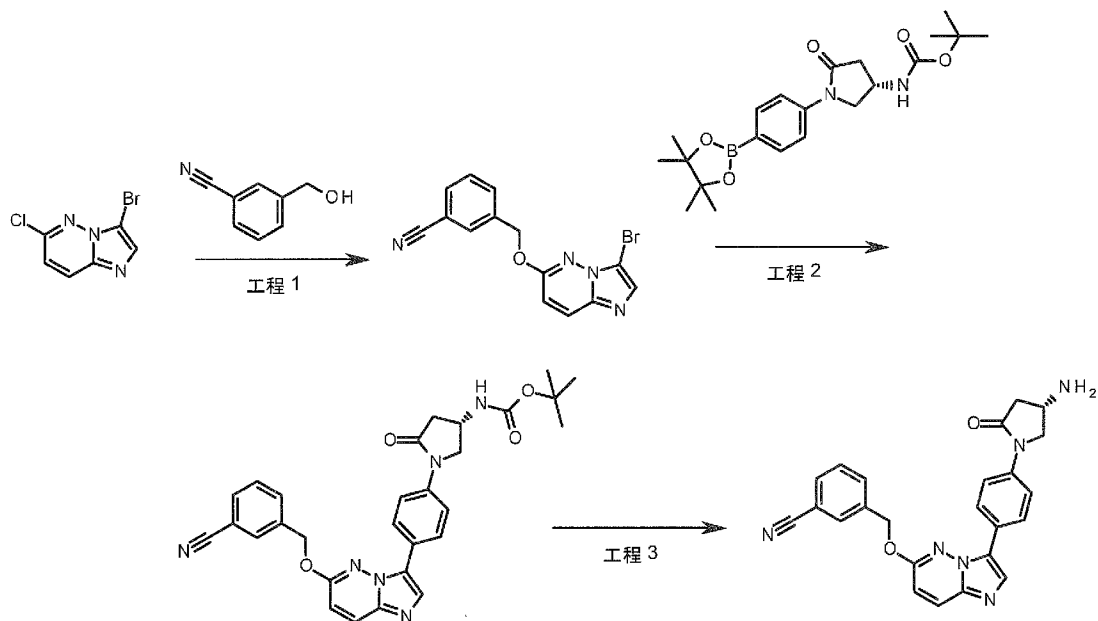
実施例	参考例	構造と名称	機器データ
97	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.42 (1H, dd, J = 17.2, 5.1 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.25 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.77 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.89-6.97 (2H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.66 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.83 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 9.1 Hz).
98	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.22 (1H, dd, J = 16.9, 4.2 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 16.3, 7.3 Hz), 3.25 (3H, s), 3.44-3.48 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 3.98 (1H, dd, J = 9.7, 6.0 Hz), 4.91 (2H, s), 7.03-7.07 (1H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.91-7.95 (2H, m), 8.02 (2H, d, J = 9.1 Hz).
99	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(2-クロロ-5-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.43 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 17.2, 7.6 Hz), 3.30 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J = 10.0, 3.9 Hz), 3.84-3.89 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 9.7, 6.7 Hz), 4.78 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 10.3 Hz), 6.87-6.97 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J = 8.5, 4.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (2H, d, J = 9.1 Hz).
100	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル]アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 17.0, 4.9 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 16.8, 7.4 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 9.8, 3.9 Hz), 3.62 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.79-3.85 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J = 9.8, 6.3 Hz), 4.68 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.90-6.99 (2H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.59 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz).

[実施例101]

3-[[3-[4-[(4S)-4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]オキシメチル]ベンゾニトリル

[0227]

[化69]



[0228] [工程 1]

3-[(3-ブロモイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)オキシ
メチル]ベンゾニトリル

3-フルオロベンジルアルコールの代わりに3-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(1.50 g)を用いて、実施例11の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(1.75 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.45 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 9.8Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, dt, J = 7.8, 1.4Hz), 7.75–7.79 (2H, m), 7.87 (1H, t, J = 1.4 Hz).

ESI-MS (m/z) : 329, 331 (M+H)⁺.

[工程 2]

tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-[6-[(3-シアノフェ
ニル)メトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル
]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程 1 で得られた化合物 (250 mg) と参考例 65 の工程 3 で得られた化合物 (306 mg) を用い、実施例 72 の工程 1 と同様の操作を行うことで標記化合物 (286 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.55 (1H, dd, $J = 17.6, 4.3$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 17.6, 7.8$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 10.4, 3.3$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz), 4.44–4.49 (1H, m), 4.98–5.02 (1H, m), 5.43 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.61–7.64 (1H, m), 7.70–7.72 (1H, m), 7.75–7.78 (3H, m), 7.87 (1H, s), 7.88–7.93 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 525 ($M+H$) $^+$.

[工程 3]

3 – [[3 – [4 – [(4 S) – 4 – アミノ – 2 – オキソピロリジン – 1 – イル] フェニル] イミダゾ [1 , 2 – b] ピリダジン – 6 – イル] オキシメチル] ベンゾニトリル

上記工程 2 で得られた化合物 (2 8 6 m g) を用いて、実施例 7 9 の工程 2 と同様の操作を行い、標記化合物 (1 9 4 m g) を得た。

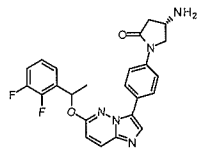
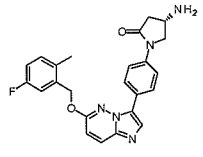
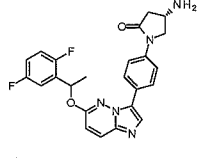
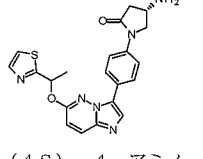
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48–1.63 (2H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 16.8, 4.7$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 16.8, 7.4$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 3.85–3.91 (1H, m), 4.16 (1H, dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz), 5.43 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (1H, dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.75–7.79 (3H, m), 7.86–7.91 (4H, m).

ESI-MS (m/z): 425 ($M+H$) $^+$.

実施例 1 0 1 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0229]

[表22]

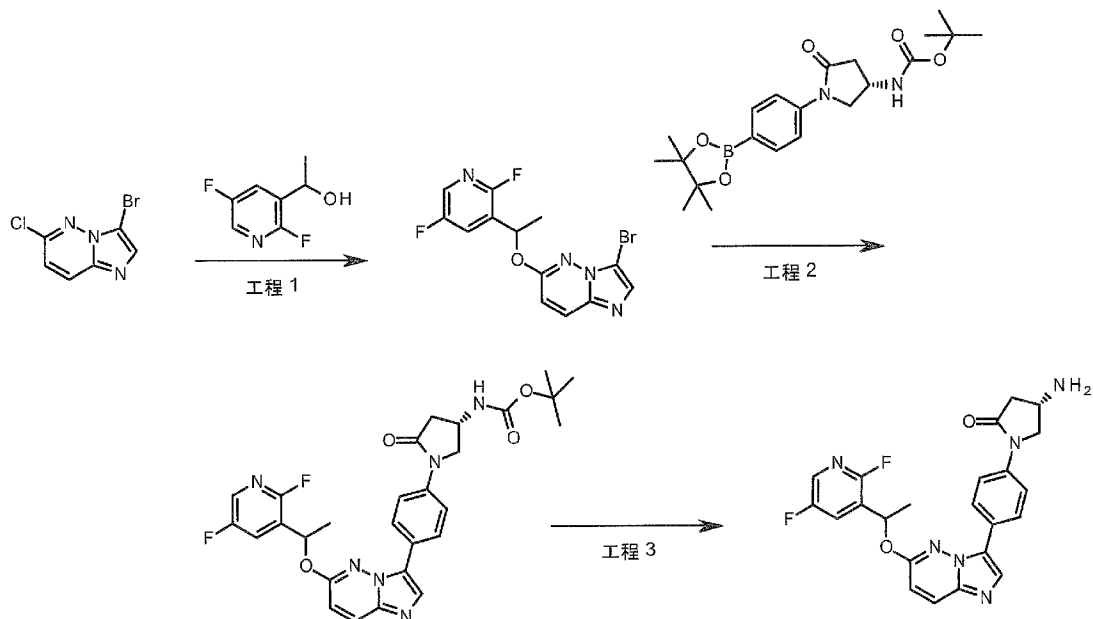
実施例	参考例	構造と名称	機器データ
102	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[1-(2,3-ジフルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.72 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 17.2, 5.1 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 17.2, 7.6 Hz), 3.61-3.67 (1H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 6.26 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 9.7 Hz). ESI-MS (m/z): 450 (M+H) ⁺ .
103	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)メトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.54 (2H, br s), 2.36 (3H, s), 2.44 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 10.0, 4.2 Hz), 3.85-3.91 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J = 10.0, 6.7 Hz), 5.38 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 3.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.7, 3.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 7.89 (2H, t, J = 4.8 Hz), 7.95-7.99 (2H, m). ESI-MS (m/z): 432 (M+H) ⁺ .
104	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[1-(2,5-ジフルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.70 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 17.2, 7.6 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 10.0, 3.9 Hz), 3.85-3.92 (1H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 6.25 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.90-6.96 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.79-7.88 (4H, m).
105	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-(1-チアゾール-2-イルエトキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.81 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.95-2.10 (2H, br m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.99-4.05 (1H, m), 6.42 (1H, q, J = 6.7 Hz), 7.03 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.74-7.78 (2H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 8.00-8.04 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 9.7 Hz). ESI-MS(m/z): 421 (M+H) ⁺ .

[実施例106]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1-(2,5-ジフルオロ-3-ピリジル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン

[0230]

[化70]



[0231] [工程 1]

3-ブロモ-6-[1-(2,5-ジフルオロ-3-ピリジル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

3-フルオロベンジルアルコールの代わりに参考例54の工程5で得られた化合物(0.35 g)を用いて、実施例11の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(0.74 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.23 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, td, $J = 7.9, 3.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.96–7.98 (1H, m).

[工程 2]

tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-[6-[1-(2,5-ジフルオロ-3-ピリジル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程1で得られた化合物(290 mg)を原料にして、参考例65の工程3で得られた化合物(329 mg)を用いて、実施例72の工程1と同様の操作を行うことで標記化合物(154 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.72 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.58 (1H, dd,

$J = 17.5, 4.8 \text{ Hz}$), 3.01 (1H, dd, $J = 17.5, 8.5 \text{ Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J = 10.3, 4.2 \text{ Hz}$), 4.19–4.28 (1H, m), 4.43–4.53 (1H, m), 5.41 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.13 (1H, q, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J = 9.7 \text{ Hz}$), 7.58 (1H, td, $J = 7.3, 3.0 \text{ Hz}$), 7.65–7.73 (4H, m), 7.84 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 9.7 \text{ Hz}$), 7.93–7.95 (1H, m).

ESI-MS (m/z) : 551 ($M+H$)⁺.

[工程3]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[1-(2,5-ジフルオロ-3-ピリジル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン

上記工程2で得られた化合物(154 mg)を用いて、実施例79の工程2と同様の操作を行うことで、標記化合物(81 mg)を得た。

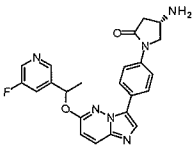
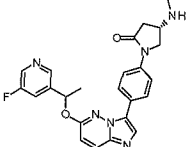
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.73 (3H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 2.45 (1H, dd, $J = 16.9, 5.1 \text{ Hz}$), 2.95 (1H, dd, $J = 16.9, 7.3 \text{ Hz}$), 3.65 (1H, dd, $J = 10.0, 3.9 \text{ Hz}$), 3.85–3.91 (1H, m), 4.16 (1H, dd, $J = 10.0, 6.3 \text{ Hz}$), 6.16 (1H, q, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J = 9.7 \text{ Hz}$), 7.58 (1H, td, $J = 7.3, 3.0 \text{ Hz}$), 7.69–7.75 (4H, m), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 9.7 \text{ Hz}$), 7.95–7.96 (1H, m).

ESI-MS (m/z) : 451 ($M+H$)⁺.

実施例106と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

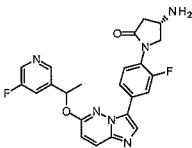
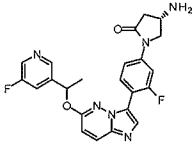
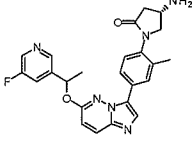
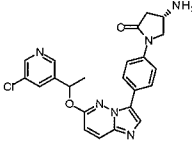
[0232]

[表23-1]

実施例 No.	参考例 No.	構造と名称	機器データ
107	56 65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1-(5-フルオロ-3-ピリジル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.74 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.55 (1H, dd, J = 17.2, 4.3 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 17.4, 8.0 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 10.0, 3.3 Hz), 4.23-4.28 (1H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 4.92 (1H, br s), 6.03 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.46-7.50 (1H, m), 7.71-7.75 (4H, m), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.53 (1H, t, J = 1.6 Hz). ESI-MS(m/z): 533 (M+H) ⁺ .
108	56 71	 <p>(4S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(5-フルオロ-3-ピリジル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-4-(メチルアミノ)ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.74 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.50-2.56 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.91 (1H, dd, J = 17.2, 7.6 Hz), 3.53-3.59 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 4.11 (1H, dd, J = 9.7, 6.7 Hz), 6.03 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 9.1, 2.1 Hz), 7.70-7.75 (4H, m), 7.82 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, s). ESI-MS(m/z): 447 (M+H) ⁺ .

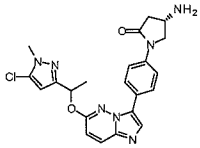
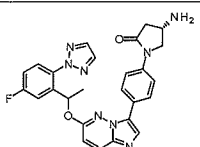
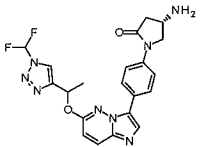
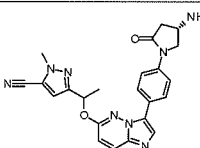
[0233]

[表23-2]

109	56 67	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[2-フル オロ-4-[6-[(1R)-1-(5 -フルオロ-3-ピリジル)エトキシ] イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3 -イル]フェニル]ピロリジン-2-オ ン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.75 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 17.0, 5.4 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 17.0, 7.6 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.3, 4.2 Hz), 3.88-3.94 (1H, m), 4.10-4.14 (1H, m), 6.07 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.84 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.47-7.59 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J = 12.7, 1.8 Hz), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.55-8.56 (1H, m). ESI-MS(m/z): 451 (M+H) ⁺ .
110	56 68	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[3-フル オロ-4-[6-[(1R)-1-(5 -フルオロ-3-ピリジル)エトキシ] イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3 -イル]フェニル]ピロリジン-2-オ ン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.71 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 16.9, 6.7 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.0, 3.9 Hz), 3.88-3.92 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J = 10.0, 7.0 Hz), 5.96 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 12.7, 1.8 Hz), 7.87-7.90 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.47 (1H, s). ESI-MS (m/z): 451 (M+H) ⁺ .
111	56 74	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6 -[(1-(5-フルオロ-3-ピリジ ル)エトキシ)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-3-イル]-2-メチルフ ェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.73 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.34 (3H, s), 2.40 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 9.7, 3.6 Hz), 3.91-3.97 (1H, m), 4.02 (1H, dd, J = 9.7, 6.7 Hz), 6.05 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 7.81 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, br s). ESI-MS(m/z): 447 (M+H) ⁺ .
112	57 65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6 -[(1-(5-クロロ-3-ピリジ ル)エトキシ)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジ ン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.73 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 10.0, 4.2 Hz), 3.86-3.92 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J = 10.0, 6.3 Hz), 5.98 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.70-7.77 (5H, m), 7.82 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz). ESI-MS(m/z): 449, 451 (M+H) ⁺ .

[0234]

[表23-3]

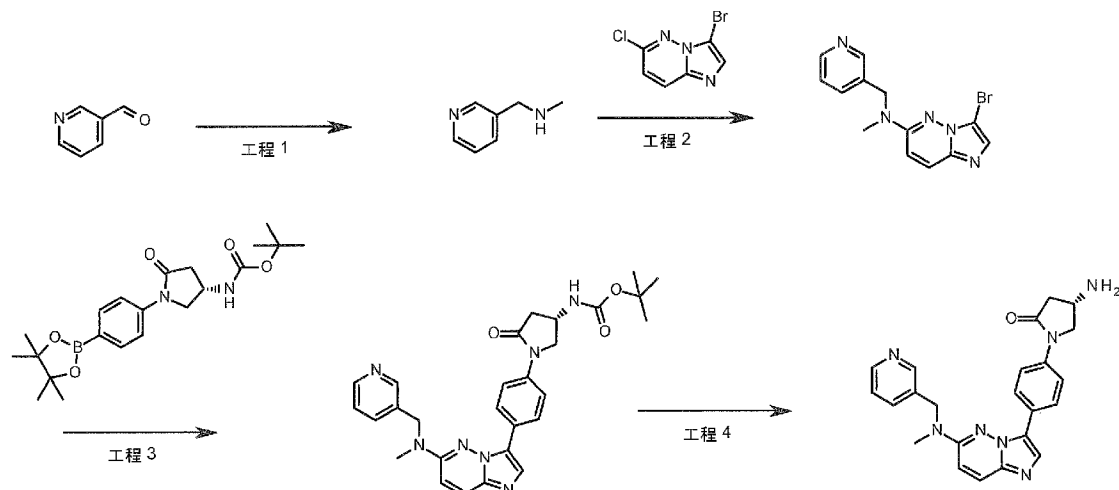
113	55 65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[1-(5-クロロ-1-メチルピラゾール-3-イル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.74 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 17.5, 4.8 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 17.5, 7.9 Hz), 3.79-3.84 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.24 (1H, dd, J = 10.3, 6.7 Hz), 4.46 (1H, br s), 4.88 (1H, br s), 6.11 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.25 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.72-7.76 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.89 (1H, s), 8.05-8.09 (2H, m). ESI-MS(m/z) : 552 (M+H) ⁺ .
114	58 65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[1-[5-フルオロ-2-(トリアゾール-2-イル)フェニル]エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.62 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 17.1, 4.9 Hz), 2.96 (1H, ddd, J = 17.1, 7.5, 1.7 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 9.8, 3.7 Hz), 3.85-3.92 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 6.76-6.81 (2H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.8, 3.1 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 9.2, 5.2 Hz), 7.85-7.89 (4H, m), 7.96-7.97 (2H, m). ESI-MS(m/z) : 499 (M+H) ⁺ .
115	59 65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[1-[1-(ジフルオロメチル)トリアゾール-4-イル]エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.81 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.90-2.02 (2H, br m), 2.24 (1H, dd, J = 16.6, 4.1 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.6, 7.0 Hz), 3.47-3.52 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 6.36 (1H, q, J = 6.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.76-7.81 (2H, m), 8.05-8.12 (4H, m), 8.23 (1H, t, J = 58.3 Hz), 8.83 (1H, s). ESI-MS(m/z) : 455 (M+H) ⁺ .
116	60 65	 <p>5-[1-[3-[4-[(4S)-4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]オキシエチル]-2-メチルピラゾール-3-カルボニトリル</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.71 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.89-1.97 (2H, br m), 2.24 (1H, dd, J = 16.6, 4.1 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.6, 7.0 Hz), 3.49-3.53 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.01-4.05 (1H, m), 6.17 (1H, q, J = 6.5 Hz), 6.92 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.78-7.82 (2H, m), 8.07-8.14 (4H, m). ESI-MS(m/z) : 443 (M+H) ⁺ .

[実施例117]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[メチル(3-ピリジルメチル)アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン

[0235]

[化71]



[0236] [工程 1]

N-メチルー1-(3-ピリジル)メタナミン

3-ピリジンカルボキサルデヒド (0.24 g) のメタノール溶液にメチルアミン (2.0 モル-テトラヒドロフラン溶液、6 ml) を加えて室温下 23 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (0.22 g) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、逆相シリカゲルカラムにて粗精製、デカンテーションした粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.75 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.33–7.46 (1H, m), 7.78–7.89 (1H, m), 8.44–8.59 (2H, m).

[工程 2]

3-ブロモ-N-メチルーN-(3-ピリジルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

フェニルメタナミンの代わりに上記工程 1 で得られた化合物を用いて、実施例 1 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.07 g) を得た。

ESI-MS (m/z): 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[工程 3]

tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-[6-[メチル(3-ピリジルメチル)アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェ

ニル] - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバメート

上記工程 2 で得られた化合物 (0.07 g) と参考例 65 の工程 3 で得られた化合物 (0.11 g) を原料にして、実施例 72 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.06 g) を得た。

ESI-MS (m/z) : 514 ($M+H$)⁺.

[工程 4]

(4S) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [メチル (3 - ピリジルメチル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン

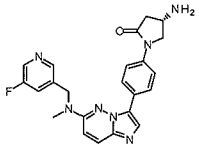
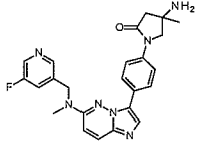
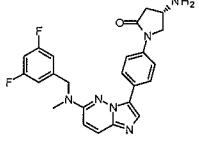
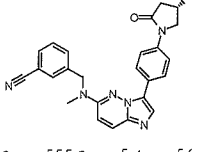
上記工程 3 で得られた化合物 (0.06 g) を原料にして、実施例 72 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (0.037 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 16.9, 4.8$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.22 (3H, s), 3.59 (1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 4.10 (1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 4.79 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.65 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.53-8.59 (2H, m).

実施例 117 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

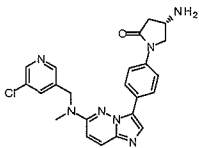
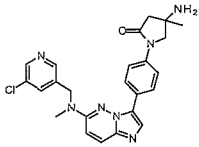
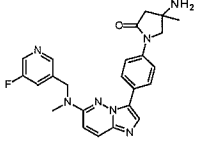
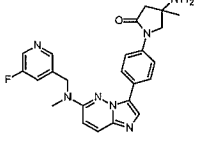
[0237]

[表24-1]

実施例	参考例	構造と名称	機器データ
118	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[[4-[[6-[(5-フルオロ-3-ピリジル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.42 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.83-3.89 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.80 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.31-7.36 (1H, m), 7.66 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.78-7.86 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.39-8.42 (2H, m).
119	75	 <p>4-アミノ-1-[[4-[[6-[(5-フルオロ-3-ピリジル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-4-メチルピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, s), 2.57 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.68 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.23 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.80 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.31-7.36 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.79-7.84 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.40-8.41 (2H, m).
120	65	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[[4-[[6-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.93 (2H, br s), 2.22 (1H, dd, J = 16.3, 4.2 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 16.3, 7.3 Hz), 3.26 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 9.7, 3.6 Hz), 3.62-3.69 (1H, m), 3.98 (1H, dd, J = 9.7, 6.0 Hz), 4.82 (2H, s), 6.99-7.15 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.95 (1H, s), 8.02-8.07 (2H, m). ESI-MS(m/z): 449 (M+H) ⁺ .
121	65	 <p>3-[[[3-[[4-((4S)-4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-N-メチルアミノ]メチル]ベンゾニトリル</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.92-2.10 (2H, br m), 2.22 (1H, dd, J = 16.6, 4.2 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 16.6, 7.3 Hz), 3.26 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 9.7, 3.6 Hz), 3.62-3.68 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J = 9.7, 6.0 Hz), 4.86 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61-7.80 (5H, m), 7.91 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.01-8.05 (2H, m). ESI-MS(m/z): 438 (M+H) ⁺ .

[0238]

[表24-2]

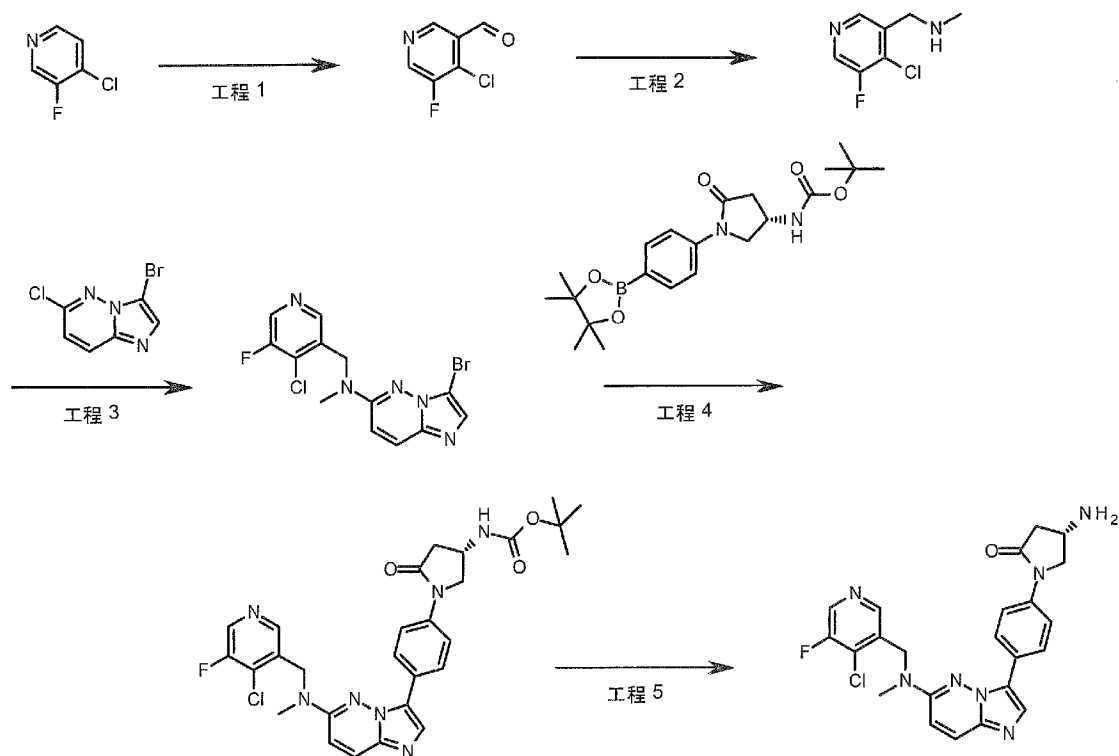
1 2 2	6 5	 <p>(4 S) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [(5 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - メチルアミノ] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.42 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 17.2, 7.6 Hz), 3.24 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.83-3.89 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J = 10.0, 6.3 Hz), 4.77 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.60-7.62 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.80-7.83 (2H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.46-8.51 (2H, m).
1 2 3	7 5	 <p>4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [(5 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - メチルアミノ] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.47 (3H, s), 2.57 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.69 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.24 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.80 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.77 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.60-7.61 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.80-7.83 (2H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.45-8.51 (2H, m).
1 2 4	7 8	 <p>4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [(5 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル - メチルアミノ] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, s), 2.57 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.23 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.80 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.81 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.32-7.35 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80-7.83 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.40-8.42 (2H, m).
1 2 5	7 9	 <p>4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [(5 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル - メチルアミノ] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, s), 2.57 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.23 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.80 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.81 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.32-7.35 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.83 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.40-8.42 (2H, m).

[実施例 1 2 6]

(4 S) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [(4 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル - メチルアミノ] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン

[0239]

[化72]



[0240] [工程 1]

4-クロロ-5-フルオロピリジン-3-カルボキサルデヒド

4-クロロ-3-フルオロピリジン (1 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解後-78℃に冷却し、リチウムジイソプロピルアミド (1.1 モル-テトラヒドロフラン／*n*-ヘキサン溶液、7.6 ml) を滴下してそのままの温度で5時間攪拌した後、*N,N*-ジメチルホルムアミド (1 ml) を加えて室温まで上昇させながらさらに30分攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (521 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.70 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.47 (1H, s).

[工程 2]

1-(4-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジル)-*N*-メチルメタナミン

3-ピリジンカルボキサルデヒドの代わりに上記工程1で得られた化合物 (521 mg) を用いて、実施例117の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (258 mg) を得た。

ESI-MS (m/z) : 175 ($M+H$)⁺.

[工程3]

3-ブロモ-N-[(4-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

フェニルメタナミンの代わりに上記工程2で得られた化合物 (258 mg) を用いて、実施例1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (140 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.30 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.44 (1H, s), 8.52 (1H, s).

[工程4]

tert-ブチル-N-[(3S)-1-[4-[6-[(4-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

上記工程3で得られた化合物 (140 mg) を原料にして、参考例65の工程3で得られた化合物 (210 mg) を用いて、実施例72の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (187 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.51 (1H, dd, J = 17.2, 4.5 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 17.5, 7.9 Hz), 3.30 (3H, s), 3.74-3.79 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.44 (1H, br s), 4.83-4.90 (3H, m), 6.79 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81-7.84 (2H, m), 7.90 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.25 (1H, s), 8.44 (1H, s).

[工程5]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(4-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

－３－イル] フェニル] ピロリジン－２－オン

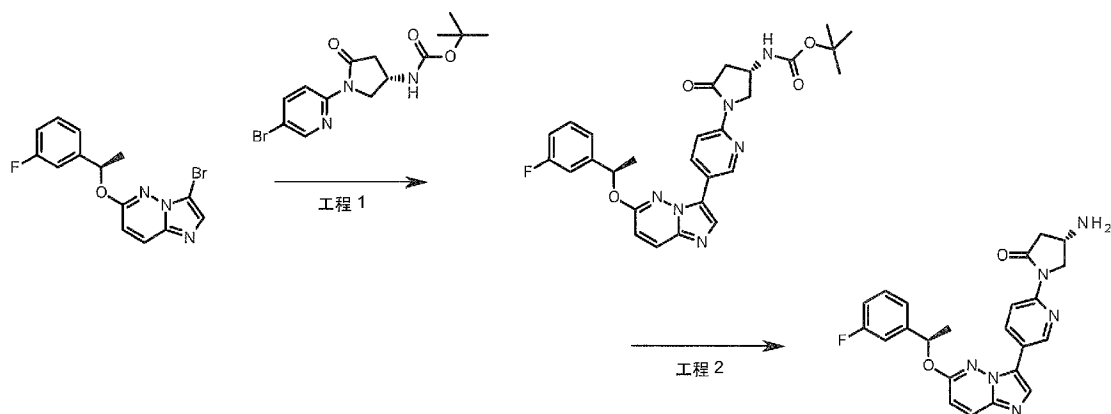
上記工程４で得られた化合物（１８５　ｍｇ）を原料にして、実施例７２の工程２と同様の操作を行うことにより、標記化合物（７３　ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.22 (1H, dd, $J = 16.6, 4.5$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.6, 7.0$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.45 (1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.63–3.68 (1H, m), 3.96 (1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.93 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.89–7.97 (4H, m), 8.26 (1H, s), 8.64 (1H, s).

[実施例１２７]

(4S)－４－アミノ－１－[５－[６－[(１R)－１－(３－フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[１，２－b]ピリダジン－３－イル]－２－ピリジル]ピロリジン－２－オン

[0241] [化73]



[0242] [工程１]

tert-ブチル N－[(3S)－１－[５－[６－[(１R)－１－(３－フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[１，２－b]ピリダジン－３－イル]－２－ピリジル]－５－オキソピロリジン－３－イル]カルバメート

参考例７０の工程２で得られた化合物（１．１２　ｇ）、ビス（ピナコレート）ジボラン（０．８３８　ｇ）、[１，１’－ビス（ジフェニルホスフ

ィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(ⅠⅠ)ージクロロメタン付加体(0.257 g)、酢酸カリウム(0.617 g)に1,4ージオキサン(15 ml)を加え、混合物を窒素雰囲気下、90℃で1時間、100℃で1時間半攪拌した。

[0243] 反応液を室温に戻し、実施例15の工程1で得られた化合物(1.06 g)、リン酸三カリウム(1.33 g)、[1,1'ービス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(ⅠⅠ)ージクロロメタン付加体(0.257 g)、水(1.5 ml)を加え、窒素雰囲気下100℃で1時間半加熱した後、1時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル、水で希釈して分液し、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、nーヘキサンー酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(0.839 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, br s), 1.69 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 17.5, 3.6 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 17.5, 7.9 Hz), 4.08-4.12 (1H, m), 4.40-4.48 (2H, m), 4.90 (1H, br s), 5.92 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.82 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.98 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz).

ESI-MS (m/z): 533 (M+H)⁺.

[工程2]

(4S)ー4ーアミノー1ー[5ー[6ー[(1R)ー1ー(3ーフルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2ーb]ピリダジンー3ーイル]ー2ーピリジル]ピロリジンー2ーオン

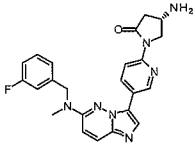
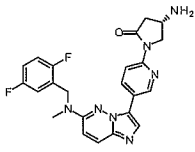
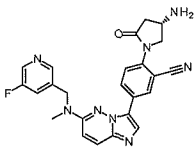
上記工程1で得られた化合物(804 mg)を用いて、実施例79の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物(430 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 17.0, 4.2$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.85–3.90 (1H, m), 3.93 (1H, dd, $J = 11.5, 4.2$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz), 5.93 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.98 (1H, td, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.12–7.16 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.36 (1H, td, $J = 8.0, 5.6$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

ESI-MS (m/z): 433 ($M+H$) $^+$.

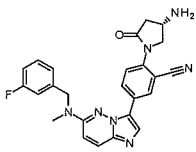
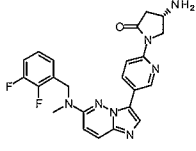
実施例 127 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0244] [表25-1]

実施例 No.	参考例 No.	構造と名称	機器データ
128	70	 (4S)-4-アミノ-1-[5-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-2-オン	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 16.9, 4.2$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 17.2, 7.0$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.82–3.96 (2H, m), 4.31 (1H, dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz), 4.74 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 6.91–7.09 (3H, m), 7.29–7.36 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.28–8.37 (1H, m), 8.44 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.91–8.99 (1H, m).
129	70	 (4S)-4-アミノ-1-[5-[6-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-2-オン	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 16.9, 4.2$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.25 (3H, s), 3.82–3.92 (2H, m), 4.31 (1H, dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 6.87–6.97 (2H, m), 7.06–7.11 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.30–8.33 (1H, m), 8.44 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.92–8.94 (1H, m).
130	76	 2-[(4S)-4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]-5-[6-[(5-フルオロ-3-ピリジル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ベンゾニトリル	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 17.2, 4.5$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.27 (3H, s), 3.65 (1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 3.90–3.96 (1H, m), 4.19 (1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.83 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.31–7.34 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.11 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 8.39–8.42 (2H, m), 8.47–8.48 (1H, m).

[0245]

[表25-2]

131	76	 <p>2-[(4S)-4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]-5-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ベンズニトリル</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.42 (1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.26 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J = 9.7, 3.6 Hz), 3.90-3.96 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J = 9.7, 6.0 Hz), 4.77 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.93-6.99 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.37 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.89 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.54-8.55 (1H, m).
132	70	 <p>(4S)-4-アミノ-1-[5-[6-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-2-オン</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.47 (1H, dd, J = 16.9, 4.2 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 17.2, 7.0 Hz), 3.23 (3H, s), 3.82-3.92 (2H, m), 4.32 (1H, dd, J = 11.2, 6.3 Hz), 4.81 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.93-7.04 (2H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.84 (1H, s), 8.34 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.94 (1H, d, J = 1.8 Hz).

[実施例133]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 塩酸塩

実施例79の工程2で得られた化合物(15.65 g)をエタノール(400 ml)、メタノール(10 ml)の混合溶媒に溶かし、1規定塩酸エタノール溶液(74.4 ml)を加え、室温で10分攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。残分にジエチルエーテルを加え、固体をろ取することにより、標記化合物(17.16 g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.68 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 17.5, 3.0 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 17.5, 8.5 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 4.07-4.14 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 11.5, 7.0 Hz), 6.07 (1H, q, J = 6.7 Hz), 7.12 (1H, td, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.43 (1H, td, J = 8.3, 6.0 Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 7.93-7.97 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.34 (1H, s), 8.58-8.68 (3H, m).

ESI-MS(m/z) : 432 ($M+H$)⁺.

[実施例 1 3 4]

(4 S) - 4 - アミノ - 1 - [4 - [6 - [(1 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - ピリジル) エトキシ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン 塩酸塩

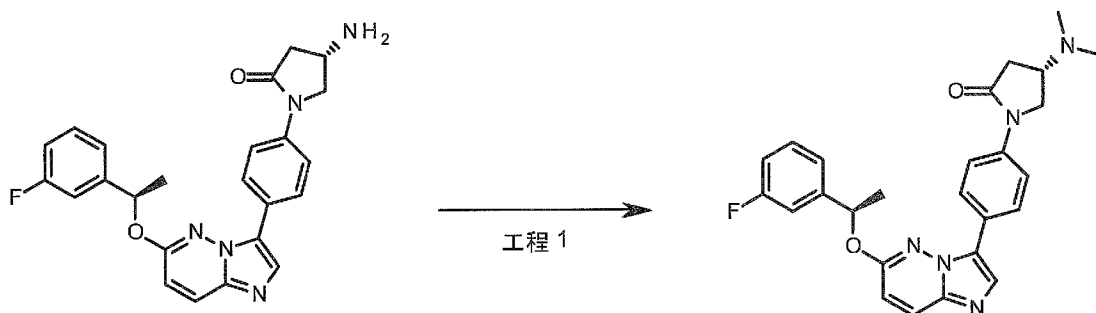
実施例 1 0 6 の工程 3 で得られた化合物 (5 6 7 m g) をジクロロメタンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (2. 7 7 m l) を加えた。溶媒を減圧下に留去し、残分にジエチルエーテルを加えて固体をろ取することにより、標記化合物 (6 4 3 m g) を得た。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.72 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 17.5, 3.0 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 17.5, 8.5 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 10.9, 2.4 Hz), 4.06-4.13 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 10.9, 7.0 Hz), 6.16 (1H, q, J = 6.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.75-7.79 (2H, m), 7.89-7.92 (2H, m), 8.08 (1H, td, J = 7.6, 3.0 Hz), 8.20-8.22 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.32 (1H, s), 8.52 (3H, br s). ESI-MS(m/z) : 451 ($M+H$)⁺.

[実施例 1 3 5]

(4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - [4 - [6 - [(1 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] フェニル] ピロリジン - 2 - オン

[0246] [化74]



[0247] [工程 1]

(4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - [4 - [6 - [(1 R) - 1 - (

3-フルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン

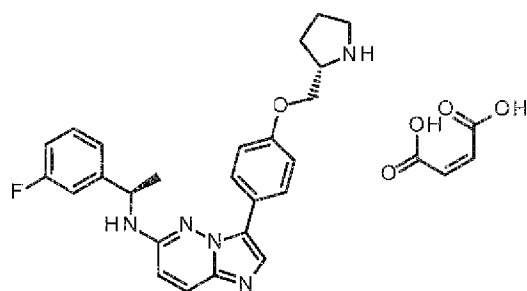
実施例 131 で得られた化合物 (127 mg) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁させ、35%ホルムアルデヒド水溶液 (47 μ l)、トリエチルアミン (82 μ l)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (149 mg) を加え、室温で1時間半攪拌した。ジクロロメタンと水を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で精製した。n-ヘキサンを加えて固体をろ取することにより、標記化合物 (86 mg) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.33 (6H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 16.8, 8.6$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.8, 7.8$ Hz), 3.12-3.19 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J = 9.5, 6.8$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 9.5, 7.4$ Hz), 5.93 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.15 (1H, dt, $J = 9.8, 2.2$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36 (1H, td, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 7.68-7.75 (4H, m), 7.81 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 9.4$ Hz).

ESI-MS (m/z): 460 ($M+H$) $^+$.

[実施例 136]

N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-アミン 1マレイン酸塩

[0248] [化75]



[0249] 実施例 24 で得られた N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン (105 mg) に水 (1.8 ml)、1 mol/l のマレイン酸水溶液 (242 μ l) を室温で加えた。その後、40℃で20時間攪拌し、さらに、室温で0.5時間攪拌した後、析出した固体をろ取することにより、標記化合物 (112 mg) を得た。

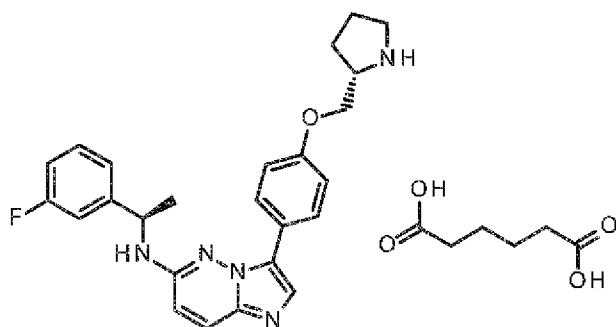
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.71-1.81 (1H, m), 1.87-2.04 (2H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 3.89-3.98 (1H, m), 4.12 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 4.30 (1H, dd, $J = 10.6, 3.3$ Hz), 4.80-4.89 (1H, m), 6.02 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.04 (1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.75-7.84 (4H, m), 8.84 (1H, br s).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 63.61; H, 5.52; F, 3.47; N, 12.79. Found: C, 62.26; H, 5.45; F, 4.25; N, 12.54.

[実施例 137]

N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン 1 アジピン酸塩 1 水和物

[0250] [化76]



[0251] 実施例 24 で得られた化合物 (104 mg) にアジピン酸 (38 mg)、水 (2 ml)、を室温で加えた。その後、40℃で20時間攪拌し、さ

らに、室温で0.5時間攪拌した後、析出した固体をろ取することにより、標記化合物(125 mg)を得た。

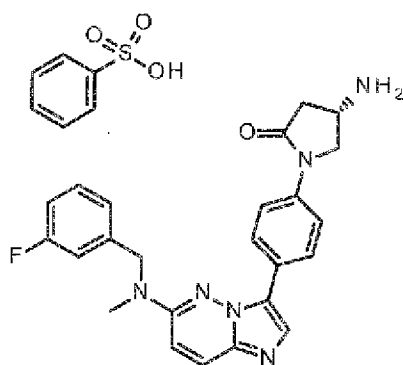
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.46–1.55 (5H, m), 1.48 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.63–1.81 (2H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.16–2.21 (4H, m), 2.82–2.93 (2H, m), 3.43–3.51 (1H, m), 3.89 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.80–4.88 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (1H, td, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.22–7.29 (2H, m), 7.36–7.43 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.71–7.77 (4H, m).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62.51; H, 6.43; F, 5.32; N, 11.76. Found: C, 61.01; H, 6.16; F, 5.32; N, 11.45.

[実施例138]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピロリジン-2-オン]フェニル]ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホン酸塩

[0252] [化77]



[0253] 実施例81の工程2で得られた化合物(102 mg)にアセトン(1.8 ml)、水(146 μl)、4 mol/lのベンゼンスルホン酸水溶液(59 μl)を室温に加えた。その後、室温で3時間攪拌した後、析出した固体をろ取することにより、標記化合物(121 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.54 (1H, dd, $J = 17.5, 3.0$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 17.5, 8.5$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.79 (1H, dd, $J = 11.2, 2.1$ Hz), 4.04–4.10 (1H, m), 4.26 (1H, dd, $J = 10.9, 7.3$ Hz), 4.84 (2H, s), 7.05–7.15 (4H,

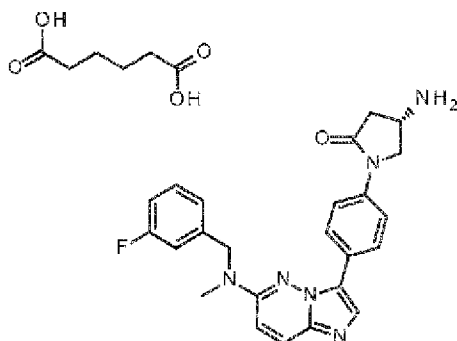
m), 7.27–7.41 (4H, m), 7.58–7.61 (2H, m), 7.70 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.11 (3H, br s), 8.12 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

元素分析 Anal. Calcd for $C_{24}H_{23}FN_6O \cdot C_6H_6O_3S$: C, 61.21; H, 4.97; F, 3.23; N, 14.28, S; 5.45. Found: C, 60.84; H, 5.04; F, 3.40; N, 14.13, S; 5.40.

[実施例 139]

(4S)–4–アミノ–1–[4–[6–[(3–フルオロフェニル)メチル–メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン–3–イル]フェニル]ピロリジン–2–オン 1 アジピン酸塩

[0254] [化78]



[0255] 実施例 81 の工程 2 で得られた化合物 (105 mg) にアジピン酸 (39 mg)、アセトン (1 ml) を室温に加えた。40℃で20時間攪拌した後、酢酸エチル (3.2 ml) を加え、さらに、室温で0.5時間攪拌した。析出した固体をろ取することにより、標記化合物 (124 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.46–1.53 (4H, m), 2.17–2.26 (5H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 16.6, 7.0$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.63–3.70 (1H, m), 3.99 (1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 4.83 (2H, s), 7.05–7.15 (4H, m), 7.35–7.42 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.08 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

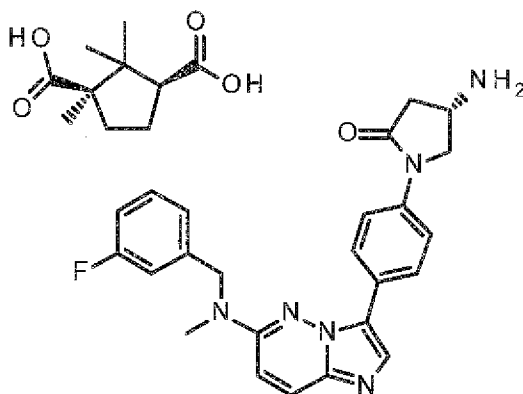
元素分析 Anal. Calcd for $C_{24}H_{23}FN_6O \cdot C_6H_{10}O_4$: C, 62.49; H, 5.77; F, 3.29; N,

, 14.57. Found: C, 62.08; H, 5.70; F, 3.76; N, 14.32.

[実施例 140]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 1樟脳酸塩 1水和物

[0256] [化79]



[0257] 実施例 81 の工程 2 で得られた化合物 (100 mg) に樟脳酸 (39 mg)、アセトン (1.8 ml)、水 (200 μ l) を室温で加えた。40℃で20時間攪拌し、さらに、室温で0.5時間攪拌した。析出した固体をろ取することにより、標記化合物 (93 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.77 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.33-1.40 (1H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.24 (1H, dd, $J = 16.3, 4.2$ Hz), 2.29-2.39 (1H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.64-3.70 (1H, m), 4.00 (1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.83 (2H, s), 7.05-7.15 (4H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.07 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

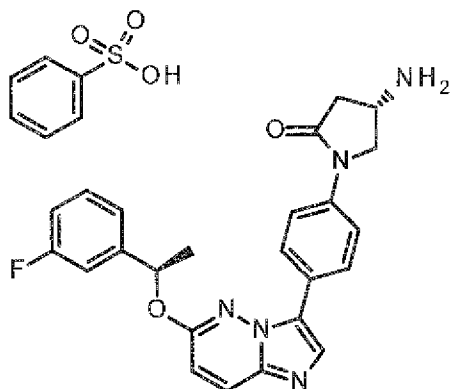
元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62.95; H, 6.37; F, 2.93; N, 12.95.

Found: C, 62.44; H, 6.25; F, 3.37; N, 13.01.

[実施例 141]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 1ベンゼンスルホン酸塩 1水和物

[0258] [化80]



[0259] 実施例79の工程2で得られた化合物(101 mg)にアセトン(202 μ l)、水(574 μ l)、1 mol/lのベンゼンスルホン酸水溶液(233 μ l)を室温に加えた。40℃で20時間攪拌し、さらに、室温で0.5時間攪拌した。析出した固体をろ取することにより、標記化合物(131 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 17.8, 2.7 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 18.1, 8.5 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 11.2, 2.1 Hz), 4.07-4.14 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 11.2, 7.0 Hz), 6.05 (1H, q, J = 6.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.10 (1H, td, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.29-7.44 (6H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.77 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.96 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.07 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 10.9 Hz), 8.16 (3H, br s).

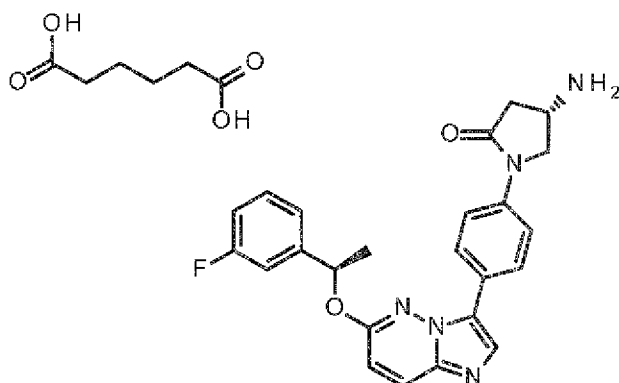
元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 59.30; H, 4.98; F, 3.13; N, 11.53; S, 5.28. Found: C, 59.10; H, 5.01; F, 3.25; N, 11.37; S, 5.15.

[実施例142]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロ

フェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン 1 アジピン酸塩

[0260] [化81]



[0261] 実施例 79 の工程 2 で得られた化合物 (101 mg) にアジピン酸 (37 mg)、1, 2-メトキシエタン (1 ml) を室温に加えた。40℃で 3 時間攪拌した後、酢酸エチル (1 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。析出した固体をろ取することにより、標記化合物 (126 mg) を得た。

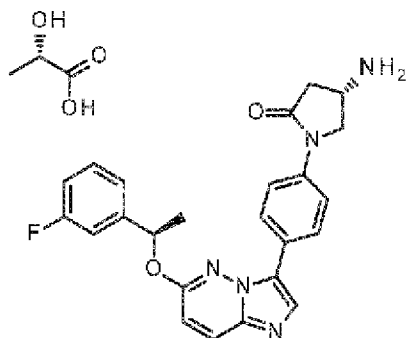
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.46-1.52 (4H, m), 1.66 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 2.17-2.22 (4H, m), 2.26 (1H, dd, $J = 16.9, 3.0$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J=16.6, 7.0$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.66-3.73 (1H, m), 4.03 (1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 6.04 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.11 (1H, td, $J = 8.5, 3.0$ Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.75 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 62.38; H, 5.58; F, 3.29; N, 12.12. Found: C, 62.25; H, 5.57; F, 3.38; N, 12.05.

[実施例 143]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 1 乳酸塩 1 水和物

[0262] [化82]



[0263] 実施例 79 の工程 2 で得られた化合物 (103 mg) にアセトン (924 μ l)、水 (43 μ l)、4 mol/l の乳酸水溶液 (59 μ l) を室温で加えた。40℃で20時間攪拌し、さらに、室温で0.5時間攪拌した。析出した固体をろすることにより、標記化合物 (95 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.67 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.34 (1H, dd, $J = 16.9, 4.2$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz), 3.76–3.82 (1H, m), 3.91 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz), 6.04 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.10 (1H, td, $J = 8.3, 2.2$ Hz), 7.31–7.36 (2H, m), 7.39–7.45 (1H, m), 7.75 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60.10; H, 5.60; F, 3.52; N, 12.98.

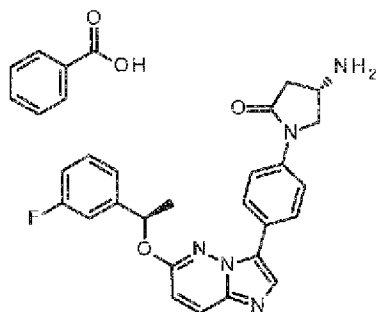
Found: C, 59.71; H, 5.57; F, 3.81; N, 12.85.

[実施例 144]

(4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 1 安息香酸塩 1 水和物

[0264]

[化83]



[0265] 実施例 79 の工程 2 で得られた化合物 (101.01 mg) に安息香酸 (31 mg)、アセトン (916 μ l)、水 (102 μ l) を室温に加えた。40℃で24時間攪拌し、さらに、室温で0.5時間攪拌した。析出した固体をろ取することにより、標記化合物 (119 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.66 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 16.6, 3.9$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.71–3.77 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 6.04 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.10 (1H, td, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.31–7.36 (2H, m), 7.39–7.45 (1H, m), 7.47 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.58 (1H, tt, $J = 7.3, 1.6$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 65.14; H, 5.29; F, 3.32; N, 12.25.

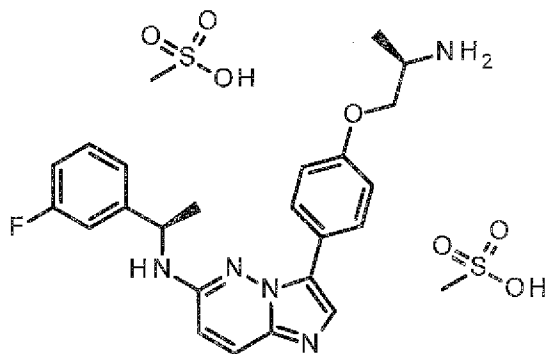
Found: C, 64.91; H, 5.29; F, 3.62; N, 12.16.

[実施例 145]

3-[4-[(2R)-2-アミノプロポキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを6-アミン 2-メタンスルホン酸塩

[0266]

[化84]



[0267] 実施例 21 の工程 3 で得られた化合物 (503 mg) にメタンスルホン酸 (169 μ l)、1-プロパノール (5 ml) を室温で加えた。40℃で24時間攪拌し、さらに、室温で0.5時間攪拌した。析出した固体をろ取することにより、標記化合物 (642 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.32 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.51 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.32 (6H, s), 3.63–3.74 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J = 10.3, 7.3 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 10.0, 3.9 Hz), 4.81–4.89 (1H, m), 7.04–7.10 (3H, m), 7.22–7.29 (3H, m), 7.38–7.44 (1H, m), 7.78 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.03 (3H, br s), 8.06 (1H, d, J = 10.3 Hz), 8.29 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 6.0 Hz).

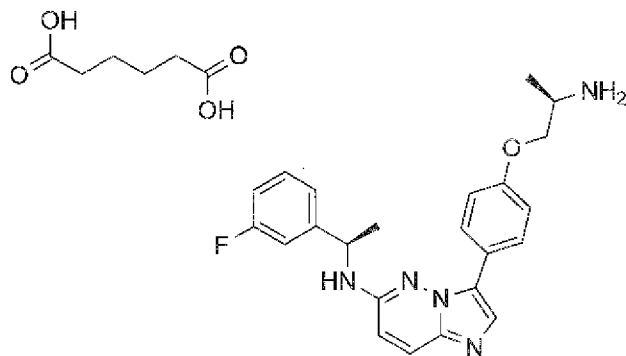
元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3$: C, 50.24; H, 5.40; N, 11.72. Found: C, 49.68; H, 5.30; N, 11.55.

[実施例 146]

3- [4- [(2R)-2-アミノプロポキシ] フェニル] -N- [(1R)-1-(3-フルオロフェニル) エチル] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジンを 6-アミン 1 アジピン酸塩

[0268]

[化85]



[0269] 実施例 21 の工程 3 で得られた化合物 (500 mg) にアジピン酸 (181 mg)、1-プロパノール (5 ml)、を室温に加えた。40℃で24時間攪拌し、さらに、室温で0.5時間攪拌した。析出した固体をろ取することにより、標記化合物 (622 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.46–1.51 (4H, m), 1.48 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.15–2.21 (4H, m), 3.18–3.27 (1H, m), 3.77–3.86 (2H, m), 4.80–4.88 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.03 (1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.22–7.29 (2H, m), 7.36–7.43 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.70–7.77 (4H, m).

元素分析 Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 63.14; H, 6.21; N, 12.70. Found: C, 62.97; H, 6.29; N, 12.59.

[試験例 1]

ROS1キナーゼ阻害活性評価

100 mM HEPES (pH 7.4)、0.003% Brij-35、0.004% Tween-20、1 mM DTT、ROS1 (Carna Biosciences #08-163、最終濃度25pg/uL)、MgCl (最終濃度10 mM) を混合してROS1キナーゼ溶液を調製した。100 mM HEPES (pH 7.4)、0.003% Brij-35、0.004% Tween-20、1 mM DTT、FL-Peptide 22 (Caliper Lifesciences #760366、最終濃度1.5 μM)、ATP (最終濃度 $K_m=55\mu\text{M}$ または1 mM)。反応停止溶液を調整する。組成は以下のとおり。100mM HEPES (pH7.4)、0.015% Brij-35、40 mM EDTA、0.1% Coating Reagent 3(CaliperLifesciences #760050)を混合して基質反応溶液を調製した。

96 well プレートに、ROS1キナーゼ溶液を19 μ L/well入れ、各最終濃度になるようにDMSOに溶解させた評価化合物を添加し、プレートミキサーで混合後、室温で20分間プレインキュベーションした。さらに、基質反応溶液を5 μ L/well添加し、酵素反応させた（ATP=Kmの条件では28°Cで90分、1 mMの場合は45分間）。その後、40 μ L/well反応停止溶液を入れ、EZ ReaderII (Caliper Lifesciences)で基質リン酸化強度を測定し、3連で得られたデータを元にMicrosoft Excell2010を用いたカーブフィットによりIC₅₀値を算出した。

[0270] 実施例16、18、21~24、26、28~30、32~50、52~56、59、62~63、69~70、72、76~77、79~82、88、90、92~93、104、106~107、114、120、127~128、133の化合物はIC₅₀=1 nM未満、実施例1~15、17、19~20、25、27、31、51、57~58、60~61、64~68、71、73~75、78、83~87、91、94~103、108、110~113、117~119、121~122、124~126、129、131~132、134~135の化合物はIC₅₀=1 nM以上10 nM未満、実施例89、105、109、115~116、123、130の化合物はIC₅₀=10 nM以上60 nM未満のROS1キナーゼ阻害活性を示した。これにより、本発明は、ROS1経路を阻害することで、ROS1経路が活性化している細胞の増殖を抑制できることが示唆された。

[試験例2]

ROS1自己リン酸化阻害活性評価

50 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、0.01% Brij-58、2.5 mM DTTを混合して酵素反応溶液を調製した。各最終濃度になるようにDMSOに溶解させた評価化合物を200 nMの不活性型ROS1を含む酵素反応溶液に添加し、2.5 μ L/wellずつ384 well plate (small volume black, Greiner #784900)に加えた。さらに、2.5 μ L/wellでATP (Sigma、最終濃度 1mM)を加え、25°Cで1.5時間静置し、酵素反応させた。酵素反応終了後、2.5 μ L/wellでADP-Glo Reagent-1 (Promega, V9103)を加え、60分間室温静置した後、5 μ L/wellでADP

-Glo Reagent-2 (Promega) を加え、60分間室温静置した。ROS1の自己リン酸化により生成されたADP量をEnVision (PerkinElmer Japan) を用いて測定した。4連で得られたADP生成量をROS1の自己リン酸化強度とし、GraphPad Prism version 4 (GraphPad software) を用いたカーブフィットにより IC_{50} 値を算出した。

[0271] 実施例19、21~36、38~56、58~61、63、65~73、76、78~82、85~86、88、90~93、98、100、102、104、106~107、110、112~114、118~120、124、127~128、131、133~134の化合物は $IC_{50}=20$ nM未満、実施例1~3、5~6、8、10~12、14~15、17~18、20、37、57、62、75、77、83~84、87、89、94~97、99、101、103、105、108、111、117、121~122、125~126、129~130、132、135の化合物は $IC_{50}=20$ nM以上100 nM未満、実施例4、7、9、13、64、74、109、115~116、123の化合物は $IC_{50}=100$ nM以上150 nM未満のROS1自己リン酸化阻害活性を示した。これにより、本発明は、ROS1経路を阻害することで、ROS1経路が活性化している細胞の増殖を抑制できることが示唆された。

[試験例3]

NTRKキナーゼ酵素阻害活性評価

NTRK1、2、および3キナーゼ溶液をそれぞれ調整した。組成は以下の通りである。100 mM HEPES (pH 7.4)、0.003% Brij-35、0.004% Tween-20、1 mM DTT、NTRK (NTRK1ではCarna Biosciences #08-186、最終濃度140 ng/mL。NTRK2では同#08-187、最終濃度100 ng/mL。NTRK3では同#08-197、最終濃度50 ng/mL)、MgCl (最終濃度10mM)。

次に、質反応溶液を調整した。組成は以下の通りである。100 mM HEPES (pH 7.4)、0.003%Brij-35、0.004% Tween-20、1 mM DTT、FL-Peptide 27 (Caliper Lifesciences #760424、最終濃度1.5 μ M)、ATP (NTRK1では最終濃度K

m=33 μ M。NTRK2では同63 μ M。NTRK3では同32 μ M。)。

ついで、反応停止溶液を調整した。組成は以下の通りである。100 mM HEPES (pH7.4)、0.015% Brij-35、40 mM EDTA、0.1% Coating Reagent 3 (Caliper Lifesciences #760050)。

96 well プレートに、NTRK1、2、および3のキナーゼ溶液を19 μ L/well入れ、各最終濃度になるようにDMSOに溶解させた評価化合物を添加し、プレートミキサーで混合後、室温で20分間プレインキュベーションした。さらに、基質反応溶液を5 μ L/well添加し、酵素反応させた (ATP=Kmの条件では28°Cで90分、1 mMの場合は45分間)。その後、40 μ L/well反応停止溶液を入れ、EZ ReaderII (Caliper Lifesciences)で基質リン酸化強度を測定し、3連で得られたデータを元にMicrosoft Excel2010を用いたカーブフィットによりIC₅₀値を算出した。

NTRK1阻害活性は、実施例21、24、29、30、41、79、81、85、90の化合物は、IC₅₀=5 nM未満、実施例127の化合物は、IC₅₀=10 nM以上15 nM未満の値を示し、NTRK2阻害作用は、実施例21、24、29、30、41、79、81、85、90の化合物は、IC₅₀=10 nM未満、実施例127の化合物は、IC₅₀=20 nM以上25 nM未満の値を示し、NTRK3阻害作用は、実施例21、24、29、30、41、79、81、85、90の化合物は、IC₅₀=5 nM未満、実施例127の化合物は、IC₅₀=5 nM以上10 nM未満の値を示した。これにより、本発明は、NTRKを阻害することで、NTRKが活性化している細胞の増殖を抑制できることが示唆された。

[試験例4]

HCC78細胞増殖アッセイ

ROS1融合遺伝子を有するHCC78細胞を用いて、本発明の細胞増殖抑制効果を測定した。

HCC78細胞 (ATCC) を、2% FBS(Hyclone、Cat No ANC18297) を含むRPMI1640 (Invitrogen、Cat No 11875-093) (以下培地) に懸濁し、3x10⁴cells/mLの濃

度に調製した。上記懸濁液を、細胞培養用96-well culture plate (SUMITOMO BAKELITE、CatNoMS-0096S) (以下assay plate) に、それぞれ100 μ Lずつ分注した。評価化合物の最終濃度が0、0.15、0.61、2.4、10、39、156、625、または2,500 nMとなるように、化合物を含む培地を、assay plateの各ウェルに、それぞれ25 μ Lずつ分注した。なお、DMSOの終濃度は0.4%とした。その後、細胞をCO₂インキュベータで72時間培養した。

CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay試薬(Promega、Cat No G7571)を、assayplateの各ウェルに100 μ Lずつ分注し、プレートミキサーで攪拌しながら、室温で10分間反応させた。反応液のうち100 μ Lを、それぞれ96-well assay plate、black (CORNING、Cat No 3650) の各ウェルに分注し、EnVisionで各ウェルの発光量を測定した。4連で得られた各ウェルの発光量を細胞数とし、GraphPad Prism version4を用いたカーブフィットによりIC₅₀値を算出した。

[0272] 実施例21、26、29～30、35、38、40～49、53～56、59、63、69、71～72、79、81、88、90、92～93、97、106～107、113、118～120、124～125、133～134の化合物はIC₅₀=20 nM未満、実施例1、3、5～8、16、18、22、24～25、28、31～33、37、39、50～52、57～58、60～62、65～68、70、73、76～78、80、82～87、91、98～100、103～104、108～112、114、117、121～123、126～129、131～132の化合物はIC₅₀=20 nM以上100 nM未満、実施例2、4、9～15、17、19～20、23、27、34、36、64、74～75、89、94～96、101～102、105、115～116、130、135の化合物はIC₅₀=100 nM以上600 nM未満で、ROS1融合遺伝子を有するHCC78細胞の増殖抑制作用を示した。これにより、本発明は、ROS1融合遺伝子を有する腫瘍に対して効果を有することが示唆された。

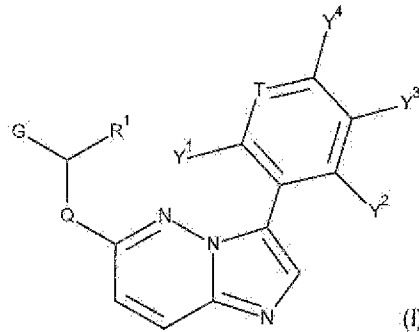
産業上の利用可能性

[0273] 本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた R O S 1 キナーゼ阻害作用および N T R K キナーゼ酵素阻害作用を有するため、R O S 1 経路が活性化した腫瘍、N T R K 経路が活性化した腫瘍に対する治療薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、

R^1 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、フルオロ C_1-C_6 アルキル基、またはヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基を示し、

Q は、酸素原子、または $R^a N$ を示し、ここで

R^a は、水素原子、または C_1-C_6 アルキル基を示し、

G は、フェニル基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有する5員もしくは6員のヘテロアリール基を示し、ここで

該5員のヘテロアリール基は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、ジハロ C_1-C_6 アルキル基、およびトリハロ C_1-C_6 アルキル基からなる群から独立に選択される置換基を1もしくは2個有していてもよく、

該フェニル基および該6員のヘテロアリール基は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有する5員もしくは6員のヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、およびトリハロ C_1-C_6 アルキル基、からなる群から独立に選択される置換基を1乃至3個有していてもよく、

T は、窒素原子、または $C R^b$ を示し、ここで

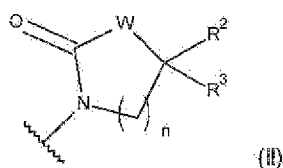
R^b は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、またはシアノ基を示し、

Y^1 および Y^2 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルオキシ基、またはシアノ基を示し、

Y^3 および Y^4 は、それぞれ独立に、水素原子、下記A群から選ばれる基、

または下記式 (I I)

[化2]



(式中、

W は、酸素原子、もしくは $C^R R^d$ を示し、ここで

R^c および R^d は、それぞれ独立に水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、もしくはアミノ基を示すか、

R^c および R^d は、 R^c と R^d が結合する炭素原子と一緒になって C_3-C_6 シクロアルキル基を形成してもよく、

n は、0、1、もしくは2を示し、

R^2 および R^3 は、それぞれ独立に水素原子、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、もしくはジ C_1-C_6 アルキルアミノ基を示す。)

(ただし、 Y^3 および Y^4 は、常に、いずれか一方は水素原子を示し、他方は水素原子以外を示す。)を示す。]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩。

A群：-O-M、-S-M、-NH-M

(Mは、下記B群から選ばれる置換基を1もしくは2個有する C_1-C_6 アルキル基、アミノ C_3-C_6 シクロアルキル基、窒素原子1個を

環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基、または下記D群から独立に選ばれる置換基を1もしくは2個有し、窒素原子1個を環内に有する5員もしくは6員の脂肪族複素環基である。)

B群：アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_3-C_6 シクロアルキルアミノ基、アミノ C_3-C_6 シクロアルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルアミノ基、窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基、窒素原子1個および酸素原子1個を環内に有する6員の脂肪族複素環基

(該窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基、ならびに、該窒素原子1個および酸素原子1個を環内に有する6員の脂肪族複素環基は、下記C群より独立に選ばれる置換基を1もしくは2個有していてもよい。)

C群：ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基

D群：アミノ基、ハロゲン原子

[請求項2]

前記式(Ⅰ)において、

Qが、酸素原子を示す

請求項1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項3]

前記式(Ⅰ)において、

Qが、 R^a Nを示し、

R^a が、水素原子、または C_1-C_6 アルキル基を示す

請求項1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項4]

前記式(Ⅰ)において、

Y^3 が、水素原子を示す

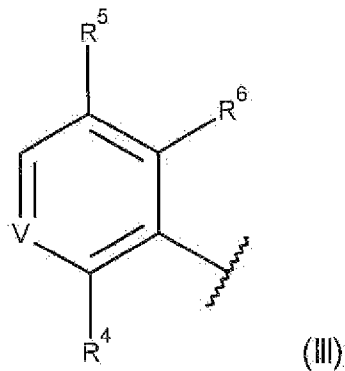
請求項1乃至3のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項5]

前記式(Ⅰ)において、

Gが、下記式(ⅠⅠⅠ)

[化3]



[式中]

Vは、 C R° 、または窒素原子を示し、

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R° は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、または、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3個有する5員もしくは6員のヘテロアリアル基を示す。

(ただし、Vが、 C R° を示す場合、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R° の、少なくとも1つは水素原子を示す。)

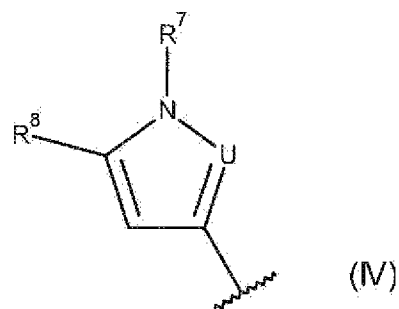
で表される請求項1乃至4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項6]

前記式(Ⅰ)において、

Gが、下記式(Ⅳ)

[化4]



[式中]

Uは、窒素原子、またはCHを示し、

R^7 は、水素原子、または C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^8 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、またはハロゲン原子を示す。]

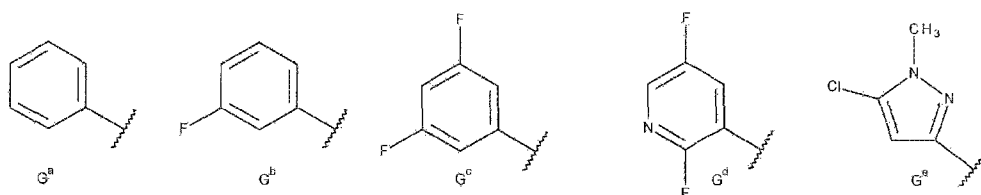
で表される請求項1乃至4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項7]

前記式(1)において、

G が、下記 G^a 乃至 G^e

[化5]



のいずれかである請求項1乃至4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項8]

前記式(1)において、

Y^4 が、 A^1 群より選ばれる基を示す

請求項1乃至7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

A^1 群： $-O-M^1$ 、 $-S-M^1$ 、 $-NH-M^1$

(M^1 が、下記 B^1 群から選ばれる置換基を1もしくは2個有する C_1-C_6 アルキル基、アミノ C_3-C_6 シクロアルキル基、窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基、または、1もしくは2個のハロゲン原子で置換され、窒素原子1個を環内に有する5員もしくは6員の脂肪族複素環基を示す。)

B^1 群：アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_3-C_6 シクロアルキルアミノ基、アミノ C_3-C_6 シクロアルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルアミノ基、窒素原子1個を環内に有する4員乃至6員の脂肪族複素環基

（該窒素原子 1 個を環内に有する 4 員乃至 6 員の脂肪族複素環基は、下記 C¹ 群より独立に選ばれる置換基を 1 もしくは 2 個有していてもよい。）

C¹群：ハロゲン原子、C₁－C₆アルキル基、ヒドロキシC₁－C₆アルキル基

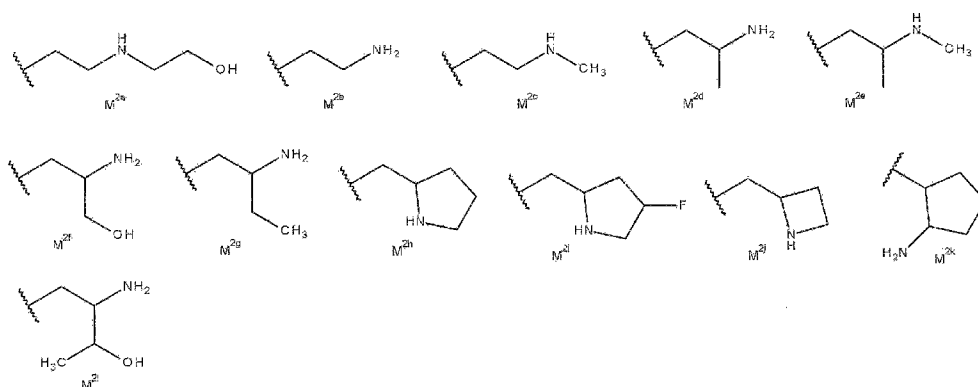
[請求項9]

前記式(1)において、

Y⁴が、 $-O-M^2$ を示し、

M^2 が、下記 M^{2a} 乃至 M^{2l}

[化6]



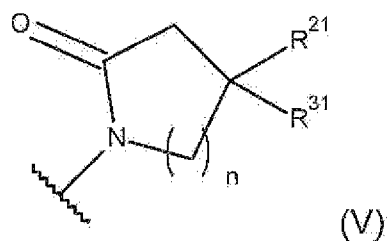
のいずれかである請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項10]

前記式（１）において、

Y⁴が、下記式(V)

[化7]



[式中

n は、1、または2を示し、

R²¹およびR³¹は、それぞれ独立に水素原子、アミノ基、C₁-C₆

アルキル基、アミノ C₁–C₆アルキル基、または C₁–C₆アルキルアミノ基を示す。]

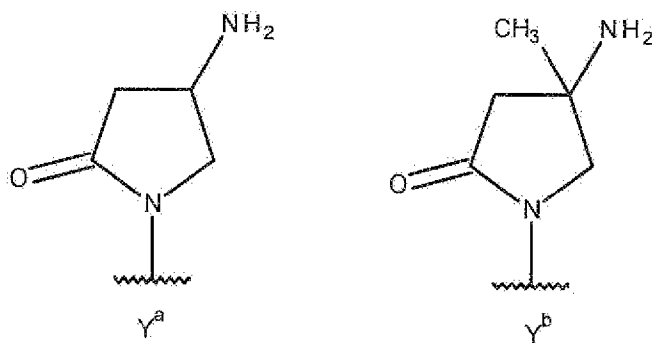
で表される請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項 11]

前記式 (I) において、

Y⁴が、下記の Y^a、または Y^b

[化 8]



のいずれかである請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬理上許容される塩。

[請求項 12]

下記群から選ばれるいずれか 1 の化合物またはその薬理上許容される塩。

N–[(1R)–1–(3–フルオロフェニル)エチル]–3–[4–[[(2S)–ピロリジン–2–イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–6–アミン、

N–[(1R)–1–(3–フルオロフェニル)エチル]–3–[4–[2–(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–6–アミン、

3–[4–[[(2S)–アゼチジン–2–イル]メトキシ]フェニル]–N–[(1R)–1–(3–フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–6–アミン、

3–[4–[(2R)–2–アミノプロポキシ]フェニル]–N–[(1R)–1–(3–フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1, 2

－b] ピリダジン－6－アミン、

3－[4－[(2S)－2－アミノプロポキシ]フェニル]－N－[(1R)－1－(3－フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1, 2

－b] ピリダジン－6－アミン、

(4S)－4－アミノ－1－[4－[6－[(1R)－1－(3－フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]フェニル]ピロリジン－2－オン、

(4S)－4－アミノ－1－[4－[6－[[(1R)－1－(3－フルオロフェニル)エチル]アミノ]イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]フェニル]ピロリジン－2－オン、

(4S)－4－アミノ－1－[5－[6－[(1R)－1－(3－フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]－2－ピリジル]ピロリジン－2－オン、

(4S)－4－アミノ－1－[4－[6－[(3－フルオロフェニル)メチル－メチルアミノ]イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]フェニル]ピロリジン－2－オン、

(4S)－4－アミノ－1－[4－[6－[(3－フルオロフェニル)メチル－メチルアミノ]イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]－3－メトキシフェニル]ピロリジン－2－オン

[請求項13] N－[(1R)－1－(3－フルオロフェニル)エチル]－3－[4－[[(2S)－ピロリジン－2－イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－6－アミン

[請求項14] 3－[4－[(2R)－2－アミノプロポキシ]フェニル]－N－[(1R)－1－(3－フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－6－アミン

[請求項15] (4S)－4－アミノ－1－[4－[6－[(1R)－1－(3－フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]フェニル]ピロリジン－2－オン

- [請求項16] (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン
- [請求項17] N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン マレイン酸塩
- [請求項18] N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]-3-[4-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン アジピン酸塩
- [請求項19] 3-[4-[(2R)-2-アミノプロポキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン メタンスルホン酸塩
- [請求項20] 3-[4-[(2R)-2-アミノプロポキシ]フェニル]-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン アジピン酸塩
- [請求項21] (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン ベンゼンスルホン酸塩
- [請求項22] (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 塩酸塩
- [請求項23] (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン アジピン酸塩
- [請求項24] (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エトキシ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェニル]ピロリジン-2-オン 乳酸塩
- [請求項25] (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-フ

- ルオロフェニル) エトキシ] イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン 安息香酸塩
- [請求項26] (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン ベンゼンスルホン酸塩
- [請求項27] (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン アジピン酸塩
- [請求項28] (4S)-4-アミノ-1-[4-[6-[(3-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル] ピロリジン-2-オン 樟脳酸塩
- [請求項29] 請求項1乃至28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とするROS1キナーゼ酵素活性阻害剤。
- [請求項30] 請求項1乃至28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とするNTRKキナーゼ酵素活性阻害剤。
- [請求項31] 請求項1乃至28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項32] 請求項1乃至28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。
- [請求項33] 腫瘍が、血液系悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫）、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、胃癌、虫垂癌、大腸癌、肛門癌、胆嚢癌、胆管癌、膵臓癌、消化管間質腫瘍、肺癌、肝臓癌、中皮腫、甲状腺癌、腎臓癌、前立腺癌、神経内分泌腫瘍、黒色腫、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、腎臓癌、膀胱癌、または睾丸癌である、請求項32の抗腫瘍剤。
- [請求項34] 請求項1乃至28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、ROS1遺伝子の発現量の亢進がみられる腫瘍の治療剤。

- [請求項35] 請求項 1 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、N T R K 遺伝子の発現量の亢進がみられる腫瘍の治療剤。
- [請求項36] 請求項 1 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、R O S 1 融合遺伝子の発現がみられる腫瘍の治療剤。
- [請求項37] 請求項 1 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、N T R K 融合遺伝子の発現がみられる腫瘍の治療剤。
- [請求項38] 請求項 1 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、R O S 1 キナーゼ酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療剤。
- [請求項39] 請求項 1 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、N T R K キナーゼ酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療剤。
- [請求項40] 請求項 1 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする、腫瘍の治療方法。
- [請求項41] 腫瘍が、血液系悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫）、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、胃癌、虫垂癌、大腸癌、肛門癌、胆嚢癌、胆管癌、膵臓癌、消化管間質腫瘍、肺癌、肝臓癌、中皮腫、甲状腺癌、腎臓癌、前立腺癌、神経内分泌腫瘍、黒色腫、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、腎臓癌、膀胱癌、または睾丸癌である、請求項 40 の治療方法。
- [請求項42] 請求項 1 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、R O S 1 遺伝子の発現量の亢進がみられる腫瘍の治療方法。
- [請求項43] 請求項 1 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする N T R K 遺伝子の発現量の亢進がみられ

る腫瘍の治療剤。

- [請求項44] 請求項1乃至28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする、ROS1融合遺伝子の発現がみられる腫瘍の治療方法。
- [請求項45] 請求項1乃至28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする、NTRK融合遺伝子の発現がみられる腫瘍の治療方法。
- [請求項46] 請求項1乃至28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする、ROS1キナーゼ酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療方法。
- [請求項47] 請求項1乃至28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分とする、NTRKキナーゼ酵素活性を阻害することにより治療することができる腫瘍の治療方法。