(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6159028号
(P6159028)
(45)発行日　平成29年7月5日(2017.7.5)　(24)登録日　平成29年6月16日(2017.6.16)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 403/12	(2006.01)	C07D	403/12	
C07D 417/14	(2006.01)	C07D	417/14	CSP
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	107E
A61K 31/437	(2006.01)	A61K	31/437	
A61P 1/04	(2006.01)	A61P	1/04	

請求項の数 20　(全 655 頁)　最終頁に続く

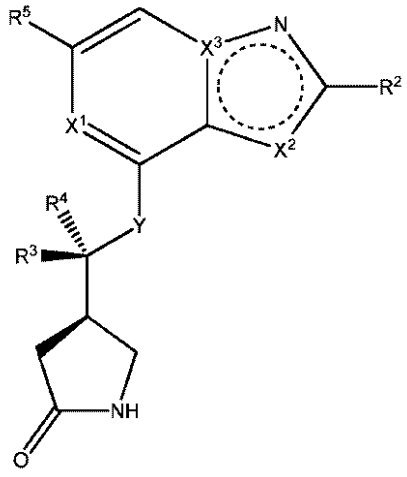
(21)出願番号　特願2016-531884(P2016-531884)
(86)(22)出願日　平成26年7月31日(2014.7.31)
(65)公表番号　特表2016-529244(P2016-529244A)
(43)公表日　平成28年9月23日(2016.9.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/049032
(87)国際公開番号　WO2015/017610
(87)国際公開日　平成27年2月5日(2015.2.5)
審査請求日　平成28年3月15日(2016.3.15)
(31)優先権主張番号　61/860,870
(32)優先日　平成25年7月31日(2013.7.31)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/025,304
(32)優先日　平成26年7月16日(2014.7.16)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　500029420
ギリアード　サイエンシーズ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０４，フォスター　シティ，　レイクサイド　ドライブ　３３３
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｓｙｋ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化６７８】



式Ｉ

の構造を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式Ｉにおいて：

X^1は、ＣＨまたはＮであり；

X^2は、CR^{1a}、NR^{1b}またはＳであり；

X^3は、ＣまたはＮであり；

ここで、

X^1、X^2およびX^3は、複素芳香環系を形成するような様式で配置されており、そして

R^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、シアノ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、または－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）であり、

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、フルオロ、CFH_2、CF_2H、CF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、および－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）から独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得、

R^{1b}は、水素、ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリールであり、

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、フルオロ、CFH_2、CF_2H、CF_3、および$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、および－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）から独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得、

ただし、（ａ）または（ｂ）：

ａ）X^3がＮである場合、X^2はCR^{1a}である、または

ｂ）X^2がＳである場合、X^1はＣＨでありかつX^3はＣである

のいずれかが適用され；

Ｙは、ＯまたはＮＨであり；

R^2は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）であり；

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル部分、または$C_{1\sim6}$アルコキシ部分は、フルオロ、CFH_2、CF_2H、CF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、および$C_{1\sim6}$アルコキシから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

R^3およびR^4の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、および$C_{2\sim6}$アルケニルであり、

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、および$C_{2\sim6}$アルケニル部分は、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、－OR^{20}、または－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）から独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

R^5は、単環式もしくは二環式の$C_{6\sim12}$アリール、単環式もしくは二環式の$C_{3\sim12}$シクロアルキル、独立してＯ、Ｎ、およびＳから選択される１個、２個、３個、または４個のヘテロ原子を有する単環式もしくは二環式の$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、または単環式もしくは二環式の$C_{2\sim12}$ヘテロアリールであり；

ここで該単環式もしくは二環式の$C_{6\sim12}$アリール部分、単環式もしくは二環式の$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、単環式もしくは二環式の$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、ま

たは単環式もしくは二環式の$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_3、－CF_2H、－OCF_3、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、－$S(O)_2R^{20}$、－$S(O)_2$－$N(R^{20})(R^{22})$、－$N(R^{20})(R^{22})$、－$N(R^{20})$－$S(O)_2$－R^{20}、－$N(R^{20})$－$C(O)$－R^{22}、－$C(O)$－R^{20}、－$C(O)$－OR^{20}、－$C(O)$－$N(R^{20})(R^{22})$、－CN、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{2\sim6}$アルキニル部分、$C_{1\sim6}$アルコキシ部分、$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_3、－CF_2H、－OCF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－$N(R^{20})(R^{22})$、－$C(O)$－R^{20}、－$C(O)$－OR^{20}、－$C(O)$－$N(R^{20})(R^{22})$、－CN、－$S(O)_2R^{20}$、－$S(O)_2$－$N(R^{20})(R^{22})$、－$S(O)_2$－R^{20}－$N(R^{20})(R^{22})$、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_2H、－CF_3、－OCF_3、－$N(R^{20})(R^{22})$、－$C(O)$－R^{20}、－$C(O)$－OR^{20}、－$C(O)$－$N(R^{20})(R^{22})$、－CN、－$S(O)_2$－R^{20}、$S(O)_2$－$N(R^{20})(R^{22})$、－$S(O)_2$－R^{20}－$N(R^{20})(R^{22})$、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

R^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリールであり；

ここで$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリールおよび$C_{2\sim12}$ヘテロアリールの各々は、ヒドロキシル、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、アシルアミノ、オキソ、－NO_2、－$S(O)_2R^{26}$、－CN、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、－CFH_2、－CF_3、－CF_2H、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－$C(O)$－NH_2、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

ここでR^{26}は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、アシルアミノ、NH_2、－CFH_2、－CF_3、－CF_2Hである、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項２】

R^5は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾジオキソリル、チアゾリル、ピラゾロピリジニル、シクロヘキセニル、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル、およびチエノピラゾリルであり；

ここで該フェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、インダゾリル部分、ベンゾチアゾリル（ｂｅｎｚｏｔｈｉｏｚｏｌｙｌ）部分、ジヒドロベンゾオキサジニル部分、ベンゾジオキソリル部分、チアゾリル部分、ピラゾロピリジニル部分、シクロヘキセニル部分、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル部分、およびチエノピラゾリル部分は、ハロ、

$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－S（O）$_2$－R^{20}、－S（O）$_2$－N（R^{20}）（R^{22}）、－N（R^{20}）（R^{22}）、－NO_2、－N（R^{20}）－S（O）$_2$－R^{20}、－N（R^{20}）－C（O）－R^{22}、－C（O）－R^{20}、－C（O）－OR^{20}、－C（O）－N（R^{20}）（R^{22}）、－CN、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで該アルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクリル部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分は、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－S（O）$_2$－R^{20}、－S（O）$_2$－N（R^{20}）（R^{22}）、－NO_2、－N（R^{20}）（R^{22}）、－C（O）－R^{20}、－C（O）－OR^{20}、－C（O）－N（R^{20}）（R^{22}）、－CN、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項３】

R^5は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾジオキソリル、チアゾリル、ピラゾロピリジニル、シクロヘキセニル、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル、およびチエノピラゾリルであり；

ここで該フェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、インダゾリル部分、ベンゾチアゾリル部分、ジヒドロベンゾオキサジニル部分、ベンゾジオキソリル部分、チアゾリル部分、ピラゾロピリジニル部分、シクロヘキセニル部分、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル部分、およびチエノピラゾリル部分は、ハロ、－CFH_2、－CF_3、－CHF_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－S（O）$_2$－R^{20}、－S（O）$_2$－N$R^{20}R^{22}$、－N（R^{20}）（R^{22}）、－C（O）－OR^{20}、－CN、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分は、ハロ、－CFH_2、－CF_3、－CHF_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－N（R^{20}）（R^{22}）、－C（O）－R^{20}、－C（O）－OR^{20}、－C（O）－N（R^{20}）（R^{22}）、－CN、－O－R^{20}、－S（O）$_2$－R^{20}、－S（O）$_2$－N$R^{20}R^{22}$、およびオキソからなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項４】

Ｙは酸素であり；

R^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、CN、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－CH_2－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルであり；

R^2は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここで該$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；

R^3は、H、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニルであり、ここで該$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；

R^4は水素であり；そして

R^5は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、シクロヘキサ－１－エニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オン－イル、ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン－イル、ベンゾチアゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、エチニル、インダゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、インドリニル、ピラジニル、ピリダジン、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリン－４（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、インドリン－２－オン、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イソインドリン－１－オン－イル、ベンゾモルホリン－３－オン－イル、ベンゾモルホリン－２－オン－イル、ベンゾイミダゾリン－２－オン－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン－イル、スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン－イル、３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－イル、インドリル、ベンゾオキサゾリン－２－オン－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、チオフェニル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、１，３，４－チアジアゾリル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、およびチエノ［２，３－ｃ］ピリジニルの群から選択される部分であり；

ここで該R^5部分の各々は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$-S(O)_2-R^{20}$、$-S(O)_2-NR^{20}R^{22}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-C(O)-OR^{20}$、－ＣＮ、オキソ、および$-O-R^{20}$からなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここでアルキル部分、アルコキシ部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分の各々は、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、$-S(O)_2-R^{20}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-C(O)-R^{20}$、$-C(O)-OR^{20}$、$-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$、－ＣＮ、オキソ、および$-O-R^{20}$からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

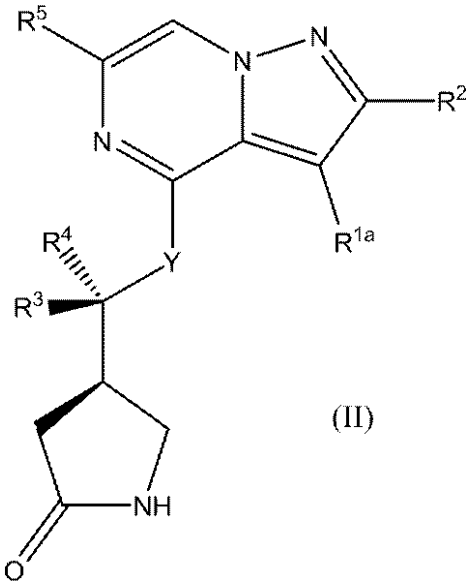
ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項５】

式ＩＩ：

【化６７９】



(II)

の、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＩにおいて：

Ｙは酸素であり；

R^{1a}は、水素、ＣＮ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、またはブチルであり；

R^{2}は、水素またはメチルであり；

R^{3}は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルであり；

R^{4}は水素であり；そして

R^{5}は、フェニルまたはピラゾリルであり、ここで該フェニル部分またはピラゾリル部分は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロプロピル、シクロブチル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、ピペラジニル、またはモルホリノのうちの１個または２個の置換基で必要に応じて置換され得；

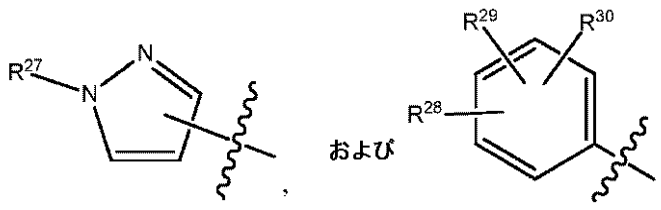
ここで該R^{5}のピペラジニル基は、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキルから選択される０個または１個の基によってさらに置換され得る、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

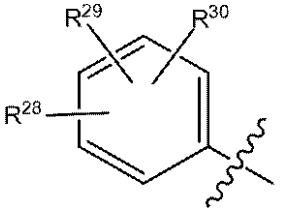
【請求項６】

Ｙは酸素であり；R^{1a}は、水素、メチル、ＣＮ、ブロモ、およびクロロから選択され；R^{2}は、水素またはメチルであり；R^{3}はメチルであり；R^{4}は水素であり；そしてR^{5}は：

【化６８０】

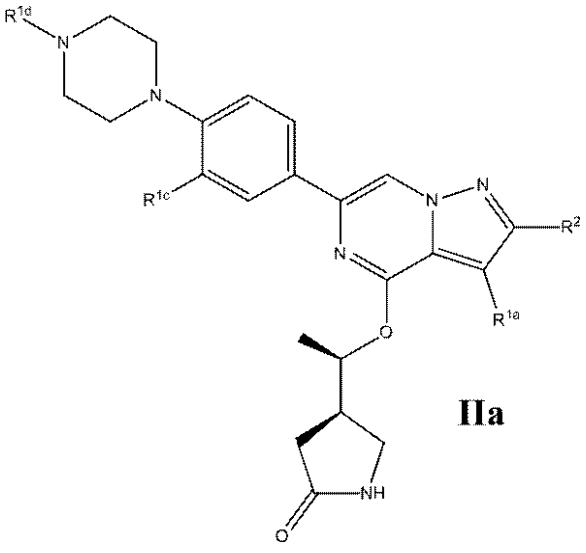


から選択され；
R^{27}は、H、$C_{1\sim4}$アルキル、－CH_2F、CHF_2、またはCF_3であり；
R^{28}、R^{29}、およびR^{30}は各々独立して、水素、フッ素、シアノ、および－O－$C_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；
あるいはR^{28}およびR^{29}は、水素および－O－$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、そしてR^{30}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここで該ピペラジニル基は、－SO_2H、－SO_2（$C_{1\sim3}$アルキル）、－SO_2－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－SO_2－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{1\sim4}$アルキル、－C（O）－$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されている、
式ＩＩの、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
【請求項７】
Ｙは酸素であり；R^{1a}は、水素、メチル、およびクロロから選択され；R^2は、水素またはメチルであり；R^3はメチルであり；R^4は水素であり；そしてR^5は：
【化６８１】



；

であり；
R^{28}、R^{29}、およびR^{30}は各々独立して、水素およびメトキシから選択されるか；またはR^{28}およびR^{29}は水素であり、そしてR^{30}はモルホリノである、
式ＩＩの、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
【請求項８】
式ＩＩａ：
【化６８２】



IIa

の、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＩａにおいて：
R^{1a}は、水素、メチル、およびＣＮから選択され；
R^{2}は、水素またはメチルであり；
R^{1c}は、水素またはメトキシであり；そして
R^{1d}は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキル、－SO_2H、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
【請求項９】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（２－メトキシ－４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（２－メトキシ－４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
６－（３，４－ジメトキシフェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（

（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）メチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－シクロプロピル－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（オキセタン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（フルオロ

メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
２－メトキシ－５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル２－メトキシ－５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－シクロヘキセニル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン；
７－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール

－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－７－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－オン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゼンスルホンアミド；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－メチル－５－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－メトキシピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－アミノピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（５－（５－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，３－ジメチルインドリン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４－（ジフルオロメトキシ）－３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－メチルチアゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ　ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）チアゾール－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチ

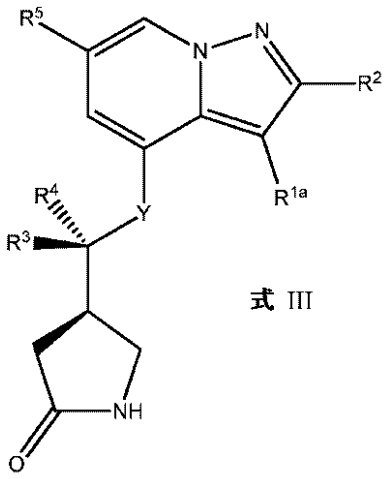
ル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－メチルチアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－モルホリノピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－モルホリノフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３，４－ジメトキシフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（４－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（［４，５’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－７’－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｓ）－４－（（Ｓ）－１－（（５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）チアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項１０】

式ＩＩＩ：

【化６８３】



式 III

の、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＩＩにおいて：

Ｙは酸素であり；

R^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり；

R^{2}は水素であり；

R^{3}は$C_{1\sim6}$アルキルであり；

R^{4}は水素であり；そして

R^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、およびインドリン－２－オン－イルであり；

ここでR^{5}の該フェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、インダゾリル部分、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル部分、ピリミジニル部分、イミダゾリル部分、およびインドリン－２－オン－イル部分は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$NR^{20}R^{22}$、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で置換されており；

ここで該アルキル部分、アルコキシ部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分は、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－NO_2、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

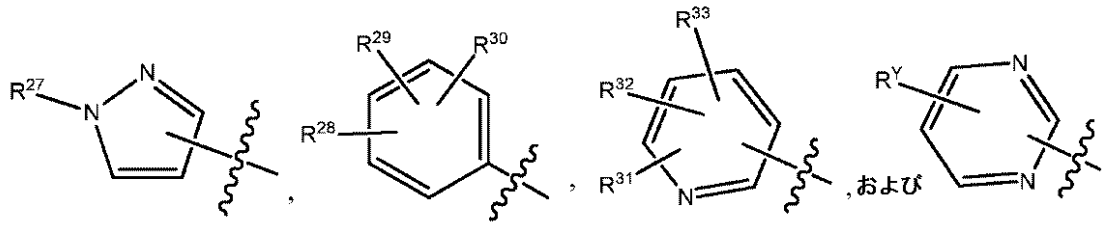
【請求項１１】

Ｙは酸素であり；

R^{1a}は、水素、ＣＮ、Ｃｌ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、または$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり；

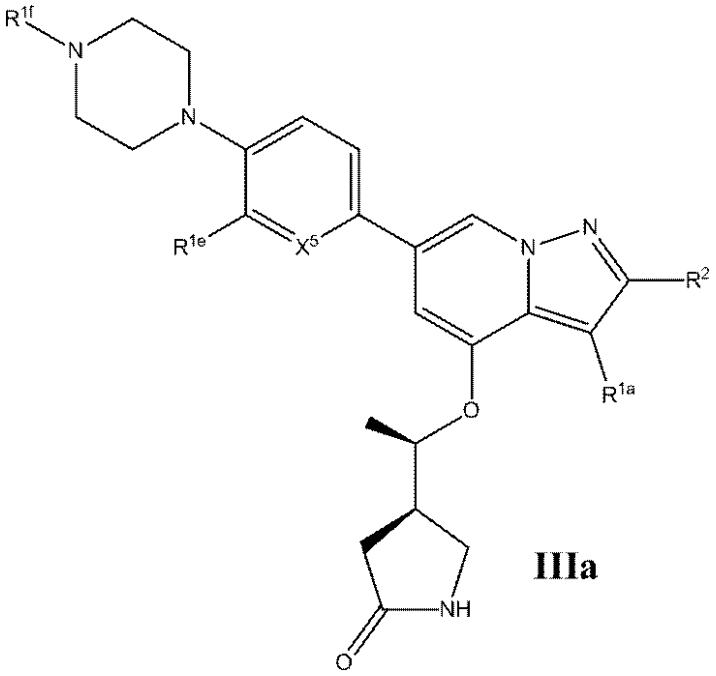
R^{2}は水素であり；

R^3はメチルであり；
R^4は水素であり；そして
R^5は、フェニル、ピリジニル、またはピラゾリルであり；ここで該フェニル部分、ピリジニル部分、またはピラゾリル部分は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シアノ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、モルホリニル、ピペラジニル、オキセタニル、$C_{1\sim4}$フルオロアルキル、シクロプロピル、またはシクロブチルのうちの１個、２個、または３個のメンバーで必要に応じて置換され得る、
式ＩＩＩの、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
【請求項１２】
Ｙは酸素であり；R^{1a}は、水素、メチル、クロロ、およびシクロプロピルから選択され；R^2は、水素またはメチルであり；R^3はメチルであり；R^4は水素であり；そしてR^5は：
【化６８４】



から選択され；
R^{27}は、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択され；
R^{28}、R^{29}、およびR^{30}は各々独立して、水素および－$OC_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；
あるいはR^{28}およびR^{29}は、水素または－$OC_{1\sim3}$アルキルであり、そしてR^{30}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここで該ピペラジニル基は、－SO_2H、－SO_2（$C_{1\sim3}$アルキル）、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されており；
そしてR^{31}、R^{32}、およびR^{33}は各々独立して、水素、$C_{1\sim3}$アルキル、および－$OC_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；
あるいはR^{31}およびR^{32}は、水素または－$OC_{1\sim3}$アルキルであり、そしてR^{33}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここで該ピペラジニル基は、－SO_2H、－SO_2（$C_{1\sim3}$アルキル）、－SO_2－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－SO_2－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されており；そして
R^Yは、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、および－$OC_{1\sim3}$アルキルから選択される、
式ＩＩＩの、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
【請求項１３】
式ＩＩＩａ：

【化６８５】



IIIa

の、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＩＩａにおいて：

Ｒ^{1a}は、水素、ＣＮ、メチル、クロロ、およびシクロプロピルから選択され；

Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；

Ｘ^{5}は、炭素または窒素から選択され；

Ｒ^{1e}は、水素またはメトキシであり；そして

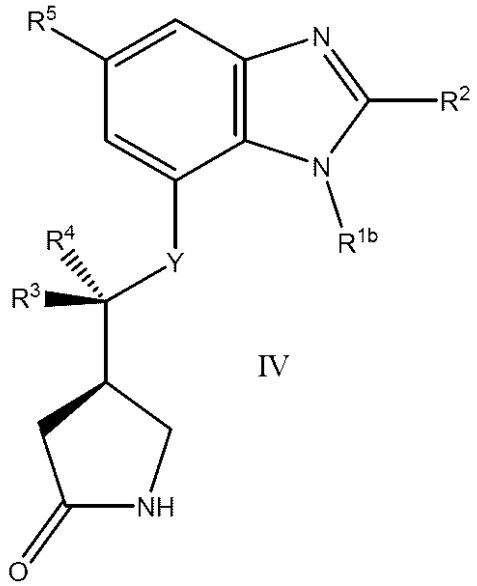
Ｒ^{1f}は、水素、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2～6}$ヘテロシクリルから選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項１４】

式ＩＶ：

【化６８６】



IV

の、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＶにおいて：

Ｙは酸素であり；

Ｒ^{1b}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、またはＣ$_{3～6}$シクロアルキルであり、ここで該Ｃ$_{1～4}$アルキル基およびシクロアルキル基は、フルオロまたはＣ$_{1～6}$アルキルから選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で置換され得；

Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；

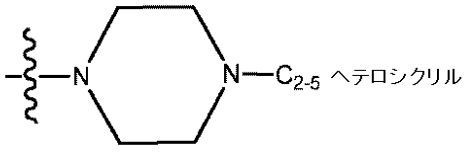
Ｒ^{3}は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルであり；

Ｒ^{4}は水素であり；そして

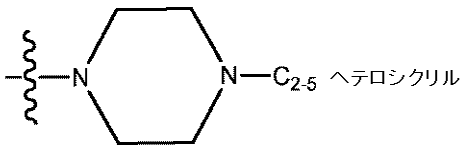
Ｒ^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、インドリニル、１，３，４－チアジアゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、ベンゾイミダゾリル、および２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニルの群から選択される部分であり；ここで該Ｒ^{5}部分は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、シアノ、メトキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$、エトキシ、プロポキシ、モルホリニル、ピペラジニル、オキセタニル、Ｆ、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、およびシクロブチルの群から選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；ここで該Ｒ^{5}のＣ$_{1～6}$アルキル置換基は、０個または１個のＯＨ基で置換されており；そして

該Ｒ^{5}フェニル部分は、モルホリノ、または式：

【化６８７】

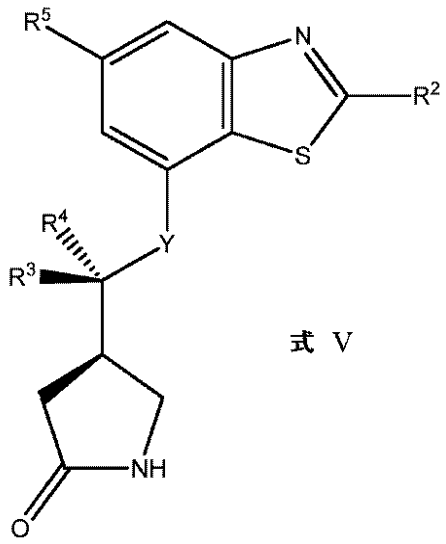


の基から選択される０個または１個の置換基によってさらに置換されており；
該Ｒ^{5}ピリダジニル部分は、モルホリノ、または式：
【化６８８】



の基から選択される０個または１個の置換基によってさらに置換されており；
該Ｒ^{5}ピリジニル部分は、
ａ）ピペラジニル部分であって、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～3}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリルから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されている、ピペラジニル部分、
ｂ）ピペリジニル部分であって、Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリルおよび６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニルから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されている、ピペリジニル部分
から選択される０個または１個の置換基によってさらに置換されており；
該Ｒ^{5}ピラゾリル部分は、ａ）　Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリル、ｂ）　Ｃ$_{1～6}$アルキルであって、ＯＨ、ＣＮ、Ｆ、－Ｃ（Ｏ）－モルホリノ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{1～3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$から選択される０個、１個、もしくは２個の置換基によって置換されている、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ならびにｃ）ピリジニルから選択される０個、１個、２個、または３個の置換基によってさらに置換されており；そして
該Ｒ^{5}チアゾリル部分は、ａ）モルホリノ、ｂ）　Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリルまたはＣ$_{1～6}$アルキルであって、ＯＨ、ＣＮ、Ｆ、－Ｃ（Ｏ）－モルホリノ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{1～3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$から選択される０個、１個、もしくは２個の置換基によって置換されている、Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリルまたはＣ$_{1～6}$アルキルによってさらに置換されている、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
【請求項１５】
式Ｖ：

【化６８９】



式 Ｖ

の、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式Ｖにおいて：

Ｙは酸素であり；

Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；

Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{2\sim3}$アルケニル、またはＣ$_{2\sim3}$アルキニルであり；

Ｒ^{4}は水素であり；

Ｒ^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾモルホリニル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、インダゾリル、インドリン－２－オン－イル、キナゾリン－４（３Ｈ）オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、および３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニルの群から選択される部分であり；ここで該Ｒ^{5}部分の各々は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、またはＣ$_{2\sim8}$ヘテロシクリルのうちの０個、１個、２個、または３個のメンバーで置換されており；

ここで各Ｒ^{5}部分上の該アルキル置換基、アルコキシ置換基、シクロアルキル置換基およびヘテロシクリル置換基は独立して、ハロ、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{20}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、オキソ、－ＣＮ、および－Ｏ－Ｒ^{20}から選択される０個または１個の置換基でさらに置換され得；そして

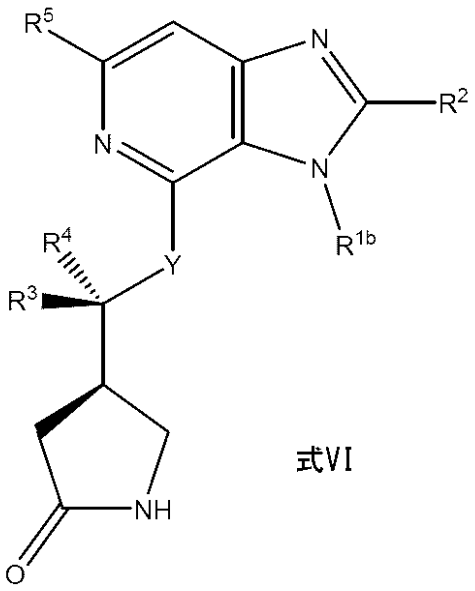
ここでＲ^{20}およびＲ^{22}の各々は独立して、水素、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6\sim12}$アリール、およびＣ$_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項１６】

式ＶＩ：

【化６９０】



式VI

の、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＶＩにおいて：

Ｙは酸素であり；

R^{1b}は、水素、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{2\sim8}$ヘテロシクリルであり；ここでアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、フルオロまたは$C_{1\sim6}$アルキルで必要に応じて置換され得；

R^{2}は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり；

R^{3}は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{1\sim6}$アルコキシであり；

ここでアルキル、シクロアルキルまたはアルコキシは、ハロまたは$C_{1\sim6}$アルキルで必要に応じて置換され得、

R^{4}は水素であり；

R^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、インダゾリル、シクロヘキセニル、チエノピラゾリル、またはピラゾロピリジニルであり；

ここで該フェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、チアゾリル部分、インダゾリル部分、シクロヘキセニル部分、チエノピラゾリル部分、またはピラゾロピリジニル部分は、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}のうちの１個～３個のメンバーで必要に応じて置換され得；

ここで該$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分または$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分は独立して、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}で必要に応じてさらに置換され得；

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互

変異性体。
【請求項１７】
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および少なくとも１種の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤を含有する、薬学的組成物。
【請求項１８】
処置を必要とするヒトにおいて、炎症性障害、アレルギー性障害、自己免疫疾患、またはがんから選択される疾患または状態を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。
【請求項１９】
前記疾患または状態は、リンパ腫、多発性骨髄腫、または白血病である、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２０】
前記疾患または状態は、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、Ｔ細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頚部がん、胃がん、食道がん、頭頚部がん、黒色腫、神経内分泌がん、ＣＮＳのがん、脳がん、骨がん、軟組織肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸がん、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、重症筋無力症、関節リウマチ（ＲＡ）、急性播種性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症（ＭＳ）、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、または狼瘡、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、皮膚筋炎、または多発性硬化症である、請求項１９に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
分野
本開示は、新規化合物、ならびに種々の疾患（がんおよび炎症状態が挙げられる）の処置におけるそれらの使用に関する。本開示はまた、これらの化合物を調製する方法、およびこのような化合物を含有する薬学的組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
背景
ヒト酵素の最大のファミリーであるタンパク質キナーゼは、５００をはるかに上回るタンパク質を包含する。脾臓チロシンキナーゼ（Ｓｙｋ）は、チロシンキナーゼのＳｙｋファミリーのメンバーであり、初期Ｂ細胞発生、ならびに成熟Ｂ細胞の活性化、シグナル伝達および生存の調節因子である。
【０００３】
Ｓｙｋは、Ｂ細胞、マクロファージ、単球、マスト細胞、好酸球、好塩基球、好中球、樹状細胞、Ｔ細胞、ナチュラルキラー細胞、血小板および破骨細胞を含む様々な細胞型における免疫受容体媒介性およびインテグリン媒介性シグナル伝達において重大な役割を果たす非受容体チロシンキナーゼである。本明細書で記載する通りの免疫受容体は、古典的免疫受容体および免疫受容体様分子を含む。古典的免疫受容体は、Ｂ細胞およびＴ細胞抗原受容体ならびに種々の免疫グロブリン受容体（Ｆｃ受容体）を含む。免疫受容体様分子は、構造上免疫受容体に関係しているかまたは同様のシグナル変換経路に関与しているかのいずれかであり、好中球活性化、ナチュラルキラー細胞認識および破骨細胞活性を含む非適応免疫機能に主として関わっている。インテグリンは、白血球接着ならびに先天性免疫および適応免疫両方における活性化の制御において主要な役割を果たす細胞表面受容体

である。

【０００４】

リガンド結合は、免疫受容体およびインテグリン両方の活性化を招き、これがＳｒｃファミリーキナーゼを活性化させ、受容体関連膜貫通アダプターの細胞質面における免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）のリン酸化をもたらす。Ｓｙｋは、アダプターのリン酸化ＩＴＡＭモチーフと結合して、Ｓｙｋの活性化およびその後のリン酸化ならびに下流シグナル伝達経路の活性化を招く。

【０００５】

Ｓｙｋは、Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）シグナル伝達によるＢ細胞活性化に必須である。Ｓｙｋは、リン酸化ＢＣＲと結合すると活性化され、故にＢＣＲ活性化に続いて初期シグナル伝達事象を開始する。ＢＣＲを介するＢ細胞シグナル伝達は広範な生物学的アウトプットを招き得、これはまたＢ細胞の発達段階によって決まる。ＢＣＲシグナルの振幅および持続時間は、正確に調節されなくてはならない。異常なＢＣＲ媒介性シグナル伝達は、複数の自己免疫性および／または炎症性疾患を招くＢ細胞活性化の調節不全および／または病原性自己抗体の形成を引き起こし得る。Ｓｙｋ欠乏マウスは、ＢＣＲ刺激時に、Ｂ細胞の成熟低下、免疫グロブリン産生の減弱、Ｔ細胞非依存性免疫応答の悪化および持続的カルシウムサインの顕著な減衰を示す。

【０００６】

大半の証拠が、自己免疫および／または炎症性疾患の病因におけるＢ細胞および体液性免疫系の役割を裏付けるものである。Ｂ細胞を枯渇させるために開発されたタンパク質ベースの治療剤（リツキサン等）は、若干数の自己免疫および炎症性疾患の処置へのアプローチを代表するものである。自己抗体およびそれらの結果として生じる免疫複合体は、自己免疫疾患および／または炎症性疾患において病因的役割を果たすことが公知である。これらの抗体に対する病原性応答は、Ｆｃ受容体を介するシグナル伝達に依存し、該シグナル伝達がさらにＳｙｋに依存する。Ｂ細胞活性化およびＦｃＲ依存性シグナル伝達におけるＳｙｋの役割に起因して、Ｓｙｋの阻害剤は、自己抗体産生を含むＢ細胞媒介性病原性活性の阻害剤として有用となり得る。したがって、細胞中のＳｙｋ酵素活性の阻害が、自己抗体産生に対するその影響による自己免疫疾患の処置として提案される。

【０００７】

Ｓｙｋは、ＦＣεＲＩ媒介性マスト細胞脱顆粒および好酸球活性化においても主要な役割を果たす。故に、Ｓｙｋは、喘息を含むアレルギー性障害に関係している。Ｓｙｋは、そのＳＨ２ドメインを介してＦＣεＲＩのリン酸化ガンマ鎖と結合し、下流シグナル伝達に必須である。Ｓｙｋ欠損マスト細胞は、不完全な脱顆粒、アラキドン酸およびサイトカイン分泌を実証する。これは、マスト細胞中のＳｙｋ活性を阻害する薬理剤についても示された。Ｓｙｋアンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置は、喘息の動物モデルにおいて好酸球および好中球の抗原により誘発される浸潤を阻害する。Ｓｙｋ欠損好酸球は、ＦＣεＲＩ刺激に応答して活性化低下も示す。したがって、Ｓｙｋの低分子阻害剤は、喘息を含むアレルギーにより誘発される炎症性疾患の処置に有用となるであろう。

【０００８】

Ｓｙｋは、マスト細胞および単球においても発現し、これらの細胞の機能にとって重要であることが示されてきた。例えば、マウスにおけるＳｙｋ欠損は、ＴＮＦ－アルファおよび他の炎症性サイトカイン放出の顕著な減退となって現れるＩｇＥ媒介性マスト細胞活性化の低下に関連する。Ｓｙｋキナーゼ阻害剤は、細胞ベースのアッセイにおいてマスト細胞脱顆粒を阻害することも示されている。加えて、Ｓｙｋ阻害剤は、ラットにおいて、抗原により誘発される受身皮膚アナフィラキシー、気管支収縮および気管支浮腫を阻害することが示されている。

【０００９】

故に、Ｓｙｋ活性の阻害は、ＳＬＥ、関節リウマチ、多発性血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤ）および喘息等の、アレルギー性障害、自己免疫疾患およ

び炎症性疾患の処置に有用となり得る。加えて、Ｓｙｋは、Ｂ細胞における重要な生存シグナルであることが公知のＢ細胞受容体を介するリガンド非依存性の持続的な（ｔｏｎｉｃ）シグナル伝達において重要な役割を果たすことが報告されている。故に、Ｓｙｋ活性の阻害は、Ｂ細胞リンパ腫および白血病を含むある特定の種類のがんを処置する上で有用となり得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

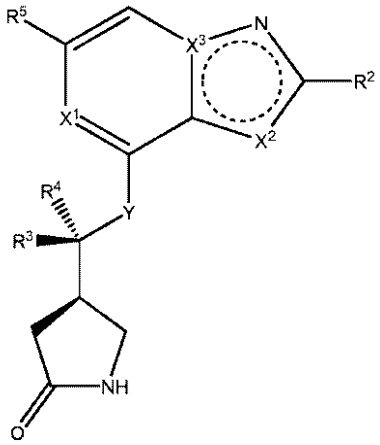
【００１０】

要旨

従って、本開示は、Ｓｙｋ阻害剤として機能する新規化合物を提供する。１つの実施形態において、本開示は、式Ｉ：

【００１１】

【化１】



式Ｉ

【００１２】

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を提供し、式Ｉにおいて：

X^1は、ＣＨまたはＮであり；

X^2は、CR^{1a}、NR^{1b}またはＳであり；

X^3は、ＣまたはＮであり；

ここで、

X^1、X^2およびX^3は、複素芳香環系を形成するような様式で配置されており、そして

R^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、シアノ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、または－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）であり、

ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、フルオロ、CFH_2、CF_2H、CF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、および－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）から独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得、

R^{1b}は、水素、ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリールであり、

ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、フルオロ、CFH_2、CF_2H、CF_3、および$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、C

$_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、および－N（R^{20}）（R^{22}）から独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得、

ただし、（ａ）または（ｂ）：

ａ）X^3がＮである場合、X^2はCR^{1a}である、もしくは

ｂ）X^2がＳである場合、X^1はＣＨであり、そしてX^3はＣである

のいずれかが適用され；

Ｙは、ＯまたはＮＨであり；

R^2は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または－N（R^{20}）（R^{22}）であり；

ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル部分、または$C_{1\sim6}$アルコキシ部分は、フルオロ、CFH_2、CF_2H、CF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、および$C_{1\sim6}$アルコキシから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

R^3およびR^4の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、および$C_{2\sim6}$アルケニルであり、

ここでこれらの$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、および$C_{2\sim6}$アルケニル部分は、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、－OR^{20}、または－N（R^{20}）（R^{22}）から独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

R^5は、単環式もしくは二環式の$C_{6\sim12}$アリール、単環式もしくは二環式の$C_{3\sim12}$シクロアルキル、独立してＯ、Ｎ、およびＳから選択される１個、２個、３個、または４個のヘテロ原子を有する単環式もしくは二環式の$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、または単環式もしくは二環式の$C_{2\sim12}$ヘテロアリールであり；

ここでこの単環式もしくは二環式の$C_{6\sim12}$アリール部分、単環式もしくは二環式の$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、単環式もしくは二環式の$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、または単環式もしくは二環式の$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_3、－CF_2H、－OCF_3、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、－S（O）$_2R^{20}$、－S（O）$_2$－N（R^{20}）（R^{22}）、－N（R^{20}）（R^{22}）、－N（R^{20}）－S（O）$_2$－R^{20}、－N（R^{20}）－C（O）－R^{22}、－C（O）－R^{20}、－C（O）－OR^{20}、－C（O）－N（R^{20}）（R^{22}）、－CN、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{2\sim6}$アルキニル部分、$C_{1\sim6}$アルコキシ部分、$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_3、－CF_2H、－OCF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－N（R^{20}）（R^{22}）、－C（O）－R^{20}、－C（O）－OR^{20}、－C（O）－N（R^{20}）（R^{22}）、－CN、－S（O）$_2R^{20}$、－S（O）$_2$－N（R^{20}）（R^{22}）、－S（O）$_2$－R^{20}－N（R^{20}）（R^{22}）、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；

ここでこれらの$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_2H、－CF_3、－OCF_3、－N（R^{20}）（R^{22}）、－C（O）－R^{20}、－C（O）－OR^{20}、－C（O）－N（R^{20}）（R^{22}）、－CN、－S（O）$_2$－R^{20}、S（O）$_2$－N（R^{20}）（R^{22}）、－S（O）$_2$－R^{20}－N（R^{20}）（R^{22}）、オキソ、および－O－R^{20}からなる群よ

り独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

R^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリールであり；

ここで$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリールおよび$C_{2\sim12}$ヘテロアリールの各々は、ヒドロキシル、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、アシルアミノ、オキソ、$-NO_2$、$-S(O)_2R^{26}$、－ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$-CFH_2$、$-CF_3$、$-CF_2H$、$-OCF_3$、$-OCH_2CF_3$、$-C(O)-NH_2$、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

ここでR^{26}は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、アシルアミノ、NH_2、$-CFH_2$、$-CF_3$、$-CF_2H$である。

【００１３】

いくつかの実施形態は、式Ｉ、または全体にわたり記載される式（単数もしくは複数）（例えば、以下に記載される式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩ）の化合物を、Ｓｙｋ阻害剤による処置に耐えられる患者における疾患または状態の処置において、使用する方法を提供する。このような疾患および状態としては、炎症性障害、アレルギー性障害、自己免疫疾患、またはがんが挙げられる。本明細書中に開示される化合物を用いて処置され得る状態としては、リンパ腫、多発性骨髄腫、および白血病が挙げられるが、これらに限定されない。処置され得るさらなる疾患または状態としては、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（Ｗａｌｄｅｓｔｒｏｍ’ｓ　ｍａｃｒｏｇｌｏｂｕｌｉｎｅｍｉａ）（ＷＭ）、Ｔ細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頚部がん、胃がん、食道がん、頭頚部がん、黒色腫、神経内分泌がん、ＣＮＳのがん、脳がん、骨がん、軟組織肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸がん、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、重症筋無力症（ｍｙｅｓｔｅｎｉａ　ｇｒａｖｉｓ）、関節リウマチ（ＲＡ）、急性播種性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症（ＭＳ）、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、または狼瘡、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、皮膚筋炎、多発性硬化症が挙げられるが、これらに限定されない。

【００１４】

特定の実施形態において、本開示は、治療有効量の式Ｉ、または全体にわたり記載されるさらなる式（例えば、以下に記載される式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩ）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体、および少なくとも１種の薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物を提供する。

【００１５】

炎症性障害、アレルギー性障害、自己免疫疾患、またはがんから選択される疾患または状態を、その処置を必要とする患者において処置する方法がまた提供され、この方法は、この患者に、治療有効量の式Ｉ、または全体にわたり記載されるさらなる式（例えば、以下に記載される式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩ）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体、あ

るいはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【００１６】

式Ｉ、または全体にわたり記載されるさらなる式（例えば、以下に記載される式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩ）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体；ならびにＳｙｋ活性により媒介される疾患または状態の処置におけるこの化合物の使用のためのラベルおよび／または指示を備える、キットがまた提供される。

【００１７】

式Ｉ、または全体にわたり記載されるさらなる式（例えば、以下に記載される式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩ）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物；および容器を備える、製品がまた提供される。１つの実施形態において、この容器は、バイアル、ジャー、アンプル、予め充填された注射器、または静脈内バッグであり得る。

【００１８】

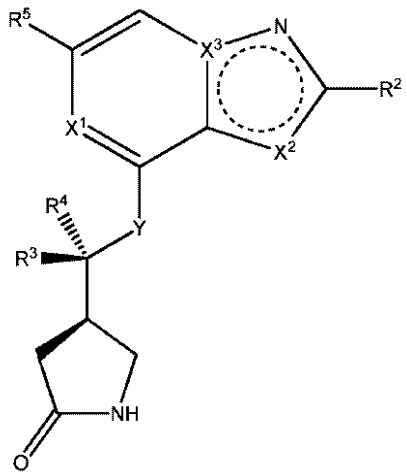
本開示の発明が、全体にわたり記載される。さらに、本発明の特定の実施形態が、本明細書中に開示される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目１）

式Ｉ：

【化６７８】



式Ｉ

の構造を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式Ｉにおいて：

X^1は、ＣＨまたはＮであり；

X^2は、CR^{1a}、NR^{1b}またはＳであり；

X^3は、ＣまたはＮであり；

ここで、

X^1、X^2およびX^3は、複素芳香環系を形成するような様式で配置されており、そして

R^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、シアノ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、または－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）であり、

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim12}$ヘテロシ

クリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、フルオロ、CFH_2、CF_2H、CF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、および－N（R^{20}）（R^{22}）から独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得、

R^{1b}は、水素、ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリールであり、

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、フルオロ、CFH_2、CF_2H、CF_3、および$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、および－N（R^{20}）（R^{22}）から独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得、

ただし、（ａ）または（ｂ）：

ａ）X^3がＮである場合、X^2はCR^{1a}である、または

ｂ）X^2がＳである場合、X^1はＣＨでありかつX^3はＣである

のいずれかが適用され；

Ｙは、ＯまたはＮＨであり；

R^2は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または－N（R^{20}）（R^{22}）であり；

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル部分、または$C_{1\sim6}$アルコキシ部分は、フルオロ、CFH_2、CF_2H、CF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、および$C_{1\sim6}$アルコキシから独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

R^3およびR^4の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、および$C_{2\sim6}$アルケニルであり、

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、および$C_{2\sim6}$アルケニル部分は、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、－OR^{20}、または－N（R^{20}）（R^{22}）から独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

R^5は、単環式もしくは二環式の$C_{6\sim12}$アリール、単環式もしくは二環式の$C_{3\sim12}$シクロアルキル、独立してＯ、Ｎ、およびＳから選択される１個、２個、３個、または４個のヘテロ原子を有する単環式もしくは二環式の$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、または単環式もしくは二環式の$C_{2\sim12}$ヘテロアリールであり；

ここで該単環式もしくは二環式の$C_{6\sim12}$アリール部分、単環式もしくは二環式の$C_{3\sim12}$シクロアルキル部分、単環式もしくは二環式の$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、または単環式もしくは二環式の$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_3、－CF_2H、－OCF_3、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、－$S(O)_2R^{20}$、－$S(O)_2$－N（R^{20}）（R^{22}）、－N（R^{20}）（R^{22}）、－N（R^{20}）－$S(O)_2$－R^{20}、－N（R^{20}）－C（Ｏ）－R^{22}、－C（Ｏ）－R^{20}、－C（Ｏ）－OR^{20}、－C（Ｏ）－N（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{2\sim6}$アルキニル部分、$C_{1\sim6}$アルコキシ部分、$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_3、－CF_2H、－OCF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－N（R^{20}）（R^{22}）、－C（Ｏ）－R^{20}、－C（Ｏ）－OR^{20}、－C（Ｏ）－N（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、－$S(O)_2R^{20}$、－$S(O)_2$－N（R^{20}）（R^{22}）、－$S(O)_2$－R^{20}

－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；

ここで該Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～12}$アリール、およびＣ$_{2～6}$ヘテロアリールは、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{2～6}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、ハロ、－ＮＯ$_2$、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{20}、Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{20}－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

Ｒ^{20}およびＲ^{22}の各々は独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～12}$アリール、またはＣ$_{2～12}$ヘテロアリールであり；

ここでＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～12}$アリールおよびＣ$_{2～12}$ヘテロアリールの各々は、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、アシルアミノ、オキソ、－ＮＯ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{26}、－ＣＮ、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルコキシ、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、およびＣ$_{2～6}$ヘテロアリールからなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

ここでＲ^{26}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{2～6}$ヘテロアリール、アシルアミノ、ＮＨ$_2$、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$Ｈである、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

（項目２）

Ｒ^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾジオキソリル、チアゾリル、ピラゾロピリジニル、シクロヘキセニル、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル、およびチエノピラゾリルであり；

ここで該フェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、インダゾリル部分、ベンゾチアゾリル（ｂｅｎｚｏｔｈｉｏｚｏｌｙｌ）部分、ジヒドロベンゾオキサジニル部分、ベンゾジオキソリル部分、チアゾリル部分、ピラゾロピリジニル部分、シクロヘキセニル部分、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル部分、およびチエノピラゾリル部分は、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{2～6}$ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{20}）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{20}、－Ｎ（Ｒ^{20}）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{22}、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで該アルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクリル部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分は、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{2～6}$ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；

ここでＲ^{20}およびＲ^{22}の各々は独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アル

ケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、
項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
（項目３）
R^5は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾジオキソリル、チアゾリル、ピラゾロピリジニル、シクロヘキセニル、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル、およびチエノピラゾリルであり；
ここで該フェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、インダゾリル部分、ベンゾチアゾリル部分、ジヒドロベンゾオキサジニル部分、ベンゾジオキソリル部分、チアゾリル部分、ピラゾロピリジニル部分、シクロヘキセニル部分、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル部分、およびチエノピラゾリル部分は、ハロ、－CFH_2、－CF_3、－CHF_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－S（O）$_2$－R^{20}、－S（O）$_2$－$NR^{20}R^{22}$、－N（R^{20}）（R^{22}）、－C（O）－OR^{20}、－CN、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；
ここで該$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分は、ハロ、－CFH_2、－CF_3、－CHF_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－N（R^{20}）（R^{22}）、－C（O）－R^{20}、－C（O）－OR^{20}、－C（O）－N（R^{20}）（R^{22}）、－CN、－O－R^{20}、－S（O）$_2$－R^{20}、－S（O）$_2$－$NR^{20}R^{22}$、およびオキソからなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；
ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、
項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
（項目４）
Ｙは酸素であり；
R^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－CH_2－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルであり；
R^2は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここで該$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；
R^3は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニルであり、ここで該$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；
R^4は水素であり；そして
R^5は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、シクロヘキサ－１－エニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オン－イル、ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン－イル、ベンゾチアゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、エチニル、インダゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、インドリニル、ピラジニル、ピリダジン、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリン－４（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、インドリン－２－オン、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニ

ル、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イソインドリン－１－オン－イル、ベンゾモルホリン－３－オン－イル、ベンゾモルホリン－２－オン－イル、ベンゾイミダゾリン－２－オン－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン－イル、スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン－イル、３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－イル、インドリル、ベンゾオキサゾリン－２－オン－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、チオフェニル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、１，３，４－チアジアゾリル、インドリニル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、およびチエノ［２，３－ｃ］ピリジニルの群から選択される部分であり；

ここで該R^5部分の各々は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$NR^{20}R^{22}$、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここでアルキル部分、アルコキシ部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分の各々は、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

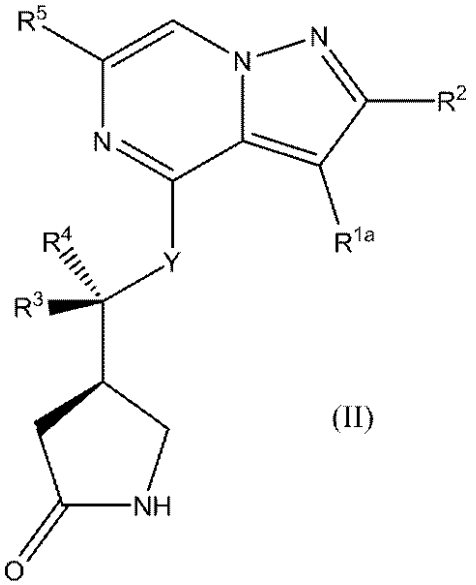
ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

項目１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

（項目５）

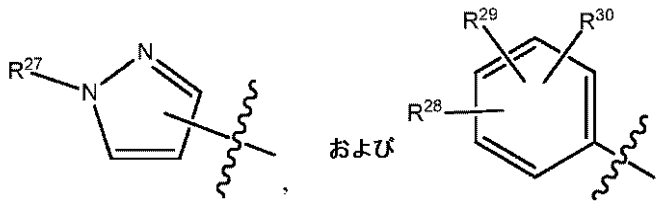
式ＩＩ：

【化６７９】



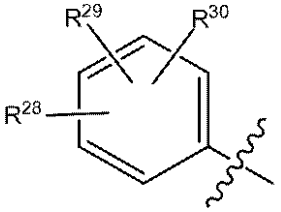
(II)

の、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＩにおいて：
Ｙは酸素であり；
R^{1a}は、水素、ＣＮ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、またはブチルであり；
R^{2}は、水素またはメチルであり；
R^{3}は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルであり；
R^{4}は水素であり；そして
R^{5}は、フェニルまたはピラゾリルであり、ここで該フェニル部分またはピラゾリル部分は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロプロピル、シクロブチル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、ピペラジニル、またはモルホリノのうちの１個または２個の置換基で必要に応じて置換され得；
ここで該R^{5}のピペラジニル基は、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキルから選択される０個または１個の基によってさらに置換され得る、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
（項目６）
Ｙは酸素であり；R^{1a}は、水素、メチル、ＣＮ、ブロモ、およびクロロから選択され；R^{2}は、水素またはメチルであり；R^{3}はメチルであり；R^{4}は水素であり；そしてR^{5}は：
【化６８０】



から選択され；
R^{27}は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、－CH_2F、CHF_2、またはCF_3であり；
R^{28}、R^{29}、およびR^{30}は各々独立して、水素、フッ素、シアノ、および－Ｏ－$C_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；
あるいはR^{28}およびR^{29}は、水素および－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、そしてR^{30}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここで該ピペラジニル基は、－SO_2H、－SO_2（$C_{1\sim3}$アルキル）、－SO_2－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－SO_2－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されている、
式ＩＩの、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
（項目７）
Ｙは酸素であり；R^{1a}は、水素、メチル、およびクロロから選択され；R^{2}は、水素またはメチルであり；R^{3}はメチルであり；R^{4}は水素であり；そしてR^{5}は：

【化６８１】



；

であり；

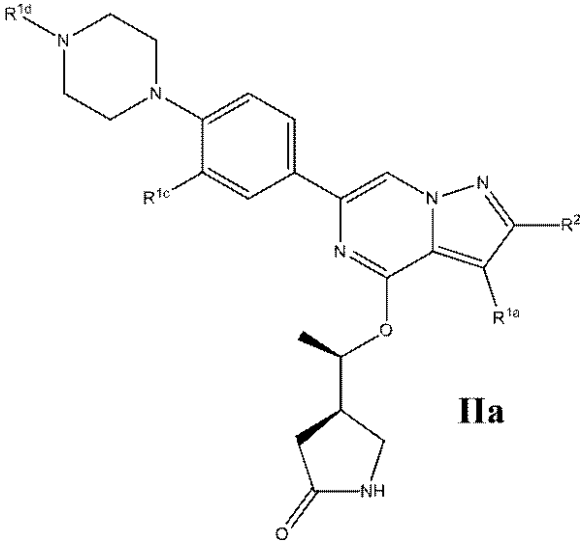
Ｒ２８、Ｒ２９、およびＲ３０は各々独立して、水素およびメトキシから選択されるか；またはＲ２８およびＲ２９は水素であり、そしてＲ３０はモルホリノである、

式ＩＩの、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

（項目８）

式ＩＩａ：

【化６８２】



IIa

の、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＩａにおいて：

Ｒ１ａは、水素、メチル、およびＣＮから選択され；

Ｒ２は、水素またはメチルであり；

Ｒ１ｃは、水素またはメトキシであり；そして

Ｒ１ｄは、水素、Ｃ１～４アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～４アルキル、－ＳＯ２Ｈ、－Ｓ（Ｏ）２－アルキル、－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ２～８ヘテロシクリル、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ２～６ヘテロシクリルから選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

（項目９）

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾ

ロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－

１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（２－メトキシ－４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（２－メトキシ－４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
６－クロロ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
６－（３，４－ジメトキシフェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（

Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）メチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－シクロプロピル－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２，３－ジメチル－３ａ，７ａ－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（オキセタン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（フルオロ

メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
２－メトキシ－５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル２－メトキシ－５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－シクロヘキセニル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン；
７－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール

－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－７－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－オン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゼンスルホンアミド；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－メチル－５－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－メトキシピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－アミノピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（５－（５－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，３－ジメチルインドリン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４－（ジフルオロメトキシ）－３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－メチルチアゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ　ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）チアゾール－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチ

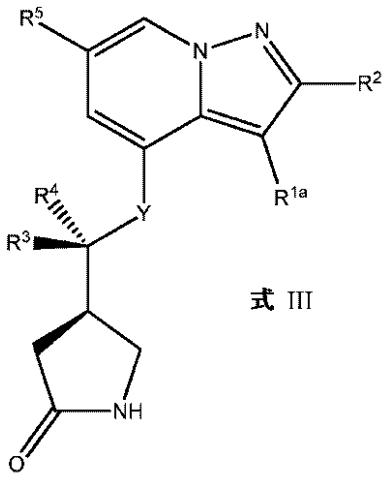
ル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－メチルチアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－モルホリノピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－モルホリノフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３，４－ジメトキシフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（４－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（［４，５’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－７’－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｓ）－４－（（Ｓ）－１－（（５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）チアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
からなる群より選択される、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

（項目１０）

式ＩＩＩ：

【化６８３】



式 III

の、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＩＩにおいて：

Ｙは酸素であり；

Ｒ^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、ＣＮ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、またはＣ$_{3～6}$シクロアルキルであり；

Ｒ^{2}は水素であり；

Ｒ^{3}はＣ$_{1～6}$アルキルであり；

Ｒ^{4}は水素であり；そして

Ｒ^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、およびインドリン－２－オン－イルであり；

ここでＲ^{5}の該フェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、インダゾリル部分、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル部分、ピリミジニル部分、イミダゾリル部分、およびインドリン－２－オン－イル部分は独立して、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＮＲ^{20}Ｒ^{22}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で置換されており；

ここで該アルキル部分、アルコキシ部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分は、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{2～6}$ヘテロアリール、－ＮＯ$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{20}、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここでＲ^{20}およびＲ^{22}の各々は独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～12}$アリール、およびＣ$_{2～6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

（項目１１）

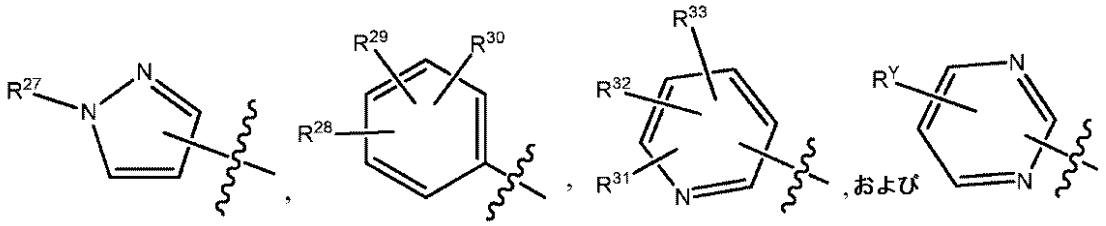
Ｙは酸素であり；

Ｒ^{1a}は、水素、ＣＮ、Ｃｌ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはＣ$_{3～6}$シクロアルキルであり；

Ｒ^{2}は水素であり；

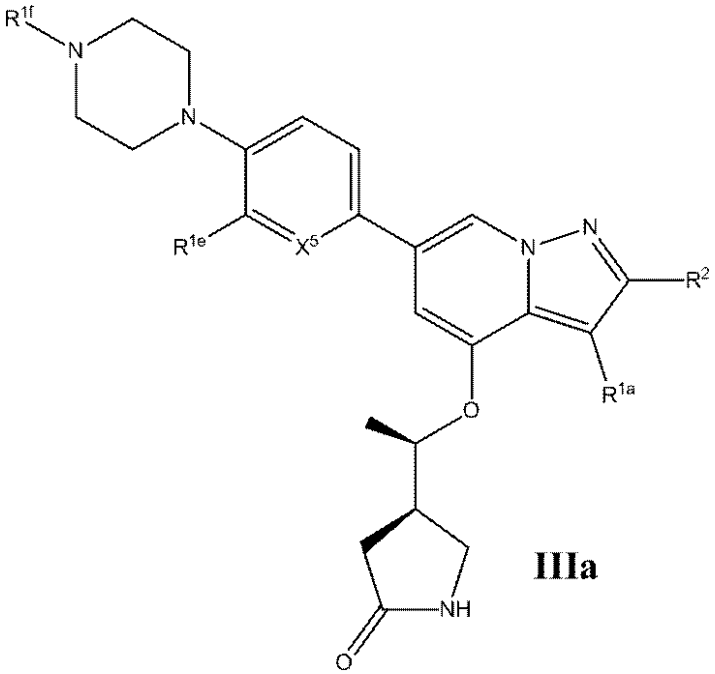
Ｒ^{3}はメチルであり；

R^4は水素であり；そして
R^5は、フェニル、ピリジニル、またはピラゾリルであり；ここで該フェニル部分、ピリジニル部分、またはピラゾリル部分は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シアノ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、モルホリニル、ピペラジニル、オキセタニル、$C_{1\sim4}$フルオロアルキル、シクロプロピル、またはシクロブチルのうちの１個、２個、または３個のメンバーで必要に応じて置換され得る、
式ＩＩＩの、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
（項目１２）
Ｙは酸素であり；R^{1a}は、水素、メチル、クロロ、およびシクロプロピルから選択され；R^2は、水素またはメチルであり；R^3はメチルであり；R^4は水素であり；そしてR^5は：
【化６８４】



から選択され；
R^{27}は、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択され；
R^{28}、R^{29}、およびR^{30}は各々独立して、水素および－$OC_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；
あるいはR^{28}およびR^{29}は、水素または－$OC_{1\sim3}$アルキルであり、そしてR^{30}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここで該ピペラジニル基は、－SO_2H、－SO_2（$C_{1\sim3}$アルキル）、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されており；
そしてR^{31}、R^{32}、およびR^{33}は各々独立して、水素、$C_{1\sim3}$アルキル、および－$OC_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；
あるいはR^{31}およびR^{32}は、水素または－$OC_{1\sim3}$アルキルであり、そしてR^{33}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここで該ピペラジニル基は、－SO_2H、－SO_2（$C_{1\sim3}$アルキル）、－SO_2－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－SO_2－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されており；そして
R^Yは、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、および－$OC_{1\sim3}$アルキルから選択される、
式ＩＩＩの、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
（項目１３）
式ＩＩＩａ：

【化６８５】



IIIa

の、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＩＩａにおいて：

Ｒ^{1a}は、水素、ＣＮ、メチル、クロロ、およびシクロプロピルから選択され；

Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；

Ｘ^{5}は、炭素または窒素から選択され；

Ｒ^{1e}は、水素またはメトキシであり；そして

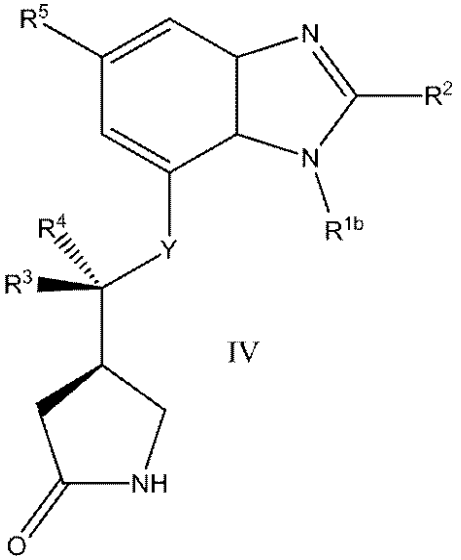
Ｒ^{1f}は、水素、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

（項目１４）

式ＩＶ：

【化６８６】



IV

の、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＩＶにおいて：

Ｙは酸素であり；

R^{1b}は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、または$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、ここで該$C_{1\sim4}$アルキル基およびシクロアルキル基は、フルオロまたは$C_{1\sim6}$アルキルから選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で置換され得；

R^{2}は、水素またはメチルであり；

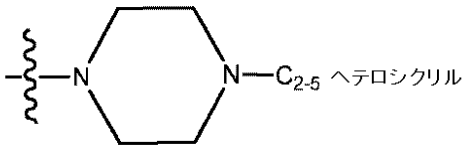
R^{3}は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルであり；

R^{4}は水素であり；そして

R^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、インドリニル、１，３，４－チアジアゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、ベンゾイミダゾリル、および２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニルの群から選択される部分であり；ここで該R^{5}部分は、$C_{1\sim6}$アルキル、シアノ、メトキシ、－NH_2、－NH（$C_{1\sim3}$アルキル）、－N（$C_{1\sim3}$アルキル）$_2$、エトキシ、プロポキシ、モルホリニル、ピペラジニル、オキセタニル、Ｆ、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、およびシクロブチルの群から選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；ここで該R^{5}の$C_{1\sim6}$アルキル置換基は、０個または１個のＯＨ基で置換されており；そして

該R^{5}フェニル部分は、モルホリノ、または式：

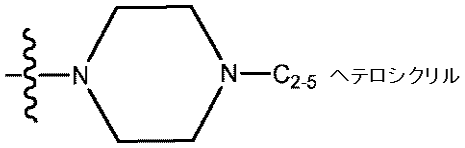
【化６８７】



の基から選択される０個または１個の置換基によってさらに置換されており；

該R^{5}ピリダジニル部分は、モルホリノ、または式：

【化６８８】



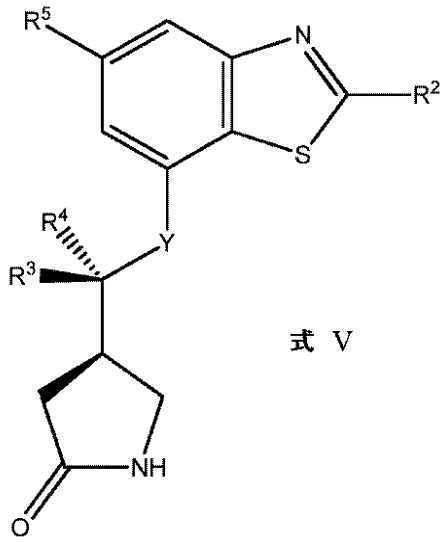
の基から選択される０個または１個の置換基によってさらに置換されており；

該R^{5}ピリジニル部分は、

ａ）ピペラジニル部分であって、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim3}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリルから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されている、ピペラジニル部分、

ｂ）ピペリジニル部分であって、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルおよび６－オキサ－３－ア

ザビシクロ［３．１．１］ヘプタニルから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されている、ピペリジニル部分
から選択される０個または１個の置換基によってさらに置換されており；
該Ｒ^{5}ピラゾリル部分は、ａ）　Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリル、ｂ）　Ｃ$_{1～6}$アルキルであって、ＯＨ、ＣＮ、Ｆ、－Ｃ（Ｏ）－モルホリノ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{1～3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$から選択される０個、１個、もしくは２個の置換基によって置換されている、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ならびにｃ）ピリジニルから選択される０個、１個、２個、または３個の置換基によってさらに置換されており；そして
該Ｒ^{5}チアゾリル部分は、ａ）モルホリノ、ｂ）　Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリルまたはＣ$_{1～6}$アルキルであって、ＯＨ、ＣＮ、Ｆ、－Ｃ（Ｏ）－モルホリノ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{1～3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$から選択される０個、１個、もしくは２個の置換基によって置換されている、Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリルまたはＣ$_{1～6}$アルキルによってさらに置換されている、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。
（項目１５）
式Ｖ：
【化６８９】



式 Ｖ

の、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式Ｖにおいて：
Ｙは酸素であり；
Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～3}$アルケニル、またはＣ$_{2～3}$アルキニルであり；
Ｒ^{4}は水素であり；
Ｒ^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾモルホリニル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、インダゾリル、インドリン－２－オン－イル、キナゾリン－４（３Ｈ）オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、および３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキ

サジニルの群から選択される部分であり；ここで該R^5部分の各々は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、または$C_{2\sim8}$ヘテロシクリルのうちの０個、１個、２個、または３個のメンバーで置換されており；

ここで各R^5部分上の該アルキル置換基、アルコキシ置換基、シクロアルキル置換基およびヘテロシクリル置換基は独立して、ハロ、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、オキソ、－ＣＮ、および－Ｏ－R^{20}から選択される０個または１個の置換基でさらに置換され得；そして

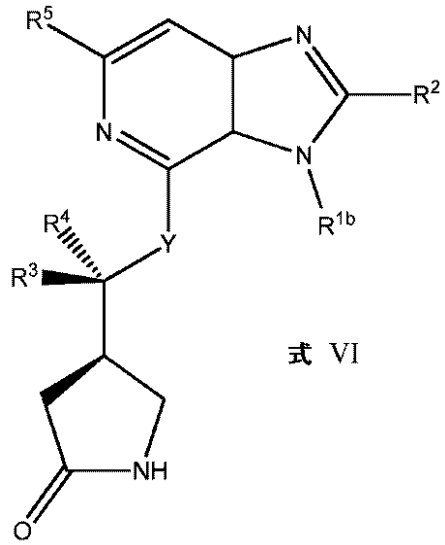
ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

（項目１６）

式ＶＩ：

【化６９０】



式 VI

の、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式ＶＩにおいて：

Ｙは酸素であり；

R^{1b}は、水素、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{2\sim8}$ヘテロシクリルであり；ここでアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、フルオロまたは$C_{1\sim6}$アルキルで必要に応じて置換され得；

R^2は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり；

R^3は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{1\sim6}$アルコキシであり；

ここでアルキル、シクロアルキルまたはアルコキシは、ハロまたは$C_{1\sim6}$アルキルで必要に応じて置換され得、

R^4は水素であり；

R^5は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、インダゾリル、シクロヘキセニル、チエノピラゾリル、またはピラゾロピリジニルであり；

ここで該フェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、チアゾリル部分、インダゾリル部分、シクロヘキセニル部分、チエノピラゾリル部分、またはピラゾロピリジニル部分は、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim}$

$_{8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{20}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}のうちの１個～３個のメンバーで必要に応じて置換され得；

ここで該Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル部分またはＣ$_{2～8}$ヘテロシクリル部分は独立して、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{20}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}で必要に応じてさらに置換され得；

ここでＲ^{20}およびＲ^{22}の各々は独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～12}$アリール、およびＣ$_{2～6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

（項目１７）

項目１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはエステル、および少なくとも１種の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤を含有する、薬学的組成物。

（項目１８）

処置を必要とするヒトにおいて、炎症性障害、アレルギー性障害、自己免疫疾患、またはがんから選択される疾患または状態を処置する方法であって、該患者に、治療有効量の項目１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、方法。

（項目１９）

前記疾患または状態は、リンパ腫、多発性骨髄腫、または白血病である、項目１８に記載の方法。

（項目２０）

前記疾患または状態は、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、Ｔ細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頚部がん、胃がん、食道がん、頭頚部がん、黒色腫、神経内分泌がん、ＣＮＳのがん、脳がん、骨がん、軟組織肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸がん、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、重症筋無力症、関節リウマチ（ＲＡ）、急性播種性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症（ＭＳ）、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、または狼瘡、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、皮膚筋炎、または多発性硬化症である、項目１９に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【００１９】

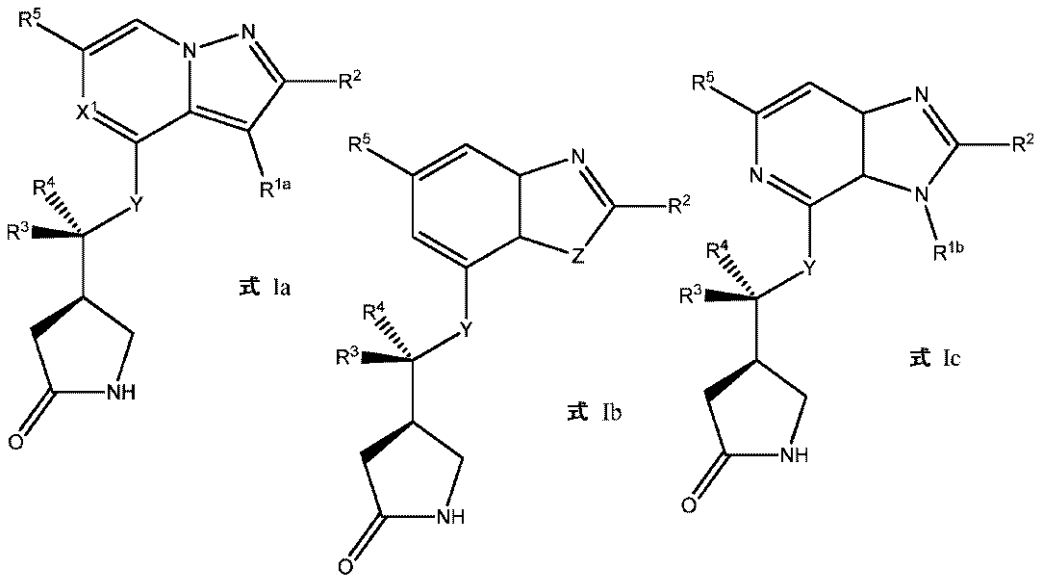
詳細な説明

定義

本明細書中にはまた、別々の実施形態が提供され、各実施形態が、式Ｉａ、式Ｉｂ、もしくは式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

【００２０】

【化２】



【００２１】

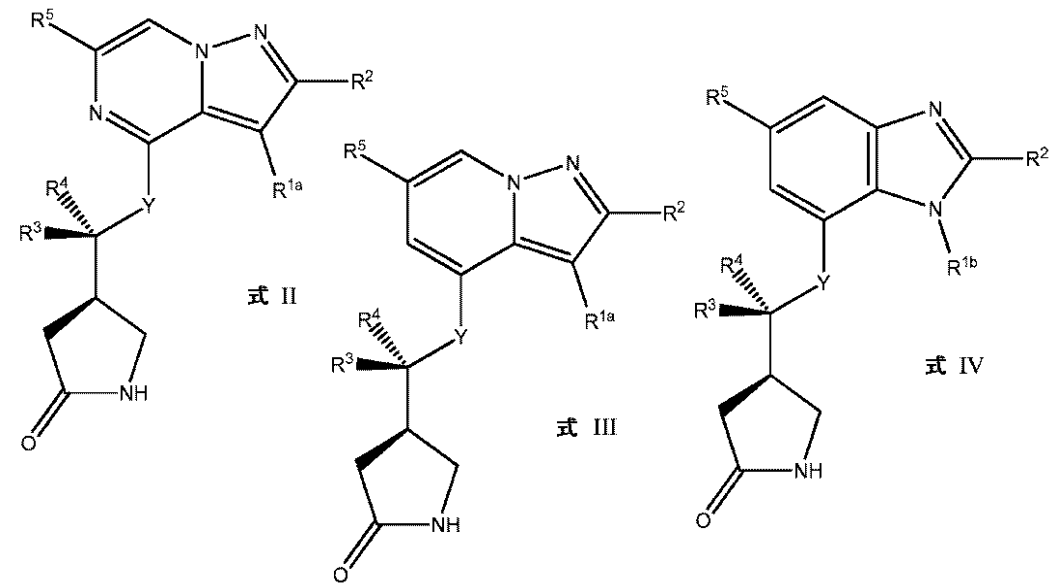
を包含し、ここで各例において、可変物Ｙ、Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＸ^{1}は、式Ｉについて上で定義されたとおりであり、Ｚは、ａ）硫黄、またはｂ）Ｒ^{1b}により置換された窒素から選択される。

【００２２】

別々の実施形態がまた提供され、各実施形態が、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、もしくは式ＶＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

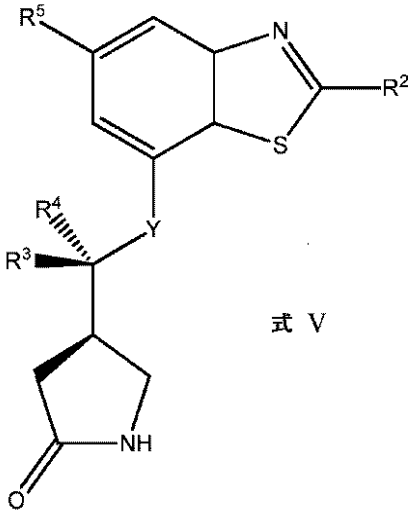
【００２３】

【化３】

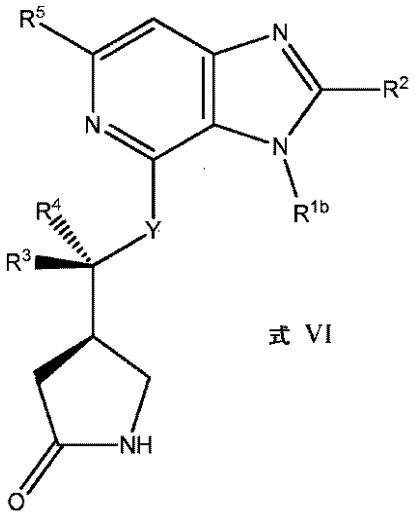


【００２４】

【化４】



式 V



式 VI

【００２５】
を包含し、ここで各例において、可変物Ｙ、Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、およびＲ^{5}は、式Ｉについて上で定義されたとおりである。

【００２６】
式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、もしくは式ＶＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する、上記実施形態の各々において、ＹがＯであり、そして他の全ての可変物が、式Ｉについて上で定義されたとおりである、さらなる別の実施形態が存在する。式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、もしくは式ＶＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する、上記実施形態の各々において、ＹがＯであり、Ｒ^{2}が、Ｈまたはメチルであり、そして他の全ての可変物が、式Ｉについて上で定義されたとおりである、さらなる別の実施形態がまた存在する。式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、もしくは式ＶＩ、もしくは式ＶＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する、上記実施形態の各々において、ＹがＯであり、Ｒ^{2}がＨであり、Ｒ^{3}がＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、Ｒ^{4}が、Ｈまたはメチルであり、そして他の全ての可変物が、式Ｉについて上で定義されたとおりである、さらなる別の実施形態がまた存在する。式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、もしくは式ＶＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する、上記実施形態の各々において、ＹがＯであり、Ｒ^{2}がＨであり、Ｒ^{3}がメチルであり、Ｒ^{4}がＨであり、そして他の全ての可変物が、式Ｉについて上で定義されたとおりである、別のさらなる別の実施形態が存在する。

【００２７】
本開示において使用される場合、以下の用語および語句は、それらが使用される文脈がそうではないことを示す範囲を除いて、一般に以下に記載されるような意味を有することが意図される。

【００２８】
「アルキル」とは、１価の非分枝または分枝の直鎖炭化水素鎖をいう。いくつかの実施形態において、アルキルは、本明細書中で使用される場合、１個～２０個の炭素原子（すなわち、Ｃ$_{1\sim20}$アルキル）、１個～８個の炭素原子（すなわち、Ｃ$_{1\sim8}$アルキル）、１個～６個の炭素原子（すなわち、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、または１個～４個の炭素原子（すなわち、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）を有する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、２－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、および３－メチルペンチルが挙げられる。特定された数の炭素を有するアルキル残基が命名される場合、その数の炭素を有する全ての幾何異性体が包含され得る。従って、例えば

、「ブチル」は、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチルおよびｔ－ブチルを包含し得、「プロピル」は、ｎ－プロピルおよびイソプロピルを包含し得る。いくつかの実施形態において、「低級アルキル」とは、１個～６個の炭素を有するアルキル基（すなわち、$C_{1\sim6}$アルキル）をいう。

【００２９】

用語「置換アルキル」とは、以下のものをいう：

１）アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）－アルキル、－Ｓ（Ｏ）－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）－アリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロアリール、$-S(O)_2-$アルキル、$-S(O)_2-C_{3\sim6}$シクロアルキル、$-S(O)_2-C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$-S(O)_2-$ヘテロシクリル、$-S(O)_2-$アリールおよび$-S(O)_2-$ヘテロアリールからなる群より選択される、１個、２個、３個、４個または５個の置換基（いくつかの実施形態において、１個、２個または３個の置換基）を有する、上で定義されたようなアルキル基。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および$-S(O)_nR^a$（ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）から選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る；あるいは

２）独立して酸素、硫黄およびNR^a（ここでR^aは、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される）から選択される１個～１０個の原子（例えば、１個、２個、３個、４個または５個の原子）によって分断された、上で定義されたようなアルキル基。全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および$-S(O)_nR^a$（ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）によって必要に応じてさらに置換され得る；あるいは

３）上で定義されたような１個、２個、３個、４個または５個の置換基を有し、かつまた、上で定義されたような１個～１０個の原子（例えば、１個、２個、３個、４個または５個の原子）により介在されている、上に定義されるようなアルキル基。

【００３０】

用語「低級アルキル」とは、一価の、分枝鎖または非分枝鎖の、１個、２個、３個、４個、５個または６個の炭素原子を有する飽和炭化水素鎖をいう。この用語は、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ｔ－ブチル、およびｎ－ヘキシルなどの基によって例示される。

【００３１】

用語「置換低級アルキル」とは、置換アルキルについて定義されたような１個～５個の置換基（いくつかの実施形態においては、１個、２個または３個の置換基）を有する、上で定義されたような低級アルキル、あるいは置換アルキルについて定義されたような、１個、２個、３個、４個または５個の原子により介在された、上で定義されたような低級アルキル基、あるいは上で定義されたような１個、２個、３個、４個または５個の置換基を有し、かつまた、上で定義されたような１個、２個、３個、４個または５個の原子により

介在された、上で定義されたような低級アルキル基をいう。

【００３２】

用語「アルキレン」とは、いくつかの実施形態において１個～２０個の炭素原子（例えば、１個～１０個の炭素原子または１個、２個、３個、４個、５個もしくは６個の炭素原子）を有する、分枝鎖または非分枝鎖の飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。この用語は、例えば、メチレン（－CH_2－）、エチレン（－CH_2CH_2－）、ならびにプロピレン異性体（例えば、－$CH_2CH_2CH_2$－および－CH（CH_3）CH_2－）などの基によって例示される。

【００３３】

用語「低級アルキレン」とは、いくつかの場合において１個、２個、３個、４個、５個または６個の炭素原子を有する、分枝鎖または非分枝鎖の飽和炭化水素鎖のジラジカルをいう。

【００３４】

用語「置換アルキレン」とは、置換アルキルについて定義されたような１個～５個の置換基（いくつかの実施形態において、１個、２個または３個の置換基）を有する、上で定義されたようなアルキレン基をいう。

【００３５】

用語「アルケニル」とは、２個～２０個の炭素原子（いくつかの実施形態においては、２個～１０個の炭素原子、例えば、２個～６個の炭素原子）を有し、そして１個～６個の炭素－炭素二重結合（例えば、１個、２個または３個の炭素－炭素二重結合）を有する、分枝鎖または非分枝鎖の不飽和炭化水素基のモノラジカルをいう。いくつかの実施形態において、アルケニル基としては、エテニル（またはビニル、すなわち－$CH=CH_2$）、１－プロピレン（またはアリル、すなわち－$CH_2CH=CH_2$）、イソプロピレン（－C（CH_3）$=CH_2$）などが挙げられる。

【００３６】

用語「低級アルケニル」とは、２個～６個の炭素原子を有する、上で定義されたようなアルケニルをいう。

【００３７】

用語「置換アルケニル」とは、置換アルキルについて定義されたような１個～５個の置換基（いくつかの実施形態において、１個、２個または３個の置換基）を有する、上で定義されたようなアルケニル基をいう。

【００３８】

用語「アルケニレン」とは、２個～２０個の炭素原子（いくつかの実施形態において、２個～１０個の炭素原子、例えば、２個～６個の炭素原子）を有し、そして１個～６個の炭素－炭素二重結合（例えば、１個、２個または３個の炭素－炭素二重結合）を有する、分枝鎖または非分枝鎖の不飽和炭化水素基のジラジカルをいう。

【００３９】

用語「アルキニル」とは、いくつかの実施形態においては２個～２０個の炭素原子（いくつかの実施形態においては、２個～１０個の炭素原子、例えば、２個～６個の炭素原子）を有し、そして１個～６個の炭素－炭素三重結合（例えば、１個、２個または３個の炭素－炭素三重結合）を有する、不飽和炭化水素のモノラジカルをいう。いくつかの実施形態において、アルキニル基としては、エチニル（－C≡CH）、およびプロパルギル（またはプロピニル、すなわち－C≡CCH_3）などが挙げられる。

【００４０】

用語「置換アルキニル」とは、置換アルキルについて定義されたような１個～５個の置換基（いくつかの実施形態において、１個、２個または３個の置換基）を有する、上で定義されたようなアルキニル基をいう。

【００４１】

用語「アルキニレン」とは、いくつかの実施形態において、２個～２０個の炭素原子（いくつかの実施形態において、２個～１０個の炭素原子、例えば、２個～６個の炭素原子

）を有し、そして１個～６個の炭素－炭素三重結合（例えば、１個、２個または３個の炭素－炭素三重結合）を有する、不飽和炭化水素のジラジカルをいう。

【００４２】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、基－ＯＨをいう。

【００４３】

用語「アルコキシ」とは、基Ｒ－Ｏ－をいい、ここでＲは、アルキルまたは－Ｙ－Ｚであり、ここでＹはアルキレンであり、そしてＺは、アルケニルまたはアルキニルであり、ここでアルキル、アルケニルおよびアルキニルは、本明細書中で定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、アルコキシ基は、アルキル－Ｏ－であり、そして例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキソキシ、および１，２－ジメチルブトキシなどを包含する。

【００４４】

用語「低級アルコキシ」とは、基Ｒ－Ｏ－をいい、ここでＲは、必要に応じて置換された低級アルキルである。この用語は、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、およびｎ－ヘキシルオキシなどの基によって例示される。

【００４５】

用語「置換アルコキシ」とは、基Ｒ－Ｏ－をいい、ここでＲは、置換アルキルまたは－Ｙ－Ｚであり、ここでＹは置換アルキレンであり、そしてＺは、置換アルケニルまたは置換アルキニルであり、ここで置換アルキル、置換アルケニルおよび置換アルキニルは、本明細書中で定義されるとおりである。

【００４６】

用語「シクロアルキル」とは、飽和または部分不飽和の環状アルキル基をいう。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、本明細書中で使用される場合、３個～２０個の環炭素原子（すなわち、$Ｃ_{3～20}$シクロアルキル）、または３個～１２個の環炭素原子（すなわち、$Ｃ_{3～12}$シクロアルキル）、または３個～８個の環炭素原子（すなわち、$Ｃ_{3～8}$シクロアルキル）を有する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。

【００４７】

用語「置換シクロアルキル」とは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）－アルキル、－Ｓ（Ｏ）－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）－アリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロアリール、$－Ｓ（Ｏ）_{2}－$アルキル、$－Ｓ（Ｏ）_{2}－$シクロアルキル、$－Ｓ（Ｏ）_{2}－$ヘテロシクリル、$Ｓ（Ｏ）_{2}－$アリールおよび$－Ｓ（Ｏ）_{2}－$ヘテロアリールからなる群より選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基（いくつかの実施形態においては、１個、２個または３個の置換基）を有する、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基をいう。用語「置換シクロアルキル」はまた、そのシクロアルキル基の環炭素原子のうちの１つ以上が、それに結合したオキソ基を有し、シクロアルキル基を包含する。さらに、シクロアルキル上またはシクロアルケニル上の置換基は、この置換されたシクロアルキルまたはシクロアルケニルの、６，７－環系への結合と同じ炭素に結合し得る。すなわち、この炭素に対してジェミナルである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ

、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{a}（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）から選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

【００４８】

用語「シクロアルコキシ」とは、基シクロアルキル－Ｏ－をいう。

【００４９】

用語「置換シクロアルコキシ」とは、基置換シクロアルキル－Ｏ－をいう。

【００５０】

用語「シクロアルケニルオキシ」とは、基シクロアルケニル－Ｏ－をいう。

【００５１】

用語「置換シクロアルケニルオキシ」とは、基置換シクロアルケニル－Ｏ－をいう。

【００５２】

用語「アリール」とは、少なくとも１個の芳香環を有する炭素環式基をいう。アリール基は、１個の環を有しても（例えば、フェニル）、複数の環を有しても（例えば、ビフェニル）、複数の縮合した環を有してもよい（例えば、ナフチル、フルオレニル、およびアントリル）。特定の実施形態において、アリールは、本明細書中で使用される場合、６個～２０個の環炭素原子（すなわち、Ｃ$_{6～20}$アリール）、６個～１２個の炭素環原子（すなわち、Ｃ$_{6～12}$アリール）、または６個～８個の炭素環原子（すなわち、Ｃ$_{6～8}$アリール）を有する。しかし、アリールはどのような方法でも、下で別に定義されるヘテロアリールもヘテロシクリルも包含せず、これらと重なりもしない。特定の実施形態において、１個または複数のアリール基が１個のヘテロアリール環と縮合する場合、得られる環系は、ヘテロアリールである。同様に、１個または複数のアリール基が１個の複素環式環と縮合する場合、得られる環系は、複素環式である。

【００５３】

アリール置換基についての定義により他に制限されない限り、このようなアリール基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）－アルキル、－Ｓ（Ｏ）－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）－アリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－アリールおよび－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ヘテロアリールからなる群より選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基（いくつかの実施形態においては、１個、２個または３個の置換基）で必要に応じて置換され得る。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{a}（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）から選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

【００５４】

用語「アリールオキシ」とは、基アリール－Ｏ－をいい、ここでこのアリール基は、上で定義されたとおりであり、そして必要に応じて置換されたアリール基（これもまた上で定義された）を含む。用語「アリールチオ」とは、基Ｒ－Ｓ－をいい、ここでＲは、アリ

ールについて定義されたとおりである。

【００５５】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、または「複素環式」とは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１個または複数の環ヘテロ原子を有する、環状アルキル基をいう。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、本明細書中で使用される場合、２個～２０個の環炭素原子（すなわち、$C_{2\sim20}$ヘテロシクリル）、２個～１２個の環炭素原子（すなわち、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル）、または２個～８個の環炭素原子（すなわち、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル）；ならびに窒素、硫黄または酸素から独立して選択される、１個～５個の環ヘテロ原子、１個～４個の環ヘテロ原子、１個～３個の環ヘテロ原子、１個もしくは２個の環ヘテロ原子、または１個の環ヘテロ原子を有する。一例において、複素環式基は、２個～８個の環炭素原子を有し、１個～３個の環ヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される。複素環式基の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、ジオキソラニル、アゼチジニル、およびモルホリニルが挙げられ得る。複素環は、１個より多い環を有してもよく、これらの環は、縮合していても、スピロであっても、橋架けしていてもよい。

【００５６】

複素環式置換基についての定義により他に制限されない限り、このような複素環式基は、１個～５個の置換基（いくつかの実施形態においては、１個、２個または３個の置換基）で必要に応じて置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）－アルキル、－Ｓ（Ｏ）－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）－アリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロアリール、$-S(O)_2-$アルキル、$-S(O)_2-C_{3\sim6}$シクロアルキル、$-S(O)_2-C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$-S(O)_2-$アリールおよび$-S(O)_2-$ヘテロアリールからなる群より選択される。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および$-S(O)_nR^a$（ここでR^aは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）から選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。複素環式の例としては、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、およびピペリジニルなどが挙げられる。

【００５７】

用語「ヘテロシクロオキシ」とは、基－Ｏ－ヘテロシクリルをいう。

【００５８】

用語「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される１個または複数の環ヘテロ原子を有する少なくとも１個の芳香環を有する、炭素環式基をいう。ヘテロアリール基は、複数の環、または複数の縮合した環を有してもよい。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１個または複数のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、芳香族の単環式環または二環式環である。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、本明細書中で使用される場合、２個～２０個の環炭素原子（すなわち、$C_{2\sim20}$ヘテロアリール）、２個～１２個の環炭素原子（すなわち、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール）、または２個～８個の炭素環原子（すなわち、$C_{2\sim8}$ヘテロアリール）；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される１個～５個のヘテロ原子、１個～４個のヘテロ原子、１個～３個の環ヘテロ原

子、１個もしくは２個の環ヘテロ原子、または１個の環ヘテロ原子を有する。一例として、ヘテロアリールは、３個～８個の環炭素原子を有し、１個～３個の環ヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリル、およびピラゾリルが挙げられる。ヘテロアリールは、上で定義されたアリールもヘテロシクリルも包含せず、これらと重なりもしない。特定の実施形態において、１個または複数のヘテロアリール基が１個のヘテロシクリル環と縮合している場合、得られる環系は、ヘテロアリールである。

【００５９】

ヘテロアリール置換基についての定義により他に制限されない限り、このようなヘテロアリール基は、１個～５個の置換基（いくつかの実施形態においては、１個、２個または３個の置換基）で必要に応じて置換され得、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリール、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）－アルキル、－Ｓ（Ｏ）－シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）－アリール、－Ｓ（Ｏ）－ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アリールおよび－Ｓ（Ｏ）$_2$－ヘテロアリールからなる群より選択される。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ^a（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）から選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。このようなヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジルもしくはフリル）または複数の縮合した環（例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾールもしくはベンゾチエニル）を有し得る。窒素複素環および窒素ヘテロアリールの例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、およびイミダゾリンなど、ならびにＮ－アルコキシ窒素含有ヘテロアリール化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６０】

用語「ヘテロアリールオキシ」とは、基ヘテロアリール－Ｏ－をいう。

【００６１】

用語「アミノ」とは、基－ＮＨ$_2$をいう。

【００６２】

用語「置換アミノ」とは、基－ＮＲＲをいい、ここで各Ｒは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され、ただし、両方のＲ基が水素にも基－Ｙ－Ｚにもならず、ここでＹは、必要に応じて置換されたアルキレンであり、そしてＺは、アルケニル、シクロアルケニルもしくはアルキニルである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル

、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ^a（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）から選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

【００６３】

用語「アルキルアミン」とは、Ｒ－ＮＨ$_2$をいい、ここでＲは、必要に応じて置換されたアルキルである。

【００６４】

用語「ジアルキルアミン」とは、Ｒ－ＮＨＲをいい、ここで各Ｒは独立して、必要に応じて置換されたアルキルである。

【００６５】

用語「トリアルキルアミン」とは、ＮＲ$_3$をいい、ここで各Ｒは独立して、必要に応じて置換されたアルキルである。

【００６６】

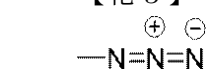
用語「シアノ」とは、基－ＣＮをいう。

【００６７】

用語「アジド」とは、基

【００６８】

【化５】



【００６９】

をいう。

【００７０】

用語「ケト」または「オキソ」とは、基＝Ｏをいう。

【００７１】

用語「カルボキシ」とは、基－Ｃ（Ｏ）－ＯＨをいう。

【００７２】

用語「エステル」または「カルボキシエステル」とは、基－Ｃ（Ｏ）ＯＲをいい、ここでＲは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、これは必要に応じて、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノまたは－Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ^a（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）によりさらに置換され得る。

【００７３】

用語「アシル」とは、基－Ｃ（Ｏ）Ｒを表し、ここでＲは、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ^a（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）からなる群より選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

【００７４】

用語「カルボキシアルキル」とは、基－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキルまたは－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルキルをいい、ここでアルキルおよびシクロアルキルは、本明細書中で定義されるとおりであり、そして必要に応じて、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ^a（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロ

アリールであり、そしてｎは、０、１または２である）によりさらに置換され得る。
【００７５】
用語「アミノカルボニル」とは、基－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲをいい、ここで各Ｒは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または両方のＲ基が結合して、複素環式基（例えば、モルホリノ）を形成する。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{a}（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）からなる群より選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。
【００７６】
用語「アシルオキシ」とは、基－ＯＣ（Ｏ）－Ｒをいい、ここでＲは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{a}（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）からなる群より選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。
【００７７】
用語「アシルアミノ」とは、基－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒをいい、ここで各Ｒは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであるその定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{a}（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）からなる群より選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。
【００７８】
用語「アルコキシカルボニルアミノ」とは、基－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）ＯＲをいい、ここでＲはアルキルであり、そしてＲ^{d}は、水素またはアルキルである。その定義により他に制限されない限り、各アルキルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{a}（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）からなる群より選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。
【００７９】
用語「アミノカルボニルアミノ」とは、基－ＮＲ^{c}Ｃ（Ｏ）ＮＲＲをいい、ここでＲ^{c}は、水素またはアルキルであり、そして各Ｒは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{a}（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）からなる群より選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。
【００８０】

用語「チオール」とは、基－ＳＨをいう。

【００８１】

用語「チオカルボニル」とは、基＝Ｓをいう。

【００８２】

用語「アルキルチオ」とは、基－Ｓ－アルキルをいう。

【００８３】

用語「置換アルキルチオ」とは、基－Ｓ－置換アルキルをいう。

【００８４】

用語「ヘテロシクリルチオ」とは、基－Ｓ－ヘテロシクリルをいう。

【００８５】

用語「アリールチオ」とは、基－Ｓ－アリールをいう。

【００８６】

用語「ヘテロアリールチオール」とは、基－Ｓ－ヘテロアリールをいい、ここでこのヘテロアリール基は、上で定義されたとおりであり、必要に応じて置換されたヘテロアリール基（これもまた上で定義された）が挙げられる。

【００８７】

用語「スルホキシド」とは、基－Ｓ（Ｏ）Ｒをいい、ここでＲは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。「置換スルホキシド」とは、基－Ｓ（Ｏ）Ｒをいい、ここでＲは、本明細書中で定義されるような、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

【００８８】

用語「スルホン」とは、基－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒをいい、ここでＲは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。「置換スルホン」とは、基－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒをいい、ここでＲは、本明細書中で定義されるような、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

【００８９】

用語「アミノスルホニル」とは、基－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲＲをいい、ここで各Ｒは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。その定義により他に制限されない限り、全ての置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、および－Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ^a（ここでＲ^{a}は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしてｎは、０、１または２である）からなる群より選択される１個、２個または３個の置換基によって必要に応じてさらに置換され得る。

【００９０】

用語「ヒドロキシアミノ」とは、基－ＮＨＯＨをいう。

【００９１】

用語「アルコキシアミノ」とは、基－ＮＨＯＲをいい、ここでＲは、必要に応じて置換されたアルキルである。

【００９２】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、ブロモ、クロロおよびヨードをいい、そして用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を包含する。「ハロアルキル」とは、１個または複数の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、上で定義されたような非分枝または分枝鎖のアルキル基をいう。例えば、ある残基が１個より多くのハロゲンで置換されている場合、これは、結合しているハロゲン部分の数に対応する接頭語を使用することによって呼ばれ得る。例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、およびトリハロアリールとは、２個（「ジ」）または３個（「トリ」）のハロ基で置換

されているアリールおよびアルキルをいい、これらのハロ基は、同じハロゲンであってもよいが必ずしも同じでなくてもよい。従って、例えば、４－クロロ－３－フルオロフェニルは、ジハロアリールの範囲内である。アルキル鎖のそれぞれのＨがハロゲンで置き換えられているハロアルキル基は、「ペルハロアルキル」と称される。用語「ハロアルキル」は、「ペルハロアルキル」基を包含する。ペルハロアルキル基の一例は、トリフルオロメチル（－ＣＦ$_3$）である。「フルオロアルキル」基および「ペルフルオロアルキル」基はそれぞれ、各ハロゲンがフッ素である、「ハロアルキル」基および「ペルハロアルキル」基であり、そして例として、フルオロメチル基、フルオロエチル基、フルオロプロピル基、ジフルオロメチル基、ジフルオロエチル基、ジフルオロプロピル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、およびトリフルオロプロピル基を包含する。

【００９３】

用語「Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル」とは、１個～７個、または１個～６個、または１個～３個のハロゲンと共有結合している１個～３個の炭素原子を有するアルキル基をいい、ここでアルキルおよびハロゲンは、本明細書中で定義されている。いくつかの実施形態において、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキルとしては、例として、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２－フルオロエチル、３，３，３－トリフルオロプロピル、３，３－ジフルオロプロピル、３－フルオロプロピルが挙げられる。

【００９４】

「任意の」または「必要に応じて」とは、その後に記載される事象または状況が起っても起こらなくてもよいことを意味し、そしてこの記載は、その事象または状況が起こる状況および起こらない状況を包含することを意味する。

【００９５】

「置換された」基は、置換される基の１つの原子にモノラジカル置換基が結合している（例えば、分枝を形成している）実施形態を包含し、そしてまた、その置換基が、置換される基の２個の隣接原子に結合し、これによって、この置換される基に縮合環を形成する、ジラジカルの架橋基であり得る実施形態を包含する。

【００９６】

所定の基（部分）が第二の基に結合しており、その結合部位が明白ではないように本明細書中で記載される場合、この所定の基は、この所定の基の任意の利用可能な部位において、この第二の基の任意の利用可能な部位に結合し得る。例えば、結合部位が明白ではない「低級アルキル置換フェニル」は、このフェニル基の任意の利用可能な部位に結合した、この低級アルキル基の任意の利用可能な部位を有し得る。この点に関して、「利用可能な部位」とは、ある基の水素が置換基で置き換えられ得るその基の部位である。

【００９７】

上で定義される全ての置換される基において、さらなる置換基での置換基を定義することによりもたらされるポリマー（例えば、置換アリール基を置換基として有する置換アリールであって、この置換基自体が置換アリール基で置換されているものなど）は、本明細書に包含されることを意図されないことが理解される。置換基が同一であっても異なっていても、無限数の置換基もまた、包含されない。このような場合、このような置換基の最大数は、３である。従って、上記定義の各々は、例えば、置換アリール基が－置換アリール－（置換アリール）－置換アリールに限定されるという限定により、制限される。

【００９８】

与えられる式の化合物（例えば、式Ｉの化合物であり、これはまた、本明細書中の他の全ての式の化合物を包含する）は、本開示の化合物、ならびにこのような化合物の薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能なエステル、異性体、互変異性体、溶媒和物、同位体、水和物、多形、およびプロドラッグを包含することが意図される。さらに、本開示の化合物は、１つ以上の不斉中心を有し得、そしてラセミ混合物として、または個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、生成され得る。与えられる式の任意の与えられる化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不正中心の数に依存する（２^{n}個の可

能な立体異性体が存在し、ここでｎは、不斉中心の数である）。個々の立体異性体は、中間体のラセミ混合物または非ラセミ混合物を、合成のいずれかの適切な段階で分割することによって、あるいは従来の手段による化合物の分割によって、得られ得る。個々の立体異性体（個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーが挙げられる）、ならびに立体異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物は、本開示の範囲内に包含され、これらの全ては、そうでないことが具体的に示されない限り、本明細書の構造によって図示されることが意図される。

【００９９】

「異性体」とは、同じ分子式を有する異なる化合物である。異性体としては、立体異性体、エナンチオマーおよびジアステレオマーが挙げられる。

【０１００】

「立体異性体」とは、原子が空間中で配置される方法のみが異なる異性体である。

【０１０１】

「エナンチオマー」とは、互いに重なり合わない鏡像である１対の立体異性体である。１対のエナンチオマーの１：１の混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「（±）」が、適切である場合、ラセミ混合物を示すために使用される。

【０１０２】

「ジアステレオ異性体」とは、少なくとも２個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない、立体異性体である。

【０１０３】

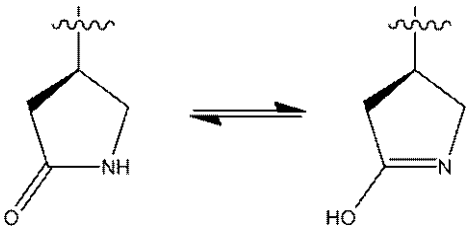
絶対立体化学は、カーン－インゴールド－プレローグのＲＳ系に従って特定される。ある化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素における立体化学は、ＲまたはＳのいずれかによって特定され得る。絶対配置が未知である分割された化合物は、ナトリウムＤ線の波長の偏光面を回転させる方向（右旋性または左旋性）に依存して、（＋）または（－）で表わされる。

【０１０４】

これらの化合物のうちのいくつかは、互変異性体として存在する。互変異性体は、互いに平衡状態にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体の平衡状態で存在し得る。いずれの互変異性体が示されるかにかかわらず、そして互変異性体間の平衡の性質とは無関係に、これらの化合物は、アミドとイミド酸との両方の互変異性体を包含することが、当業者により理解される。従って、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を包含すると理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を包含すると理解される。アミド含有およびイミド含有互変異性体の非限定的な例を、以下に示す：

【０１０５】

【化６】



【０１０６】

用語「治療有効量」とは、以下に定義されるような処置を必要とする哺乳動物に投与される場合に、そのような処置を行うために充分な量をいう。治療有効量は、処置される被験体および疾患状態、被験体の体重および年齢、疾患状態の重篤度、ならびに投与様式などに依存して変化し、これは、当業者により容易に決定され得る。

【０１０７】

用語「多形」とは、結晶性化合物の異なる結晶構造をいう。異なる多形は、結晶充填の違い（充填多形）または同じ分子の異なる配座異性体間の充填の違い（配座多形）から生

じ得る。

【０１０８】

用語「溶媒和物」とは、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物と、溶媒との組み合わせにより形成される複合体をいう。

【０１０９】

用語「水和物」とは、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物と、水との組み合わせにより形成される複合体をいう。

【０１１０】

用語「プロドラッグ」とは、インビボで、活性薬物、その薬学的に受容可能な塩、またはその生物活性代謝産物に転換され得、そして／あるいは分子の残部から分裂して活性薬物、その薬学的に受容可能な塩、またはその生物活性代謝産物を提供し得る、化学基を含む、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物をいう。

【０１１１】

本明細書中に与えられる任意の式または構造（式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物を含む）はまた、この化合物の非標識形態および同位体標識された形態を表わすことを意図される。同位体標識された化合物は、１つ以上の原子が選択された原子量または質量数を有する原子により置き換えられていることを除いて、本明細書中に与えられる式により表される構造を有する。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられ、例えば、^{2}Ｈ（ジュウテリウム、Ｄ）、^{3}Ｈ（トリチウム）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ、および^{125}Ｉであるが、これらに限定されない。本開示の種々の同位体標識された化合物は、例えば、^{3}Ｈ、^{13}Ｃおよび^{14}Ｃなどの放射性同位体が組み込まれた化合物である。このような同位体標識された化合物は、代謝研究、反応動力学研究、検出または画像化の技術（例えば、薬物または物質の組織分布アッセイが挙げられる、陽電子断層撮影法（ＰＥＴ）またはシングルフォトンエミッションコンピュータ断層撮影法（ＳＰＥＣＴ））、あるいは患者の放射性処置において、有用であり得る。

【０１１２】

ジュウテリウムで標識または置換された、本開示の治療用化合物は、分布、代謝、および排出（ＡＤＭＥ）に関連する、改善されたＤＭＰＫ（薬物の代謝および薬物速度論）特性を有し得る。ジュウテリウムなどのより重い異性体での置換は、より大きい代謝安定性からもたらされる特定の治療的利点（例えば、増大したインビボ半減期、減少した投薬量要求および／または治療指数の改善）を与え得る。^{18}Ｆで標識された化合物は、ＰＥＴまたはＳＰＥＣＴ研究のために有用であり得る。同位体標識された本開示の化合物およびそのプロドラッグは一般に、容易入手可能な同位体標識された試薬を、同位体で標識されていない試薬の代わりに用いることにより、以下に記載されるスキームまたは実施例および調製に開示される手順を行うことによって、調製され得る。この文脈において、ジュウテリウムは、本明細書中に記載される化合物（式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物が挙げられる）における置換基とみなされることが理解される。

【０１１３】

このようなより重い同位体、特にジュウテリウムの濃縮は、同位体富化因子（ｉｓｏｔｏｐｉｃ　ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ　ｆａｃｔｏｒ）により規定され得る。本開示の化合物において、特定の同位体であると具体的に指定されない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表わすことを意味する。他に記載されない限り、ある位置が「Ｈ」または「水素」と具体的に指定される場合、この位置は、水素をその自然界で豊富な同位体組成で有すると理解される。従って、本開示の化合物において、ジュウテリウム（Ｄ）であると具体的に指定される任意の原子は、ジュウテリウムを表わすことを意味する。

【０１１４】

本開示はまた、炭素原子に結合している１個～ｎ個の水素がジュウテリウムによって置き換えられている、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物を包含し、ここ

でｎは、この分子における水素の数である。このような化合物は、代謝に対する増大した抵抗性を示し、従って、哺乳動物に投与される場合の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの任意の化合物の半減期を増大させるために有用である。例えば、Ｆｏｓｔｅｒ，「Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ Ｉｓｏｔｏｐｅ Ｅｆｆｅｃｔｓ ｉｎ Ｓｔｕｄｉｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ」，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．５（１２）：５２４－５２７（１９８４）を参照のこと。このような化合物は、当該分野において周知である手段によって（例えば、１個または複数の水素がジュウテリウムによって置き換えられている出発物質を使用することによって）合成される。

【０１１５】

用語「阻害」は、生物学的活性または過程のベースライン活性における有意な減少を指す。「Ｓｙｋ活性の阻害」は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩の存在に対する直接または間接応答としてのＳｙｋ活性における、上記化合物の不在下でのＳｙｋの活性と比較した減少を指す。活性の減少は、化合物とＳｙｋとの直接相互作用によるものであってもよく、または本明細書において記載されている化学的実体（複数可）とさらにＳｙｋ活性に影響を及ぼす１つもしくは複数の他の要因との相互作用によるものであってもよい。例えば、化学的実体（複数可）の存在は、Ｓｙｋと直接結合することによって、Ｓｙｋ活性を減少させるための別の要因を（直接的にまたは間接的に）引き起こすことによって、または細胞もしくは生体内に存在するＳｙｋの量を（直接的にまたは間接的に）減少させることによって、Ｓｙｋ活性を減少させ得る。

【０１１６】

Ｓｙｋ活性の阻害は、後述するＡＴＰ加水分解アッセイ等、Ｓｙｋ活性の標準的な生化学アッセイにおけるＳｙｋ活性の観察可能な阻害も指す。いくつかの実施形態において、本明細書において記載されている化学的実体は、１マイクロモル濃度またはそれ未満のＩＣ５０値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、１００ナノモル濃度またはそれ未満のＩＣ５０値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、１０ナノモル濃度またはそれ未満のＩＣ５０値を有する。

【０１１７】

「Ｂ細胞活性の阻害」は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩の存在に対する直接または間接応答としてのＢ細胞活性における、この化合物の不在下でのＢ細胞の活性と比較した減少を指す。活性の減少は、化合物とＳｙｋとの、またはさらにＢ細胞活性に影響を及ぼす１つもしくは複数の他の要因との直接相互作用によるものであってよい。

【０１１８】

Ｂ細胞活性の阻害は、後述するアッセイ等の標準的なアッセイにおけるＣＤ８６発現の観察可能な阻害も指す。いくつかの実施形態において、本明細書において記載されている化学的実体は、１０マイクロモル濃度またはそれ未満のＩＣ５０値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、１マイクロモル濃度またはそれ未満のＩＣ５０値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、５００ナノモル濃度またはそれ未満のＩＣ５０値を有する。

【０１１９】

「Ｂ細胞活性」は、１つまたは複数の種々のＢ細胞膜受容体、または膜結合型免疫グロブリン、例えば、ＩｇＭ、ＩｇＧおよびＩｇＤの、活性化、再分布、再構築またはキャッピングも含む。ほとんどのＢ細胞は、抗原抗体複合体または凝集ＩｇＧのいずれかの形態で、ＩｇＧのＦｃ部に対する膜受容体も有する。Ｂ細胞は、補体、例えば、Ｃ３ｂ、Ｃ３ｄ、Ｃ４およびＣｌｑの活性化した成分用の膜受容体も保有する。これらの種々の膜受容体および膜結合型免疫グロブリンは膜可動性を有し、シグナル変換を開始し得る再分布およびキャッピングを受けることができる。

【０１２０】

Ｂ細胞活性は、抗体または免疫グロブリンの合成または産生も含む。免疫グロブリンは

Ｂ細胞系によって合成され、一般的な構造的特色および構造単位を有する。５つの免疫グロブリンクラス、すなわち、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤおよびＩｇＥは、アミノ酸配列およびポリペプチド鎖の長さを含むそれらの重鎖の構造差に基づいて認識される。所与の抗原に対する抗体は、免疫グロブリンのすべてもしくは数種のクラスにおいて検出され得るか、または免疫グロブリンの単一のクラスもしくはサブクラスに制限され得る。自己抗体または自己免疫抗体は、同様に免疫グロブリンの１または数種のクラスに属し得る。例えば、リウマチ因子（ＩｇＧに対する抗体）は、ほとんどの場合ＩｇＭ免疫グロブリンとして認識されるが、ＩｇＧまたはＩｇＡからなっていてもよい。

【０１２１】

加えて、Ｂ細胞活性は、抗原結合および他の細胞からのサイトカインシグナルに伴って起こる、前駆Ｂリンパ球からのＢ細胞クローン性拡大（増殖）および抗体合成形質細胞への分化を招く一連の事象を含むことも意図されている。

【０１２２】

「Ｂ細胞増殖の阻害」は、がん性Ｂ細胞、例えばリンパ腫Ｂ細胞等の異常なＢ細胞の増殖の阻害、および／または正常な非疾患Ｂ細胞の阻害を指す。用語「Ｂ細胞増殖の阻害」は、インビトロまたはインビボのいずれかでのＢ細胞の数における任意の有意な減少を指す。故に、インビトロでのＢ細胞増殖の阻害は、化学的実体（複数可）と接触していない匹敵する試料と比較した場合の、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩と接触したインビトロ試料中のＢ細胞の数における任意の有意な減少である。

【０１２３】

Ｂ細胞増殖の阻害は、後述するアッセイ等、Ｂ細胞増殖の標準的なチミジン取り込みアッセイにおけるＢ細胞増殖の観察可能な阻害も指す。いくつかの実施形態において、化学的実体は、１０マイクロモル濃度またはそれ未満のＩＣ５０値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、１マイクロモル濃度またはそれ未満のＩＣ５０値を有する。いくつかの実施形態において、化学的実体は、５００ナノモル濃度またはそれ未満のＩＣ５０値を有する。

【０１２４】

「アレルギー」または「アレルギー性障害」は、物質（アレルゲン）に対する後天的過敏性を指す。アレルギー状態は、湿疹、アレルギー性鼻炎または鼻感冒、花粉症、気管支喘息、蕁麻疹（発斑）および食物アレルギー、ならびに他のアトピー状態を含む。食物アレルギーとしては、花粉アレルギー、乳製品アレルギー、（乳アレルギーが挙げられる）、大豆アレルギー、卵アレルギー、小麦アレルギー、ナッツアレルギー（落花生および木の実（クルミ、アーモンド、ヘーゼルナッツ、カシュー、ピスタチオ、ペカン、ブラジルナット、ブナの実、バターナット、栗、チンカピンナット、ヒッコリーナットなど）に対するアレルギーが挙げられる）、ならびに海産物アレルギーが挙げられる。

【０１２５】

「喘息」は、炎症、気道狭窄および吸入物質に対する気道の反応性増大を特徴とする呼吸器系の障害を指す。喘息は、アトピーまたはアレルギー症状と高頻度で関連しているが、必ずしもそうとは限らない。

【０１２６】

「有意な」が意味するのは、スチューデントのｔ検定等の統計的有意性の標準的なパラメトリック試験において統計的に有意な任意の検出可能な変化であり、ここでｐ＜０．０５である。

【０１２７】

「Ｓｙｋ活性の阻害に応答する疾患」は、Ｓｙｋキナーゼを阻害することによって、症状の寛解、疾患進行の減少、疾患発症の予防もしくは遅延、またはある特定の細胞型（単球、Ｂ細胞およびマスト細胞）の異常な活性の阻害等の治療上の利益がもたらされる、疾患である。

【０１２８】

「患者」は、処置、観察または実験の対象となってきた、または対象となる哺乳動物等の動物を指す。本明細書において記載されている方法は、ヒト療法および獣医用途の両方において有用となり得る。いくつかの実施形態において、患者は哺乳動物であり、いくつかの実施形態において、患者はヒトであり、いくつかの実施形態において、患者はネコおよびイヌから選択される。

【０１２９】

用語「処置」または「処置する」とは、資格のある医療提供者によるか、または資格のある医療提供者の指導の下での、以下のものが挙げられる目的での、疾患を有する哺乳動物への、本発明の化合物の投与を意味する：

（ｉ）疾患を予防すること、すなわち、その疾患の臨床症状が発症しないようにすること；

（ｉｉ）疾患を阻害すること、すなわち、臨床症状の発症を止めること；および／または

（ｉｉｉ）疾患を軽減すること、すなわち、臨床症状の後退を引き起こすこと。

【０１３０】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基および／またはカルボキシル基、あるいはこれらに類似の基の存在によって、酸塩および／または塩基塩を形成し得る。

【０１３１】

用語所定の化合物の「薬学的に受容可能な塩」とは、所定の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、そして生物学的にもその他の点でも望ましくないことがない、塩をいう。薬学的に受容可能な塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製され得る。無機塩基から誘導される塩としては、例のみとして、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から誘導される塩としては、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン（例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、ジ複素環式アミン、トリ複素環式アミン、混合ジアミンおよびトリアミン（ここでこのアミンの置換基のうちの少なくとも２つは異なり、そしてアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式などからなる群より選択される））の塩が挙げられるが、これらに限定されない。２個または３個の置換基が、アミノ窒素と一緒になって、複素環式基またはヘテロアリール基を形成しているアミンもまた、含まれる。アミンは、一般構造Ｎ（Ｒ^{30}）（Ｒ^{31}）（Ｒ^{32}）のものであり、ここでモノ置換アミンは、窒素上の３つの置換基（Ｒ^{30}、Ｒ^{31}およびＲ^{32}）のうちの２個を水素として有し、ジ置換アミンは、窒素上の３つの置換基（Ｒ^{30}、Ｒ^{31}およびＲ^{32}）のうちの１個を水素として有し、一方で、トリ置換アミンは、窒素上の３つの置換基（Ｒ^{30}、Ｒ^{31}およびＲ^{32}）のいずれも水素として有さない。Ｒ^{30}、Ｒ^{31}およびＲ^{32}は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクリルなどの種々の置換基から選択される。上記アミンは、窒素上の１個、２個または３個の置換基のいずれかが名称で列挙されるとおりである化合物をいう。例えば、用語「シクロアルケニルアミン」とは、シクロアルケニル－ＮＨ$_2$をいい、ここで「シクロアルケニル」は、本明細書中で定義されるとおりである。用語「ジヘテロアリールアミン」とは、ＮＨ（ヘテロアリ

ール）$_2$をいい、ここで「ヘテロアリール」は、本明細書中で定義されるとおりである、などである。

【０１３２】

適切なアミンの具体例としては、例のみとして、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソ－プロピル）アミン、トリ（ｎ－プロピル）アミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、クロリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、Ｎ－アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、およびＮ－エチルピペリジンなどが挙げられる。

【０１３３】

薬学的に受容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。無機酸から誘導される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などが挙げられる。有機酸から誘導される塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、およびサリチル酸などが挙げられる。

【０１３４】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」または「薬学的に受容可能な賦形剤」は、任意の全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを包含する。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および剤の使用は、当該分野において周知である。いずれかの従来の媒体または剤が活性成分と非適合性である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が想定される。補助的な活性成分もまた、これらの組成物に組み込まれ得る。

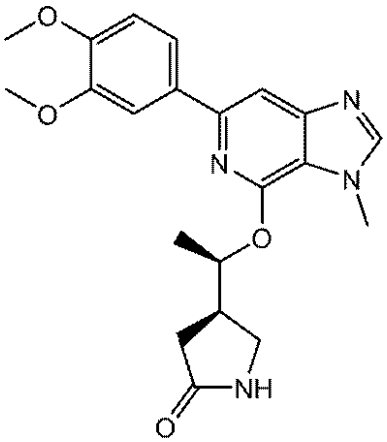
【０１３５】

命名法

本開示の化合物の名称は、化合物を命名するためのＡＣＤ／Ｎａｍｅソフトウェア（Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｉｎｃ．，Ｔｏｒｏｎｔｏ，Ｃａｎａｄａ）を使用して提供される。他の化合物または基は、一般名、または体系名もしくは非体系名を用いて、命名され得る。本開示の化合物の命名および番号付けを、代表的な式Ｉの化合物を用いて説明する：

【０１３６】

【化７】



【０１３７】

この化合物は、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンとも称される。

【０１３８】

化合物

式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、R^5が、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、シクロヘキサ－１－エニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オン－イル、ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン－イル、ベンゾチアゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、エチニル、インダゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、インドリニル、ピラジニル、ピリダジン、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリン－４（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、インドリン－２－オン、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イソインドリン－１－オン－イル、ベンゾモルホリン－３－オン－イル、ベンゾモルホリン－２－オン－イル、ベンゾイミダゾリン－２－オン－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン－イル、スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン－イル、３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－イル、インドリル、ベンゾオキサゾリン－２－オン－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、チオフェニル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、１，３，４－チアジアゾリル、インドリニル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン（１，２，３，４－ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｑｕｉｎａｌｉｎｅ）およびチエノ［２，３－ｃ］ピリジニルの群から選択される部分であり；これらのＲ５部分の各々は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_3、－CF_2H、－OCF_3、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim12}$ヘテロアリール、－$S(O)_2R^{20}$、－$S(O)_2$－$N(R^{20})(R^{22})$、－$N(R^{20})(R^{22})$、－$N(R^{20})$－$S(O)_2$－R^{20}、－$N(R^{20})$－$C(O)$－R^{22}、－$C(O)$－R^{20}、－$C(O)$－OR^{20}、－$C(O)$－$N(R^{20})(R^{22})$、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}から選択される０個、１個、２個、または３個の置換基によって置換されており；

ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル部分、$C_{2\sim6}$アルキニル部分、$C_{1\sim6}$アルコキシ部分、$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分、$C_{6\sim12}$アリール部分、または$C_{2\sim12}$ヘテロアリール部分は、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_3、－CF_2H、－OCF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－$N(R^{20})(R^{22})$、－$C(O)$－R^{20}、－$C(O)$－OR^{20}、－$C(O)$－$N(R^{20})(R^{22})$、－ＣＮ、－$S(O)_2R^{20}$、－$S(O)_2$－$N(R^{20})(R^{22})$、－$S(O)_2$－R^{20}－$N(R^{20})(R^{22})$、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；

ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、ハロ、－NO_2、－CFH_2、－CF_2H、－CF_3、－OCF_3、－$N(R^{20})(R^{22})$、－$C(O)$－R^{20}、－$C(O)$－OR^{20}、－$C(O)$－$N(R^{20})(R^{22})$、－ＣＮ、－$S(O)_2$－R^{20}、$S(O)_2$－$N(R^{20})(R^{22})$、－S（Ｏ

）$_2$－R^{20}－N（R^{20}）（R^{22}）、オキソ、および－O－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

R^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、C$_{1\sim6}$アルキル、C$_{2\sim6}$アルケニル、C$_{2\sim6}$アルキニル、C$_{3\sim6}$シクロアルキル、C$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、C$_{6\sim12}$アリール、またはC$_{2\sim12}$ヘテロアリールであり；

ここでC$_{1\sim6}$アルキル、C$_{2\sim6}$アルケニル、C$_{2\sim6}$アルキニル、C$_{3\sim6}$シクロアルキル、C$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、C$_{6\sim12}$アリールおよびC$_{2\sim12}$ヘテロアリールの各々は、ヒドロキシル、ハロ、C$_{1\sim6}$アルキル、アシルアミノ、オキソ、－NO$_2$、－S（O）$_2$R^{26}、－CN、C$_{1\sim6}$アルコキシ、C$_{3\sim6}$シクロアルコキシ、－CFH$_2$、－CF$_3$、－CF$_2$H、－OCF$_3$、－OCH$_2$CF$_3$、－C（O）－NH$_2$、C$_{6\sim12}$アリール、C$_{3\sim6}$シクロアルキル、C$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、およびC$_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換されており；そして

ここでR^{26}は、C$_{1\sim6}$アルキル、C$_{2\sim6}$アルケニル、C$_{2\sim6}$アルキニル、C$_{3\sim6}$シクロアルキル、C$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、C$_{6\sim12}$アリール、C$_{2\sim6}$ヘテロアリール、アシルアミノ、NH$_2$、－CFH$_2$、－CF$_3$、－CF$_2$Hである、

各式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ包含する、別の実施形態が存在する。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、X^{1}はCHである。他の実施形態において、X^{1}はNである。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、X^{2}はCR^{1a}である。特定の実施形態において、R^{1a}は、水素、ハロ、C$_{1\sim6}$アルキル、またはC$_{3\sim6}$シクロアルキルである。特定の実施形態において、R^{1a}は、水素、メチル、クロロ、－CF$_3$、－CF$_2$H、－CFH$_2$、またはシクロプロピルである。他の実施形態において、R^{1a}は、水素、クロロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、R^{1a}は、水素、メチル、またはクロロである。他の実施形態において、R^{1a}は、－CF$_3$、－CF$_2$H、－CFH$_2$、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、R^{1a}はハロアルキルである。１つの実施形態において、R^{1a}は－CF$_3$である。いくつかの実施形態において、R^{1a}はC$_{3\sim6}$シクロアルキルである。１つの実施形態において、R^{1a}はシクロプロピルである。

【０１４１】

他の実施形態において、X^{2}はNR^{1b}である。特定の実施形態において、R^{1b}は、水素、メチル、エチル、プロピル（例えば、イソプロピル）、シクロプロピル、CHF$_2$、CH$_2$CF$_3$、

【０１４２】

【化８】

【０１４３】

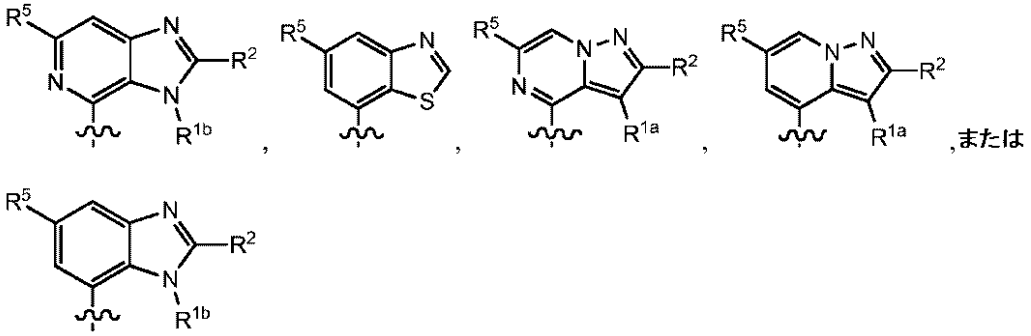
、CH$_2$CH$_2$F、またはシクロブチルである。特定の実施形態において、R^{1b}はハロアルキルである。１つの実施形態において、R^{1b}は－CF$_3$である。

【０１４４】

なお他の実施形態において、X^{2}はSである。

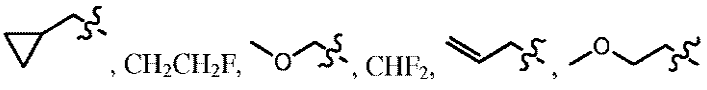
【０１４５】

いくつかの実施形態において、X^{3}はCである。他の実施形態において、X^{3}はNである。

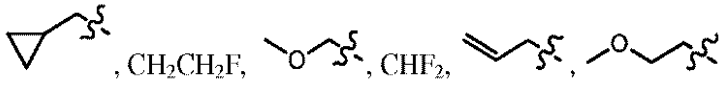
【０１４６】
特定の実施形態において、Ｘ[1]とＸ[2]とＸ[3]とは：
【０１４７】
【化９】


【０１４８】
を形成する。
【０１４９】
１つのバリエーションにおいて、Ｘ[1]とＸ[2]とＸ[3]とは、１０個のπ電子を有するヘテロ芳香環系を形成するような様式で、配置および置換される。
【０１５０】
Ｘ[1]、Ｘ[2]およびＸ[3]の各々および全てのバリエーションは、各々および全ての組み合わせが個々に記載されているかのように、互いに、ならびにＲ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＹの各々および全てのバリエーションと組み合わせられ得ることが意図され、理解される。
【０１５１】
いくつかの実施形態において、Ｒ[2]は水素である。他の実施形態において、Ｒ[2]はＣ[1]～[6]アルキルである。１つのバリエーションの実施形態において、Ｒ[2]はＣ[1]～[4]アルキルである。別のバリエーションにおいて、Ｒ[2]はメチルである。
【０１５２】
Ｒ[2]の各々および全てのバリエーションは、各々および全ての組み合わせが個々に記載されているかのように、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、およびＲ[5]の各々および全てのバリエーションと組み合わせられ得ることが意図され、理解される。
【０１５３】
いくつかの実施形態において、Ｒ[3]およびＲ[4]の各々は独立して、独立してハロゲンおよびＣ[1]～[4]アルコキシから選択される１個～３個のメンバーで必要に応じて置換されたＣ[1]～[4]アルキルであり、そしてＲ[4]は水素である。特定の実施形態において、Ｒ[3]は、独立してハロゲンおよびＣ[1]～[4]アルコキシから選択される１個～３個のメンバーで必要に応じて置換されたＣ[1]～[4]アルキルであり、そしてＲ[4]は水素である。他の実施形態において、Ｒ[4]は、独立してハロゲンおよびＣ[1]～[4]アルコキシから選択される１個～３個のメンバーで必要に応じて置換されたＣ[1]～[4]アルキルであり、そしてＲ[3]は水素である。
【０１５４】
式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、各式の化合物またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ含む、さらなる別の実施形態が存在し、ここで、各式について別々の実施形態として：
ａ）Ｒ[3]およびＲ[4]は各々独立して、水素またはＣ[1]～[6]アルキルであり；
ｂ）Ｒ[3]は水素であり；
ｃ）Ｒ[4]は、水素またはＣ[1]～[6]アルキルであり；
ｄ）Ｒ[3]は水素であり、そしてＲ[4]はＣ[1]～[6]アルキルであり；
ｅ）Ｒ[3]およびＲ[4]の各々は独立して、水素、メチル、

【０１５５】
【化１０】



【０１５６】
、エチル、またはＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$であり；
ｆ）Ｒ^{3}は水素であり、そしてＲ^{4}は、メチル、
【０１５７】
【化１１】



【０１５８】
、エチル、またはＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$であり；そして
ｇ）Ｒ^{3}は水素であり、そしてＲ^{4}はメチルである。
【０１５９】
上記実施形態ａ）～ｇ）の各々において、他の全ての可変物は、式Ｉ～ＶＩについてそれぞれ他に定義されるとおりである。
【０１６０】
Ｒ^{3}およびＲ^{4}の各々および全てのバリエーションは、各々および全ての組み合わせが個々に記載されているかのように、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^3、Ｒ^2、およびＲ^{5}の各々および全てのバリエーションと組み合わせられ得ることが意図され、理解される。
【０１６１】
式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、Ｒ^{5}が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、インダゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロインドリル、ベンゾジオキソリル、チアゾリル、ピラゾロピリジニル（ｐｙｒａｚｏｌｏｐｙｒｉｎｄｉｎｙｌ）、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル、オキサゼパニル、ピペラジニル、チエノピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル（ｐｙｒｉｄｚａｉｎｙｌ）、トリアジニル、インドリニル、ピラゾリル、イミダゾリルモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホン、ピペリジニル、チオフェニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、またはナフタレニルからなる群より選択される環式環である、各式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ包含する、別の実施形態が存在する。１つのバリエーションにおいて、この環式環は、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{2～12}$ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{26}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{20}）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{20}、－Ｎ（Ｒ^{20}）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{22}、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得、
ここでこのアルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクリル部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分は、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{2～6}$ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；ここでＲ^{20}およびＲ^{22}の各々は独

立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される。

【０１６２】

この環式環は、単環式であっても二環式であってもよいことが理解されるべきである。特定の実施形態において、この環式環は、１個より多くの環を有してもよく、これらの環は、縮合していても、スピロであっても、橋架けしていてもよい。例えば、特定の実施形態において、R^5は、単環式もしくは二環式の$C_{2\sim8}$ヘテロシクリルである。１つの実施形態において、R^5は、１個より多くの環が縮合していても、スピロであっても、橋架けしていてもよい、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリルである。

【０１６３】

式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、R^5が、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾジオキソリル、チアゾリル、ピラゾロピリジニル、シクロヘキセニル、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル、およびチエノピラゾリルである、各式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ包含する、別の実施形態が存在し；

ここでこれらのフェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、インダゾリル部分、ベンゾチアゾリル部分、ジヒドロベンゾオキサジニル部分、ベンゾジオキソリル部分、チアゾリル部分、ピラゾロピリジニル部分、シクロヘキセニル部分、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル部分、およびチエノピラゾリル部分は、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、$-S(O)_2-R^{20}$、$-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-NO_2$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^{20})-S(O)_2-R^{20}$、$-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$、$-C(O)-R^{20}$、$-C(O)-OR^{20}$、$-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$、$-CN$、オキソ、および$-O-R^{20}$からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここでこのアルキル部分、シクロアルキル部分、ヘテロシクリル部分、アリール部分、またはヘテロアリール部分は、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、$-S(O)_2-R^{20}$、$-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$、$-NO_2$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-C(O)-R^{20}$、$-C(O)-OR^{20}$、$-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$、$-CN$、および$-O-R^{20}$からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；ここで

R^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される。

【０１６４】

式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、R^5が、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾジオキソリル、チアゾリル、ピラゾロピリジニル、シクロヘキセニル、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル、およびチエノピラゾリルである、各式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ包含する、別の実施形態が存在し；

ここでこれらのフェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、インダゾリル部分、ベンゾチアゾリル部分、ジヒドロベンゾオキサジニル部分、ベンゾジオキソリル部分、チアゾリル部分、ピラゾロピリジニル部分、シクロヘキセニル部分、テトラヒドロベンゾオキサゼパニル部分、およびチエノピラゾリル部分は、ハロ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-OCF_3$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$-S($

Ｏ）$_2$－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ^{20}Ｒ^{22}、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここでこれらのＣ$_{1\sim6}$アルキル部分、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル部分、Ｃ$_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分は、ハロ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、－Ｏ－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ^{20}Ｒ^{22}、およびオキソからなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；

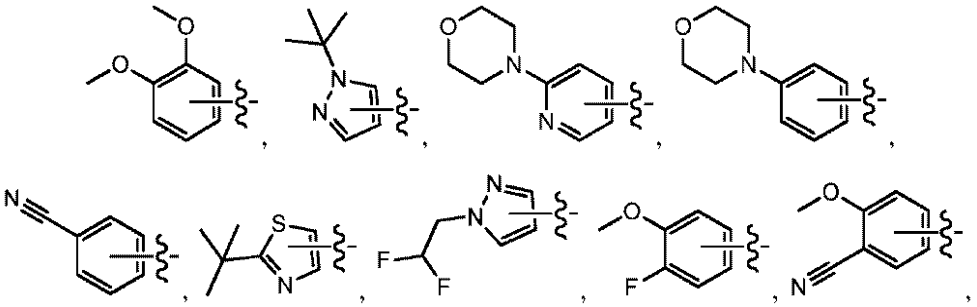
ここでＲ^{20}およびＲ^{22}の各々は独立して、水素、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6\sim12}$アリール、およびＣ$_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される。

【０１６５】

式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、Ｒ^{5}が、基：

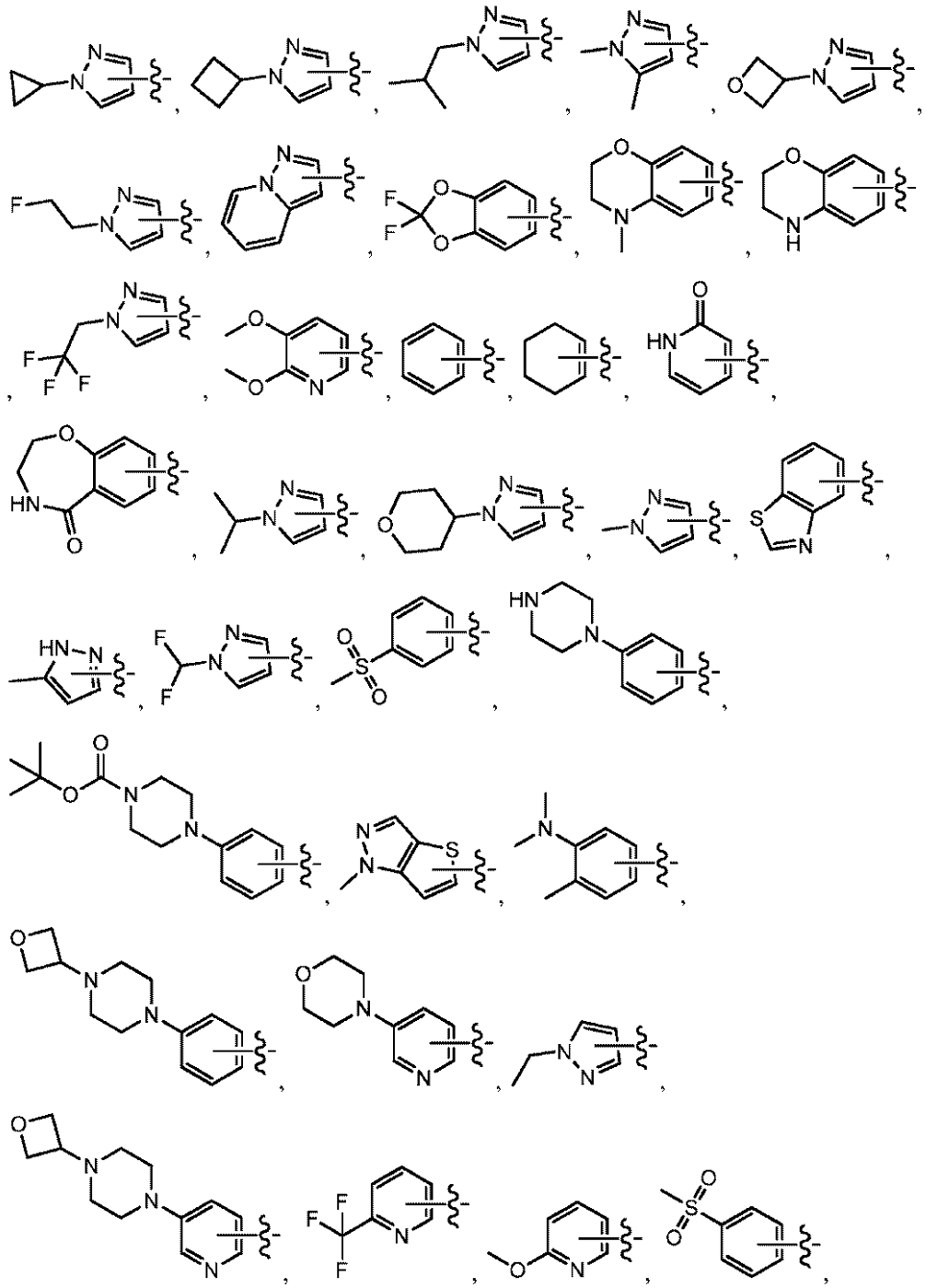
【０１６６】

【化１２】



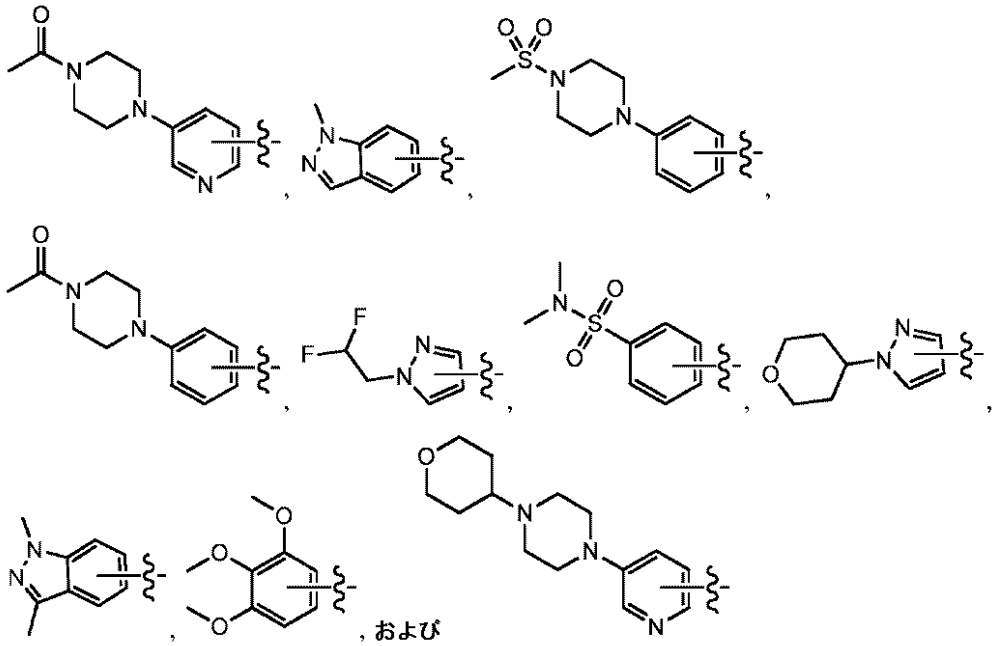
【０１６７】

【化１３】



【０１６８】

【化１４】



【０１６９】

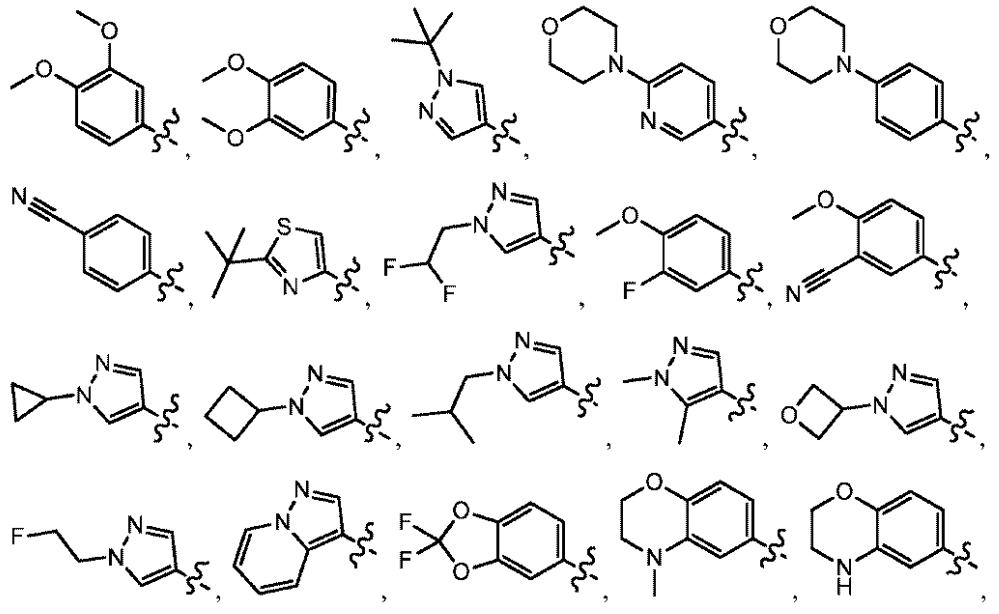
から選択される、各式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ包含する、別の実施形態が存在する。

【０１７０】

式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、R^5が：

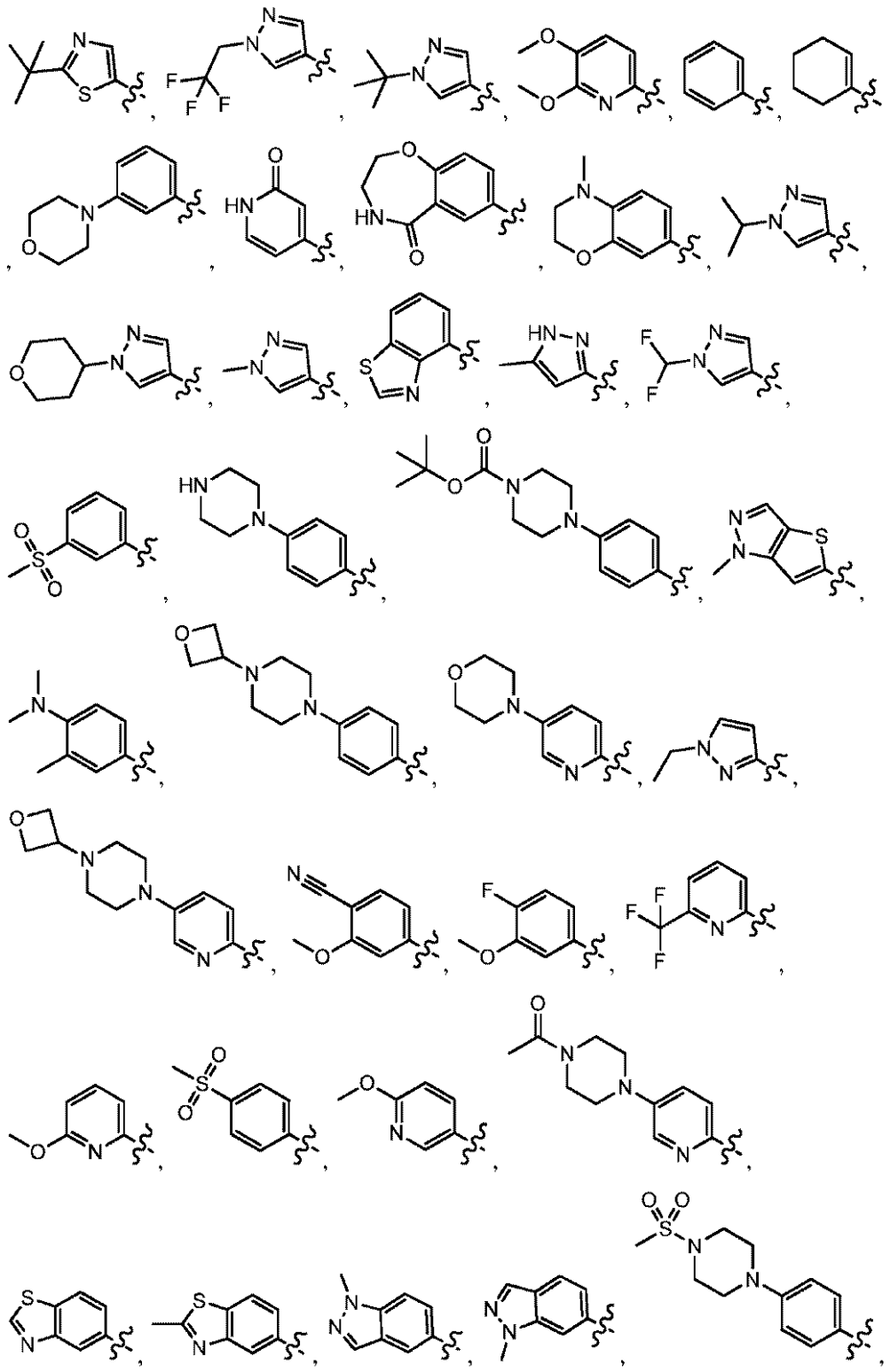
【０１７１】

【化１５】



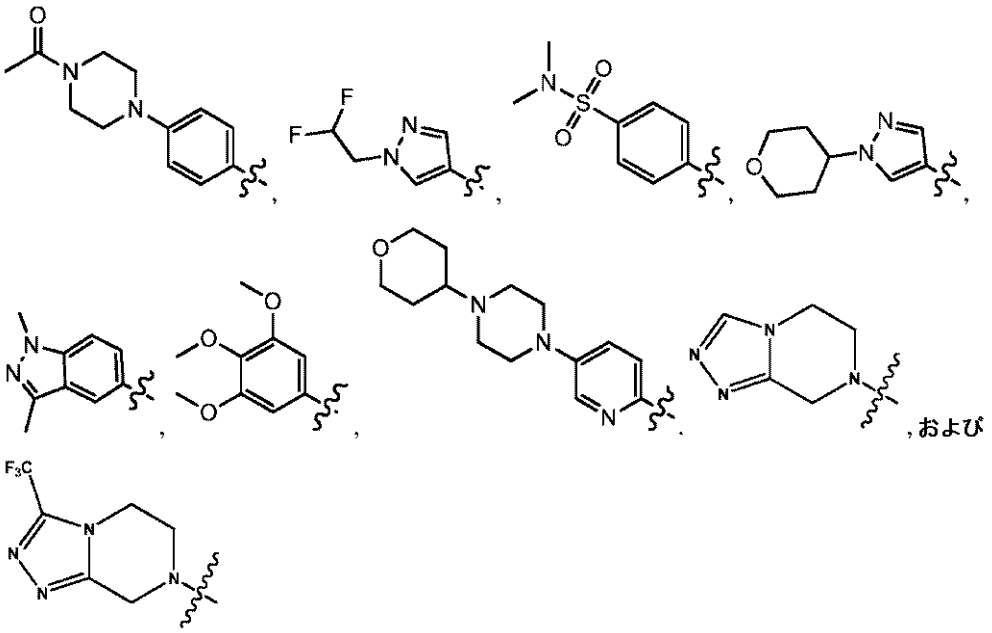
【０１７２】

【化１６】



【０１７３】

【化１７】



【０１７４】

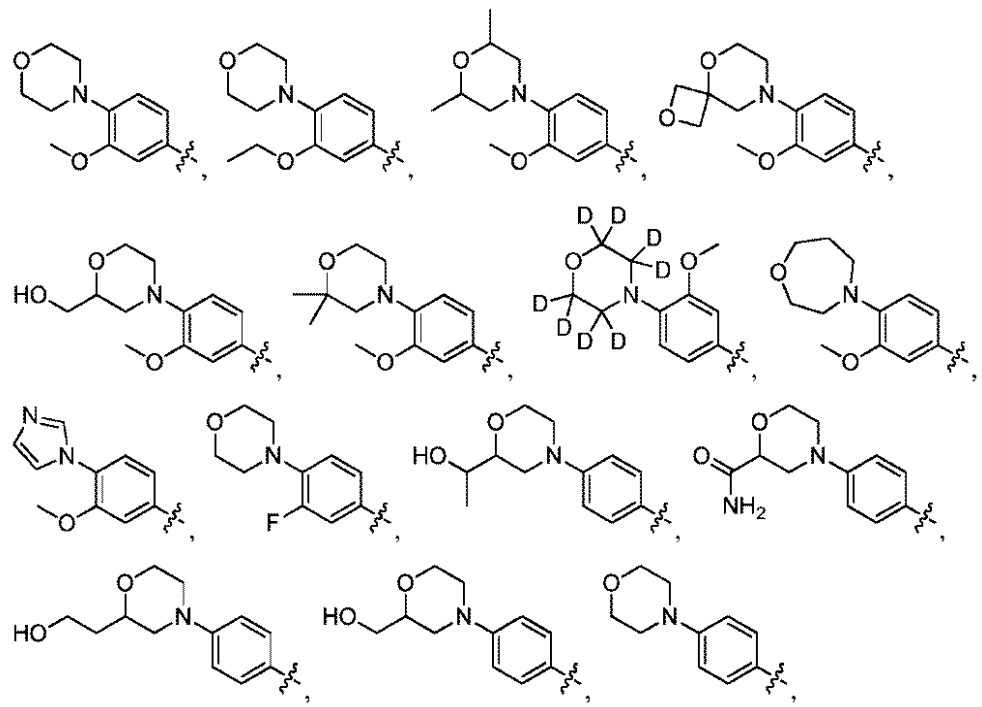
の群から選択される、各式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ包含する、別の実施形態が存在する。

【０１７５】

式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、R^5が：

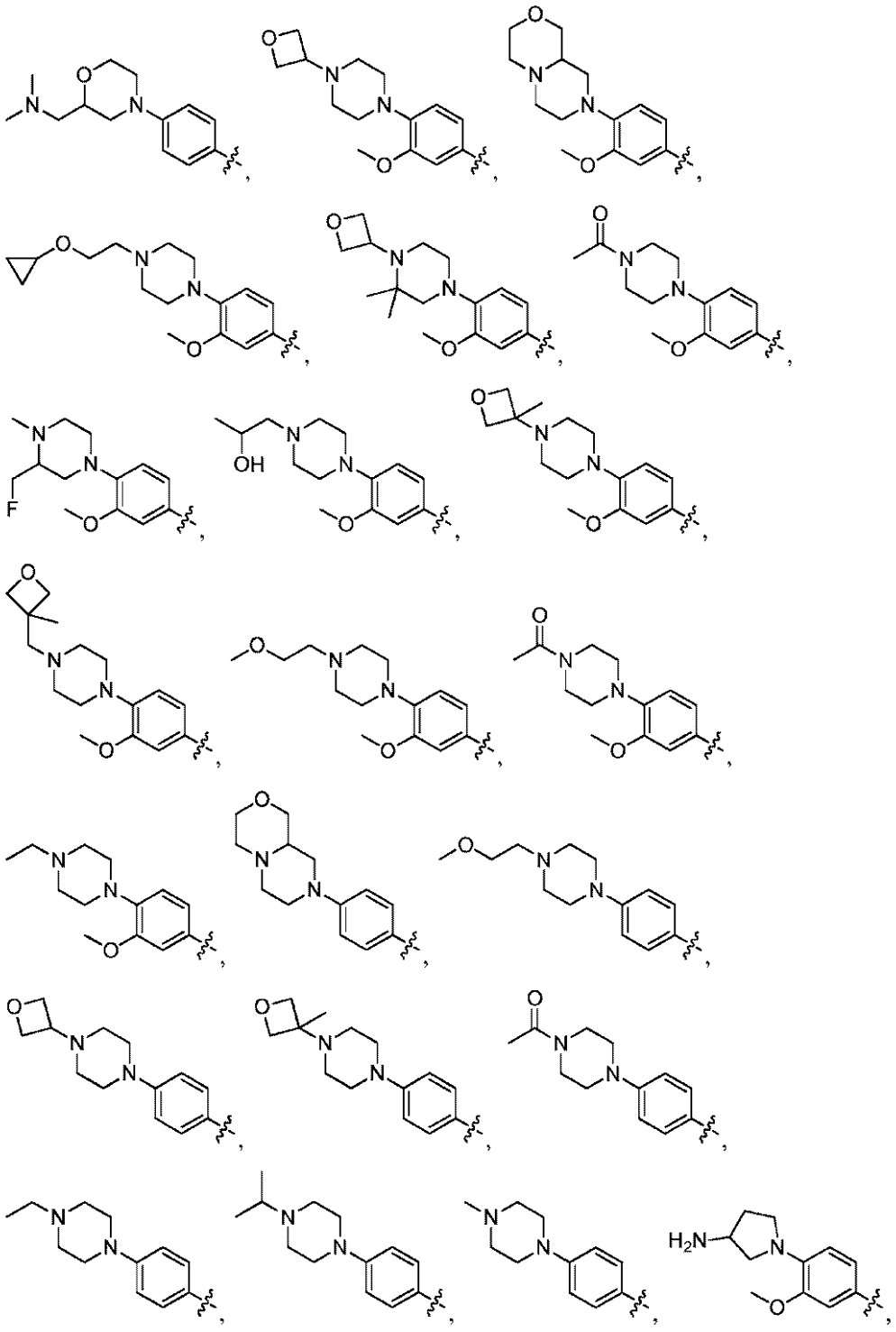
【０１７６】

【化１８】



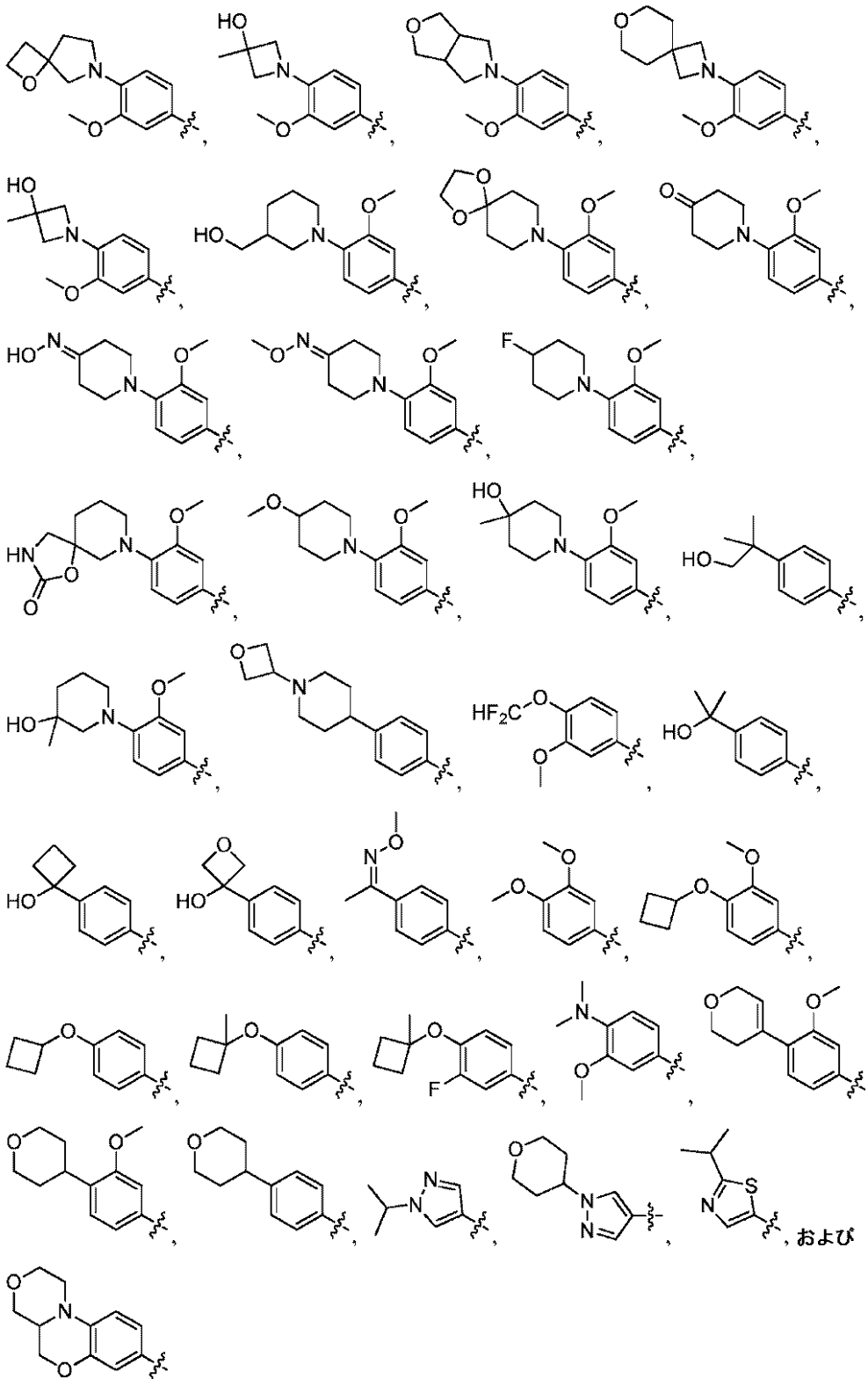
【０１７７】

【化１９】



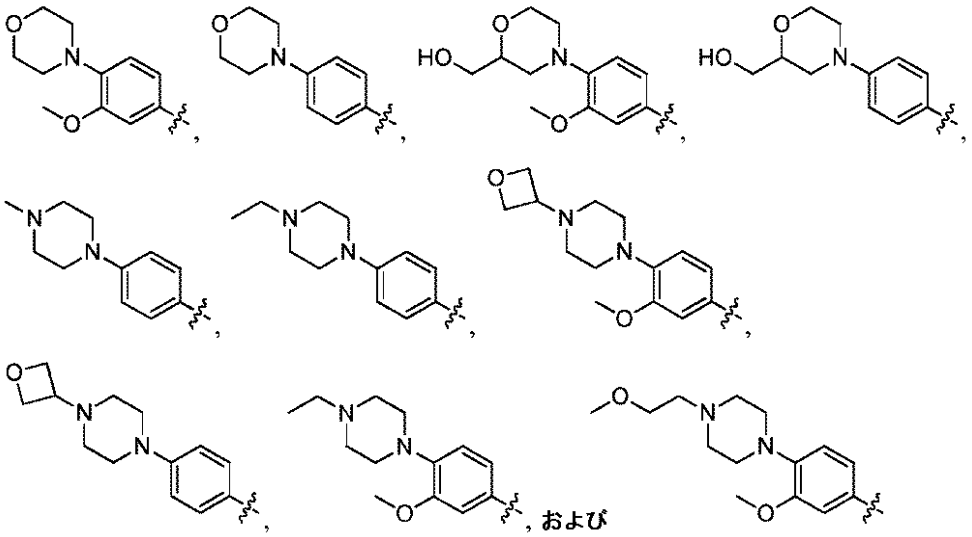
【０１７８】

【化２０】



【０１７９】
からなる群より選択される、各式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ包含する、別の実施形態が存在する。
【０１８０】
式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、R^5が：
【０１８１】

【化２１】



【０１８２】

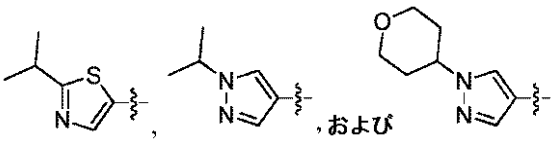
の群から選択される、各式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ包含する、別の実施形態が存在する。

【０１８３】

式Ｉ、式１ａ、式１ｂ、式Ｉｃ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、および式ＶＩによって同定される実施形態の各々について、R^5が

【０１８４】

【化２２】



【０１８５】

から選択される、各式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩をそれぞれ包含する、なお別の実施形態が存在する。

【０１８６】

R^5の各々および全てのバリエーションは、各々および全ての組み合わせが個々に記載されているかのように、X^1、X^2、X^3、R^2、R^3、R^4、およびＹの各々および全てのバリエーションと組み合わせられ得ることが意図され、理解される。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、ＹはＯである。他の実施形態において、ＹはＮＨである。

【０１８８】

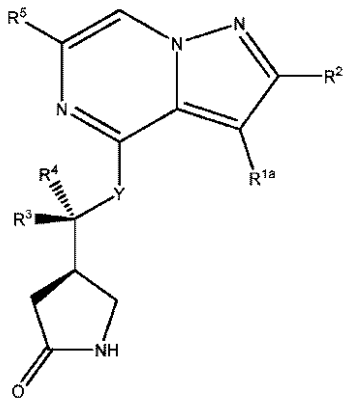
式Ｉに関する、本明細書中に記載されるような実施形態および構造は、適用可能である場合、本明細書中で詳述される任意の式（ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶおよびＶＩが挙げられる）の化合物に対して適切であることが理解されるべきである。

【０１８９】

他の局面において、式ＩＩ：

【０１９０】

【化２３】



式 II

【０１９１】
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体が提供され、式ＩＩにおいて、R^{1a}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}およびＹは、式Ｉについて上で特定されたとおりである。

【０１９２】
１つの実施形態は、式ＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含し、式ＩＩにおいて：
Ｙは酸素であり；
R^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－CH_2－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルであり；
R^{2}は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；
R^{3}は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；
R^{4}は水素であり；そして
R^{5}は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、シクロヘキサ－１－エニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オン－イル、ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン－イル、ベンゾチアゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、エチニル、インダゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、インドリニル、ピラジニル、ピリダジン、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリン－４（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、インドリン－２－オン、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イソインドリン－１－オン－イル、ベンゾモルホリン－３－オン－イル、ベンゾモルホリン－２－オン－イル、ベンゾイミダゾリン－２－オン－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２

（４Ｈ）－オン－イル、スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン－イル、３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－イル、インドリル、ベンゾオキサゾリン－２－オン－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、チオフェニル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、１，３，４－チアジアゾリル、インドリニル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、およびチエノ［２，３－ｃ］ピリジニルの群から選択される部分であり；

ここでこれらのR^5部分の各々は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ^{20}Ｒ^{22}、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで各アルキル部分、アルコキシ部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分は、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される。

【０１９３】

１つの実施形態は、式ＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含し、式ＩＩにおいて：

Ｙは酸素であり；

R^{1a}は、水素、ＣＮ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、またはブチルであり；

R^2は、水素またはメチルであり；

R^3は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルであり；

R^4は水素であり；そして

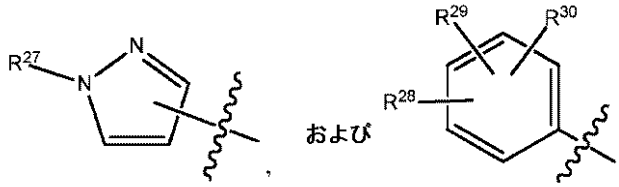
R^5は、フェニルまたはピラゾリルであり、ここでこのフェニル部分またはピラゾリル部分は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロプロピル、シクロブチル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、ピペラジニル、またはモルホリノのうちの１個または２個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここでこのR^5ピペラジニル基は、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、および－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキルから選択される０個または１個の基によってさらに置換され得る。

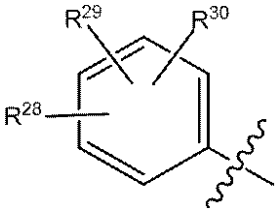
【０１９４】

式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は、水素、ハロ、または$C_{1\sim6}$アルキルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は、水素、フルオロ、クロロ、CF_3、メチル、エチル、またはシクロプロピルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は、水素、メチル、CF_3、またはシクロプロピルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。

【０１９５】
別の実施形態は、Ｙは酸素であり；Ｒ^{1a}は、水素、メチル、ＣＮ、ブロモ、およびクロロから選択され；Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；Ｒ^{3}はメチルであり；Ｒ^{4}は水素であり；そしてＲ^{5}は：
【０１９６】
【化２４】



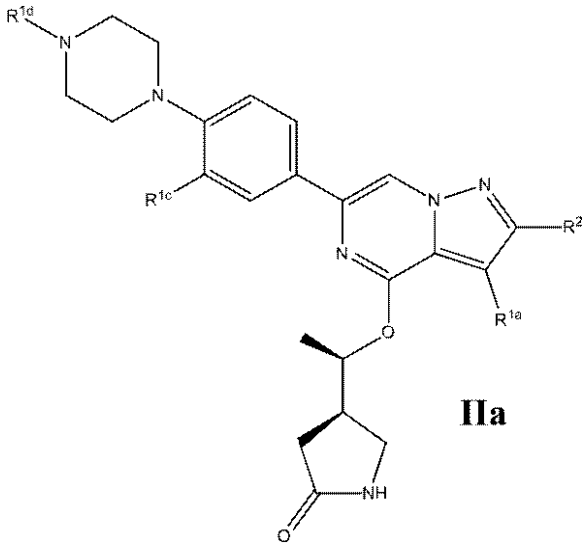
【０１９７】
から選択され；
Ｒ^{27}は、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、ＣＨＦ$_{2}$、またはＣＦ$_{3}$であり；
Ｒ^{28}、Ｒ^{29}、およびＲ^{30}は各々独立して、水素、フッ素、シアノ、および－Ｏ－Ｃ$_{1～3}$アルキルから選択されるか；
あるいはＲ^{28}およびＲ^{29}は、水素および－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルから選択され、そしてＲ^{30}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここでこのピペラジニル基は、－ＳＯ$_{2}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2～5}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されている、
式ＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を包含する。
【０１９８】
なお別の実施形態は、Ｙは酸素であり；Ｒ^{1a}は、水素、メチル、およびクロロから選択され；Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；Ｒ^{3}はメチルであり；Ｒ^{4}は水素であり；そしてＲ^{5}は：
【０１９９】
【化２５】



；

【０２００】
であり；
Ｒ^{28}、Ｒ^{29}、およびＲ^{30}は各々独立して、水素およびメトキシから選択されるか；あるいはＲ^{28}およびＲ^{29}は水素であり、そしてＲ^{30}はモルホリノである、式ＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を包含する。
【０２０１】
さらなる実施形態は、式ＩＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：
【０２０２】

【化２６】



IIa

【０２０３】

を包含し、式ＩＩａにおいて：

Ｒ^{1a}は、水素、メチル、およびＣＮから選択され；

Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；

Ｒ^{1c}は、水素またはメトキシであり；そして

Ｒ^{1d}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2～6}$ヘテロシクリルから選択される。

【０２０４】

別の実施形態は、Ｒ^{2}が水素である、上で定義されたような式ＩＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。なお別の実施形態は、Ｒ^{2}は水素であり；Ｒ^{1a}は、水素およびメチルから選択され；Ｒ^{1c}は、水素およびメトキシから選択され；そしてＲ^{1d}は、水素、メチル、－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_{3}$、－ＳＯ$_{2}$－ＣＨ$_{3}$、ならびにＣ$_{2～6}$ヘテロシクリル環（オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルから選択される）から選択される、上で定義されたような式ＩＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２０５】

１つの実施形態において、式ＩＩの化合物は：

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしく

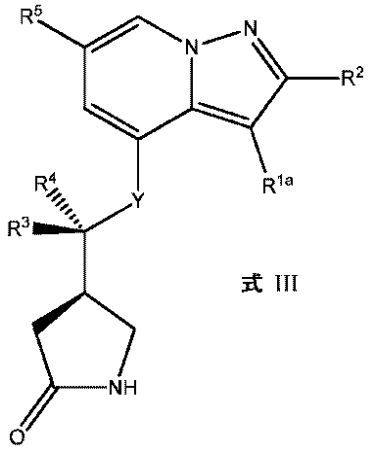
は互変異性体から選択される。

【０２０６】

なお他の局面において、式ＩＩＩ：

【０２０７】

【化２７】



式 III

【０２０８】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体が提供され、式ＩＩＩにおいて、R^{1a}、R^{2}、R^{3}、R^{4}およびR^{5}は、式Ｉについて上で特定されたとおりである。

【０２０９】

１つの実施形態は、

Ｙは酸素であり；

R^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－CH_2－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルであり；

R^{2}は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；

R^{3}は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；

R^{4}は水素であり；そして

R^{5}は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、シクロヘキサ－１－エニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オン－イル、ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン－イル、ベンゾチアゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、エチニル、インダゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、インドリニル、ピラジニル、ピリダジン、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリン－４（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、インドリン－２－オン、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イソインドリン－１－オン－イル、ベンゾモルホリン－３－オン－イル、ベンゾモルホリン－２－オン－イル、ベンゾイミダゾリン－２－オン－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニル、ピリ

ド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン－イル、スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン－イル、３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－イル、インドリル、ベンゾオキサゾリン－２－オン－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、チオフェニル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、１，３，４－チアジアゾリル、インドリニル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、およびチエノ［２，３－ｃ］ピリジニルの群から選択される部分であり；

ここでこれらのR^5部分の各々は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$NR^{20}R^{22}$、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで各アルキル部分、アルコキシ部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分は、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

式ＩＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２１０】

別の実施形態は、

Ｙは酸素であり；

R^{1a}は、水素、ハロ、ハロアルキル、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり；

R^2は水素であり；

R^3は$C_{1\sim6}$アルキルであり；

R^4は水素であり；そして

R^5は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、インダゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、およびインドリン－２－オン－イルであり；

ここでR^5のこれらのフェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、インダゾリル部分、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル部分、ピリミジニル部分、イミダゾリル部分、およびインドリン－２－オン－イル部分は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$NR^{20}R^{22}$、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で置換されており；

ここでこのアルキル部分、アルコキシ部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分は、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－NO_2、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換されており；そして

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、
式ＩＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２１１】

別の実施形態は、
Ｙは酸素であり；
R^{1a}は、水素、ＣＮ、Ｃｌ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、または$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり；
R^{2}は水素であり；
R^{3}はメチルであり；
R^{4}は水素であり；そして
R^{5}は、フェニル、ピリジニル、またはピラゾリルであり；ここでこのフェニル部分、ピリジニル部分、またはピラゾリル部分は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シアノ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、モルホリニル、ピペラジニル、オキセタニル、$C_{1\sim4}$フルオロアルキル、シクロプロピル、またはシクロブチルのうちの１個、２個、または３個のメンバーで必要に応じて置換され得る、
式ＩＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２１２】

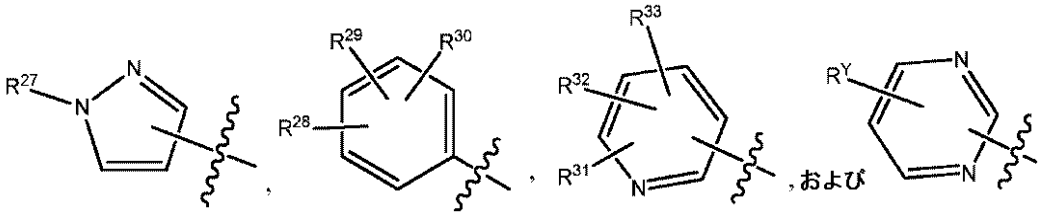
式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は、水素、ＣＮ、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、そして他の全ての実施形態は、先に定義されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は、水素、メチル、クロロ、－CF_3、－CF_2H、－CFH_2、またはシクロプロピルであり、そして他の全ての実施形態は、先に定義されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は、水素、ＣＮ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはシクロプロピルであり、そして他の全ての実施形態は、先に定義されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は、水素、メチル、またはクロロであり、そして他の全ての実施形態は、先に定義されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は、－CF_3、－CF_2H、－CFH_2、またはシクロプロピルであり、そして他の全ての実施形態は、先に定義されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}はハロアルキルであり、そして他の全ての実施形態は、先に定義されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は－CF_3であり、そして他の全ての実施形態は、先に定義されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}は$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、そして他の全ての実施形態は、先に定義されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＩＩについての上記実施形態の各々において、R^{1a}はシクロプロピルであり、そして他の全ての実施形態は、先に定義されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。

【０２１３】

別の実施形態は、Ｙは酸素であり；R^{1a}は、水素、メチル、クロロ、およびシクロプロピルから選択され；R^{2}は、水素またはメチルであり；R^{3}はメチルであり；R^{4}は水素であり；そしてR^{5}は：

【０２１４】

【化２８】



【０２１５】

から選択され；

Ｒ^{27}は、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$ハロアルキル、およびＣ$_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択され；

Ｒ^{28}、Ｒ^{29}、およびＲ^{30}は各々独立して、水素および－ＯＣ$_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；

あるいはＲ^{28}およびＲ^{29}は、水素または－ＯＣ$_{1\sim3}$アルキルであり、そしてＲ^{30}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここでこのピペラジニル基は、－ＳＯ$_2$Ｈ、－－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されており；

そしてＲ^{31}、Ｒ^{32}、およびＲ^{33}は各々独立して、水素、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、および－ＯＣ$_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；

あるいはＲ^{31}およびＲ^{32}は、水素または－ＯＣ$_{1\sim3}$アルキルであり、そしてＲ^{33}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここでこのピペラジニル基は、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されており；そして

Ｒ^{Y}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、および－ＯＣ$_{1\sim3}$アルキルから選択される、

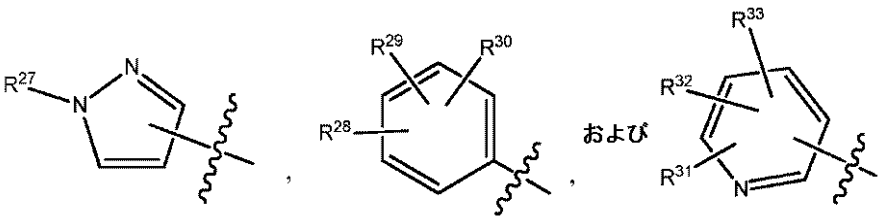
式ＩＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を包含する。

【０２１６】

さらなる実施形態は、Ｙは酸素であり；Ｒ^{1a}は、水素、メチル、クロロ、およびシクロプロピルから選択され；Ｒ^{2}は水素であり；Ｒ^{3}はメチルであり；Ｒ^{4}は水素であり；そしてＲ^{5}は：

【０２１７】

【化２９】



【０２１８】

から選択され；

Ｒ^{27}は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル（ｄｉｆｌｕｏｒｏｐｒｏｙｐｌ）、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、およびトリフルオロプロピルから選択され；

Ｒ^{28}、Ｒ^{29}、およびＲ^{30}は各々独立して、水素およびメトキシから選択されるか

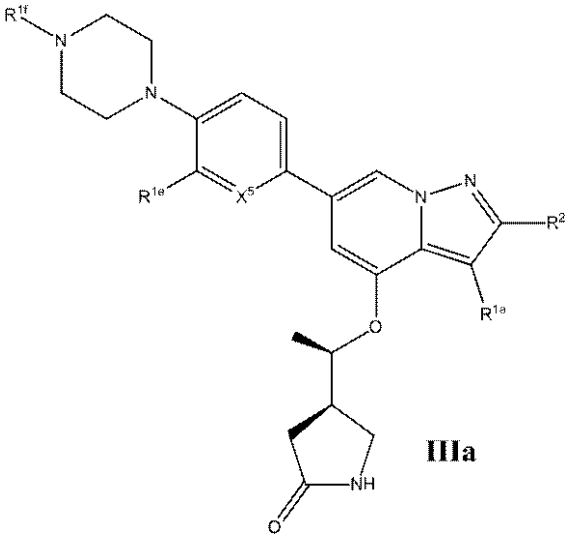
；
あるいはR^{28}およびR^{29}は水素であり、そしてR^{30}はモルホリノであり；そして
R^{31}、R^{32}、およびR^{33}は各々独立して、水素およびメトキシから選択されるか
；
あるいはR^{31}およびR^{32}は各々独立して、水素およびメトキシから選択され、そしてR^{33}はピペラジニルであり、ここでこのピペラジニル基は、－SO_2H、－SO_2（$C_{1\sim3}$アルキル）、－SO_2－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－SO_2－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されている、
式ＩＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を包含する。

【０２１９】

さらなる実施形態は、式ＩＩＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

【０２２０】

【化３０】



IIIa

【０２２１】

を包含し、式ＩＩＩａにおいて：
R^{1a}は、水素、ＣＮ、メチル、クロロ、およびシクロプロピルから選択され；
R^{2}は、水素またはメチルであり；
X^{5}は、炭素または窒素から選択され；
R^{1e}は、水素またはメトキシであり；そして
R^{1f}は、水素、－SO_2H、－SO_2（$C_{1\sim3}$アルキル）、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される。

【０２２２】

別の実施形態は、R^{2}は水素である、上で定義されたような式ＩＩＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２２３】

別の実施形態は、R^{2}は水素であり、そしてX^{5}は炭素である、上で定義されたような式ＩＩＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２２４】

別の実施形態は、R^{2}は水素であり、そしてX^{5}は窒素である、上で定義されたような式ＩＩＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２２５】

１つの実施形態において、式ＩＩＩの化合物は：
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

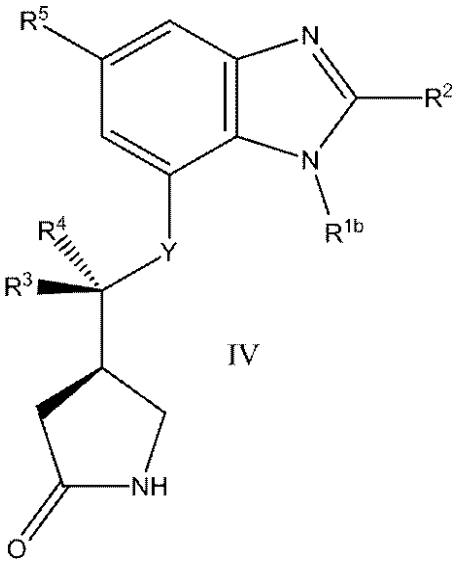
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体から選択される。

【０２２６】

さらなる実施形態は、式ＩＶの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

【０２２７】

【化３１】



IV

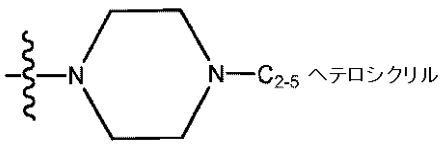
【０２２８】

を提供し、式ＩＶにおいて、Ｒ^{1b}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＹは、式Ｉ、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体について上で特定されたとおりである。

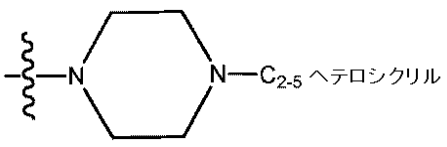
【０２２９】

１つの実施形態は、
Ｙは酸素であり；
R^{1b}は、水素、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{2\sim8}$ヘテロシクリルであり；ここでこのアルキル基、シクロアルキル基またはヘテロシクリル基は、フルオロまたは$C_{1\sim6}$アルキルから選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で置換され得；
R^{2}は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；
R^{3}は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；
R^{4}は水素であり；そして
R^{5}は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、シクロヘキサ－１－エニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オン－イル、ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン－イル、ベンゾチアゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、エチニル、インダゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、インドリニル、ピラジニル、ピリダジン、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリン－４（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、インドリン－２－オン、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イソインドリン－１－オン－イル、ベンゾモルホリン－３－オン－イル、ベンゾモルホリン－２－オン－イル、ベンゾイミダゾリン－２－オン－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン－イル、スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン－イル、３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－イル、インドリル、ベンゾオキサゾリン－２－オン－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、チオフェニル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、１，３，４－チアジアゾリル、インドリニル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、およびチエノ［２，３－ｃ］ピリジニルの群から選択される部分であり；
ここでこれらのR^{5}部分の各々は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$-S(O)_2-R^{20}$、$-S(O)_2-NR^{20}R^{22}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-C(O)-OR^{20}$、－ＣＮ、オキソ、および$-O-R^{20}$からなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じて置換され得；
ここで各アルキル部分、アルコキシ部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分は、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、$-S(O)_2-R^{20}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-C(O)-R^{20}$、$-C(O)-OR^{20}$、$-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$、－ＣＮ、オキソ、および

－Ｏ－Ｒ^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして
ここでＲ^{20}およびＲ^{22}の各々は独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～12}$アリール、およびＣ$_{2～6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、
式ＩＶの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。
【０２３０】
別の実施形態は、式ＩＶの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含し、式ＩＶにおいて：
Ｙは酸素であり；
Ｒ^{1b}は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、またはＣ$_{3～6}$シクロアルキルであり、ここでこれらのＣ$_{1～4}$アルキル基およびシクロアルキル基は、フルオロまたはＣ$_{1～6}$アルキルから選択される０個、１個、２個、または３個の置換基で置換され得；
Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；
Ｒ^{3}は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルであり；
Ｒ^{4}は水素であり；そして
Ｒ^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、インドリニル、１，３，４－チアジアゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、ベンゾイミダゾリル、および２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニルの群から選択される部分であり；ここでこれらのＲ^{5}部分は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、シアノ、メトキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$、エトキシ、プロポキシ、モルホリニル、ピペラジニル、オキセタニル、Ｆ、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、およびシクロブチルの群から選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じて置換され得；ここでこのＲ^{5}のＣ$_{1～6}$アルキル置換基は、０個または１個のＯＨ基で置換されており；そして
このＲ^{5}フェニル部分は、モルホリノ、または式：
【０２３１】
【化３２】



【０２３２】
の基から選択される０個または１個の置換基によってさらに置換されており；
このＲ^{5}ピリダジニル部分は、モルホリノ、または式：
【０２３３】
【化３３】



【０２３４】
の基から選択される０個または１個の置換基によってさらに置換されており；
このＲ^{5}ピリジニル部分は、ａ）ピペラジニル部分であって、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～3}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、および－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリルから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されている、ピペラジニル部分；ならびに
ｂ）ピペリジニル部分であって、Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリルおよび６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニルから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されている、ピペリジニル部分
から選択される０個または１個の置換基によってさらに置換されており；
このＲ^{5}ピラゾリル部分は、ａ）Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリル、ｂ）Ｃ$_{1～6}$アルキルであって、ＯＨ、ＣＮ、Ｆ、－Ｃ（Ｏ）－モルホリノ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{1～3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$から選択される０個、１個、または２個の置換基によって置換された、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ならびにｃ）ピリジニルから選択される０個、１個、２個、または３個の置換基によってさらに置換されており；そして
このＲ^{5}チアゾリル部分は、ａ）モルホリノ、ｂ）Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリル、またはＣ$_{1～6}$アルキルであって、ＯＨ、ＣＮ、Ｆ、－Ｃ（Ｏ）－モルホリノ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{1～3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$から選択される０個、１個、または２個の置換基によって置換されている、Ｃ$_{2～5}$ヘテロシクリル、またはＣ$_{1～6}$アルキルによってさらに置換されている。
【０２３５】
式ＩＶの特定の実施形態において、Ｙは酸素であり；Ｒ^{1b}は、水素、ＣＮ、Ｃｌ、またはＣ$_{1～4}$アルキル、またはＣ$_{1～4}$フルオロアルキルであり；Ｒ^{2}は水素であり；Ｒ^{3}はＣ$_{1～4}$アルキルであり；Ｒ^{4}は水素であり；そして
Ｒ^{5}は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリルであり；ここでこのフェニル部分、ピリジニル部分、またはピラゾリル部分は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、モルホリニル、ピペラジニル、オキセタニル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、またはシクロブチルのうちの１個、２個、または３個のメンバーで必要に応じて置換され得る。
【０２３６】
式ＩＶについての上記実施形態の各々において、Ｒ^{1b}は、水素、ＣＮ、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、またはＣ$_{3～6}$シクロアルキルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＶについての上記実施形態の各々において、Ｒ^{1b}は、水素、メチル、クロロ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦＨ$_{2}$、またはシクロプロピルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＶについての上記実施形態の各々において、Ｒ^{1b}は、水素、ＣＮ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはシクロプロピルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＶについての上記実施形態の各々において、Ｒ^{1b}は、水素、メチル、またはクロロであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＩＶについての上記実施形態の各々において、Ｒ^{1b}は、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦＨ$_{2}$、またはシクロプロピルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。特定の実施形態において、Ｒ^{1b}はハロアルキルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである。式ＩＶについての上記実施形態の各々において、Ｒ^{1b}

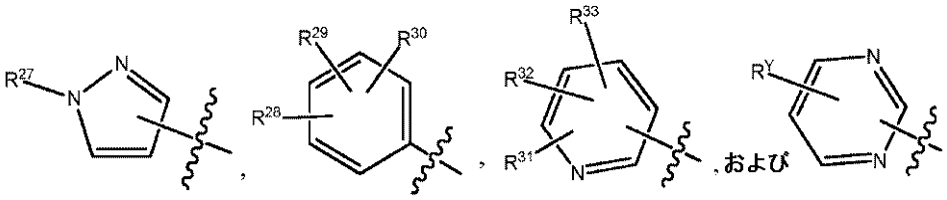
が－ＣＦ$_3$である、さらなる実施形態が存在する。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1b}はＣ$_{3～6}$シクロアルキルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである。式ＩＶについての上記実施形態の各々において、Ｒ^{1b}はシクロプロピルであり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、さらなる実施形態が存在する。

【０２３７】

別の実施形態は、Ｙは酸素であり；Ｒ^{1a}は、水素、メチル、およびクロロから選択され；Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；Ｒ^{3}はメチルであり；Ｒ^{4}は水素であり；そしてＲ^{5}は：

【０２３８】

【化３４】



【０２３９】

から選択され；

Ｒ^{27}は、Ｃ$_{1～4}$アルキル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、およびＣ$_{2～6}$ヘテロシクリルから選択され、ここでこのＣ$_{1～4}$アルキルは、ＯＨ、ＣＯ$_2$Ｈ、およびＣＯ$_2$（Ｃ$_{1～3}$アルキル）から選択される０個または１個の置換基によって置換されており；

Ｒ^{28}、Ｒ^{29}、およびＲ^{30}は各々独立して、水素、Ｆ、および－ＯＣ$_{1～3}$アルキルから選択されるか；

あるいはＲ^{28}およびＲ^{29}は、水素または－ＯＣ$_{1～3}$アルキルであり、そしてＲ^{30}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここでこのピペラジニル基は、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2～6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されており；

そしてＲ^{31}、Ｒ^{32}、およびＲ^{33}は各々独立して、水素、Ｃ$_{1～3}$アルキル、および－ＯＣ$_{1～3}$アルキルから選択されるか；

あるいはＲ^{31}およびＲ^{32}は、水素または－ＯＣ$_{1～3}$アルキルであり、そしてＲ^{33}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここでこのピペラジニル基は、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2～6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個によって置換基で置換されており；

Ｒ^{Y}は、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、および－ＯＣ$_{1～3}$アルキルから選択され；そして

Ｒ^{Z}は、Ｈおよびメチルから選択される、

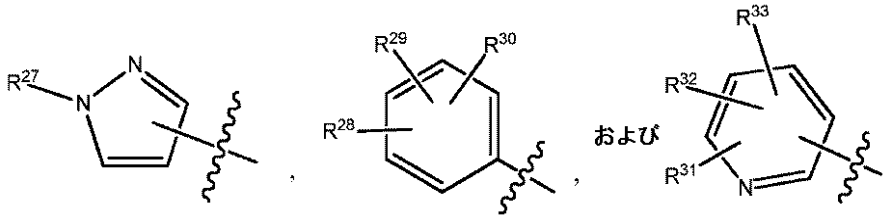
式ＩＩＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を包含する。

【０２４０】

さらなる実施形態は、Ｙは酸素であり；Ｒ^{1b}は、水素、メチル、およびクロロから選択され；Ｒ^{2}は水素であり；Ｒ^{3}はメチルであり；Ｒ^{4}は水素であり；そしてＲ^{5}は：

【０２４１】

【化３５】



【０２４２】

から選択され；

Ｒ^{27}は、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、およびトリフルオロプロピルから選択され、ここでこのＣ$_{1\sim4}$アルキルは、ＯＨ、ＣＯ$_2$Ｈ、およびＣＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）から選択される０個または１個の置換基によって置換されており；

Ｒ^{28}、Ｒ^{29}、およびＲ^{30}は各々独立して、水素、Ｆ、およびメトキシから選択されるか；

あるいはＲ^{28}およびＲ^{29}は水素であり、そしてＲ^{30}は、モルホリノまたはピペラジニルであり、ここでこのピペラジニル基は、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されており；そして

Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、およびＲ^{33}は各々独立して、水素およびメトキシから選択されるか；

あるいはＲ^{31}およびＲ^{32}は各々独立して、水素およびメトキシから選択され、そしてＲ^{33}はピペラジニルであり、ここでこのピペラジニル基は、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、－ＳＯ$_2$－Ｃ$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される０個または１個の置換基によって置換されている、

式ＩＶの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を包含する。

【０２４３】

１つの実施形態において、式ＩＶの化合物は：

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－メチル－５－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－メトキシピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

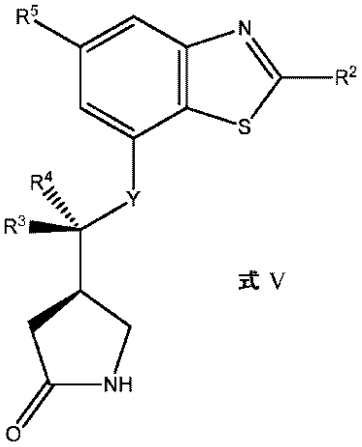
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体から選択される。

【０２４４】

なお他の局面において、式Ｖ：

【０２４５】

【化３６】



式Ｖ

【０２４６】

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体が提供され、式Ｖにおいて、R^2、R^3、R^4およびR^5は、式Ｉについて上で特定されたとおりである。

【０２４７】

１つの実施形態は：

Ｙは酸素であり；

R^2は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；

R^3は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；

R^4は水素であり；そして

R^5は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、シクロヘキサ－１－エニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オン－イル、ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン－イル、ベンゾチアゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、エチニル、インダゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、インドリニル、ピラジニル、ピリダジン、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリン－４（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、インドリン－２－オン、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イソインドリン－１－オン－イル、ベンゾモルホリン－３－オン－イル、ベンゾモルホリン－２－オン－イル、ベンゾイミダゾリン－２－オン－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、スピロ［アゼチジン

－３，３’－インドリン］－２’－オン－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン－イル、スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン－イル、３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－イル、インドリル、ベンゾオキサゾリン－２－オン－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、チオフェニル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、１，３，４－チアジアゾリル、インドリニル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、およびチエノ［２，３－ｃ］ピリジニルの群から選択される部分であり；

ここでこれらのR^5部分の各々は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$-S(O)_2-R^{20}$、$-S(O)_2-NR^{20}R^{22}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-C(O)-OR^{20}$、－ＣＮ、オキソ、および$-O-R^{20}$からなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで各アルキル部分、アルコキシ部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分は、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、$-S(O)_2-R^{20}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-C(O)-R^{20}$、$-C(O)-OR^{20}$、$-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$、－ＣＮ、オキソ、および$-O-R^{20}$からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

式Ｖの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２４８】

別の実施形態は：

Ｙは酸素であり；R^2は、水素またはメチルであり；

R^3は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニルであり；R^4は水素であり；

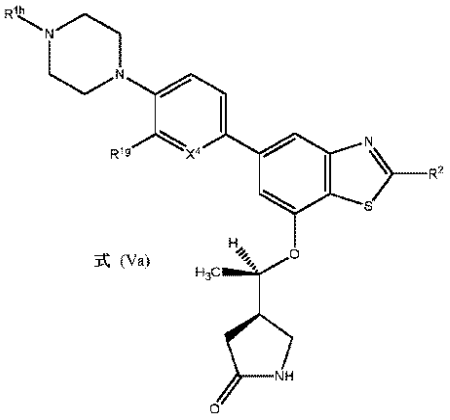
R^5は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾモルホリニル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、インダゾリル、インドリン－２－オン－イル、キナゾリン－４（３Ｈ）オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、および３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニルの群から選択される部分であり；ここでこれらのR^5部分の各々は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、または$C_{2\sim8}$ヘテロシクリルのうちの０個、１個、２個、または３個のメンバーで置換されており；

ここで各R^5部分上のアルキル置換基、アルコキシ置換基、シクロアルキル置換基およびヘテロシクリル置換基は独立して、ハロ、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$-C(O)O-R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-S(O)_2-R^{20}$、$-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$　$-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$、オキソ、－ＣＮ、および$-O-R^{20}$から選択される０個または１個の置換基でさらに置換され得；そして

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

式Ｖの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２４９】
１つの実施形態は：Ｙは酸素であり；Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；Ｒ^{3}は、Ｈまたはメチルであり；Ｒ^{4}は水素であり；そしてＲ^{5}は、ピラゾリル基、チアゾリル基、またはイミダゾリル基であり、このピラゾリル基、チアゾリル基、またはイミダゾリル基は、置換されていないか、またはＣ$_{1\sim6}$アルキルおよびＣ$_{1\sim6}$ハロアルキルから選択される１個の置換基で置換されている、式Ｖの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。
【０２５０】
別の実施形態は：Ｙは酸素であり；Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；Ｒ^{3}は、Ｈまたはメチルであり；Ｒ^{4}は水素であり；そしてＲ^{5}は、ピラゾリル基、チアゾリル基、またはイミダゾリル基であり、このピラゾリル基、チアゾリル基、またはイミダゾリル基は、置換されていないか、またはＣ$_{1\sim4}$アルキルおよびＣ$_{1\sim4}$フルオロアルキルから選択される１個の置換基で置換されている、式Ｖの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。
【０２５１】
別の実施形態は：Ｙは酸素であり；Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；Ｒ^{3}は、Ｈまたはメチルであり；Ｒ^{4}は水素であり；そしてＲ^{5}は、ベンゾチアゾリル、ベンゾモルホリニル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、インダゾリル、インドリン－２－オン－イル、キナゾリン－４（３Ｈ）オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、および３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニルの群から選択される部分であり；ここでこれらのＲ^{5}部分の各々は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、またはＣ$_{2\sim8}$ヘテロシクリルのうちの０個、１個、２個、または３個のメンバーで置換されている、式Ｖの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。
【０２５２】
別の実施形態は、式（Ｖａ）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：
【０２５３】
【化３７】



式（Ｖａ）

【０２５４】
を包含し、式（Ｖａ）において：
Ｒ^{2}は、水素またはメチルであり；
Ｘ^{4}は、炭素または窒素であり；
Ｒ^{1g}は、水素またはメトキシであり；そして
Ｒ^{1h}は、水素、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、および１個の酸素環

ヘテロ原子を有する４員、５員、または６員のヘテロシクリル基から選択される。
【０２５５】
さらなる実施形態は、R^2が水素である、上で定義されたような式（Ｖａ）の化合物、その薬学的に受容可能な塩を包含する。
【０２５６】
式Ｖの１つの実施形態において、この化合物は：
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－モルホリノピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－モルホリノフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３，４－ジメトキシフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルベ

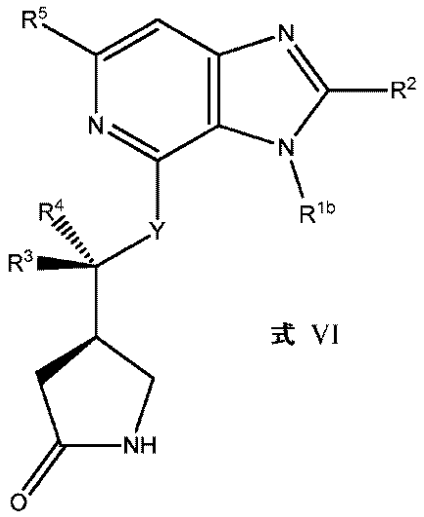
ンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（４－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（［４，５’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－７’－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｓ）－４－（（Ｓ）－１－（（５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）チアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体から選択される。

【０２５７】

なお他の局面において、式ＶＩ：

【０２５８】

【化３８】



式 VI

【０２５９】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体が提供され、式ＶＩにおいて、Ｙ、R^{1b}、R^{2}、R^{3}、R^{4}およびR^{5}は、式Ｉについて上で特定されたとおりである。

【０２６０】

１つの実施形態は：
Ｙは酸素であり；
R^{2}は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；
R^{3}は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；
R^{4}は水素であり；そして
R^{5}は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、シクロヘキサ－１－エニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オン－イル、ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキ

サゼピン－５（２Ｈ）－オン－イル、ベンゾチアゾリル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、エチニル、インダゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、インドリニル、ピラジニル、ピリダジン、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリン－４（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、インドリン－２－オン、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イソインドリン－１－オン－イル、ベンゾモルホリン－３－オン－イル、ベンゾモルホリン－２－オン－イル、ベンゾイミダゾリン－２－オン－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニル、ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－２（３Ｈ）－オン－イル、スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン－イル、スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン－イル、３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－イル、インドリル、ベンゾオキサゾリン－２－オン－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、チオフェニル、３，４－ジヒドロ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、１，３，４－チアジアゾリル、インドリニル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、およびチエノ［２，３－ｃ］ピリジニルの群から選択される部分であり；

ここでこれらのR^5部分の各々は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$NR^{20}R^{22}$、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで各アルキル部分、アルコキシ部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分は、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）－OR^{20}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

式ＶＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２６１】

別の実施形態は：

Ｙは酸素であり；

R^2は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；

R^3は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニルであり、ここでこの$C_{1\sim6}$アルキル基は、０個、１個、２個、もしくは３個のフッ素原子、またはヒドロキシもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシから選択される０個もしくは１個の置換基によって置換されており；

R^4は水素であり；そして

R^5は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、ベンゾモルホリニル、チアゾリル、シクロヘキサ－１－エニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オン－イル、ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン－イル、チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、エチニル、インダゾリル、インドリニル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、インドリン－２－オン、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン－イル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イソインドリン－１－オン－イル、ベンゾモルホリン－３－オン－イル、ベンゾモルホリン－２－オン－イル、ベンゾイミダゾリン－２－オン－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジニル、スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン－イル、スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン－イル、３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－イル、インドリル、ベンゾオキサゾリン－２－オン－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン－イル、チオフェニル、インドリニル、イソチアゾリル、およびチエノ［２，３－ｃ］ピリジニルの群から選択される部分であり；ここでこれらのR^5部分の各々は独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$-S(O)_2-R^{20}$、$-S(O)_2-NR^{20}R^{22}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-C(O)-OR^{20}$、－ＣＮ、オキソ、および$-O-R^{20}$からなる群より独立して選択される１個、２個または３個の置換基で必要に応じて置換され得；

ここで各アルキル部分、アルコキシ部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、またはヘテロシクリル部分は、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{2\sim6}$ヘテロアリール、$-S(O)_2-R^{20}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})(R^{22})$、$-C(O)-R^{20}$、$-C(O)-OR^{20}$、$-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$、－ＣＮ、オキソ、および$-O-R^{20}$からなる群より独立して選択される１個、２個、または３個の置換基で必要に応じてさらに置換され得；そして

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される、

式ＶＩの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２６２】

式ＶＩの１つの実施形態において、

Ｙは酸素であり；

R^{1b}は、水素、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{2\sim8}$ヘテロシクリルであり；ここでアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、フルオロまたは$C_{1\sim6}$アルキルで必要に応じて置換され得；

R^2は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルであり；

R^3は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、または$C_{2\sim3}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または$C_{1\sim6}$アルコキシであり；

ここでアルキル、シクロアルキルまたはアルコキシは、ハロまたは$C_{1\sim6}$アルキルで必要に応じて置換され得る。

【０２６３】

R^4は水素であり；

R^5は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、インダゾリル、シクロヘキセニル、チエノピラゾリル、またはピラゾロピリジニルであり；

ここでこのフェニル部分、ピリジニル部分、ピラゾリル部分、チアゾリル部分、インダゾリル部分、シクロヘキセニル部分、チエノピラゾリル部分、またはピラゾロピリジニル

部分は、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}のうちの１個～３個のメンバーで必要に応じて置換され得；

ここでこの$C_{3\sim8}$シクロアルキル部分または$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル部分は独立して、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}で必要に応じてさらに置換され得；

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される。

【０２６４】

式ＶＩの特定の実施形態において、

Ｙは酸素であり；

R^{1b}は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、またはオキセタニルであり；

R^2は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチルであり；

R^3は、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、メトキシエチル、またはエトキシエチルであり；

R^4は水素であり；

R^5は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、インダゾリル、シクロヘキセニル、チエノピラゾリル、またはピラゾロピリジニルであり；

ここでこの部分の各々は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ブチル、イソプロピル、メチル、メトキシエチル、エトキシエチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、フルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、ピペラジニル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、オキソ、および－Ｏ－R^{20}のうちの１個～３個のメンバーで必要に応じて置換され得；

ここでピペラジニルまたはモルホリニルは、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^{20}、－Ｃ（Ｏ）R^{20}、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{20}）（R^{22}）、－ＣＮ、またはオキソで必要に応じてさらに置換され得；

ここでR^{20}およびR^{22}の各々は独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim12}$アリール、および$C_{2\sim6}$ヘテロアリールからなる群より選択される。

【０２６５】

式ＶＩの特定の実施形態において、R^5は、ピリジニルまたはピラゾリルであり、必要に応じて、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソブチルCF_3、CF_3CH_2－、CF_2HCH_2－、CFH_2CH_2－、メトキシ、エトキシ、モルホリノ、オキセタニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから独立して選択される１個～３

個のメンバーで置換されている。

【０２６６】

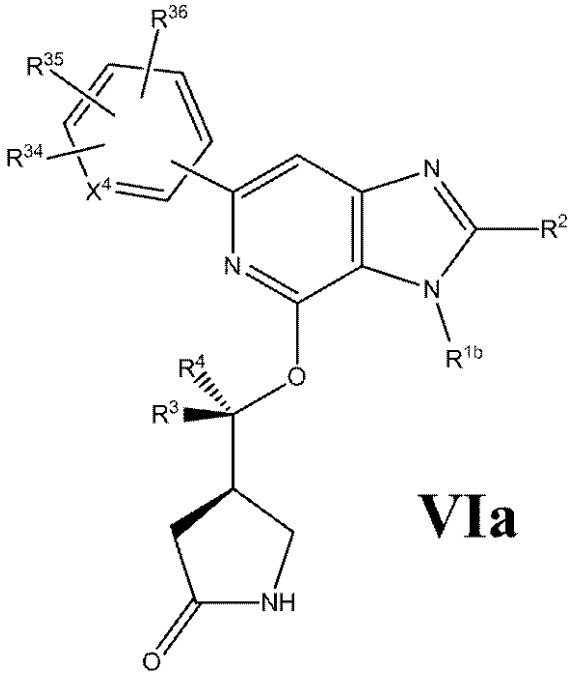
式ＶＩの他の実施形態において、Ｒ^{5}はフェニルであり、必要に応じて、ハロゲン、シアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソブチルCF_3、CF_3CH_2－、CF_2HCH_2－、CFH_2CH_2－、メトキシ、エトキシ、モルホリノ、オキセタニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから独立して選択される１個～３個のメンバーで置換されている。

【０２６７】

別の実施形態は、式ＶＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

【０２６８】

【化３９】



VIa

【０２６９】

を提供し、式ＶＩａにおいて：

Ｒ^{1b}は、水素、ハロ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択され；

Ｒ^{2}は、Ｈまたは$C_{1\sim3}$アルキルであり；

Ｒ^{3}は$C_{1\sim6}$アルキルであり；

Ｒ^{4}はＨであり；

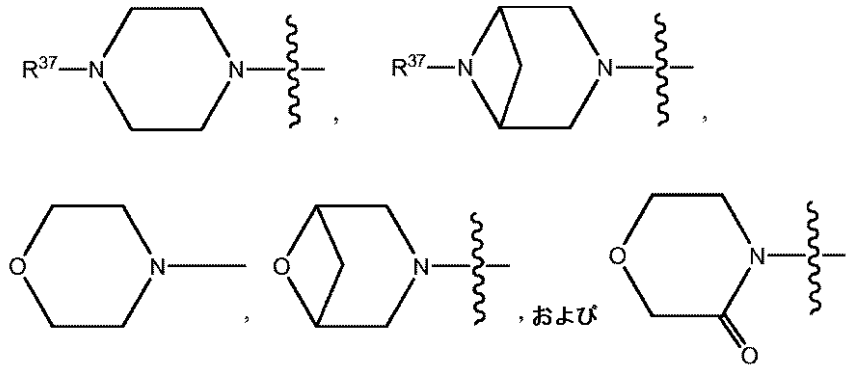
Ｘ^{4}は、炭素または窒素であり；

Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、およびＲ^{36}は、各々独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキル、－ＣＮ、ハロゲン、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{2\sim8}$ヘテロシクリル、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim6}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル）$_2$、$-SO_2NH_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ（$C_{1\sim6}$アルキル）、および－ＳＯ$_2$Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル）$_2$から選択され、ここでこれらの$C_{1\sim6}$アルキル基および－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキル基は独立して、ＯＨ、ＣＮ、およびハロから選択される０個、１個、２個、または３個の置換基によって置換されているか；

あるいはＲ^{34}およびＲ^{35}は、水素および－Ｏ－$C_{1\sim3}$アルキルから選択され、そしてＲ^{36}は：

【０２７０】

【化４０】



【０２７１】

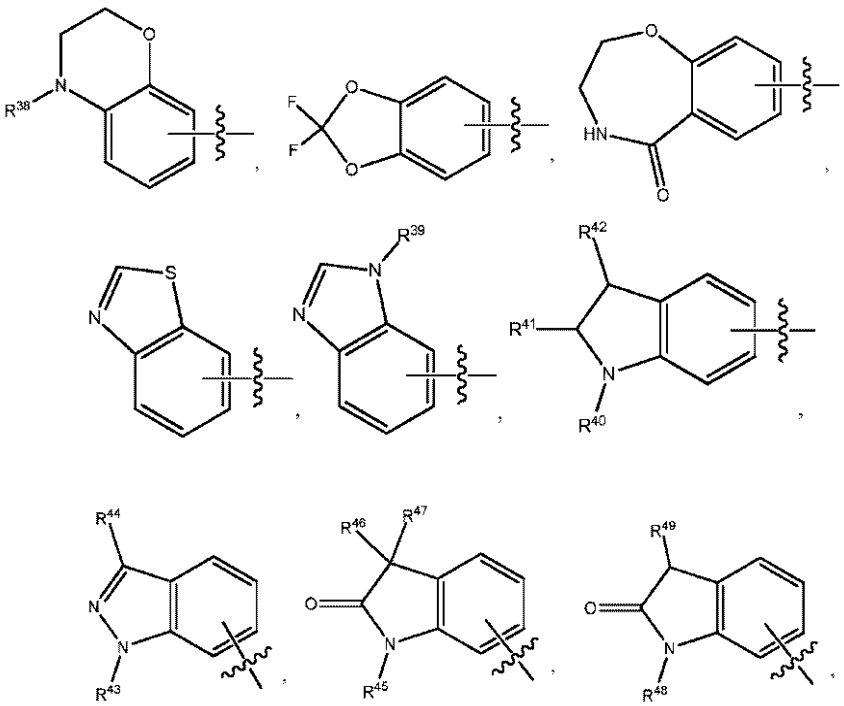
から選択され；

Ｒ^{37}は、水素、Ｃ$_{1～3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～3}$アルキル、－ＣＯ$_2$－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－ＳＯ$_2$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_{2～8}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2～5}$ヘテロシクリルから選択されるか；

あるいはＸ^{4}が炭素である場合、Ｒ^{34}は、水素または－Ｏ－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり、そしてＲ^{35}およびＲ^{36}は、これらが結合しているフェニル環と一緒になって：

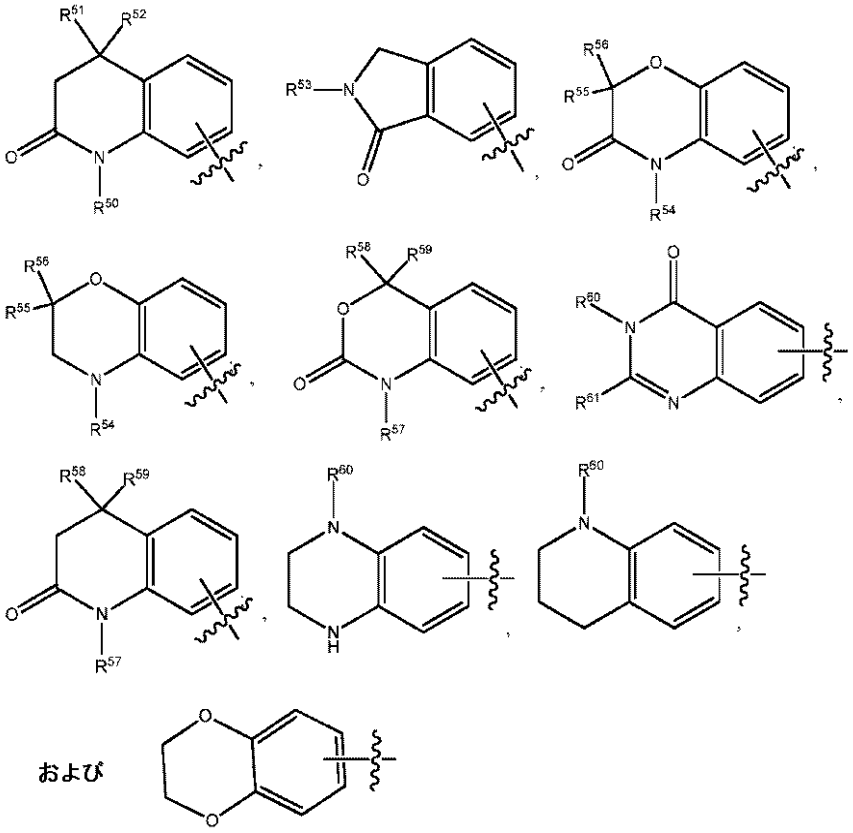
【０２７２】

【化４１】



【０２７３】

【化４２】



および

【０２７４】

から選択される基を形成し；

R^{41}およびR^{42}は各々独立して、H、オキソ、および$C_{1\sim3}$アルキルから選択され；

R^{44}およびR^{61}は各々独立して、Hおよび$C_{1\sim3}$アルキルから選択され；

R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{43}、R^{45}、R^{48}、R^{49}、R^{50}、R^{53}、R^{54}、R^{57}、R^{60}、およびR^{60}は各々独立して、H、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、および$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、ここでこの$C_{1\sim4}$アルキルは、－OH、ハロゲン、－NH_2、－NH（$C_{1\sim3}$アルキル）、および－N（$C_{1\sim3}$アルキル）$_2$から選択される１個、２個、または３個の置換基によって必要に応じて置換されており；

R^{46}、R^{47}、R^{51}、R^{52}、R^{55}、R^{56}、R^{58}、およびR^{59}は独立して、H、ハロ、$C_{1\sim3}$アルキル、オキソ、および＝N－O－$C_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；

あるいは独立して、隣接する置換基の対R^{46}とR^{47}、R^{51}とR^{52}、R^{55}とR^{56}、およびR^{58}とR^{59}の各々はそれぞれ：

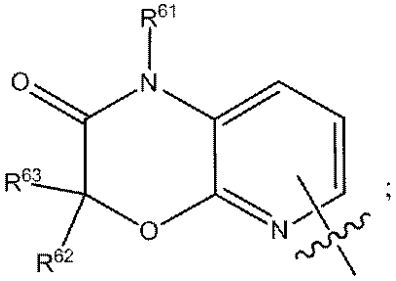
ａ）これらが結合している炭素原子と一緒になって、窒素および酸素から選択される１個もしくは２個の環ヘテロ原子を必要に応じて含む、３員、４員、５員、もしくは６員のスピロ環を形成し、ここで各スピロ環の環窒素原子は、水素、$C_{1\sim3}$アルキル、－C（O）－$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択される１個の置換基で置換されているか；または

ｂ）オキソもしくは$C_{1\sim3}$アルキルオキシアミノ基を形成するか；

あるいは、X^4が窒素である場合、R^{34}は、水素または－O－$C_{1\sim3}$アルキルであり、そしてR^{35}およびR^{36}は、これらが結合しているフェニル環と一緒になって、式：

【０２７５】

【化４３】



【０２７６】

の基を形成し；

Ｒ^{61}は、Ｈ、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim5}$ヘテロシクリル、およびＣ$_{1\sim4}$アルキルから選択され、ここでこのＣ$_{1\sim4}$アルキルは、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）$_2$から選択される１個、２個、または３個の置換基によって必要に応じて置換されており；

Ｒ^{62}およびＲ^{63}は独立して、水素またはＣ$_{1\sim3}$アルキルであるか、あるいはＲ^{62}およびＲ^{63}は、これらが結合している炭素原子と一緒になって：

ａ）窒素および酸素から選択される１個もしくは２個の環ヘテロ原子を必要に応じて含む、３員、４員、５員、もしくは６員のスピロ環を形成し、ここで各スピロ環の環窒素原子は、水素、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択される１個の置換基で置換されているか；または

ｂ）オキソもしくはＣ$_{1\sim3}$アルキルオキシイミノ基を形成する。

【０２７７】

別の実施形態は、Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、およびＲ^{36}が各々独立して、水素、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、および－Ｏ－Ｃ$_{1\sim3}$アルキルから選択される、上で定義されたような式ＶＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２７８】

さらに別の実施形態は、Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、およびＲ^{36}が各々独立して、水素および－Ｏ－Ｃ$_{1\sim3}$アルキルから選択される、上で定義されたような式ＶＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２７９】

さらなる実施形態は、Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、およびＲ^{36}が各々独立して、水素および－Ｏ－ＣＨ$_3$から選択される、上で定義されたような式ＶＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２８０】

別の実施形態は、Ｒ^{34}およびＲ^{35}が－Ｏ－ＣＨ$_3$であり、そしてＲ^{36}は、水素および－Ｏ－ＣＨ$_3$から選択される、上で定義されたような式ＶＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２８１】

式ＶＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する実施形態もまた提供され、式ＶＩａにおいて：

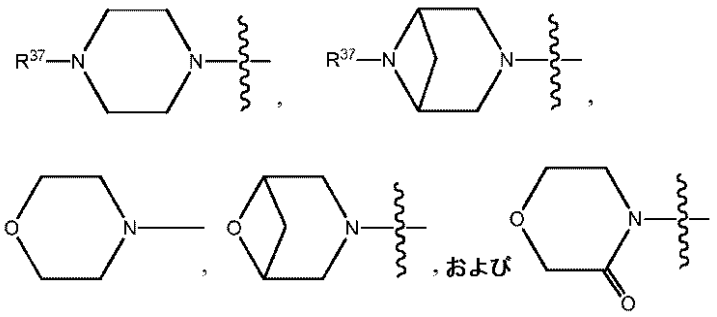
Ｒ^{1b}は、水素、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択され；Ｒ^{2}は、ＨまたはＣＨ$_3$であり；Ｒ^{3}はＣＨ$_3$であり；Ｒ^{4}はＨであり；

Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、およびＲ^{36}は、各々独立して、水素、ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＮ、ハロゲン、－ＳＯ$_2$－ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、および－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択されるか；

あるいはＲ^{34}およびＲ^{35}は独立して、水素または－Ｏ－ＣＨ$_3$であり、そしてＲ^{36}は：

【０２８２】

【化４４】



【０２８３】

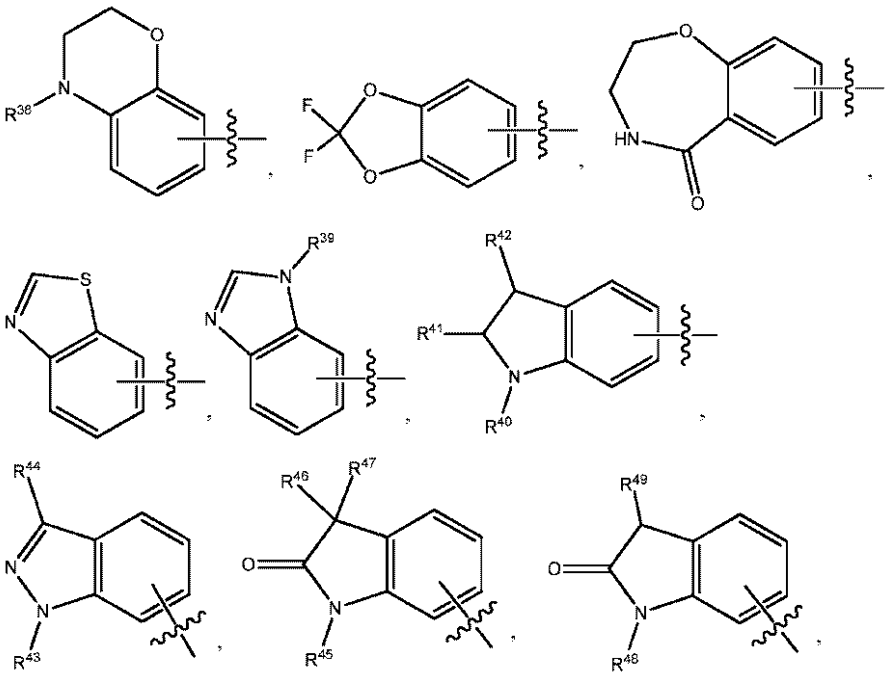
から選択され、

Ｒ３７は、水素、ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～３アルキル、－ＣＯ２－Ｃ１～６アルキル、－ＳＯ２Ｈ、および－ＳＯ２－ＣＨ３から選択されるか；

あるいはＲ３４は、水素または－Ｏ－ＣＨ３であり、そしてＲ３５およびＲ３６は、これらが結合しているフェニル環と一緒になって：

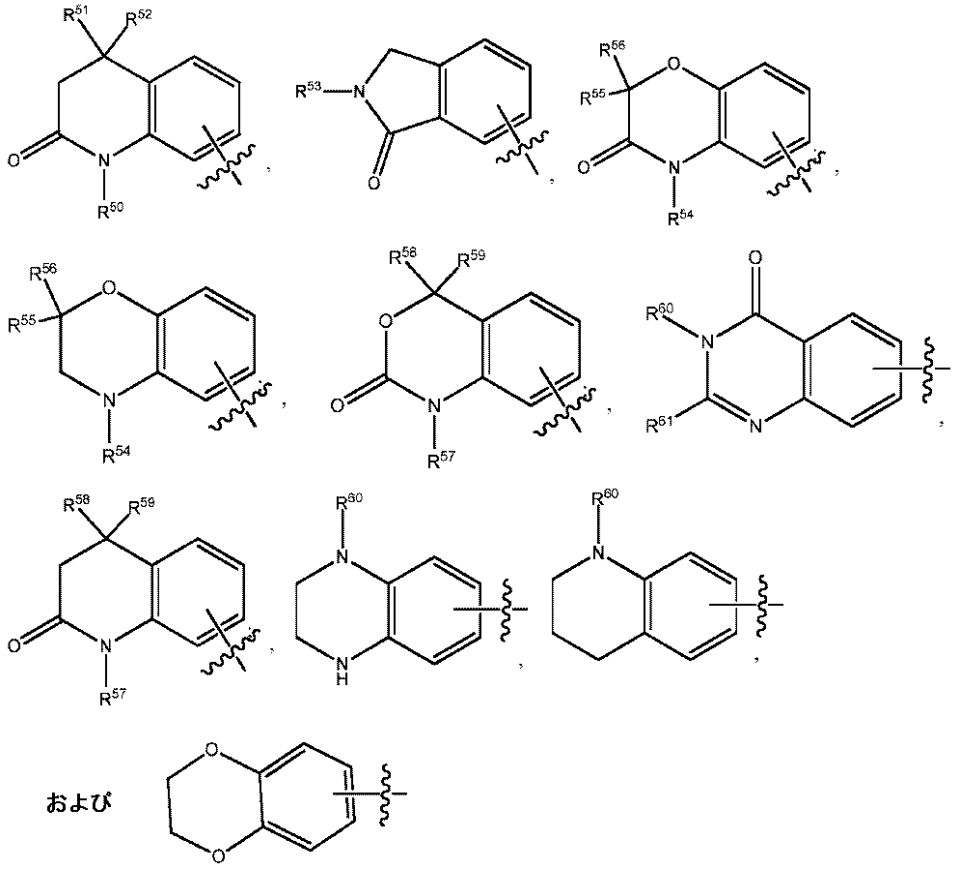
【０２８４】

【化４５】



【０２８５】

【化４６】



および

【０２８６】

から選択される基を形成し；

Ｒ^{38}は、水素およびＣＨ$_3$から選択され；

Ｒ^{39}は、水素およびＣＨ$_3$から選択され；

Ｒ^{41}、Ｒ^{42}、Ｒ^{44}、Ｒ^{46}、Ｒ^{47}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、およびＲ^{61}は各々独立して、Ｈおよび$C_{1\sim3}$アルキルから選択され；

Ｒ^{40}、Ｒ^{43}、Ｒ^{45}、Ｒ^{50}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{57}、Ｒ^{60}、およびＲ^{60}は各々独立して、Ｈ、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、および$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、ここでこの$C_{1\sim4}$アルキルは、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim3}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）$_2$から選択される１個、２個、または３個の置換基によって必要に応じて置換されているか；

あるいは、置換基Ｒ^{46}とＲ^{47}、およびＲ^{51}とＲ^{52}、Ｒ^{55}とＲ^{56}、およびＲ^{58}とＲ^{59}のそれぞれの、隣接する対の各々は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、１個の環窒素原子を必要に応じて含む３員、４員、５員、もしくは６員のスピロ環を形成し、ここでこのスピロ環の環窒素原子は、水素、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択される１個の置換基で置換されている。

【０２８７】

さらなる実施形態は、Ｒ^{1b}は、水素、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択され；Ｒ^{2}は、ＨまたはＣＨ$_3$であり；Ｒ^{3}はＣＨ$_3$であり；Ｒ^{4}はＨであり；Ｒ^{34}およびＲ^{35}は－Ｏ－ＣＨ$_3$であり；そしてＲ^{36}は、水素および－Ｏ－ＣＨ$_3$から選択される、式ＶＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０２８８】

式ＶＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する実施形態の各々において、Ｘ^{4}が炭素であり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載された

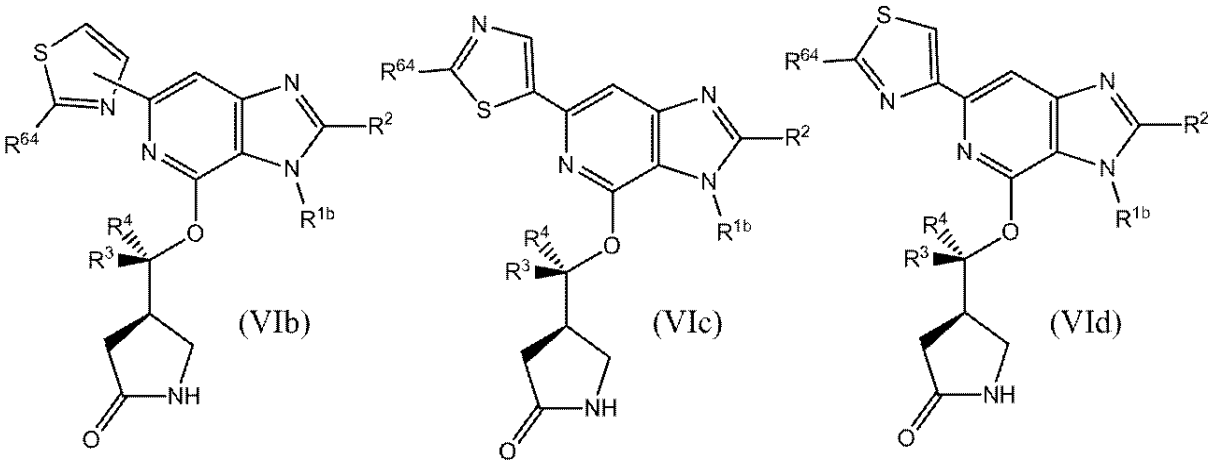
とおりである、さらなる実施形態が存在する。式ＶＩａの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する実施形態の各々において、X^4が窒素であり、そして他の全ての可変物は、特定の実施形態について記載されたとおりである、なおさらなる実施形態が存在する。

【０２８９】

３つのさらなる実施形態は独立して、式ＶＩｂ、ＶＩｃ、およびＶＩｄの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

【０２９０】

【化４７】



【０２９１】

を包含し、ここで各実施形態において：

R^{1b}は、水素、ハロ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択され；

R^2は、Ｈまたは$C_{1\sim3}$アルキルであり；

R^3は$C_{1\sim6}$アルキルであり；

R^4はＨであり；そして

R^{64}は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２９２】

３つのなおさらなる実施形態は独立して、上で定義されたような式ＶＩｂ、式ＶＩｃ、および式ＶＩｄの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含し、ここで各実施形態において、R^{1b}は、$C_{1\sim3}$ハロアルキルおよび$C_{1\sim6}$アルキルから選択され；R^2はＨであり；R^3は－CH_3であり；R^4はＨであり；そしてR^{64}は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２９３】

式ＶＩの１つの実施形態において、この化合物は：

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロエチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メトキシエチル）ピロリジン－２－オン；

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラ

ゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシプロピル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（６－モルホリノピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体から選択される。

【０２９４】

式ＶＩの別の実施形態において、この化合物は：
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）メチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－シクロプロピル－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル；
（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２，３－ジメチル－３ａ，７ａ－ジヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（オキセタン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（フルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－

２－オン；
２－メトキシ－５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル２－メトキシ－５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体から選択される。

【０２９５】

式ＶＩのなお別の実施形態において、この化合物は：
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－シクロヘキセニル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン；
７－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール

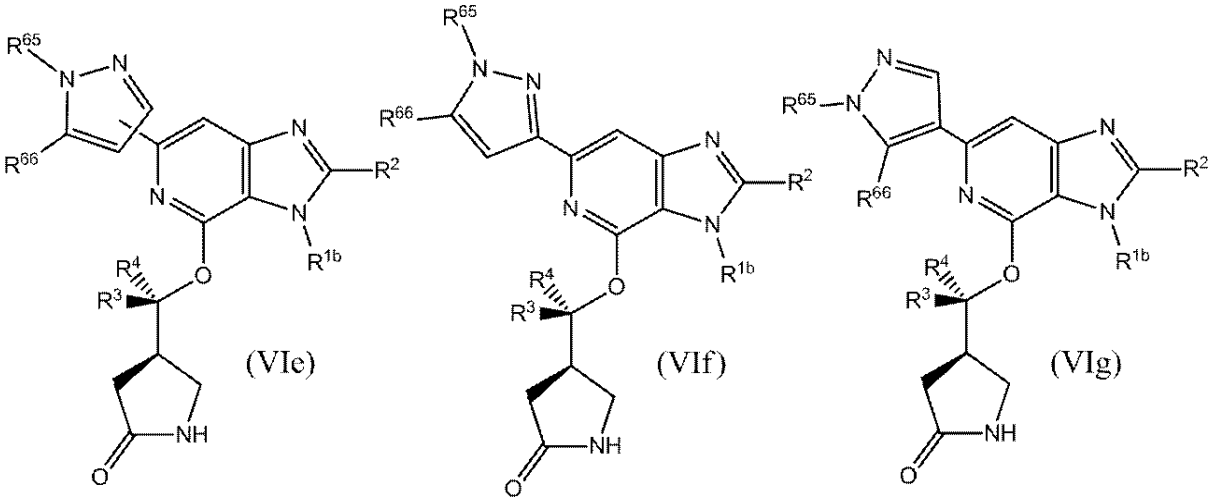
－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体から選択される。

【０２９６】
式ＶＩのなお別の実施形態において、この化合物は：
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－７－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－オン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゼンスルホンアミド；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；および
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン；
またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体から選択される。

【０２９７】
３つのさらなる実施形態は独立して、式ＶＩｅ、ＶＩｆ、およびＶＩｇの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

【０２９８】

【化４８】



【０２９９】

を包含し、ここで：

R^{1b}は、水素、ハロ、CH_2F、CHF_2、CF_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択され；

R^2は、Ｈまたは$C_{1\sim3}$アルキルであり；

R^3は、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{2\sim3}$アルケニル、$-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、および$-CH_2CF_3$から選択され；

R^4はＨであり；そして

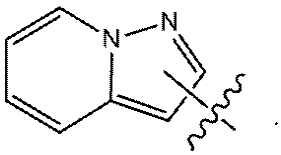
R^{65}は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヘテロシクリル、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、および$-CH_2CF_3$から選択され；

R^{66}は、水素および$C_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；

またはR^{65}およびR^{66}は、これらが結合しているピラゾール環と一緒になって、式：

【０３００】

【化４９】



【０３０１】

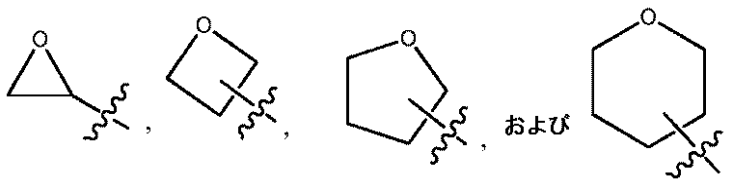
の基を形成する。

【０３０２】

３つのなおさらなる実施形態は独立して、上で定義されたような式ＶＩｅ、式ＶＩｆ、および式ＶＩｇの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含し、ここで各実施形態において、R^{1b}は、メチル、CH_2F、CHF_2、およびCF_3から選択され；R^2はＨであり；R^3は、メチル、エチル、$-CH_2-CH=CH$、および$-CH_2-CH_2-O-CH_3$から選択され；R^4はＨであり；R^{65}は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$：

【０３０３】

【化５０】



【０３０４】

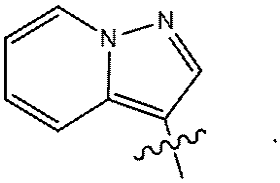
から選択され；

Ｒ^{66}は、水素およびメチルから選択されるか；

またはＲ^{65}およびＲ^{66}は、これらが結合しているピラゾール環と一緒になって、式：

【０３０５】

【化５１】



【０３０６】

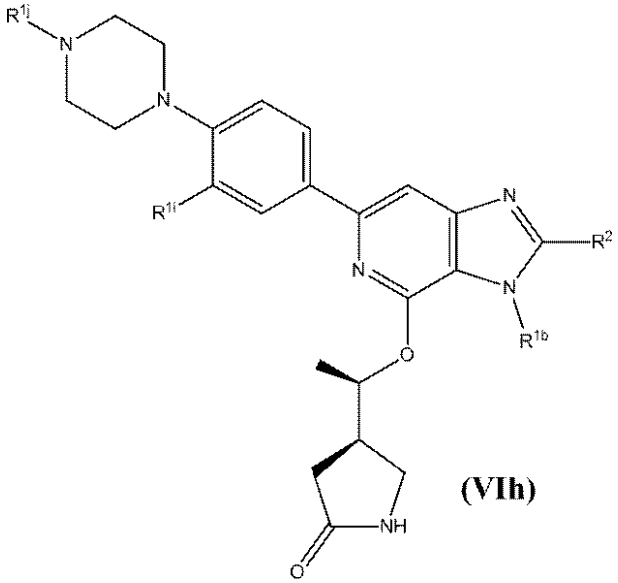
のピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル基を形成する。

【０３０７】

別の実施形態は、式ＶＩｈの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

【０３０８】

【化５２】



【０３０９】

を包含し、式ＶＩｈにおいて：

Ｒ^{1b}は、水素、メチル、シクロプロピル、ＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨＦ$_2$、およびＣＦ$_3$から選択され；

Ｒ^{2}は、水素またはＣ$_{1\sim3}$アルキルであり；

Ｒ^{1i}は、Ｈおよびメトキシから選択され；そして

Ｒ^{1j}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2\sim6}$ヘテロシクリルから選択される。

【０３１０】

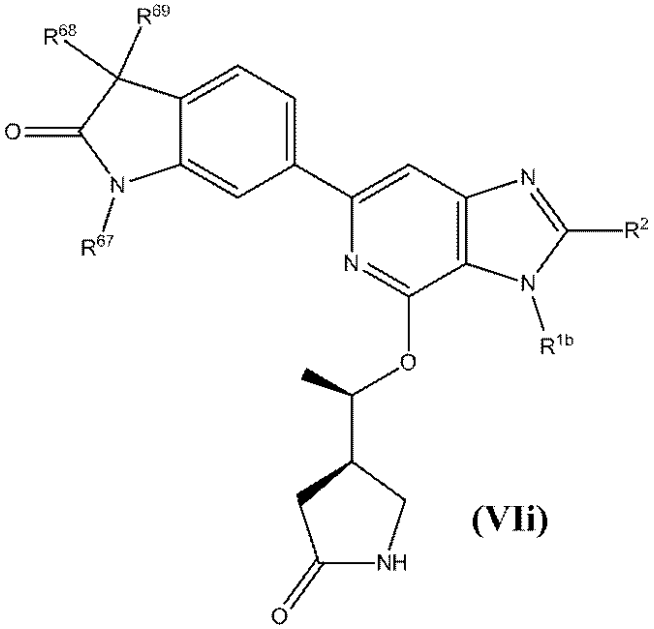
別の実施形態は、R^{1b}は、水素、メチル、シクロプロピル、CH_2F、CHF_2、およびCF_3から選択され；R^2は、水素またはメチルであり；R^{1i}は、Hおよびメトキシから選択され；そしてR^{1j}は、H、$C_{1\sim4}$アルキル、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CH_2F、－CH_2CHF_2、－CH_2CF_3、－SO_2H、－SO_2（$C_{1\sim3}$アルキル）、$C_{1\sim4}$アルキル、－C（O）－$C_{1\sim4}$アルキル、ならびに$C_{2\sim6}$ヘテロシクリル基（オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルから選択される）から選択される、式ＶＩｈの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０３１１】

別の実施形態は、式ＶＩｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

【０３１２】

【化５３】



(VIi)

【０３１３】

を包含し、式ＶＩｉにおいて：

R^{1b}は、水素、ハロ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択され；

R^2は、Ｈまたは$C_{1\sim3}$アルキルであり；

R^3は$C_{1\sim6}$アルキルであり；

R^4はＨであり；

R^{67}は、H、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、および$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、ここでこの$C_{1\sim4}$アルキルは、－ＯＨ、ハロゲン、－NH_2、－NH（$C_{1\sim3}$アルキル）、および－N（$C_{1\sim3}$アルキル）$_2$から選択される１個、２個、または３個の置換基によって必要に応じて置換されており；

R^{68}およびR^{69}は各々独立して、H、ハロ、および$C_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；

またはR^{68}およびR^{69}は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、窒素および酸素から選択される０個、１個、もしくは２個の環ヘテロ原子を含む３員、４員、５員、もしくは６員のスピロ環を形成し、ここで各スピロ環の環窒素原子は、存在する場合、水素、$C_{1\sim3}$アルキル、－C（O）－$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択される１個の置換基で置換されているか；または

R^{68}およびR^{69}は一緒になって、オキソもしくは$C_{1\sim3}$アルキルオキシイミノ基を形成する。

【０３１４】

さらなる実施形態は、R^2は水素であり、そしてR^{1b}、R^3、R^4、Ｒ４５、およびＲ４６は上で定義されたとおりである、式ＶＩｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０３１５】

別の実施形態は：

R^{1b}は、$C_{3\sim6}$シクロアルキルおよび$C_{1\sim3}$ハロアルキルから選択され；

R^2は水素であり；

R^{67}は、Ｈ、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、および$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、ここでこの$C_{1\sim4}$アルキルは、－ＯＨ、フッ素、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim3}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）$_2$から選択される１個、２個、または３個の置換基によって必要に応じて置換されており；

R^{68}およびR^{69}は各々独立して、Ｈ、フッ素、およびメチルから選択されるか；

あるいはR^{68}およびR^{69}は、これらが結合している炭素原子と一緒になって：

ａ）０個の環ヘテロ原子；または

ｂ）１個の窒素ヘテロ原子であって、ここでこのスピロ環の環窒素ヘテロ原子は、水素、$C_{1\sim3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択される１個の置換基で置換されている、１個の窒素ヘテロ原子；または

ｃ）１個もしくは２個の酸素ヘテロ原子

を含む３員、４員、５員、もしくは６員のスピロ環を形成するか；あるいは

R^{68}およびR^{69}は一緒になって、オキソまたは$C_{1\sim3}$アルキルオキシイミノ基を形成する、

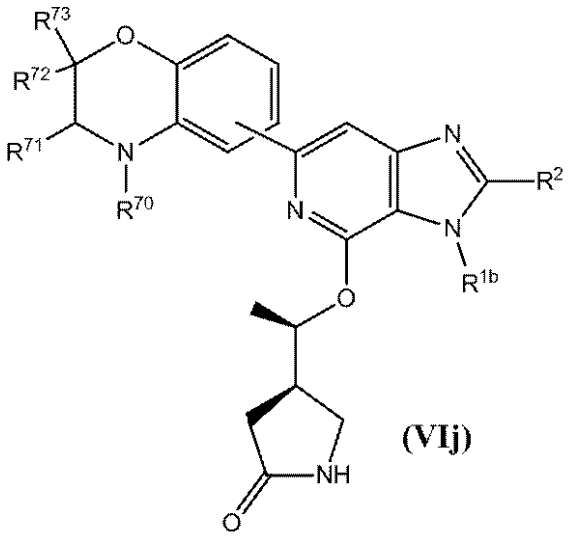
式ＶＩｉの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【０３１６】

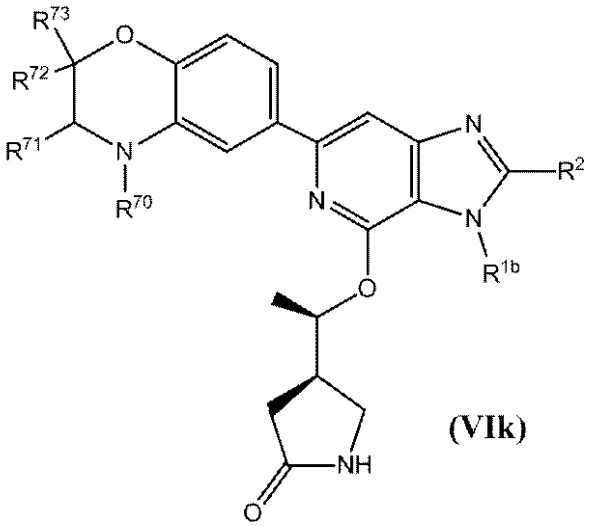
２つの別々の実施形態は独立して、それぞれ式ＶＩｊもしくは式ＶＩｋの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

【０３１７】

【化５４】



(VIj)



(VIk)

【０３１８】

を包含する。

【０３１９】

ここで各実施形態において：

R^{1b}は、水素、ハロ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および$C_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択され；

R^2は、Ｈまたは$C_{1\sim3}$アルキルであり；

R^{70}は、Ｈ、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim5}$ヘテロシクリル、および$C_{1\sim4}$ア

ルキルから選択され、ここでこのＣ$_{1\sim4}$アルキルは、－ＯＨ、ハロゲン、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）$_2$から選択される１個、２個、または３個の置換基によって必要に応じて置換されており；

Ｒ^{71}は、Ｈまたはオキソであり；そして

Ｒ^{72}およびＲ^{73}は各々独立して、Ｈ、ハロ、およびＣ$_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；

またはＲ^{72}およびＲ^{73}は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、窒素および酸素から選択される０個、１個、もしくは２個の環ヘテロ原子を含む３員、４員、５員、もしくは６員のスピロ環を形成し、ここで各スピロ環の環窒素原子は、存在する場合、水素、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、およびＣ$_{2\sim5}$ヘテロシクリルから選択される１個の置換基で置換されているか；または

Ｒ^{72}およびＲ^{73}は一緒になって、オキソもしくはＣ$_{1\sim3}$アルキルオキシイミノ基を形成する。

【０３２０】

２つのさらなる実施形態は、それぞれ式ＶＩｊもしくは式ＶＩｋの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含し、ここで各実施形態において、Ｒ^{2}は水素であり、そしてＲ^{1b}、Ｒ^{70}、Ｒ^{71}、Ｒ^{72}、およびＲ^{73}は、上で定義されたとおりである。

【０３２１】

２つのさらなる実施形態は、それぞれ式ＶＩｊもしくは式ＶＩｋの化合物を包含し、ここで各実施形態において：

Ｒ^{1b}は、Ｃ$_{1\sim3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、およびＣ$_{3\sim6}$シクロアルキルから選択され；

Ｒ^{2}は水素であり；

Ｒ^{70}は、ＨおよびＣ$_{1\sim4}$アルキルから選択され；

Ｒ^{71}は、Ｈまたはオキソであり；そして

Ｒ^{72}およびＲ^{73}は各々独立して、Ｈ、フルオロ、およびＣ$_{1\sim3}$アルキルから選択されるか；

またはＲ^{72}およびＲ^{73}は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、０個のヘテロ原子を含む３員、４員、５員、もしくは６員のスピロ環を形成する。

【０３２２】

２つのさらなる実施形態は、それぞれ式ＶＩｊもしくは式ＶＩｋの化合物を包含し、ここで各実施形態において：

Ｒ^{1b}は、Ｃ$_{1\sim3}$フルオロアルキル、およびＣ$_{3\sim6}$シクロアルキルから選択され；

Ｒ^{2}は水素であり；

Ｒ^{70}は、ＨおよびメチルからＲ^{71}はオキソであり；そして

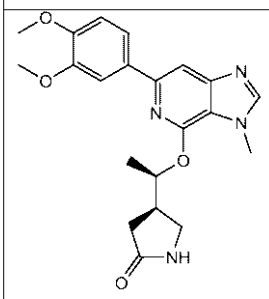
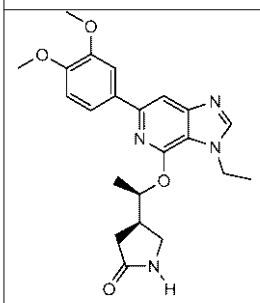
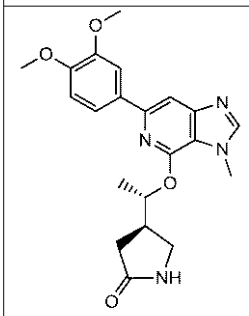
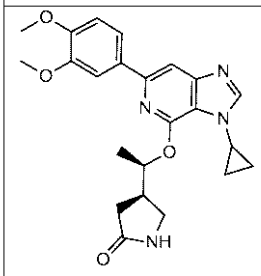
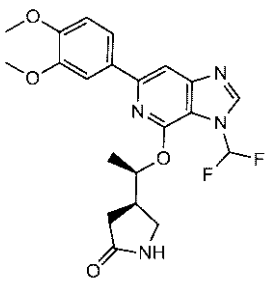
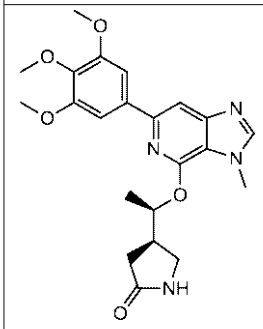
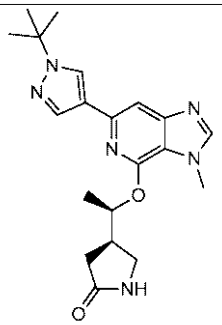
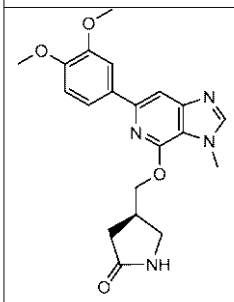
Ｒ^{72}およびＲ^{73}は各々独立して、ＨおよびメチルからＲ^{2}およびＲ^{73}は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、０個のヘテロ原子を含む、３員、４員、５員、もしくは６員のスピロ環を形成する。

【０３２３】

本発明の代表的な化合物は、以下の表Ａにおいて、その非異性形態で列挙されている。表Ａ中の化合物は、ＣｈｅｍＢｉｏＤｒａｗ　Ｕｌｔｒａ　１２．０を使用して命名され、そして同じ構造の化合物を識別するために他の名称が使用されることが理解されるべきである。他の化合物またはラジカルは、一般名、または体系名もしくは非体系名を用いて命名され得る。これらの化合物はまた、化学の分野において一般に認識されている他の命名系および記号（例えば、ケミカルアブストラクツサービス（ＣＡＳ）および国際純正および応用化学連合（ＩＵＰＡＣ）が挙げられる）を使用して命名され得る。本開示の化合物の命名および番号付けは、以下の表Ａに示される式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩの代表的な化合物と一緒に示される。

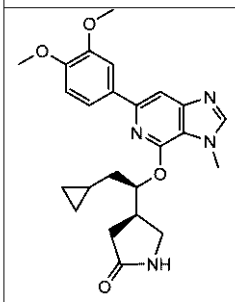
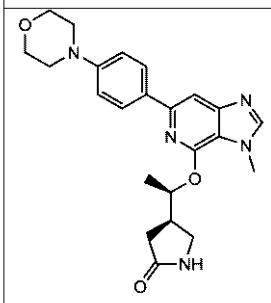
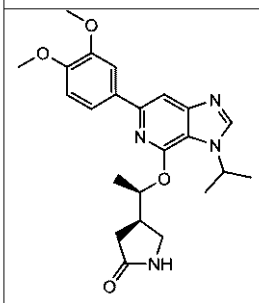
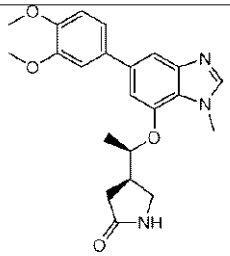
【０３２４】
【表１Ａ－１】

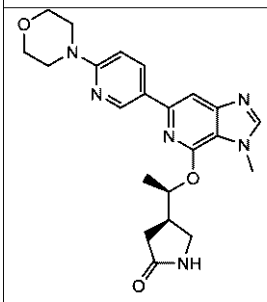
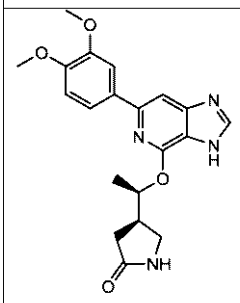
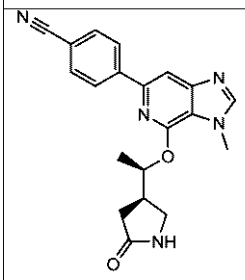
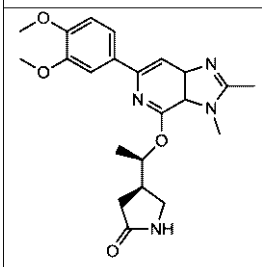
表A. 代表的な化合物

構造	名称	構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン		(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((S)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン		(R)-4-((R)-1-(3-シクロプロピル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン		(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン		(R)-4-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)メチル)ピロリジン-2-オン

【０３２５】

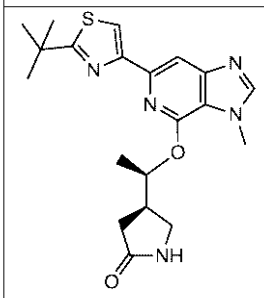
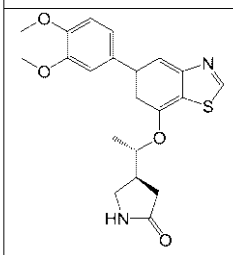
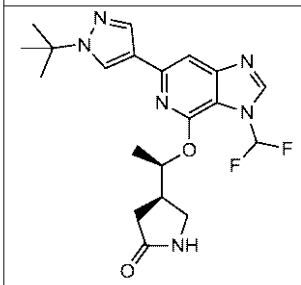
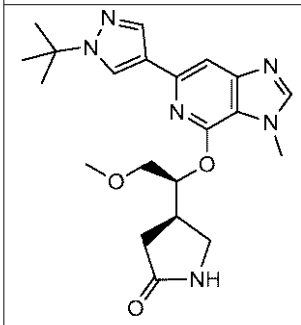
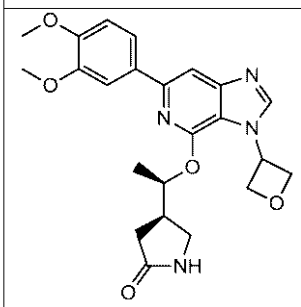
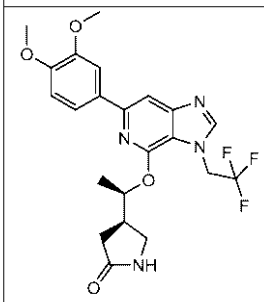
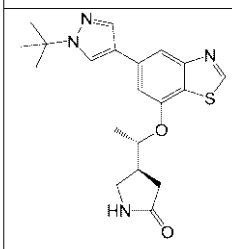
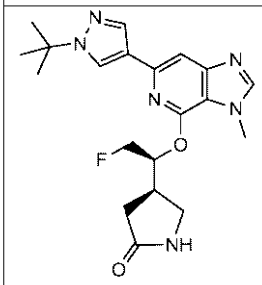
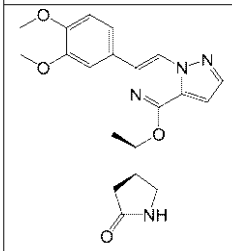
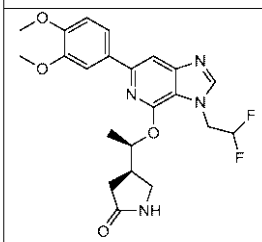
【表１Ａ－２】

構造	名称
	(R)-4-((R)-2-シクロプロピル-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-モルホリノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル
	(4R)-4-((1R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,3-ジメチル-3a,7a-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

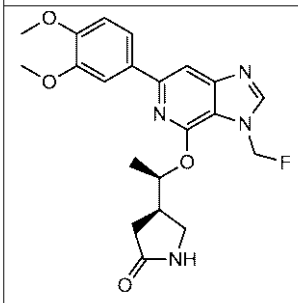
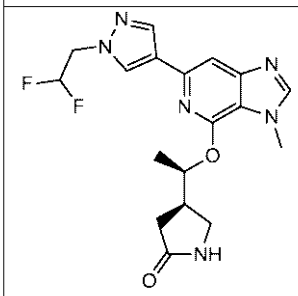
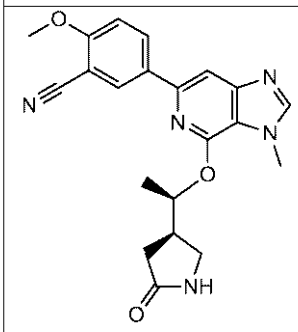
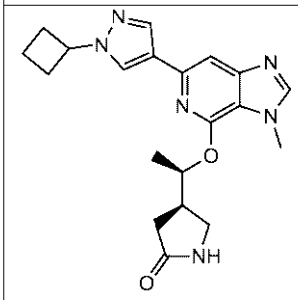
【０３２６】

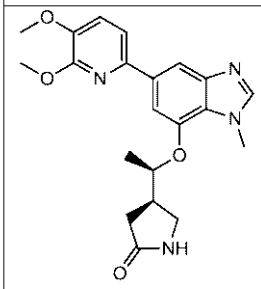
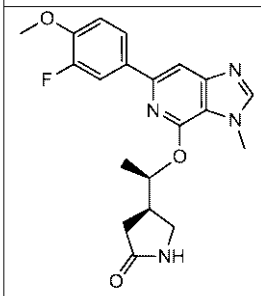
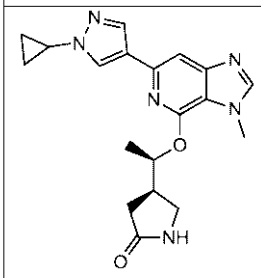
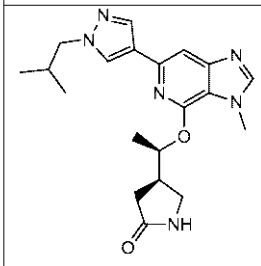
【表１Ａ－３】

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(6-(2-tert-ブチルチアゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((S)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メトキシエチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(オキセタン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((S)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロエチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３２７】

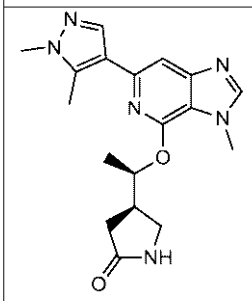
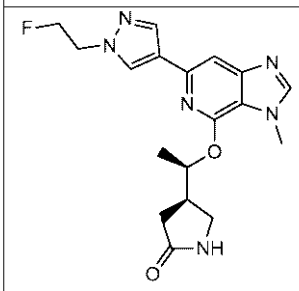
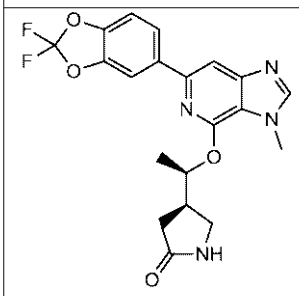
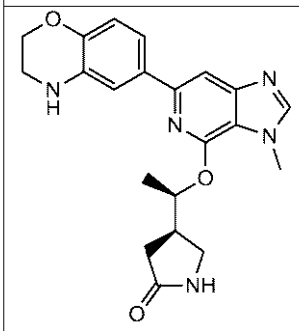
【表１Ａ－４】

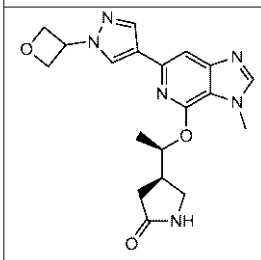
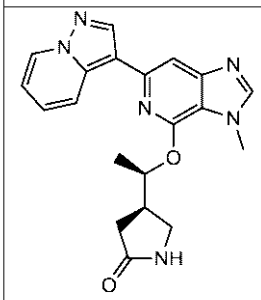
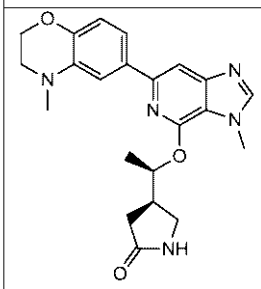
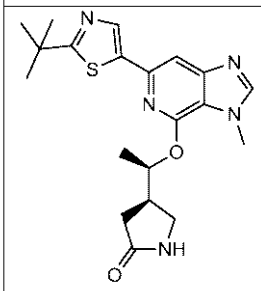
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(フルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	2-メトキシ-5-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル 2-メトキシ-5-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(5-(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３２８】

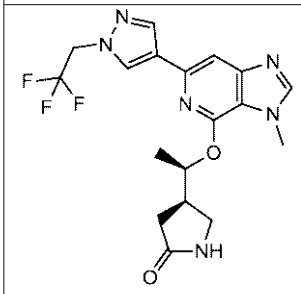
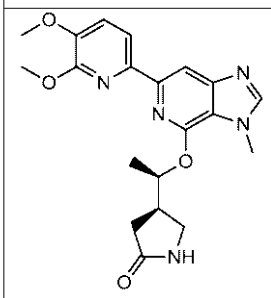
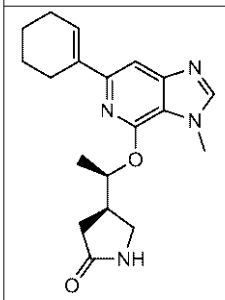
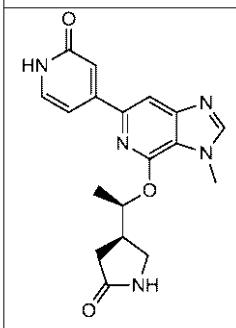
【表１Ａ－５】

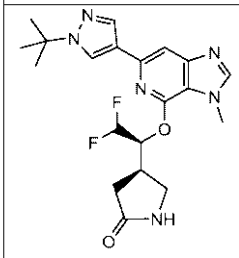
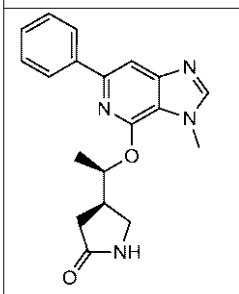
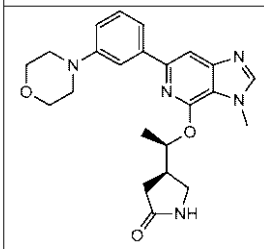
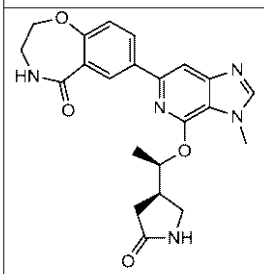
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(2-tert-ブチルチアゾール-5-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３２９】

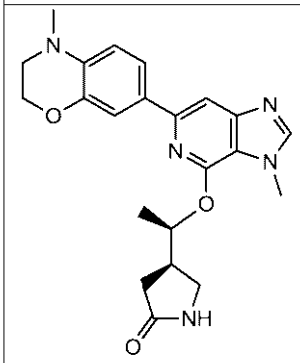
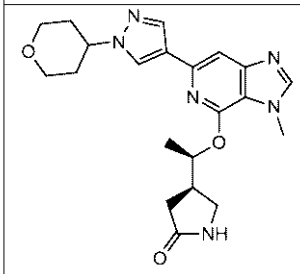
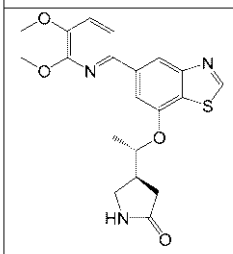
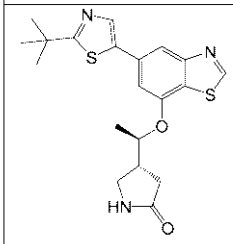
【表１Ａ－６】

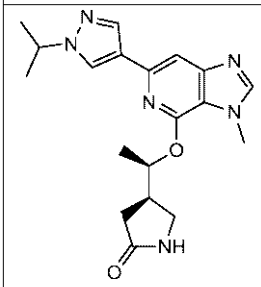
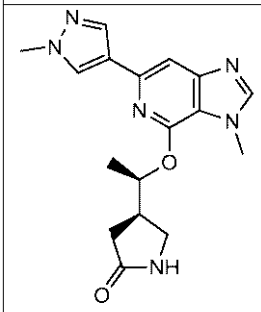
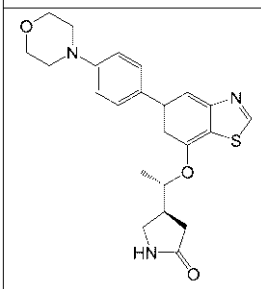
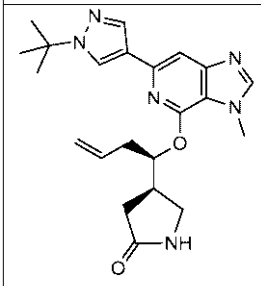
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-シクロヘキセニル-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ピリジン-2(1H)-オン

構造	名称
	(R)-4-((S)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(3-モルホリノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	7-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-3,4-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5(2H)-オン

【０３３０】

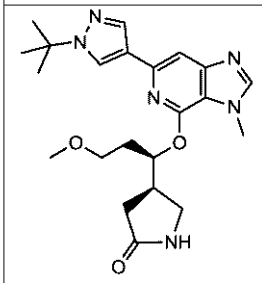
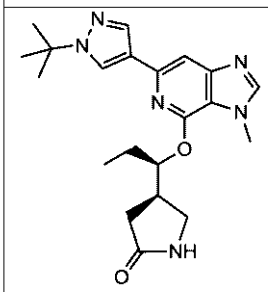
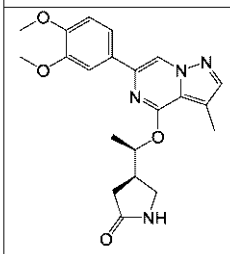
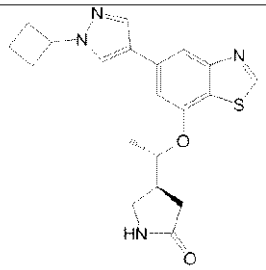
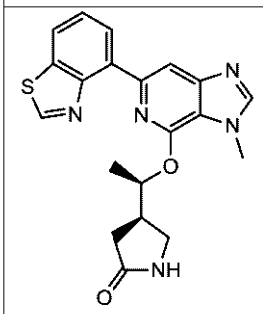
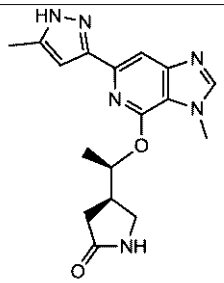
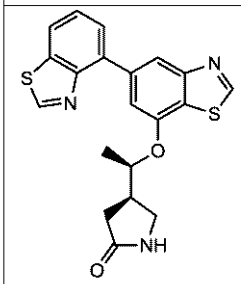
【表１Ａ－７】

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(S)-4-((S)-1-((5-(2-(tert-ブチル)チアゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(4-モルホリノフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ブタ-3-エン-1-イル)ピロリジン-2-オン

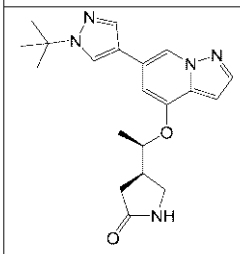
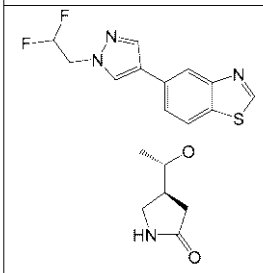
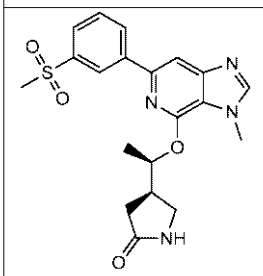
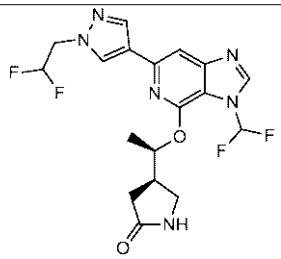
【０３３１】

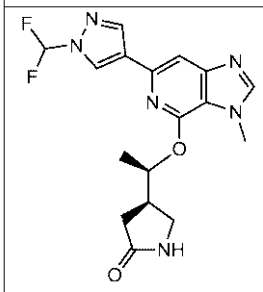
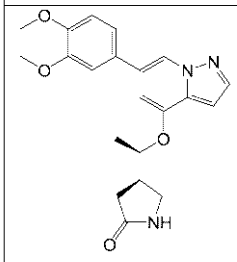
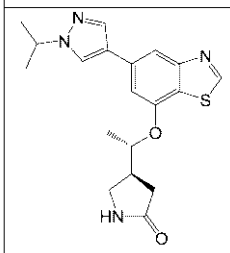
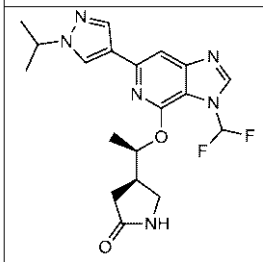
【表１Ａ－８】

構造	名称	構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシプロピル)ピロリジン-2-オン	--	--
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)プロピル)ピロリジン-2-オン		(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン		(R)-4-((R)-1-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン		(R)-4-((R)-1-([4,5'-ビベンゾ[d]チアゾール]-7'-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３３２】

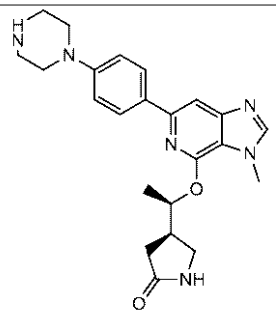
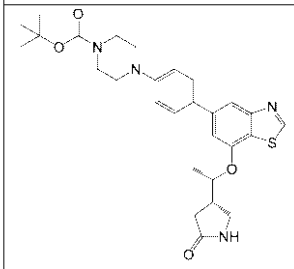
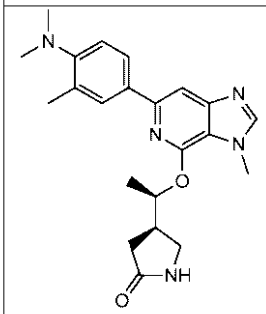
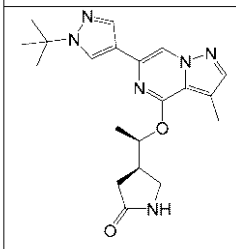
【表１Ａ－９】

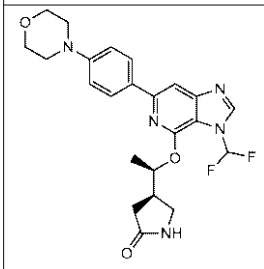
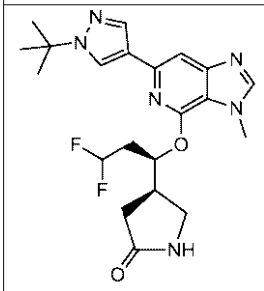
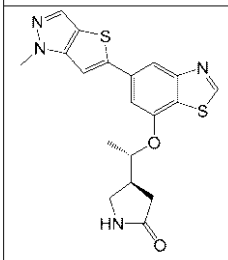
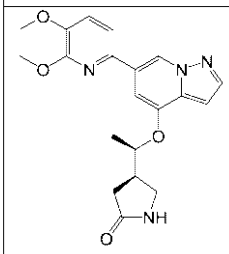
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３３３】

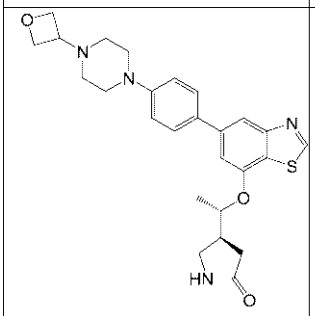
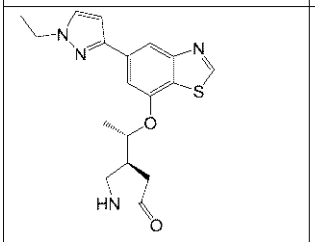
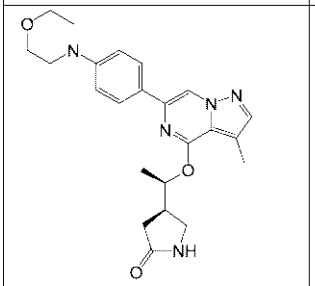
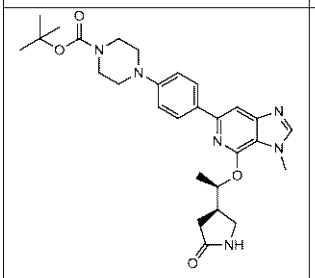
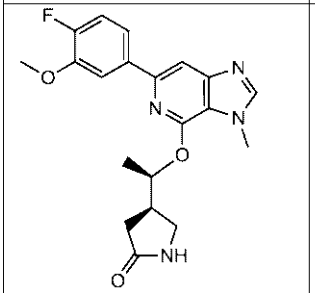
【表１Ａ－１０】

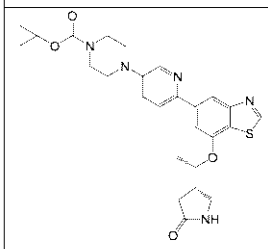
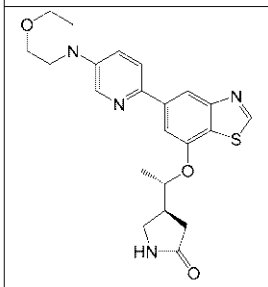
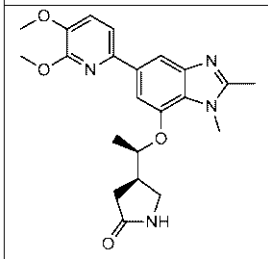
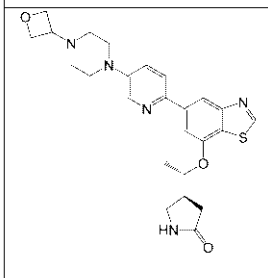
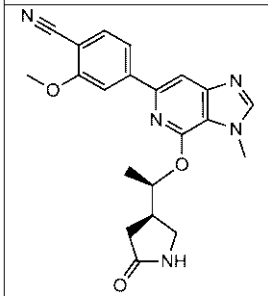
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	4-(4-(7-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
	(R)-4-((R)-1-(6-(4-(ジメチルアミノ)-3-メチルフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-6-(4-モルホリノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)-3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(1-メチル-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３３４】

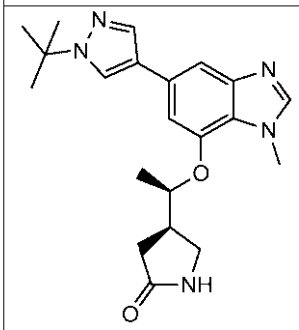
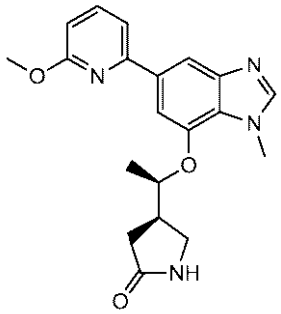
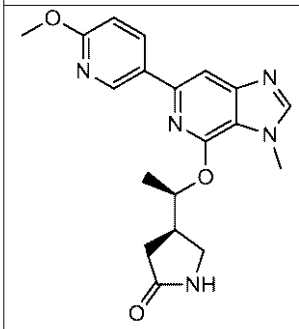
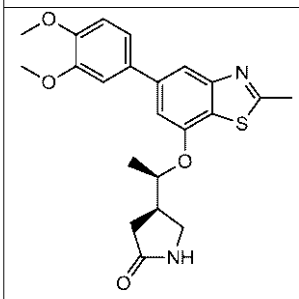
【表１Ａ－１１】

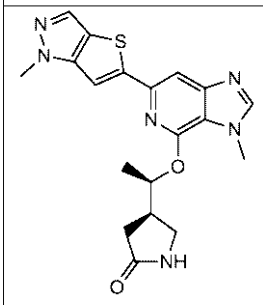
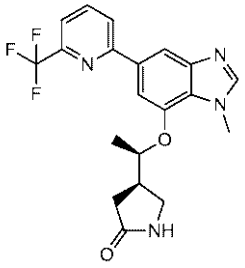
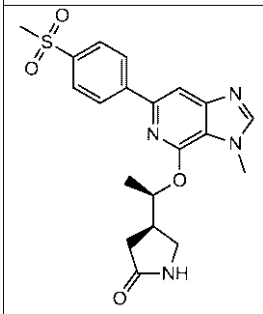
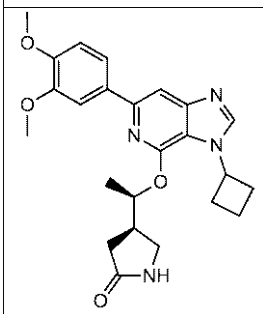
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((5-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(4-モルホリノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	4-(4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
	(R)-4-((R)-1-(6-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	4-(6-(7-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
	(R)-4-((R)-1-((5-(5-モルホリノピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(5-(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	2-メトキシ-4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル

【０３３５】

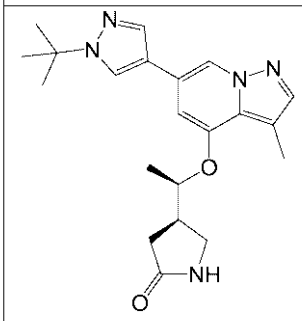
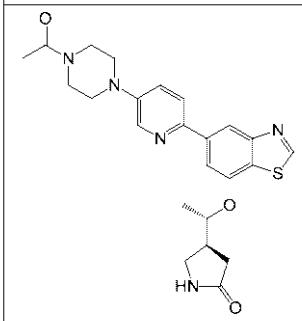
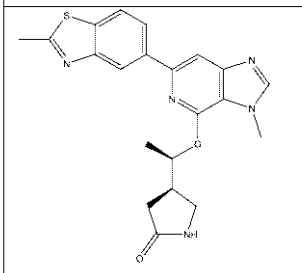
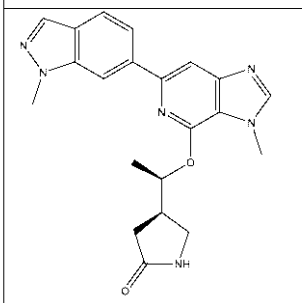
【表１Ａ－１２】

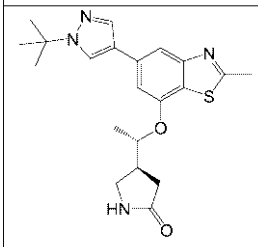
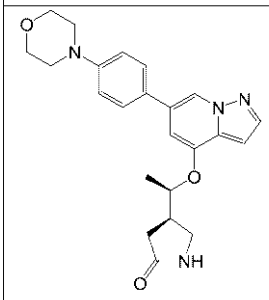
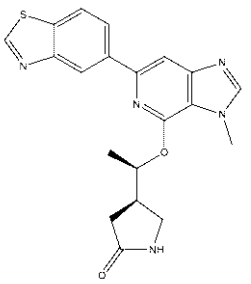
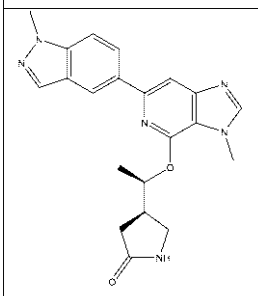
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(5-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(1-メチル-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(1-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-(3-シクロブチル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３３６】

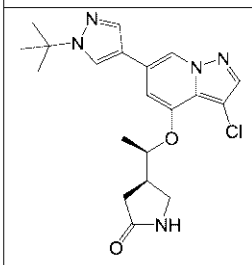
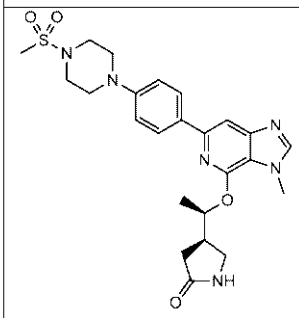
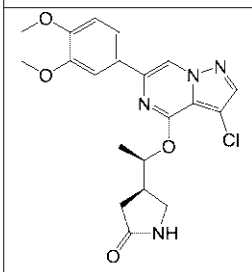
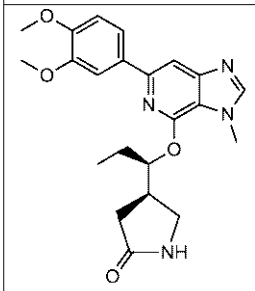
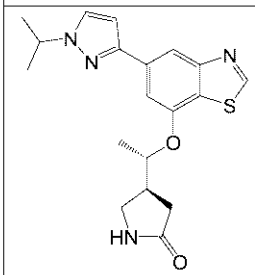
【表１Ａ－１３】

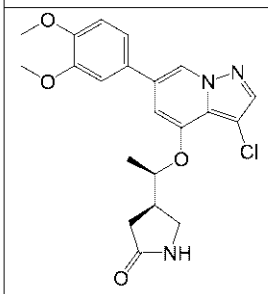
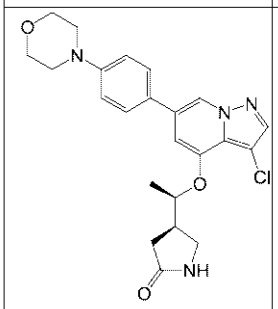
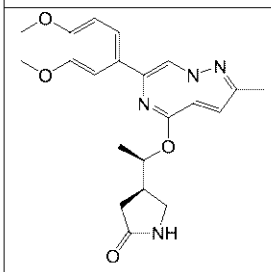
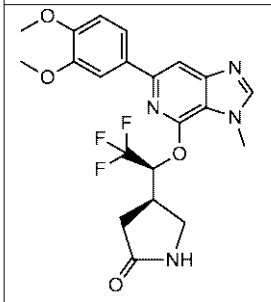
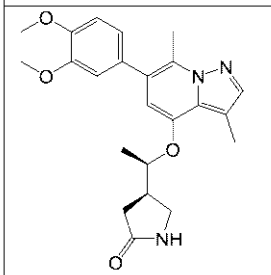
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((5-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(4-モルホリノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３３７】

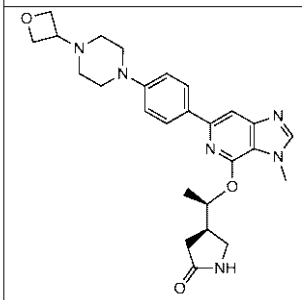
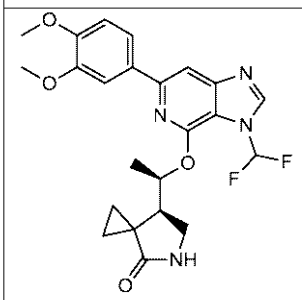
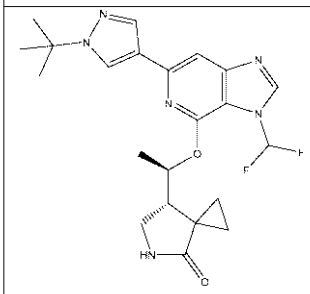
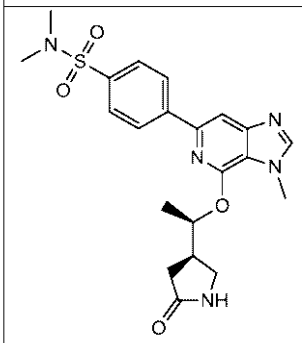
【表１Ａ－１４】

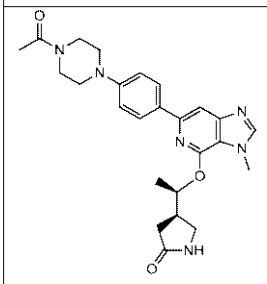
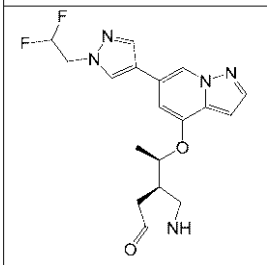
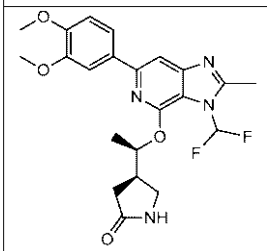
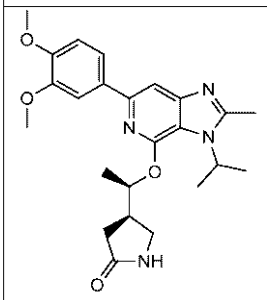
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)プロピル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((3-クロロ-6-(4-モルホリノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((S)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３３８】

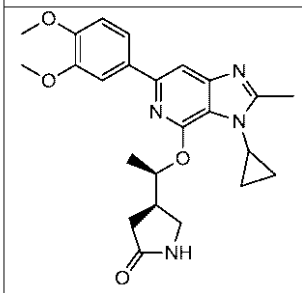
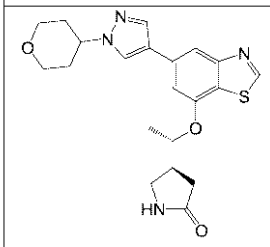
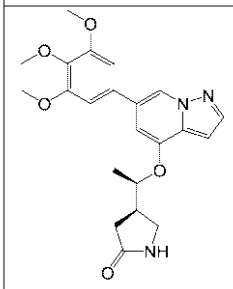
【表１Ａ－１５】

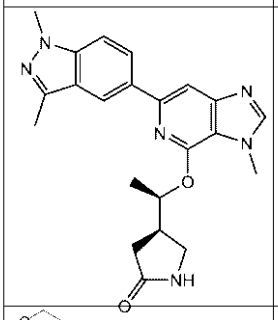
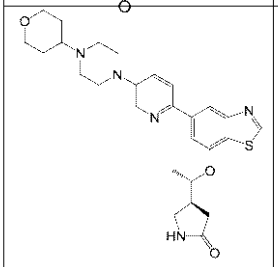
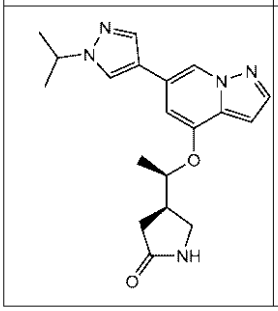
構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-7-((R)-1-((3-(ジフルオロメチル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-オン
	(R)-7-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-オン
	N,N-ジメチル-4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((6-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((3-(ジフルオロメチル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３３９】

【表１Ａ－１６】

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

構造	名称
	(R)-4-((R)-1-((6-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((5-(5-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
	(R)-4-((R)-1-((6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン

【０３４０】

使用方法

Ｓｙｋ活性の阻害に応答する疾患を有する患者、例えばヒト等の哺乳動物を処置する方法であって、そのような疾患を有する患者に、有効量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を含む方法が提供される。

【０３４１】

いくつかの実施形態において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩は他のキナーゼも阻害し得るので、これらのキナーゼに関連する疾患、病状および状態も処置される。

【０３４２】

処置方法は、Ｓｙｋ活性の阻害に応答する疾患に罹患している患者において、有効濃度の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を投与することによって、インビボで、ＳｙｋでＡＴＰ結合もしくは加水分解を阻害することまたは何らかの他の機序による、Ｓｙｋ活性を阻害する工程および／またはＢ細胞活性を阻害する工程も含む。有効濃度の一例は、Ｓｙｋ活性をインビトロで阻害するのに十分な濃度である。有効濃度は、実験的に、例えば化学的実体の血中濃度をアッセイすることによって、または理論的に、例えばバイオアベイラビリティを算出することによって、確認され得る。

【０３４３】

いくつかの実施形態において、Ｓｙｋ活性および／またはＢ細胞活性の阻害に応答する状態は、がん、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患

、ならびに／または急性炎症反応である。

【０３４４】

有効量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を投与することによって、がん、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患、ならびに／または急性炎症反応を有する患者を処置する方法も提供される。

【０３４５】

いくつかの実施形態において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を使用して影響を及ぼすことができる状態および疾患は、湿疹、アレルギー性鼻炎または鼻感冒、花粉症、気管支喘息、蕁麻疹（発斑）および食物アレルギー（花粉アレルギー、乳製品アレルギー（乳アレルギーが挙げられる）、大豆アレルギー、卵アレルギー、小麦アレルギー、ナッツアレルギー（落花生および木の実（クルミ、アーモンド、ヘーゼルナッツ、カシュー、ピスタチオ、ペカン、ブラジルナット、ブナの実、バターナット、栗、チンカピンナット、ヒッコリーナットなどが挙げられる）に対するアレルギーが挙げられる）ならびに海産物アレルギーが挙げられる）、ならびに他のアトピー状態を含むがこれらに限定されないアレルギー性障害；乾癬、クローン病、過敏性腸症候群、シェーグレン病、組織移植片拒絶および移植臓器の超急性拒絶、喘息、全身性エリテマトーデス（および関連する糸球体腎炎）、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎（ＡＮＣＡ関連および他の血管炎）、自己免疫性溶血性および血小板減少性状態、グッドパスチャー症候群（ならびに関連する糸球体腎炎および肺出血）、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、慢性特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血性ショック、重症筋無力症等を含むがこれらに限定されない自己免疫および／または炎症性疾患；皮膚日焼け、骨盤内炎症性疾患、炎症性腸疾患、尿道炎、ブドウ膜炎（ｕｖｉｔｉｓ）、副鼻腔炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵炎および胆嚢炎（ｃｈｏｌｏｃｙｓｔｉｔｉｓ）を含むがこれらに限定されない急性炎症反応；多発性嚢胞腎疾患、ならびにＢ細胞リンパ腫、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキンスリンパ腫を含む）、有毛細胞白血病、多発性骨髄腫、慢性および急性骨髄性白血病ならびに慢性および急性リンパ性白血病を含むがこれらに限定されないがんを含むがこれらに限定されない。

【０３４６】

Ｓｙｋは、リンパ腫Ｂ細胞におけるアポトーシスの公知の阻害剤である。アポトーシスの欠損は、ヒト白血病およびリンパ腫の病因および薬物耐性に寄与する。故に、Ｓｙｋを発現している細胞においてアポトーシスを促進するかまたは誘発する方法であって、該細胞を式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩と接触させる工程を含む方法がさらに提供される。

【０３４７】

いくつかの実施形態において、有効量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を投与することによって、がんを有する患者を処置する方法が提供される。特定の実施形態において、このがんは、白血病またはリンパ腫である。特定の実施形態において、このがんは、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、無痛性非ホジキンリンパ腫（ｉＮＨＬ）、難治性ｉＮＨＬ、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、Ｔ細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、およびびまん性大Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である。１つの実施形態において、このがんは、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、またはＢ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）である。この非ホジキンリンパ腫は、無痛性Ｂ細胞疾患（例えば、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブ

リン血症、および辺縁層リンパ腫を含む）、ならびに浸潤性リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）およびマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）を含む）を包含する。１つの実施形態において、このがんは、無痛性非ホジキンリンパ腫（ｉＮＨＬ）である。

【０３４８】

いくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍を有する患者を、有効量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を投与することによって処置する方法が提供される。特定の実施形態において、この血液学的悪性腫瘍は、白血病（例えば、慢性リンパ性白血病）またはリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫）である。

【０３４９】

例えば１日当たり体重１キログラムにつきおよそ０．１ｍｇから１４０ｍｇまでの投薬量レベルが、上に示した状態の処置において有用となり得る（患者１人につき１日当たり０．５ｍｇから７ｇ）。単一剤形を生成するためにビヒクルと組み合わせられ得る活性成分の量は、治療されている宿主および特定の投与モードに応じて変わることになる。投薬単位形態は、概して１ｍｇから５００ｍｇまでの活性成分を含有することになる。

【０３５０】

投薬の頻度も、使用される化合物および処置されている特定の疾患に応じて変わり得る。いくつかの実施形態において、例えば、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患の処置には、１日４回以下の投薬計画が使用される。いくつかの実施形態において、１日１または２回の投薬計画が使用される。しかしながら、任意の特定の患者のための特定の用量レベルは、用いられる特定化合物の活性、ならびに療法を受けている患者の年齢、体重、全般的健康、性別、食習慣、投与時期、投与経路、排泄率、薬物組み合わせ物および特定の疾患の重症度を含む様々な要因によって決まることが理解されるであろう。

【０３５１】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩の標識化形態は、キナーゼの活性を本明細書において記載されている通りに変調する機能を有する化合物を同定および／または取得するための診断剤として使用され得る。加えて、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩は、バイオアッセイを検証し、最適化し、かつ標準化するために使用され得る。本明細書において「標識化」が意味するのは、検出可能なシグナルを提供する標識、例えば、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、磁性粒子等の粒子、化学発光タグ、または特異的結合分子等により化合物が直接的または間接的に標識化されていることである。特異的結合分子は、ビオチンおよびストレプトアビジン、ジゴキシンおよび抗ジゴキシン等の対を含む。特異的結合メンバーについて、通常は、相補的メンバーが、上で概説した通りの公知の手順に従って、検出を提供する分子により標識化されるであろう。標識は、検出可能なシグナルを直接的にまたは間接的に提供し得る。

【０３５２】

薬学的組成物および投与

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩は、通常、薬学的組成物の形態で投与される。従って、本開示は、活性成分として、記載される化合物のうちの１つ以上、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはエステル、ならびに１種以上の薬学的に受容可能な賦形剤、キャリア（不活性固体希釈剤および充填剤が挙げられる）、希釈剤（滅菌水溶液および種々の有機溶媒が挙げられる）、浸透増強剤、可溶化剤およびアジュバントを含有する、薬学的組成物を提供する。これらの薬学的組成物は、単独でか、または他の治療剤と組み合わせて投与され得る。このような組み合わせは、製薬分野において周知である様式で調製される（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ 第１７版（１９８５）；ならびにＭｏ

ｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．第３版（Ｇ．Ｓ．ＢａｎｋｅｒおよびＣ．Ｔ．Ｒｈｏｄｅｓ編）を参照のこと）。

【０３５３】

これらの薬学的組成物は、単一用量または複数用量のいずれかで、類似の有用性を有する剤の認容された投与様式（例えば、参考として援用される特許および特許出願に記載されるような様式であり、直腸、頬、鼻内および経皮経路、動脈内注射によるもの、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、吸入剤として、あるいは浸透またはコーティングされたデバイス（例えば、ステント、または動脈に挿入される円柱形ポリマー）を介してが挙げられる）のいずれかによって、投与され得る。

【０３５４】

１つの投与様式は、特に注射による、非経口の様式である。本開示の新規組成物が注射による投与のために組み込まれ得る形態としては、水性または油性の懸濁物、あるいはエマルジョンが挙げられ、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、または落花生油、およびエリキシル、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および類似の薬学的ビヒクルを用いる。生理食塩水中の水溶液もまた、注射のために従来使用されるが、本開示の状況においてはさほど好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど（ならびにこれらの適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油もまた、使用され得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散物の場合には必要な粒径を維持することによって、そして界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサールなど）によって、もたらされ得る。

【０３５５】

滅菌注射可能溶液は、本開示による化合物を、必要量で、適切な溶媒中に、必要であれば上に列挙されたような種々の他の成分と一緒に組み込み、続いて滅菌濾過することによって、調製される。一般に、分散物は、種々の滅菌した活性成分を、基本的な分散媒および上に列挙されたものからの必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルに組み込むことによって、調製される。滅菌注射可能溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥または凍結乾燥の技術であり、これらの技術は、予め滅菌濾過された溶液から、活性成分および任意のさらなる所望の成分の粉末を与える。好ましくは、非経口投与のために、滅菌注射可能溶液は、治療有効量、例えば、０．１ｍｇ～７００ｍｇの式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を含有して調製される。しかし、実際に投与される化合物の量は通常、医師によって、関連する状況（処置されるべき状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的な活性、個々の患者の年齢、体重および応答、ならびに患者の症状の重篤度などが挙げられる）を考慮して決定されることが理解される。

【０３５６】

経口投与は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩の別の投与経路である。投与は、カプセル剤または腸溶コーティングされた錠剤などを介し得る。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物を作製する際に、この活性成分は通常、賦形剤により希釈され、そして／またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得るようなキャリアに封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、この賦形剤は、固体、半固体、または液体物質（上記のような）の形態であり得、これは、活性成分のためのビヒクル、キャリアまたは媒体として働く。従って、これらの組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体として）、例えば１０重量％までの活性化合物を含有する軟膏剤、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル、滅菌注射可能溶液、ならびに滅菌包装された粉末の形態であり得る。

【０３５７】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。これらの処方物は、以下のものをさらに含有し得る：滑沢剤（例えば、滑石、炭酸マグネシウム、および鉱油）；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；防腐剤（例えば、メチルヒドロキシ－ベンゾエートおよびプロピルヒドロキシ－ベンゾエート；甘味剤；ならびに矯味矯臭剤。

【０３５８】

本開示の組成物は、当該分野において公知である手順を使用することによって、患者への投与後に、活性成分の即時放出、徐放または遅延放出を提供するように、処方され得る。経口投与のための制御放出薬物送達系としては、ポリマーでコーティングされたレザバまたは薬物－ポリマーマトリックス処方物を含む、浸透圧ポンプ系および溶解系が挙げられる。制御放出系の例は、米国特許第３，８４５，７７０号；同第４，３２６，５２５号；同第４，９０２，５１４号；および同第５，６１６，３４５号に与えられている。本開示の方法において使用するための別の処方物は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチは、本開示の化合物の連続的または不連続な注入を、制御された量で提供するために使用され得る。薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野において周知である。例えば、米国特許第５，０２３，２５２号、同第４，９９２，４４５号および同第５，００１，１３９号を参照のこと。このようなパッチは、薬剤の連続的送達、拍出送達または要求に応じた送達のために、構築され得る。

【０３５９】

これらの組成物は、好ましくは、単位剤形に処方される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物のためのユニタリ投薬量として適切な、物理的に不連続な単位であって、各単位が、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を、適切な薬学的賦形剤と一緒に含有するもの（例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル）をいう。これらの化合物は一般に、薬学的に有効な量で投与される。好ましくは、経口投与のために、各投薬単位は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を１ｍｇ～２ｇ、あるいは１００ｍｇ～５００ｍｇ含有し、そして非経口投与のために、好ましくは、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を０．１ｍｇ～７００ｍｇ、あるいは０．１ｍｇ～１００ｍｇ含有する。しかし、実際に投与される化合物の量は通常、医師によって、関連する状況（処置されるべき状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的な活性、個々の患者の年齢、体重および応答、ならびに患者の症状の重篤度などが挙げられる）を考慮して決定されることが理解される。

【０３６０】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分は、薬学的賦形剤と混合されて、本開示の化合物の均質な混合物を含む固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物が均質であるという場合、この活性成分がこの組成物全体にわたって等しく分布し、その結果、この組成物が等しく効果的な単位剤形（例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤）に容易に部分分割され得ることを意味する。

【０３６１】

本開示の錠剤または丸剤は、延長した作用という利点を与える剤形を与えるように、または胃の酸条件から保護するように、コーティングされ得るかまたは他の方法で配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部投薬成分および外部投薬成分を含み得、この外部投薬成分は、この内部投薬成分を覆うエンベロープの形態である。これらの２つの成分は、腸溶層によって分離され得、この腸溶層は、胃内での崩壊に抵抗し、そして内部成分が十二指腸内に無傷で入るように、または放出が遅くされるように働く。種々の物質が、このような腸溶層または腸溶コーティングのために使用され得、このような物質としては、多数のポリマー酸、ならびにポリマー酸と、シェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの物質との混合物が挙げられる。

【０３６２】
式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を含有する、液体または固体の組成物は、上記のような適切な薬学的に受容可能な賦形剤を含有し得る。好ましくは、これらの組成物は、局所効果または全身効果のために、口腔または鼻腔の呼吸経路によって投与される。好ましくは薬学的に受容可能な溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入され得るか、またはこの噴霧デバイスは、顔面マスクテントもしくは間欠的陽圧呼吸機に取り付けられ得る。溶液、懸濁物、または粉末の組成物は、好ましくは、適切な様式で処方物を送達するデバイスから経口投与または経鼻投与され得る。
【０３６３】
併用療法
式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩が患者に与えられる唯一の活性剤である処置方法も提供され、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩が、１種または複数の追加の活性剤と組み合わせて患者に与えられる処置方法も含む。
【０３６４】
故に、いくつかの実施形態において、がん、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患、ならびに／または急性炎症反応を処置する方法は、それを必要とする患者に、有効量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を、がん、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患、ならびに／または急性炎症反応を処置するのに有用となり得る第２の活性剤と一緒に投与する工程を含む。例えば、第２の剤は、抗炎症剤であってよい。第２の活性剤による処置は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩による処置の前、同時または後であってよい。いくつかの実施形態において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を、単一剤形中で別の活性剤と組み合わせる。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせて使用され得る適切な抗腫瘍治療剤は、化学療法剤、例えば、マイトマイシンＣ、カルボプラチン、タキソール、シスプラチン、パクリタキセル、エトポシド、ドキソルビシン、または前述の化学療法剤の少なくとも１つを含む組み合わせを含むがこれらに限定されない。放射線治療抗腫瘍剤を、単独で、または化学療法剤と組み合わせて使用してもよい。
【０３６５】
式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩は、化学増感剤として有用となり得、故に、他の化学療法薬物、特にアポトーシスを誘発する薬物と組み合わせて有用となり得る。
【０３６６】
化学療法に対するがん細胞の感受性を増大させるための方法であって、化学療法を受けている患者に、化学療法剤を、化学療法剤に対するがん細胞の感受性を増大させるのに十分な量の、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩と一緒に投与する工程を含む方法も、本明細書において提供される。
【０３６７】
式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせて使用され得る他の化学療法薬物の例は、トポイソメラーゼＩ阻害剤（カンプトテシンまたはトポテカン）、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤（例えば、ダウノマイシンおよびエトポシド）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メルファランおよびＢＣＮＵ）、チューブリン指向剤（例えば、タキソールおよびビンブラスチン）、ならびに生物学的作用物質（例えば、抗ＣＤ２０抗体等の抗体、ＩＤＥＣ８、免疫毒素およびサイトカイン）を含む。
【０３６８】

いくつかの実施形態において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩は、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）（リツキシマブ）、またはＣＤ２０＋Ｂ細胞を選択的に枯渇させることによって働く他の作用物質と組み合わせて使用される。

【０３６９】

本明細書には、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩が抗炎症剤と組み合わせて投与される処置方法が含まれる。抗炎症剤は、ＮＳＡＩＤ、非特異的およびＣＯＸ－２特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキサート、腫瘍壊死因子受容体（ＴＮＦ）受容体アンタゴニスト、免疫抑制薬ならびにメトトレキサートを含むがこれらに限定されない。

【０３７０】

ＮＳＡＩＤの例は、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセンおよびナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールとの組み合わせ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、ケトプロフェン、ナトリウムナブメトン、スルファサラジン、トルメチンナトリウム、ならびにヒドロキシクロロキンを含むがこれらに限定されない。ＮＳＡＩＤの例は、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブおよび／またはロフェコキシブ等のＣＯＸ－２特異的阻害剤（すなわち、ＣＯＸ－１に対するＩＣ５０よりも少なくとも５０倍低いＩＣ５０でＣＯＸ－２を阻害する化合物）も含む。

【０３７１】

さらなる実施形態において、抗炎症剤はサリチレートである。サリチレートは、アセチルサリチル酸すなわちアスピリン、サリチル酸ナトリウム、ならびにサリチル酸コリンおよびサリチル酸マグネシウムを含むがこれらに限定されない。

【０３７２】

抗炎症剤はコルチコステロイドであってもよい。例えば、コルチコステロイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニソロン、リン酸プレドニゾロンナトリウムおよびプレドニソンから選択され得る。

【０３７３】

いくつかの実施形態において、抗炎症治療剤は、金チオリンゴ酸ナトリウムまたはオーラノフィン等の金化合物である。

【０３７４】

いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、メトトレキサート等のジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤またはレフルノミド等のジヒドロオロット酸デヒドロゲナーゼ阻害剤等の代謝阻害剤である。

【０３７５】

いくつかの実施形態において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも１種の抗炎症剤が抗Ｃ５モノクローナル抗体（エクリズマブまたはペキセリズマブ等）、エタネルセプト（ｅｎｔａｎｅｒｃｅｐｔ）等のＴＮＦアンタゴニスト、または抗ＴＮＦアルファモノクローナル抗体のインフリキシマブである組み合わせで使用される。

【０３７６】

いくつかの実施形態において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも１種の活性剤が、メトトレキサート、レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンまたはミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制化合物である組み合わせで使用される。

【０３７７】

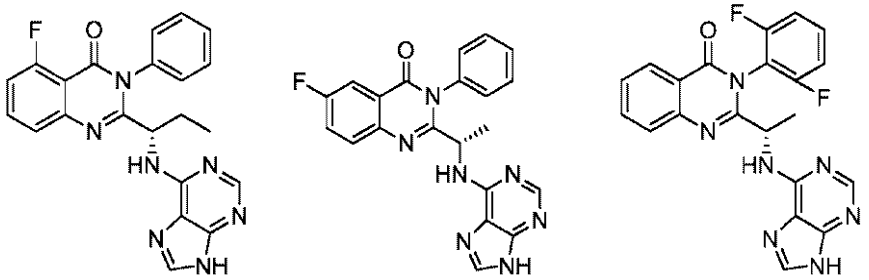
他の実施形態において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩は、１種もしくは複数のホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤（例えば、化合物Ａ、ＢおよびＣ（これらの構造を以下に提供

する）が挙げられる）、またはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせて使用される。

【０３７８】

【化５５】

化合物 A **化合物 B** **化合物 C**



【０３７９】

なお他の実施形態において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩は、１種もしくは複数の、リジルオキシダーゼ様２（ＬＯＸＬ２）の阻害剤、およびＬＯＸＬ２に結合する物質（例えば、ヒトＬＯＸＬ２に指向された免疫グロブリンＩｇＧ４アイソタイプを有するヒト化モノクローナル抗体（ｍＡｂ）が挙げられる）と組み合わせて使用される。

【０３８０】

キット

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物、および少なくとも１種の薬学的に受容可能なキャリアを備えるキットもまた提供される。いくつかの実施形態において、このキットは、がんまたは炎症状態の処置における使用についての指示書を備える。特定のバリエーションにおいて、この指示書は、がん（例えば、白血病またはリンパ腫が挙げられる）の処置のための、この薬学的組成物の使用に関する。特定の実施形態において、このがんは、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、無痛性非ホジキンリンパ腫（ｉＮＨＬ）、難治性ｉＮＨＬ、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、Ｔ細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、およびびまん性大Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である。１つの実施形態において、このがんは、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、またはＢ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）である。この非ホジキンリンパ腫は、無痛性Ｂ細胞疾患（例えば、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、および辺縁層リンパ腫を含む）、ならびに浸潤性リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）およびマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）を含む）を包含する。１つの実施形態において、このがんは、無痛性非ホジキンリンパ腫（ｉＮＨＬ）である。

【０３８１】

特定のバリエーションにおいて、この指示書は、自己免疫疾患の処置のための、この薬学的組成物の使用に関する。自己免疫疾患の具体的な例としては、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、および狼瘡が挙げられる。

【０３８２】

本開示において提供される任意の薬学的組成物が、各全ての組成物が具体的に個々にキットの使用に関して列挙されていると同程度に、これらのキットにおいて使用され得る。

【０３８３】

製品

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能

な塩、および少なくとも１種の薬学的に受容可能なキャリアが収容されている容器を備える、製品が提供される。この製品は、本開示において提供される薬学的組成物を収容する、瓶、バイアル、アンプル、または単回使用使い捨てアプリケータなどであり得る。この容器は、種々の材料（例えば、ガラスまたはプラスチック）から形成され得、そして１つの局面においてはまた、この容器上またはこの容器に関連するラベルを含み、このラベルは、がんまたは炎症状態の処置における使用についての指示を示す。

【０３８４】

活性成分は、化学的および物理的安定性を改善することが可能である任意の材料（例えば、アルミニウム箔バッグ）内に包装され得ることが理解されるべきである。

【０３８５】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、および少なくとも１種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物の、単位剤形もまた提供される。

【０３８６】

本開示において提供される任意の薬学的組成物が、各全ての組成物が具体的に個々に製品の使用に関して列挙されていると同程度に、この製品において使用され得る。

【０３８７】

合成

本開示の化合物は、本明細書中に開示される方法、ならびに本明細書中の開示および当該分野において周知である方法を考慮して明らかになる慣用的な改変を使用して、調製され得る。従来の周知の合成方法を、本明細書中の教示に加えて使用し得る。代表的な式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩（例えば、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩのうちの１つ以上により記載される構造を有する化合物、または本明細書中に開示される他の式もしくは化合物）の合成は、以下の実施例に記載されるように達成され得る。利用可能であれば、試薬は、市販で購入され得る（例えば、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈまたは他の化学物質供給者から）。

【０３８８】

一般合成

本開示に従う化合物の代表的な実施形態は、以下に記載される一般反応スキームを使用して合成され得る。本明細書中の記載を考慮すると、これらの一般スキームは、出発物質を類似の構造を有する他の物質で置き換えることにより変更されて、対応して異なる生成物を得ることができることが明らかである。合成の説明の結果として、対応する生成物を与えるために出発物質がどのように変更され得るかの多数の例が与えられる。置換基が定義されている所望の生成物を考慮して、必要な出発物質は一般に、検査によって決定され得る。出発物質は代表的に、市販の源から得られるか、または公開された方法を使用して合成される。本開示の実施形態である化合物を合成するために、合成されるべき化合物の構造の検査は、各置換基の同定を提供する。最終生成物の正体は一般に、本明細書中の実施例を考慮して、簡単な調査プロセスによって、必要な出発物質の正体を明らかにする。

【０３８９】

合成反応パラメータ

本開示の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、例えば、以下の一般方法および手順を使用して、調製され得る。代表的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他に記載されない限り、他のプロセス条件もまた使用され得ることが理解される。最適な反応条件は、使用される特定の反応物質または溶媒と共に変わり得るが、このような条件は、当業者によって、慣用的な最適化手順によって決定され得る。

【０３９０】

さらに、当業者に明らかであるように、特定の官能基が望ましくない反応を起こすことを防ぐために、従来の保護基が必要であり得る。種々の官能基のために適切な保護基、ならびに特定の官能基を保護および脱保護するために適切な条件は、当該分野において周知

である。例えば、多数の保護基が、Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＧ．Ｍ．Ｗｕｔｓ（１９９９）Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，第３版，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、およびそこに引用される参考文献に記載されている。

【０３９１】

さらに、本開示の化合物は、１つ以上のキラル中心を含み得る。従って、所望であれば、このような化合物は、純粋な立体異性体として（すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして）、または立体異性体が富化された混合物として、調製または単離され得る。全てのこのような立体異性体（および富化された混合物）は、他に示されない限り、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または富化された混合物）は、例えば、当該分野において周知である光学活性な出発物質または立体選択的な試薬を使用して、調製され得る。あるいは、このような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、およびキラル分割剤などを使用して調製され得る。

【０３９２】

以下の反応のための出発物質は、一般に公知の化合物であるか、または公知の手順もしくはその種々の改変によって調製され得る。例えば、出発物質の多くは、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ，ＵＳＡ）などの市販の供給者から入手可能である。他の物は、ＦｉｅｓｅｒおよびＦｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，第１巻～第１５巻（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）、Ｒｏｄｄ’ｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，第１巻～第５巻、および補遺（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９８９）、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，第１巻～第４０巻（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，第５版，２００１）、ならびにＬａｒｏｃｋ’ｓ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｉｎｃ．，１９８９）などの標準的な参考書に記載される手順またはその明らかな改変によって、調製され得る。

【０３９３】

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」とはそれに関連して記載される反応の条件下で不活性である溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「ＴＨＦ」）、ジメチルホルムアミド（「ＤＭＦ」）、クロロホルム、塩化メチレン（またはジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、およびピリジンなどが挙げられる）をいう。逆のことが特定されない限り、本開示の反応において使用される溶媒は、不活性有機溶媒であり、そしてこれらの反応は、不活性気体（好ましくは、窒素）下で行われる。

【０３９４】

用語「ｑ．ｓ．」とは、記載される機能を達成するため（例えば、溶液を所望の体積（すなわち、１００％）にするため）に充分な量を加えることを意味する。

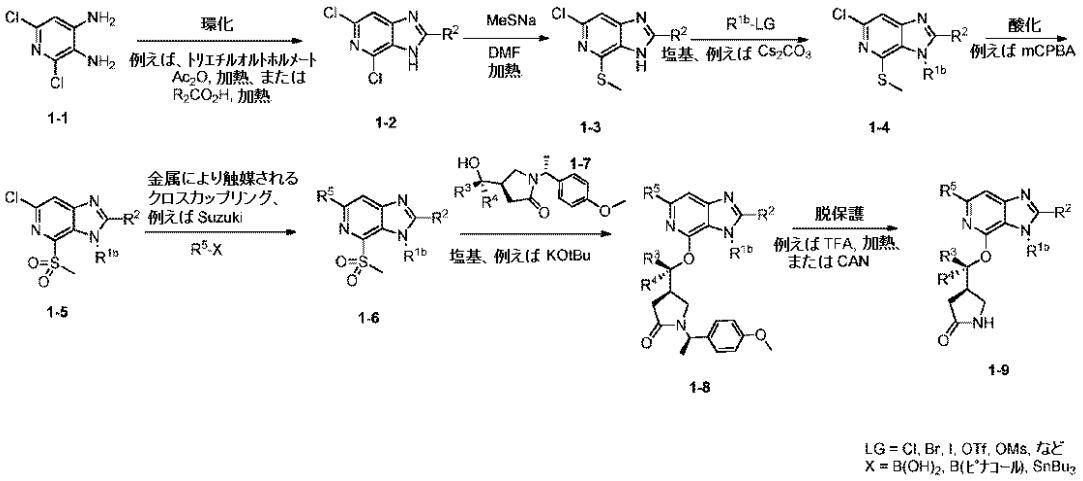
【０３９５】

本発明の化合物は、以下に提供される一般スキームに従って調製される。

【０３９６】

【化５６】

一般スキーム 1



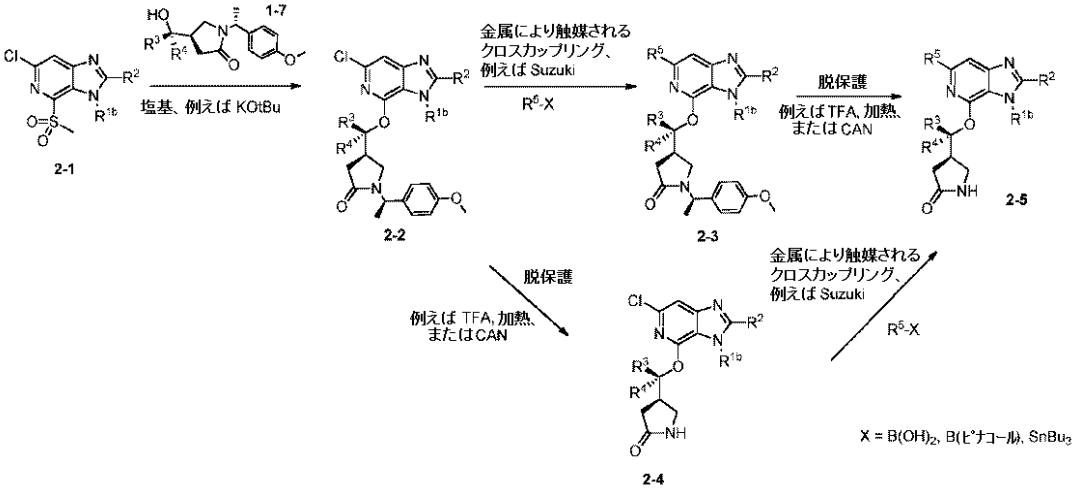
【０３９７】

スキーム１は、中間体１－２を得るための、加熱条件下での適切な環化で開始する、本発明の化合物の一般合成を示す。中間体１－２への加熱条件下でのナトリウムチオメトキシド付加を介するＳ$_n$Ａｒ置換は、中間体スルフィド１－３を与える。Ｒ^{1}基での窒素のアルキル化は、塩基性（例えば、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$）条件下で起こって、中間体１－４を与える。このスルフィドの酸化（例えば、ｍＣＰＢＡ）、その後のＲ^{5}基の、金属により触媒されるクロスカップリング反応（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）は、１－６の型の中間体を与える。塩基性（例えば、ＫＯｔＢｕ）条件下でのこのスルホンの、アルコール１－７での置換は、中間体１－８を形成し、これは、ラクタム脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ）を受けて、１－９の型の最終化合物を与える。

【０３９８】

【化５７】

一般スキーム 2



【０３９９】

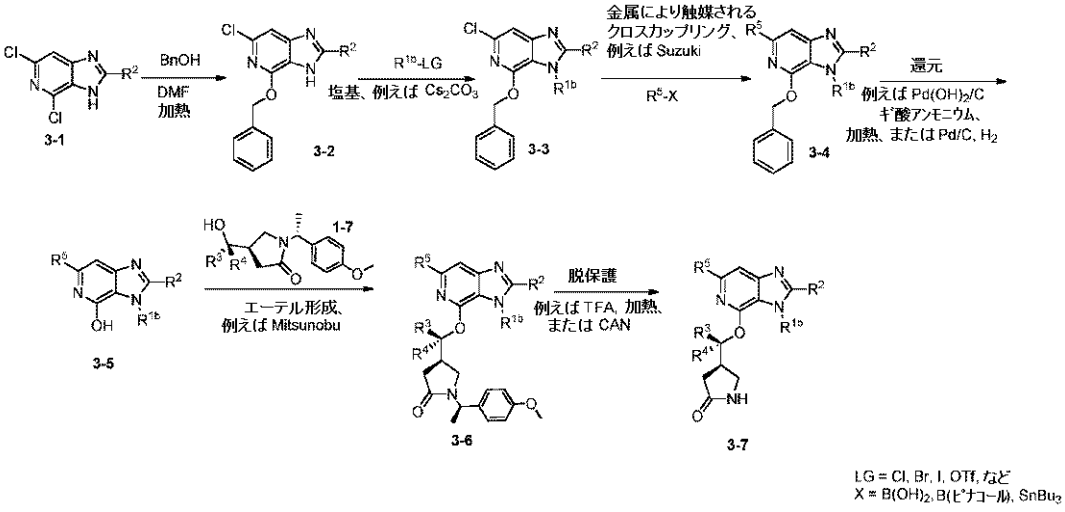
スキーム２は、本発明の化合物の一般合成を記載する。スルホン２－１は、塩基性（例えば、ＫＯｔＢｕ）条件下でアルコール１－７とのＳ$_n$Ａｒ反応を受けて、中間体２－２を形成し得る。塩化物２－２は、Ｒ^{5}基の金属により触媒されるクロスカップリング反応（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）下で反応して、中間体２－３を与え、これは、これは、ラクタム脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ）を受けて、２－５の型の最終化合物を与える。中間体２－３はまた、最初に脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ

）されて、中間体２－４を与え得、これが次いで、Ｒ^{5}基の金属により触媒されるクロスカップリング反応（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）を受けて、２－５の型の最終化合物を与え得る。

【０４００】

【化５８】

一般スキーム 3



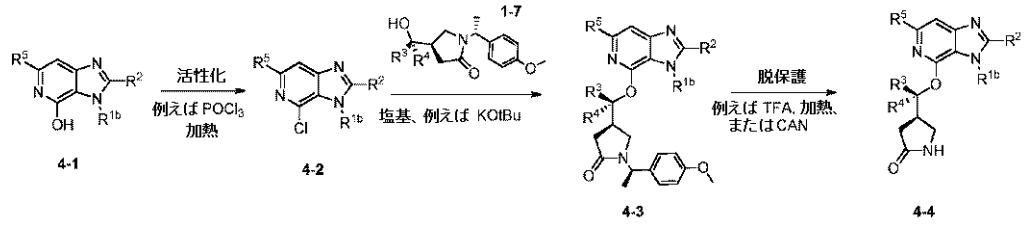
【０４０１】

スキーム３は、加熱条件下での４，６－ジクロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン３－１へのベンジルアルコール付加が塩化物３－２を与える、本発明の化合物の代替の合成を記載する。Ｒ^{1}基での窒素のアルキル化は、塩基性（例えば、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$）条件下で起こって、中間体３－３を与える。これらは、Ｒ^{5}基の金属により触媒されるクロスカップリング反応（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）を受けて、中間体３－４を与え得、これは、還元（例えば、Ｐｄ／Ｃ、ギ酸アンモニウム、加熱）されて中間体３－５を形成し得る。１－７での３－５のエーテル化（例えば、Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ）は、中間体３－６を与え、これは、ラクタム脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ）を受けて、３－７の型の最終化合物を与える。

【０４０２】

【化５９】

一般スキーム 4



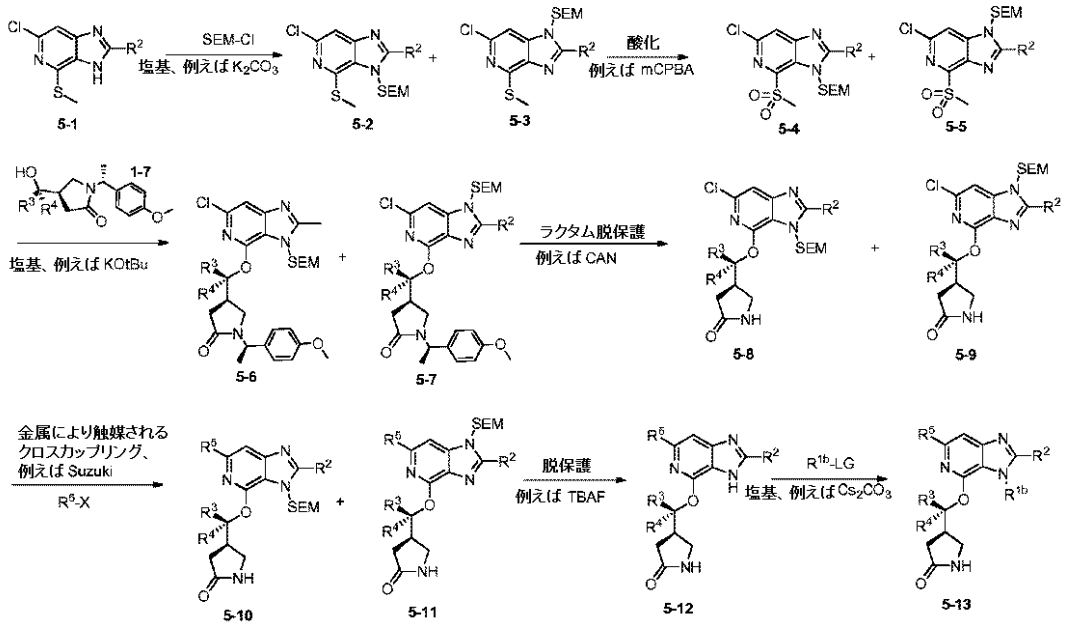
【０４０３】

スキーム４は、中間体４－１の活性化（例えば、ＰＯＣｌ$_{3}$、加熱）で開始する、本発明の化合物の合成を記載し、この活性化は、４－２を形成し、これは、塩基性（例えば、ＫＯｔＢｕ）条件下でアルコール１－７とＳ$_{n}$Ａｒ反応を起こして、中間体４－３を形成し得る。ラクタム脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ）は、４－４の型の最終化合物を与える。

【０４０４】

【化６０】

一般スキーム 5



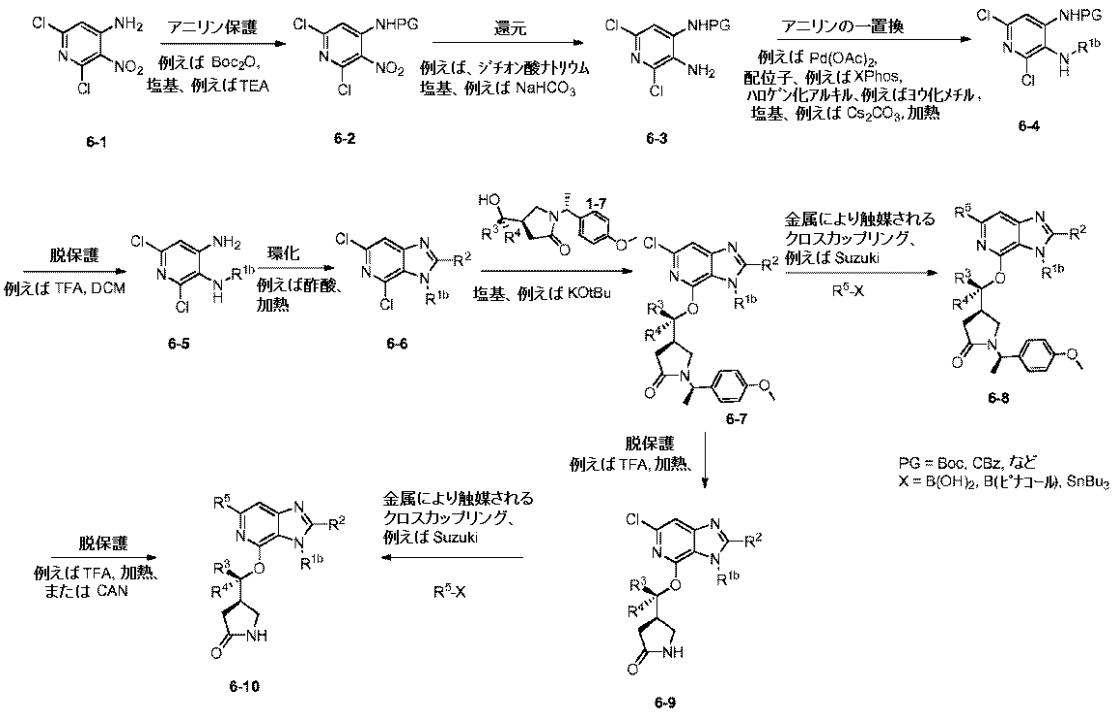
【０４０５】

スキーム５は、スルフィド中間体５－１を保護（ＳＥＭ－Ｃｌ、塩基（例えば$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$））して中間体５－２と５－３との混合物を得ることで開始する、本発明の化合物の一般合成を記載する。このスルフィドの酸化（例えば、ｍＣＰＢＡ）、その後、得られる中間体５－４および５－５の、塩基性（例えば、ＫＯｔＢｕ）条件下でのアルコール１－７との$Ｓ_{n}Ａｒ$は、中間体５－６と５－７との混合物を形成する。ラクタム脱保護（例えば、ＣＡＮ）、その後、金属により触媒されるカップリング条件（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）下での$Ｒ^{5}$基の導入は、中間体５－１０と５－１１との混合物を与える。ＳＥＭ基の脱保護（例えば、ＴＦＡ／加熱またはＴＢＡＦ）、その後、塩基性条件下（例えば、$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$）での$Ｒ^{1}$基での窒素のアルキル化は、５－１３の型の最終化合物を与える。

【０４０６】

【化６１】

一般スキーム 6



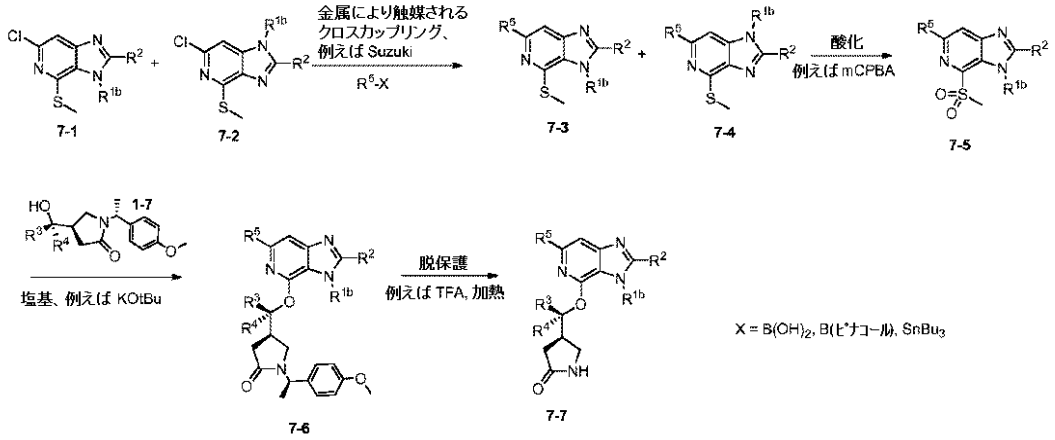
【０４０７】

スキーム６は、２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン－４－アミン６－１をアニリン保護（例えば、Ｂｏｃ$_2$Ｏおよび塩基（例えばＴＥＡ））して中間体６－２を得ることで開始する、本発明の化合物の一般合成を記載する。ニトロ還元（例えば、ジチオン酸ナトリウムおよび塩基（例えばＮａＨＣＯ$_3$））は、ジアミン６－３を形成し、これは、カップリング条件下（例えば、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、ＸＰｈｏｓ、ハロゲン化アルキル（例えばヨウ化メチル）、塩基（例えばＣｓ$_2$ＣＯ$_3$）、および加熱）でＲ^{1b}基でモノアルキル化されて、中間体６－４を与え得る。その保護基の除去（例えば、ＴＦＡ、ＤＣＭ）、その後、環化（例えば、酢酸、加熱）は、Ｒ^{2}基を中間体６－６に導入する。塩基性（例えば、ＫＯｔＢｕ）条件下でのアルコール１－７とのＳ$_n$Ａｒ反応は、中間体６－７を形成する。塩化物６－７は、Ｒ^{5}基の金属により触媒されるクロスカップリング反応（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）下で反応して、中間体６－８を与え、これは、ラクタム脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ）を起こして、６－１０の型の最終化合物を与える。中間体６－７はまた、最初に脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ）されて中間体６－９を与え得、これは、Ｒ^{5}基の金属により触媒されるクロスカップリング反応（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）を受けて、６－１０の型の最終化合物を与え得る。

【０４０８】

【化６２】

一般スキーム 7



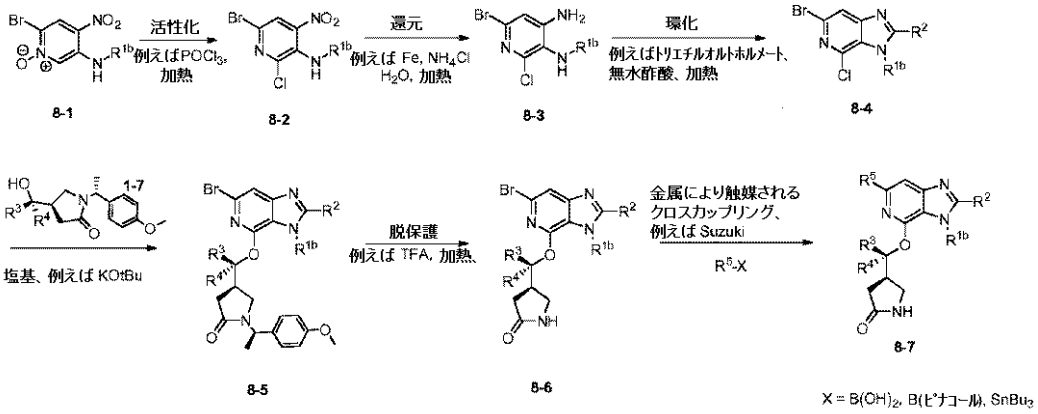
【０４０９】

スキーム７は、中間体７－１と７－２との混合物で開始する、本発明の最終化合物の一般合成を示す。Ｒ^{5}基の導入は、金属により触媒されるカップリング条件下（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）で起こって、中間体７－３と７－４との混合物を形成する。この混合物の酸化（例えば、ｍＣＰＢＡ）、その後、異性体の分離は、中間体７－５を与え得る。塩基性（例えば、ＫＯｔＢｕ）条件下でのアルコール１－７とのＳ$_{n}$Ａｒ反応、その後、脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱、またはＣＡＮ）は、最終化合物７－７を与える。

【０４１０】

【化６３】

一般スキーム 8



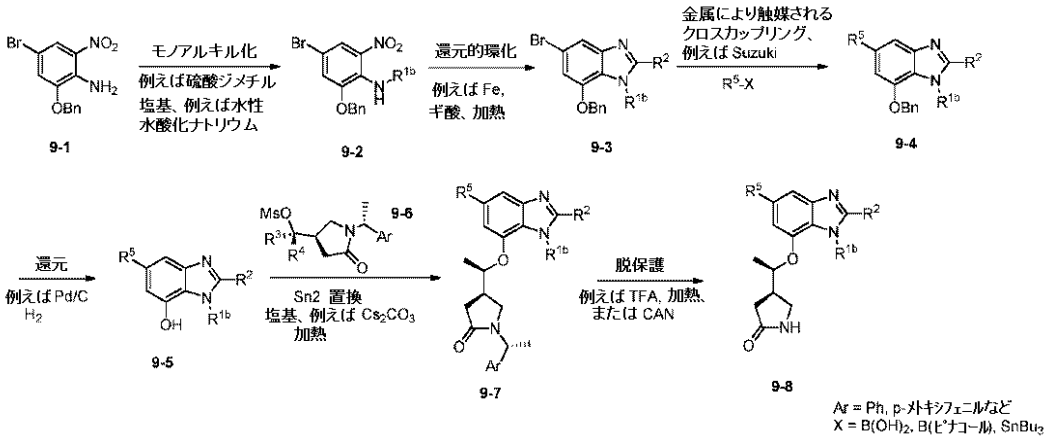
【０４１１】

スキーム８は、Ｎ－オキシド８－１が活性化（例えば、ＰＯＣｌ$_{3}$および加熱）され、そしてその後、還元（例えば、Ｆｅ、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ、Ｈ$_{2}$Ｏ、および加熱）されて中間体８－３を与える、本発明の化合物の代替の合成を記載する。環化（例えば、トリエチルオルトホルメート、無水酢酸、および加熱）が起こり、その後、塩基性（例えば、ＫＯｔＢｕ）条件下での、得られた中間体８－４のアルコール１－７でのＳ$_{n}$Ａｒにより、中間体８－５を形成する。脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ）は、中間体８－６を与え、これは、Ｒ^{5}基の金属により触媒されるクロスカップリング反応（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）を起こして、８－７の型の最終化合物を与え得る。

【０４１２】

【化６４】

一般スキーム 9



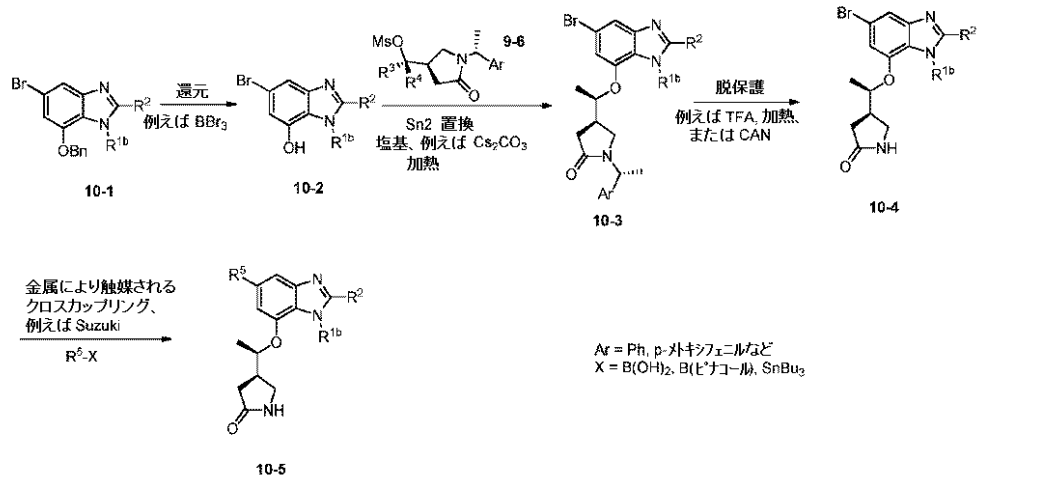
【０４１３】

スキーム９は、臭化物９－１で開始する、本発明の化合物の一般合成を示す。Ｒ^{1b}基のモノアルキル化（例えば、硫酸ジメチルおよび塩基（例えば水性水酸化ナトリウム））は、中間体９－２を与える。還元的環化（例えば、Ｆｅ、ギ酸、および加熱）は、中間体９－３を形成する。Ｒ^{5}基の導入は、金属により触媒されるカップリング条件下（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）により起こって、中間体９－４を与える。ベンジル除去（例えば、Ｐｄ／Ｃ、Ｈ$_2$）、その後、９－６でのＳ$_n$２置換（塩基（例えばＣｓ$_2$ＣＯ$_3$）および加熱）は、中間体９－７を与える。その後の脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ）は、最終化合物９－８を与える。

【０４１４】

【化６５】

一般スキーム 10



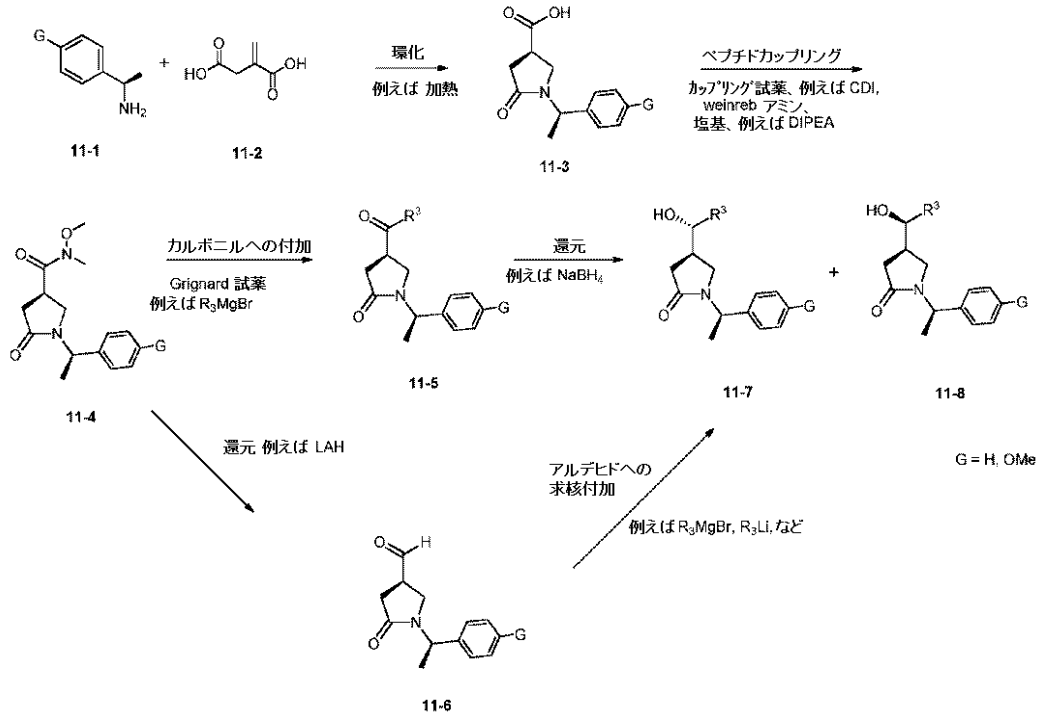
【０４１５】

スキーム１０は、臭化物１０－１の還元（例えば、ＢＢｒ$_3$）、その後、９－６でのＳ$_n$２置換（塩基（例えばＣｓ$_2$ＣＯ$_3$）および加熱）により中間体１０－３を与えることで開始する、本発明の化合物の一般合成を記載する。脱保護（例えば、ＴＦＡおよび加熱またはＣＡＮ）、その後、金属により触媒されるカップリング条件下（例えば、Ｓｕｚｕｋｉ）でのＲ^{5}基の導入は、最終化合物１０－５を与える。

【０４１６】

【化６６】

一般スキーム 11



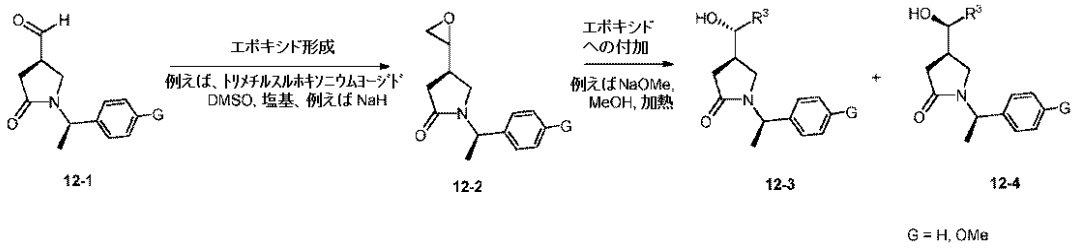
【０４１７】

スキーム１１は、１１－７および１１－８の型の中間体の一般合成を記載する。加熱条件下での、１１－１とイタコン酸との環化は、酸１１－３を与える。ペプチドカップリング（例えば、ＣＤＩ、Ｗｅｉｎｒｅｂアミン、および塩基（例えばＤＩＰＥＡ））、その後、カルボニル付加（例えば、Ｇｒｉｇｎａｒｄ試薬付加）は、１１－５の型のケトンを形成する。これらは、還元（例えば、$NaBH_4$）を受けて、キラルアルコール１１－７および１１－８を与え得る。あるいは、Ｗｅｉｎｒｅｂアミン１１－４の、それらの対応するアルデヒド１１－６への還元（例えば、ＬＡＨ）、その後の求核付加（例えば、R_3MgBr）もまた、キラルアルコール１１－７および１１－８を与える。

【０４１８】

【化６７】

一般スキーム 12



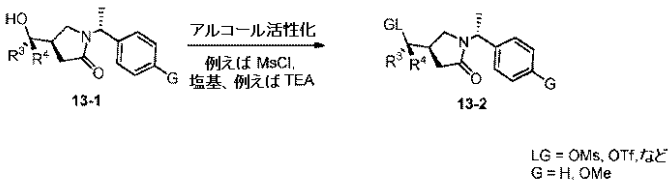
【０４１９】

スキーム１２は、アルコール中間体１２－３および１２－４の一般合成を記載する。アルデヒド１２－１のエポキシ化（例えば、トリメチルスルホキソニウムヨージド、ＤＭＳＯ、および塩基（例えばＮａＨ））は、エポキシド１２－２を形成し、これらは、反応（例えば、ＮａＯＭｅ、ＭｅＯＨ、および加熱）ならびに開環して、キラルアルコール１２－３および１２－４を与え得る。

【０４２０】

【化６８】

一般スキーム 13



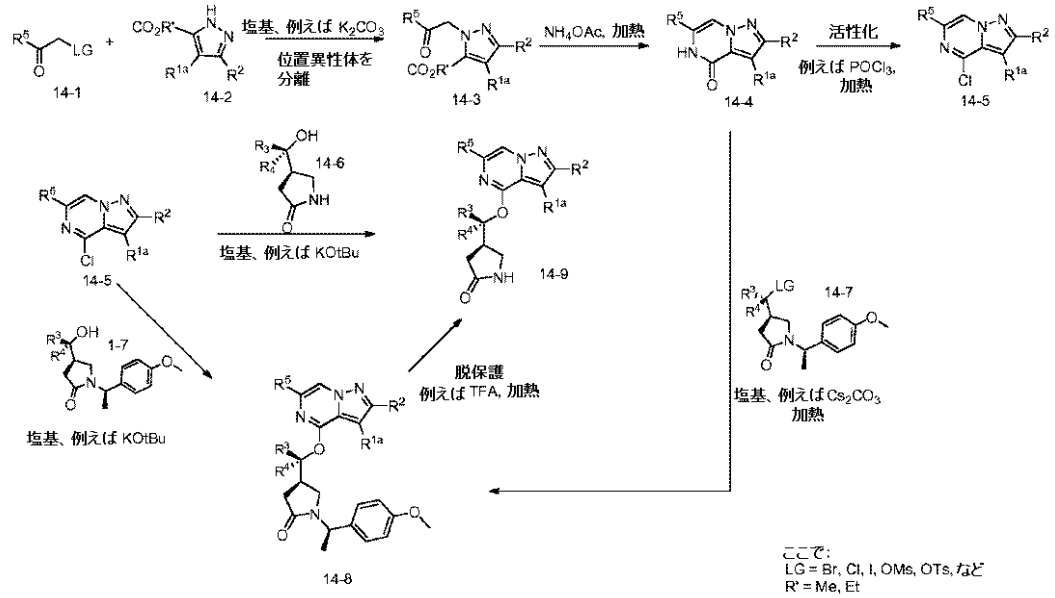
【０４２１】

スキーム１３は、アルコール１３－１の活性化（例えば、ＭｓＣｌおよび塩基（例えばＴＥＡ））の生成物である、中間体１３－２の一般合成を記載する。

【０４２２】

【化６９】

一般スキーム 14



【０４２３】

スキーム１４は、中間体１４－１と１４－２との、塩基性（例えば、K_2CO_3）条件下での反応により、中間体１４－３を得ることで開始する、本発明の化合物の一般合成を示す。加熱条件下での酢酸アンモニウムとの環化は、中間体１４－４を与える。中間体１４－４の活性化（例えば、$POCl_3$、加熱）は、中間体１４－５を与え、これらは、塩基性（例えば、ＫＯｔＢｕ）条件下でアルコール１４－６と反応して、１４－９の型の最終化合物を与え得る。あるいは、中間体１４－５は、塩基性（例えば、ＫＯｔＢｕ）条件下でアルコール１－７と反応し得、その後、中間体１４－８の脱保護（例えば、ＴＦＡ、加熱）により、１４－９の型の最終化合物を与え得る。なお別の代替例において、中間体１４－４は、塩基性（例えば、Cs_2CO_3）の加熱条件下で１４－７と反応し得、その後、中間体１４－８を脱保護（例えば、ＴＦＡ、加熱）して、１４－９の型の最終化合物を与え得る。

【０４２４】

任意の置換基の付加は、多数の異性体生成物の生成をもたらし得、これらの異性体のいずれかまたは全ては、従来の技術を使用して単離および精製され得ることもまた、理解される。

【０４２５】

以下の実施例は、本開示の好ましい実施形態を実証するために含まれる。以下の実施例に開示される技術は、本発明者によって、本開示の実施において良好に機能することが見

出された技術を代表すること、従って、本開示の実施のための好ましい形態を構成するとみなされ得ることが、当業者によって理解されるべきである。しかし、当業者は、本開示を考慮して、開示される特定の実施形態において変更がなされ得、依然として本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく同様の結果または類似の結果を与え得ることを、理解するべきである。

略語および頭字語のリスト

略語	意味
℃	セ氏の度
ａｎａｌ	分析用
ＡＴＰ	アデノシン－５’－三リン酸
ＡＴＸ　ＩＩ	Ａｎｅｍｏｎｉａ　ｓｕｌｃａｔａ毒素
ＡｃＯＨ	酢酸
ＡＣＮ	アセトニトリル
ＣＡＮ	硝酸セリウムアンモニウム
ＣＤＩ	１，１’－カルボニルジイミダゾール
ＣＨＯ	チャイニーズハムスター卵巣
ｃｏｎｃ．	濃
ｄ	二重線
ＤＡＢＣＯ	１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン
ＤＡＳＴ	三フッ化（ジエチルアミノ）硫黄
ｄｄ	二重線の二重線
ＤＣＥ	１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＥＡＤ	アゾジカルボン酸ジエチル
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ	４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＥ	１，２－ジメトキシエタン
ＤＭＦ	ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ｄｐｐｆ	１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＥＡ	エチルアルコール
ＥＣＦ	細胞外液
ＥＤＴＡ	エチレンジアミン四酢酸
ＥＧＴＡ	エチレングリコール四酢酸
ｅｑｕｉｖ／ｅｑ	当量
ＥＳＩ	エレクトロスプレーイオン化
Ａｃ	アセテート
Ｅｔ	エチル
ｇ	グラム
ＨＥＰＥＳ	（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）
ＨＡＴＵ	２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ｈＥＲＧ	ヒトＥｔｈｅｒ－ａ－ｇｏ－ｇｏ関連遺伝子
ＨＭＤＳ	ヘキサメチルジシラザン（アジド）
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィー
ｈ	時間
Ｈｚ	ヘルツ
IC_{50}	最大阻害の半分になる濃度
ＩＭＲ－３２	ヒト神経芽細胞腫細胞株

Ｊ	結合定数
Ｋｇ	キログラム
ｋＨｚ	キロヘルツ
ＬＡＨ	水素化アンモニウムリチウム
ＬＣＭＳ／ＬＣ－ＭＳ	液体クロマトグラフィー－質量分析
Ｍ	モル濃度
ｍ	多重線
ｍ／ｚ	質量対電荷比
Ｍ＋	質量ピーク
Ｍ＋Ｈ	質量ピークプラス水素
ｍＣＰＢＡ	３－クロロ過安息香酸
Ｍｅ	メチル
ｍｇ	ミリグラム
ＭＨｚ	メガヘルツ
ｍｉｎ／ｍ	分
ｍｌ／ｍＬ	ミリリットル
ｍＭ	ミリモル濃度
ｍｍｏｌ	ミリモル
ｎｍｏｌ	ナノモル
ｍＯｓｍｏｌ	ミリ浸透圧モル
ＭＲＭ	磁気共鳴顕微鏡分析
ＭＳ	質量分析
ｍｓ	ミリ秒
ｍＶ	ミリボルト
ｍｗ	マイクロ波
Ｎ	規定
ｍｏｌ	モル
ＮＭＰ	Ｎ－メチルピロリジノン
ＮＭＲ	核磁気共鳴
ｐＡ	ピコアンペア
Ｐｈ	フェニル
ｐｐｍ	パーツパーミリオン
ｐｒｅｐ	分取
ｑ．ｓ．	記載される機能を達成するために充分な量
Ｒｆ	保持因子
ＲＰ	逆相
ＲＴ／ｒｔ	室温
ｓ	秒
ｓ	一重線
ＳＥＭ	２－（トリメチルシリル）エトキシメチル
ｔ	三重線
ＴＢ	持続性ブロック
ＴＥＡ	トリエチルアミン
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＬＣ	薄層クロマトグラフィー
ＴＭＳ	トリメチルシリル
ＴＴＸ	テトロドトキシン
ＵＤＢ	使用依存性ブロック
ＷＴ	野生型

δ	化学シフト
μｇ	マイクログラム
μＬ／μｌ	マイクロリットル
μＭ	マイクロモル濃度
μｍ	マイクロメートル
μｍｏｌ	マイクロモル

【実施例】

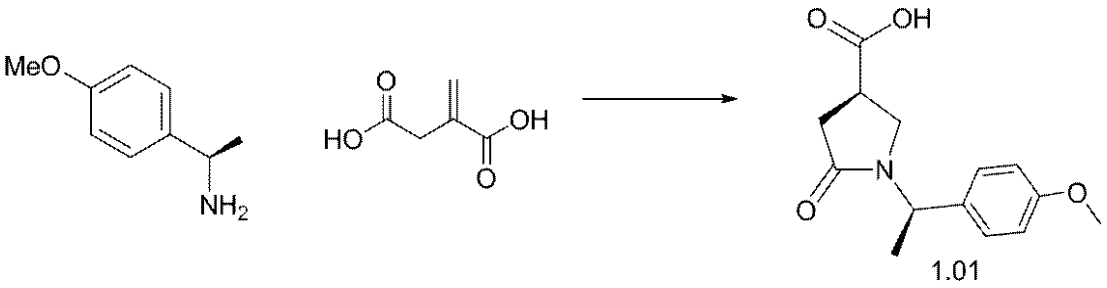
【０４２６】

S_NArおよびＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応のためのアルコール中間体の合成

実施例１．０１。（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸の調製

【０４２７】

【化７０】



【０４２８】

イタコン酸（３５ｇ，２６９ｍｍｏｌ）のＮＭＰ中の撹拌溶液に、７０℃で（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エタンアミン（３７ｇ，２４５ｍｍｏｌ）をシリンジを介して添加した。この混合物を８０℃で１時間加熱し、そして１２０℃までさらに４時間温めた。この反応物を室温まで冷却し、そして激しく撹拌しながら５５０ｍＬの水に注いだ。この混合物を１時間熟成させ、この時間の間に、スラリーが形成された。その固体を濾過により集め、そして水で洗浄した。この固体を乾燥させ、そしてフラスコに移し、そしてｉＰｒＯＨから再結晶した。冷却および撹拌を行うと、濃厚なスラリーが得られ、これを濾過して、主要なジアステレオマーが富化された固体を得た。この物質をｉＰｒＯＨから再度再結晶して、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－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１．０１を得た。

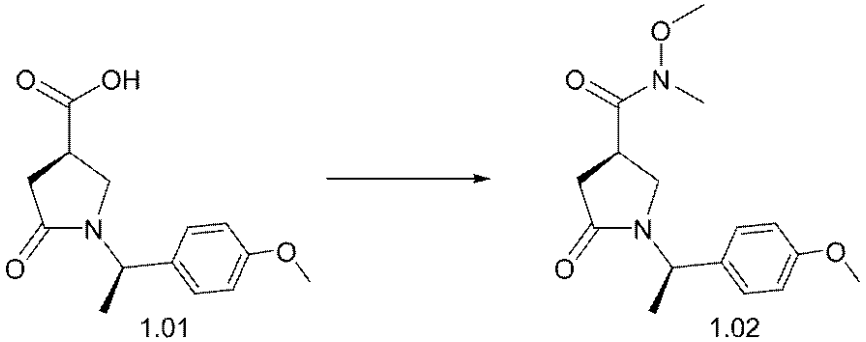
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{17}NO_4$：２６４．３；ｆｏｕｎｄ ２６４．２。

【０４２９】

実施例１．０２。（Ｒ）－Ｎ－メトキシ－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－Ｎ－メチル－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドの調製

【０４３０】

【化７１】



【０４３１】

（Ｒ）－１－（（Ｒ）－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１．０１（１．０ｇ，３．８０ｍｍｏｌ）の２－ＭｅＴＨＦ（５ｍＬ）中の懸濁物に、ＣＤＩ（９２５ｍｇ，５．７０ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を７５分間撹拌し、この時間の間に、この反応物は均質になった。ジイソプロピルエチルアミン（８００μＬ，４．５６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン（４４５ｍｇ，４．５６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を３時間撹拌した。３ＭのＨＣｌ（４ｍＬ，１２ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を５分間撹拌した。その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮して、（Ｒ）－Ｎ－メトキシ－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－Ｎ－メチル－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド１．０２を得た。

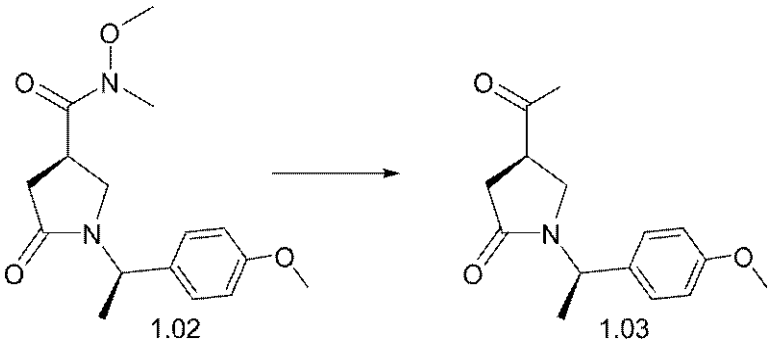
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{22}N_2O_4$：３０７．４；ｆｏｕｎｄ ３０７．１。

【０４３２】

実施例１．０３。（Ｒ）－４－アセチル－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４３３】

【化７２】



【０４３４】

（Ｒ）－Ｎ－メトキシ－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－Ｎ－メチル－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド１．０２（６．８７ｇ，２２．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７０ｍＬ）中の溶液を、Ａｒ下で－１９℃の内部温度まで冷却した。メチルマグネシウムブロミド（Et_2O中３Ｍ，１４．９ｍＬ，４４．７ｍｍｏｌ）を、その内部温度を－１０℃未満に維持するために約１０分間かけて少しずつ添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、この時間までに、その内部温度は－１２℃に達した。次いで、氷浴内で０℃まで温めた。さらに５０分後、この反応を飽和水性NH_4Cl（１５０ｍＬ）でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）および水で希釈して、固体を溶解させた。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして２５ｇのシリカゲル上に濃縮した。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１５％から４５％のアセトン）により精製して、（Ｒ）－４－アセチル－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０３を得た。

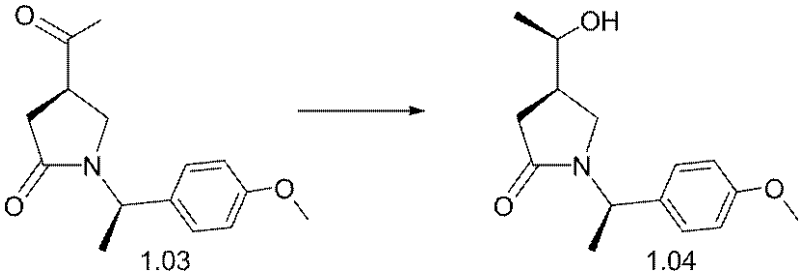
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{20}NO_3$：２６２．１；ｆｏｕｎｄ ２６２．２。

【０４３５】

実施例１．０４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４３６】

【化７３】



【０４３７】

バイアル内でＡｒ下で、［Ｒｈ（Ｃ$_5$Ｍｅ$_5$）Ｃｌ$_2$］$_2$（１２０ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）および（１Ｓ，２Ｓ）－（－）－Ｎ－ｐ－トシル－１，２－ジフェニルエチレンジアミン（１６８ｍｇ，０．４５８ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解させた。トリエチルアミン（０．１９ｍＬ，１．４ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を４５分間撹拌し、その後、使用した。

【０４３８】

別のフラスコ内で、（Ｒ）－４－アセチル－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０３（１．８ｇ，６．９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（３４ｍＬ）中の溶液を、Ａｒ下で、熱電対を備え付けたジャケット付き３つ口フラスコ内で－１０℃の内部温度まで冷却した。トリエチルアミン（５．１ｍＬ，３６ｍｍｏｌ）を、冷却傾斜中に０℃で添加した。一旦、この内部温度が－１０℃に達したら、ギ酸（０．５２５ｍＬ，１３．９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、上記触媒混合物を一度に添加し、さらなるＭｅＣＮ（２×１ｍＬ）で洗浄した。得られた橙色溶液を－１０℃で１８時間撹拌し、次いで０℃まで温めた。さらに４．５時間後、塩酸（３Ｍ，１３ｍＬ，３９ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）を添加した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中３５％から５０％のアセトン）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４を得た。

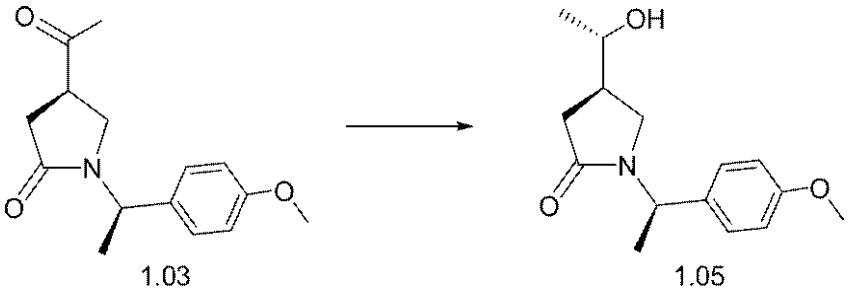
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{22}NO_3$：２６４．２；ｆｏｕｎｄ ２６４．２。

【０４３９】

実施例１．０５。（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４４０】

【化７４】



【０４４１】

バイアル内でN_2下で、［Ｒｈ（Ｃ$_5$Ｍｅ$_5$）Ｃｌ$_2$］$_2$（６２ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）および（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－Ｎ－ｐ－トシル－１，２－ジフェニルエチレンジアミン（８７ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１ｍＬ）に溶解させた。トリエチルアミン（０．１ｍＬ，０．７ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を４０分間撹拌し、その後、使用した。この間に、（Ｒ）－４－アセチル－１－（（Ｒ）－１－（４－メト

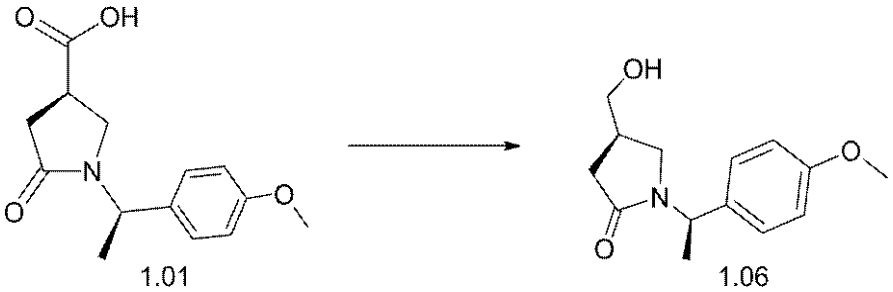
キシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０３（１．０６ｇ，４．０６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３ｍＬ，２１．３ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の溶液を、Ａｒ下で熱電対を備え付けたジャケット付き３つ口フラスコ内で－１０℃の内部温度まで冷却した。冷却傾斜中に一旦、その内部温度が０℃に達したら、ギ酸（０．５２５ｍＬ，１３．９ｍｍｏｌ）を添加した。一旦、その内部温度が－１０℃に達したら、上記触媒混合物を一度に添加し、さらなるＭｅＣＮ（３×１ｍＬ）で洗浄した。得られた橙色溶液を－１０℃で４８時間撹拌し、次いで室温まで温めた。塩酸（３Ｍ，７．５ｍＬ，２２．５ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして１０ｇのシリカゲル上に濃縮した。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中３５％から５０％のアセトン）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０５を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{22}NO_3$：２６４．２；ｆｏｕｎｄ ２６４．２。

【０４４２】

実施例１．０６。（Ｒ）－４－（ヒドロキシメチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４４３】

【化７５】



【０４４４】

（Ｒ）－１－（（Ｒ）－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１．０１（６１０ｍｇ，２．３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液に、０℃でBH_3－Me_2S（２Ｍ，１．７４ｍＬ，３．４８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を３時間撹拌した。水およびＥｔＯＡｃを添加し、その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃ（４×２５ｍＬ）で抽出した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ→ＥｔＯＡｃ中１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（ヒドロキシメチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０６を得た。

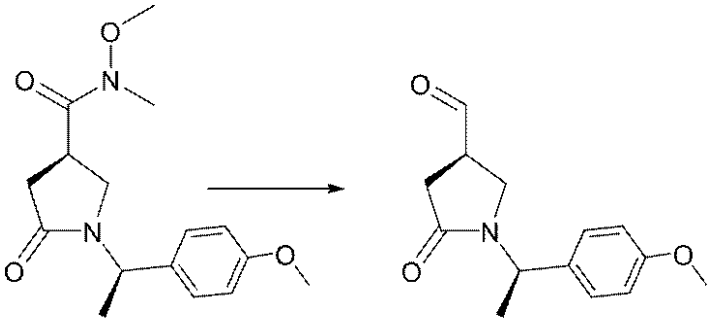
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{19}NO_3$：２５０．３；ｆｏｕｎｄ ２５０．１。

【０４４５】

実施例１．０７。（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－カルバルデヒドの調製

【０４４６】

【化７６】



1.02 1.07

【０４４７】

（Ｒ）－Ｎ－メトキシ－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－Ｎ－メチル－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド１．０２（２６０ｍｇ，０．８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液に、０℃でＬＡＨのＴＨＦ中の溶液（１Ｍ，４３０μＬ，０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を１時間撹拌し、そしてＫＨＳＯ$_4$（ｓａｔ　ａｑ，１５ｍＬ）の添加によりクエンチした。この混合物を５分間撹拌し、そしてＥｔ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）を添加した。その層を分離し、そしてその水層をＥｔ$_2$Ｏ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして濃縮して、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－カルバルデヒド１．０７を得た。

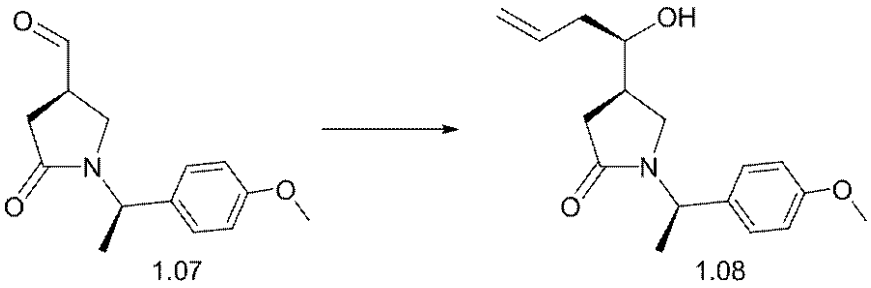
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{14}$Ｈ$_{17}$ＮＯ$_3$：　２４８．３；　ｆｏｕｎｄ　２４８．０。

【０４４８】

実施例１．０８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシブタ－３－エニル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４４９】

【化７７】



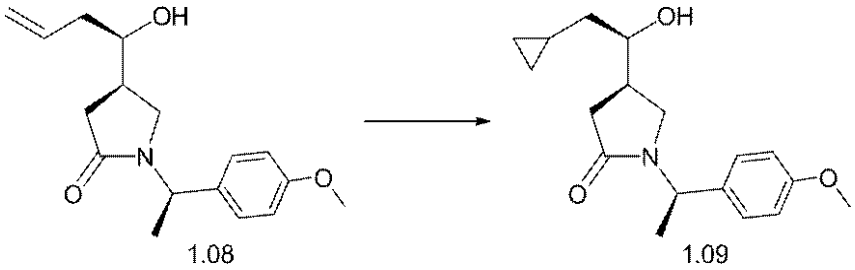
1.07 1.08

【０４５０】

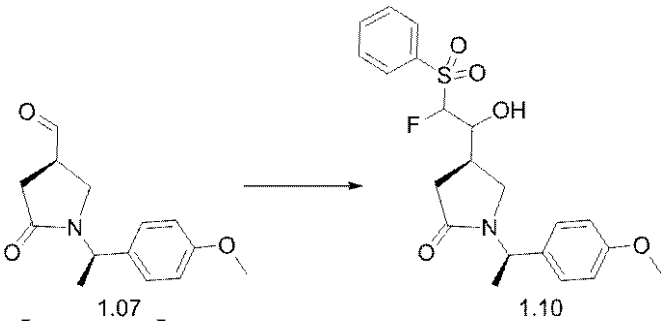
（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－カルバルデヒド１．０７（０．９３ｇ，３．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で（Ｓ，Ｓ）－２－アリル－１，３－ビス－（４－ブロモベンジル）－２－クロロオクタヒドロ－２－１Ｈ－１，３，２－ベンゾジアザシロール（３．３３８ｇ，６．０２ｍｍｏｌ）を添加し、その後、Ｓｃ（ＩＩＩ）トリフレート（０．０９３ｇ，０．１８８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で１．５時間撹拌し、そしてその溶媒を除去した。その残渣に、Ｅｔ$_2$Ｏ（８０ｍＬ）および１ＭのＨＣｌ（２０ｍＬ）を添加した。この懸濁物を１時間撹拌し、そしてその固体を濾過により除去した。そのフィルターケーキをエーテルで洗浄した。その濾液を分液漏斗に移し、そしてその層を分離した。その水層をＥｔ$_2$Ｏ（３×４０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシブタ－３－エニル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０８を得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{17}$Ｈ$_{23}$Ｎ

O_3：２９０．４；ｆｏｕｎｄ ２９０．０。
【０４５１】
実施例１．０９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－シクロプロピル－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【０４５２】
【化７８】



【０４５３】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシブタ－３－エニル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０８（１４５ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で１Ｍのジエチル亜鉛（２．５１ｍｌ，２．５１ｍｍｏｌ）を添加した。ジヨードメタン（０．４０４ｍｌ，５．０１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を室温で６０分間撹拌し、そしてｓａｔ NH_4Cl（１０ｍＬ）の添加によりクエンチした。ＥｔＯＡｃを添加し、５分間撹拌し、そしてその層を分離した。その水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－シクロプロピル－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０９を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{25}NO_3$：３０４．４；ｆｏｕｎｄ ３０４．２。
【０４５４】
実施例１．１０。（４Ｒ）－４－（２－フルオロ－１－ヒドロキシ－２－（フェニルスルホニル）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【０４５５】
【化７９】



【０４５６】
ジイソプロピルアミン（０．２７ｍｌ，１．８８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に添加し、そしてこの溶液を０℃まで冷却した。ｎ－ブチルリチウム（１．０６ｍＬ，１．７０ｍｍｏｌ，ヘキサン中１．６Ｍ）を添加し、そしてこの反応物を０℃で１５分間保持し、そして－７８℃まで冷却した。この溶液に、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（フルオロメチルスルホニル）ベンゼン（３２７ｍｇ，１．８８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を－７８℃で２０分間撹拌した。（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－カルバルデヒド１．０７（４００ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液を添加した。この反応物を－７８℃で１．５時間撹拌し

、この時点で、ＬＣ／ＭＳ分析は、完全な反応を示した。この反応を－７８℃で、ｓａｔ’ｄ　NH_4Cl溶液（１０ｍＬ）の添加によりクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を水およびブラインで洗浄した。その有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。

【０４５７】

その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（４Ｒ）－４－（２－フルオロ－１－ヒドロキシ－２－（フェニルスルホニル）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．１０をジアステレオマーの混合物として得た。

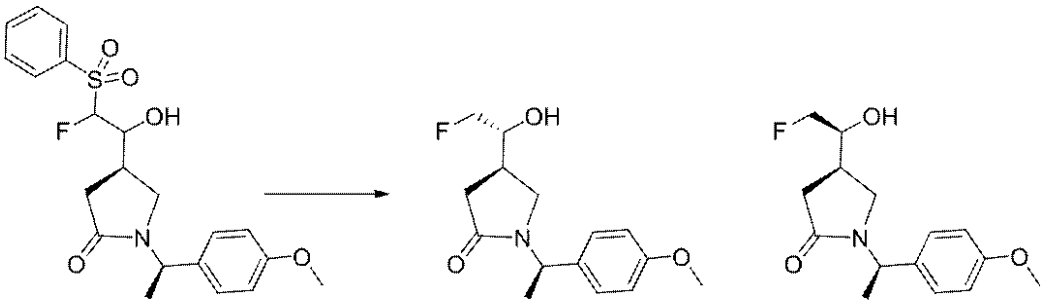
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{21}H_{24}FNO_5S$：　４２２．５；　ｆｏｕｎｄ　４２２．０。

【０４５８】

実施例１．１２。（Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－フルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４５９】

【化８０】



【０４６０】

（４Ｒ）－４－（２－フルオロ－１－ヒドロキシ－２－（フェニルスルホニル）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．１０（１７０ｍｇ，０．４０３ｍｏｌ）をメタノール（１５ｍＬ）に溶解させ、そしてNa_2HPO_4（４３０ｍｇ，２．４２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を－１５℃まで冷却し、そしてナトリウム－水銀アマルガム（１０％Ｎａ，５５６ｍｇ）を添加した。この反応物を－１５℃で２時間撹拌し、この時点で、ＬＣＭＳ分析は、完全な反応を示した。撹拌を中断し、そしてその固体を沈降させた。そのＭｅＯＨ層をデカンテーションにより除去し、そして濾過した。その固体をＭｅＯＨで洗浄し、そしてその濾液を濃縮した。２つのジアステレオマーをＲＰ－ＨＰＬＣ（Ｃ１８　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃｏｌｕｍｎ）により分離し、そして後に溶出するジアステレオマーである（Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－フルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．１２の立体化学を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシブタ－３－エニル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０８についての帰属との類似性に基づいて帰属した。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{15}H_{20}FNO_3$：　２８２．３；　ｆｏｕｎｄ　２８１．９。

【０４６１】

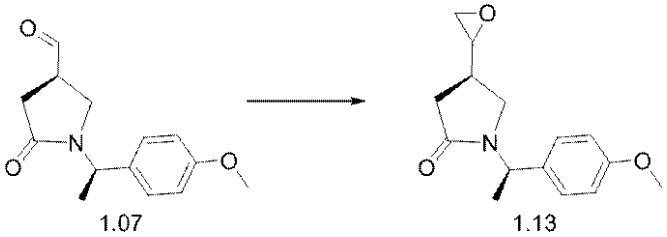
最初に溶出するジアステレオマーを得、そして（Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－フルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．１１と帰属した。

【０４６２】

実施例１．１３。（４Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（オキシラン－２－イル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４６３】

【化８１】



【０４６４】

トリメチルスルホキソニウムヨージド（５７９ｍｇ，２．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の懸濁物に、ＮａＨ（６０％，１１６ｍｇ，２．８９ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を３０分間撹拌した。（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－カルバルデヒド１．０７（６５０ｍｇ，２．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の溶液を添加し、そしてこの反応物を０℃で３０分間撹拌した。この反応物を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を添加した。その水層をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により、（４Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（オキシラン－２－イル）ピロリジン－２－オン１．１３を得た。

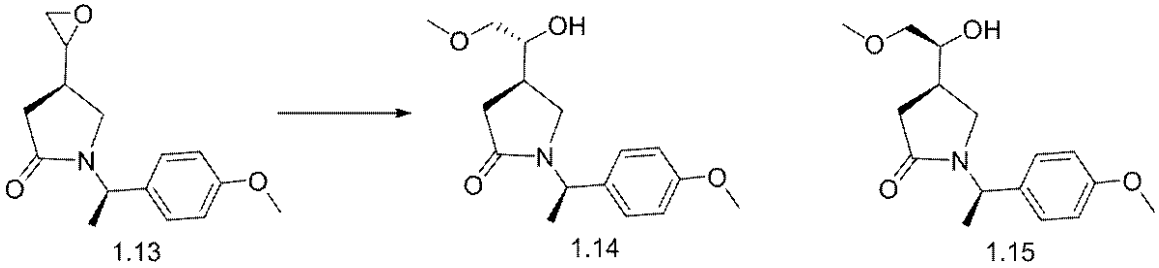
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{19}NO_3$：２６２．３；ｆｏｕｎｄ ２６１．９。

【０４６５】

実施例１．１４。（４Ｒ）－４－（１－ヒドロキシ－２－メトキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４６６】

【化８２】



【０４６７】

（４Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（オキシラン－２－イル）ピロリジン－２－オン１．１３（１５０ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＭｅ（１２５ｍｇ，ＭｅＯＨ中２５％）を添加し、そしてこの溶液を５５℃で３時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡＣ中ＥｔＯＡｃ→１０％のＭｅＯＨ）により精製して、その生成物をジアステレオマーの混合物として得た。単離した混合物をＲＰ－ＨＰＬＣ（Ｃ１８ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃｏｌｕｍｎ）により精製して、後に溶出するジアステレオマーを得、これを（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メトキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．１５と帰属した。

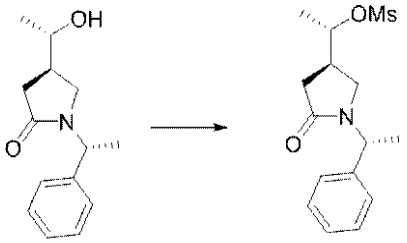
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{23}NO_4$：２９４．４；ｆｏｕｎｄ ２９４．０。

【０４６８】

実施例１．１７。メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－５－オキソ－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－３－イル）エチルの調製

【０４６９】

【化８３】



1.16　　1.17

【０４７０】

（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オン１．１６（実施例１．０５と類似の様式で、ただし、その順番を（Ｒ）－１－フェニルエタンアミンを（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エタンアミンの代わりに用いて開始して、調製した）（３００ｍｇ，１．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中の溶液に、トリエチルアミン（０．２５ｍＬ，１．８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を０℃まで冷却した。次いで、メタンスルホニルクロリド（０．１１ｍＬ，１．４ｍｍｏｌ）を添加し、そして同じ温度で３０分間撹拌した。次いで、この反応混合物をＤＣＭで希釈し、そして１ＮのＨＣｌ、ブラインで順番に洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2，８０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－５－オキソ－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－３－イル）エチル１．１７を得た。

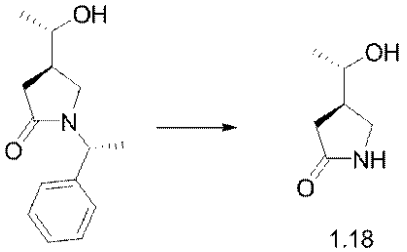
ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_{15}H_{21}NO_4S$　ａｓ　$(M+H)^+$　３１２．１。

【０４７１】

実施例１．１８。（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４７２】

【化８４】



1.16　　1.18

【０４７３】

（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オン（５００ｍｇ，２．１ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３．６ｍＬ）中の溶液をマイクロ波反応器内で１５０℃まで加熱した。９０分後、得られた混合物をＤＣＭで希釈し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ（１５ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に溶解させた。その相を分離し、そしてその有機相を水（４×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた水相を減圧中で濃縮し、そして得られた粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１０％から３０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オン１．１８を得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_6H_{12}NO_2$：　１３０．１；　Ｆｏｕｎｄ：　１３０．１。

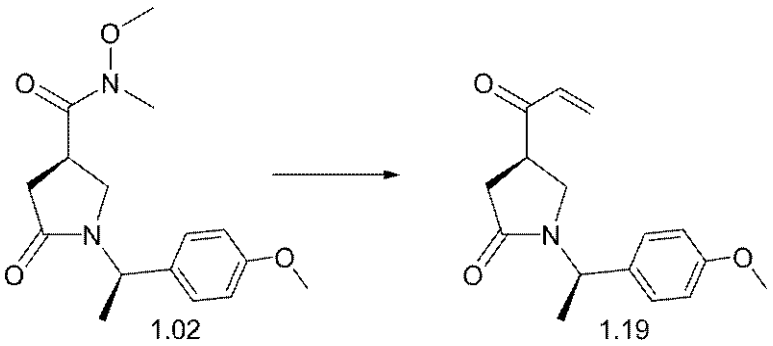
【０４７４】

実施例１．１９。（４Ｒ）－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］

－４－（プロパ－２－エノイル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４７５】

【化８５】



【０４７６】

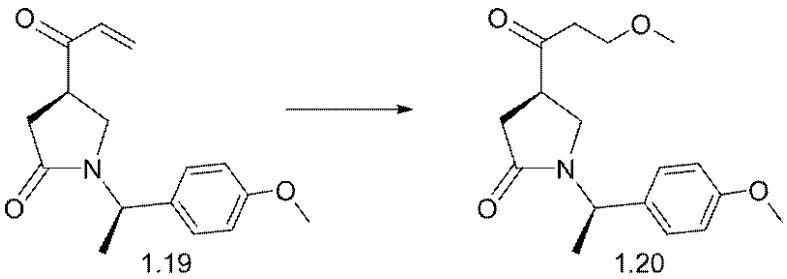
窒素でパージして窒素の不活性雰囲気で維持した、５００ｍＬの３つ口丸底フラスコに、（３Ｒ）－Ｎ－メトキシ－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］－Ｎ－メチル－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド１．０２（１５ｇ，４８．９６ｍｍｏｌ，１．００ｅｑｕｉｖ）のテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）中の溶液を入れ、その後、ＴＨＦ中のブロモ（エテニル）マグネシウム（１Ｍ）（１４７ｍＬ，３．００ｅｑｕｉｖ）を－６６℃で撹拌しながら滴下により添加した。得られた溶液を－６６℃で３時間撹拌し、２５０ｍＬの水／氷に注ぎ、そして２５０ｍＬの酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を３×３００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、３×３００ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、（４Ｒ）－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］－４－（プロパ－２－エノイル）ピロリジン－２－オン１．１９を得た。

【０４７７】

実施例１．２０。（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（３－メトキシプロパノイル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４７８】

【化８６】



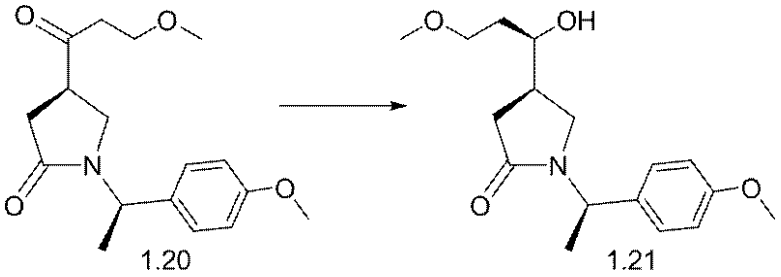
【０４７９】

窒素でパージし、窒素の不活性雰囲気で維持した、２５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、（４Ｒ）－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］－４－（プロパ－２－エノイル）ピロリジン－２－オン１．１９（１２ｇ，４３．９０ｍｍｏｌ，１．００ｅｑｕｉｖ）のメタノール（１２０ｍＬ）中の溶液を入れ、その後、硫酸（６．２４ｍＬ，９８％）を０℃で撹拌しながら滴下により添加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、１００ｍＬの水／氷の添加によりクエンチし、そして３×３００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、３×３００ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（３－メトキシプロパノイル）ピロリジン－２－オン１．２０を得た。

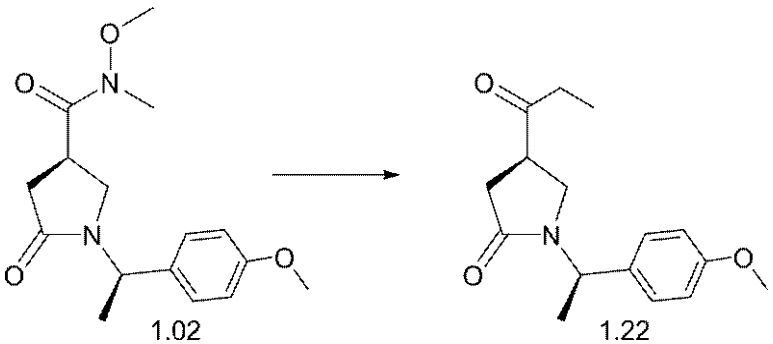
【０４８０】

実施例１．２１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４８１】
【化８７】



【０４８２】
窒素でパージし、窒素の不活性雰囲気で維持した、２５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（３－メトキシプロパノイル）ピロリジン－２－オン１．２０（１２ｇ，３９．３０ｍｍｏｌ，１．００ｅｑｕｉｖ）、エタノール（１００ｍＬ）を入れ、その後、$NaBH_4$（３．３５ｇ，８８．１６ｍｍｏｌ，２．５０ｅｑｕｉｖ）を０℃で撹拌しながら数バッチで添加した。得られた溶液を０℃で２時間撹拌し、１００ｍＬの水／氷の添加によりクエンチし、そして３×３００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、３×３００ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン：メタノール（２００：１～８０：１）で溶出するシリカゲルカラムに適用して、（４Ｒ）－４－（１－ヒドロキシプロピル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンをジアステレオマーの混合物として得た。そのジアステレオマーをキラルＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ）により分離し、そして後に溶出するジアステレオマーを集めて、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．２１を得た。この化合物は、ＲＰ－ＨＰＬＣ条件（Ｇｅｍｉｎｉカラム，水／アセトニトリル／ＴＦＡ）下で、後に溶出するジアステレオマーである。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）：δ　１．４９－１．５２　（ｍ，３Ｈ），　１．５９－１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　２．２９－２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．４８－２．５１　（ｄ，　２Ｈ，　Ｊ＝８．７Ｈｚ），　２．９５－３．０１　（ｍ，　１Ｈ），　３．１６－３．１９　（ｍ，　１Ｈ），　３．３７　（ｓ，　３Ｈ），　３．５２－３．５９　（ｍ，　１Ｈ），　３．６３－３．６９　（ｍ，　１Ｈ），　３．７５－３．８２　（ｍ，　４Ｈ），　５．４３－５．４８　（ｍ，　１Ｈ），　６．８６－６．９０　（ｄ，　２Ｈ），　７．２２－７．２５　（ｄ，　２Ｈ）。
【０４８３】
実施例１．２２。（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－プロピオニルピロリジン－２－オンの調製
【０４８４】
【化８８】



【０４８５】
窒素でパージして窒素の不活性雰囲気で維持した、５００ｍＬの３つ口丸底フラスコに、Ｎ－メトキシ－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］－Ｎ－メチル

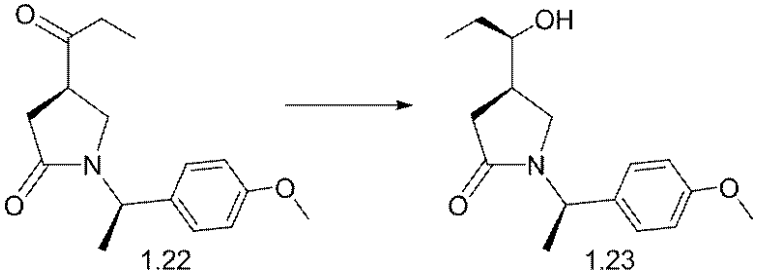
－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド１．０２（２０ｇ，６５．２８ｍｍｏｌ，１．００ｅｑｕｉｖ）のテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）中の溶液を入れ、その後、ＴＨＦ中のブロモ（エチル）マグネシウム（１Ｍ）（４４ｍＬ）を、－１０℃で撹拌しながら滴下により添加した。得られた溶液を－１０℃で２時間撹拌し、２００ｍＬの水／氷の添加によりクエンチし、そして３×５００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、２×５００ｍＬの塩化水素（１Ｍ）および３×５００ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル：石油エーテル（１：５～１：１）で溶出するシリカゲルカラムに適用して、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－プロピオニルピロリジン－２－オン１．２２を得た。

【０４８６】

実施例１．２３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロピル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４８７】

【化８９】



【０４８８】

窒素でパージし、窒素の不活性雰囲気で維持した、２５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、（４Ｒ）－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］－４－プロパノイルピロリジン－２－オン１．２２（６ｇ，２１．７９ｍｍｏｌ，１．００ｅｑｕｉｖ）、エタノール（６０ｍＬ）を入れ、その後、$NaBH_4$（１．８５ｇ，４８．６８ｍｍｏｌ，２．５０ｅｑｕｉｖ）を０℃で撹拌しながら数バッチで添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌し、１００ｍＬの水／氷の添加によりクエンチし、３×２００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、２×２００ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その残渣を１×１００ｍＬのエーテルで洗浄し、そしてその固体を濾過により集めて、（４Ｒ）－４－（１－ヒドロキシプロピル）－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］ピロリジン－２－オンをジアステレオマーの混合物として得た。そのジアステレオマーをキラルＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ）により分離し、そして先に溶出するジアステレオマーを集めて、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロピル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．２３を得た。この化合物は、ＲＰ－ＨＰＬＣ条件（Ｇｅｍｉｎｉカラム，水／アセトニトリル／ＴＦＡ）下で、後に溶出するジアステレオマーである。

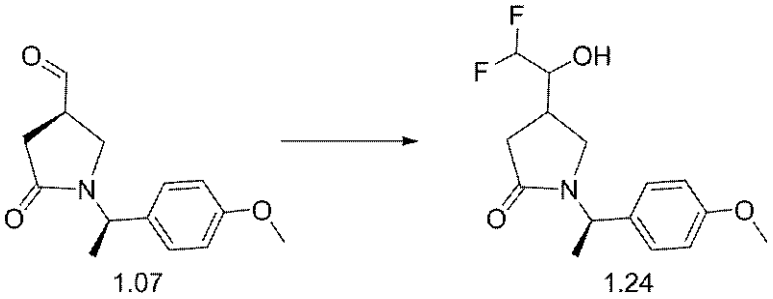
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）：δ　０．９－１．０　（ｔ，　３Ｈ），　１．３７－１．５２　（ｍ，　５Ｈ），　２．２８－２．３８　（ｍ，　１Ｈ），　２．４７－２．５０　（ｍ，　２Ｈ），　２．９７－３．０３　（ｔ，　１Ｈ），　３．１４－３．２０　（ｔ，　１Ｈ），　３．４６－３．５２　（ｍ，　１Ｈ），　３．８２　（ｓ，　３Ｈ），　５．４３－５．５０　（ｍ，　１Ｈ），　６．８７－６．９０　（ｄ，　２Ｈ，　Ｊ＝６．９Ｈｚ），　７．２３－７．２６　（ｄ，　２Ｈ，　Ｊ＝８．４Ｈｚ）。

【０４８９】

実施例１．２４。４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４９０】

【化９０】



【０４９１】

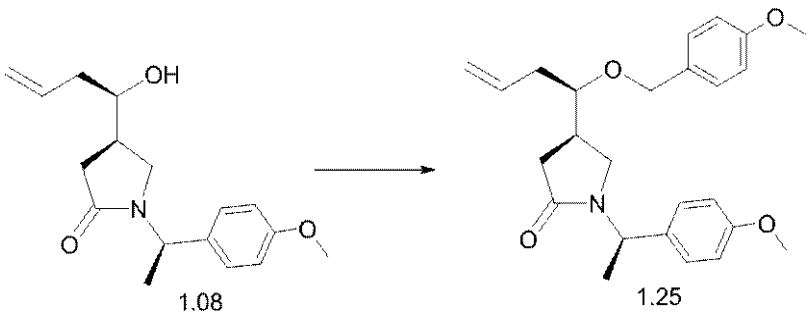
窒素雰囲気下で、ＫＦ（０．２８ｇ，１．８７ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．４９ｇ，１．８７ｍｍｏｌ）を、（３Ｒ）－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］－５－オキソピロリジン－３－カルバルデヒド１．０７（４２０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）および（ジフルオロメチル）トリメチルシラン（５３０ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ，６８ｕＬ）の溶液に添加し、そしてこの混合物を室温で５時間撹拌した。１ＭのＨＣｌを添加し、そしてこの反応物を１５分間撹拌した。ＥｔＯＡｃおよび水を添加し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０→１５％のＭｅＯＨ）により精製して、４－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．２４をジアステレオマーの混合物として得、これをこの段階では分離しなかった。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{19}F_2NO_3$：３００．３；ｆｏｕｎｄ ３００．２。

【０４９２】

実施例１．２５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（４－メトキシベンジルオキシ）ブタ－３－エニル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４９３】

【化９１】



【０４９４】

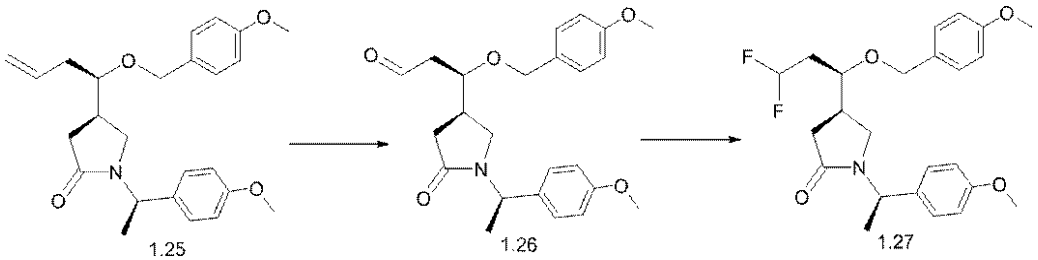
上記アルコール１．０８（４８０ｍｇ　１．７ｍｍｏｌ）の、８ｍＬのＤＭＦ中の溶液に、０℃でＮａＨ（１６６ｍｇ，油中６０％の分散物，４．２ｍｍｏｌ）を添加し、この反応物を０℃で３０分間撹拌した。ｐ－メトキシベンジルクロリド（０．３６ｍＬ，２．７ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を室温で３時間撹拌した。この反応を水でクエンチし、そしてこの混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中３０～７０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（４－メトキシベンジルオキシ）ブタ－３－エニル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．２５を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{11}NO_4$：４１０．２；ｆｏｕｎｄ ４１０．０。

【０４９５】

実施例１．２６および１．２７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロ－１－（４－メトキシベンジルオキシ）プロピル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０４９６】

【化９２】



【０４９７】

１．２５（２５０ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（９ｍｌ）および水（３ｍＬ）中の溶液に、Ｎ－メチルモルホリンオキシド（９３ｍｇ，０．７９ｍｍｏｌ）およびOsO_4（０．１９４ｍｌ，０．０３１ｍｍｏｌ，水中４ｗ％）を添加し、そしてこの反応を光から保護し、そして一晩撹拌した。この混合物に重亜硫酸ナトリウム（１２７ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）および水（５ｍｌ）を添加し、そして１０分間撹拌した。ＥｔｏＡｃを添加し、その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を次の工程で直接使用した。

【０４９８】

上記のように得られた粗製ジオール（４００ｍｇ，０．９０ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（３：１，１２ｍｌ）中の溶液に、０℃で２，６ルチジン（１９３ｍｇ，１．８０ｍｍｏｌ）を添加し、そして５分間撹拌した。$NaIO_4$（５２３ｍｇ，２．２６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を０℃で１時間撹拌し、そして室温まで５分間温めた。水（５ｍＬ）、ブライン（５ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を添加し、そしてその層を分離した。その水層をＥｔｏＡｃで抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、（Ｒ）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）－３－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）プロパナール１．２６を得た。

【０４９９】

１．２６（５０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）の、１ｍｌのＤＣＭ中の溶液に、０℃でＤＡＳＴ（２９ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この反応物を室温まで温め、そして２時間撹拌した。この反応物を０℃まで冷却し、そして$NaHCO_3$（ｓａｔ．水性）を滴下によりすることによってクエンチした。その層を分離し、そしてその水性物質を塩化メチレンで抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロ－１－（４－メトキシベンジルオキシ）プロピル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．２７を得た。

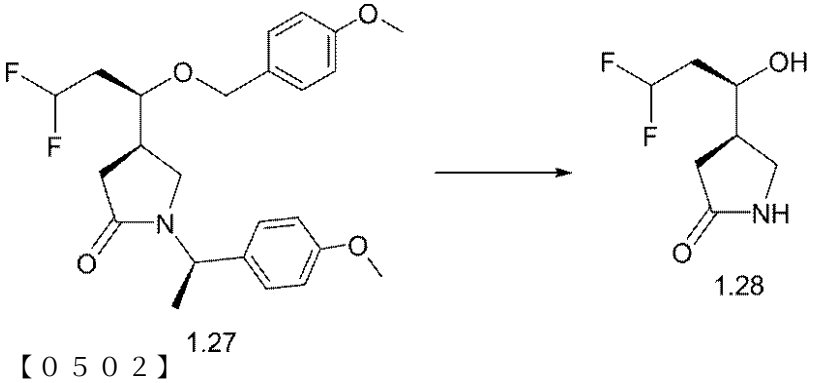
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{21}F_2NO_3$：４３４．２；ｆｏｕｎｄ ４３４．１。

【０５００】

実施例１．２８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロ－１－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－２－オンの調製

【０５０１】

【化９３】



1.27　　1.28

【０５０２】

１．２７（４４ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル／水（１：１，２ｍＬ）中の撹拌溶液に、硝酸セリウムアンモニウム（２３３ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を１時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中１０～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロ－１－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－２－オン１．２８を得た。

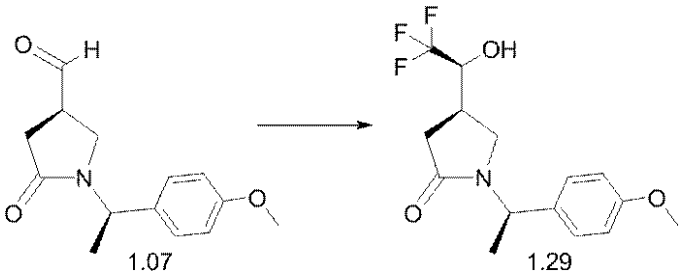
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_7H_{11}F_2NO_2$：　１８０．１；　ｆｏｕｎｄ　１８０．１。

【０５０３】

実施例１．２９。（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０５０４】

【化９４】



1.07　　1.29

【０５０５】

窒素でパージし、窒素の不活性雰囲気で維持した、２５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、（３Ｒ）－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］－５－オキソピロリジン－３－カルバルデヒド１．０７（７ｇ，２８．３１ｍｍｏｌ，１．００ｅｑｕｉｖ）の、トルエン（１００ｍＬ）、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（２．９ｍＬ）中の溶液を入れ、その後、テトラブチルアンモニウムフルオリド（テトラヒドロフラン中１ｍｏｌ／Ｌ）（１．５３ｍＬ）を－６０℃で撹拌しながら滴下により添加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、１００ｍＬの水／氷の添加によりクエンチし、そして３×３００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、３×３００ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン：メタノール（２００：１～８０：１）で溶出するシリカゲルカラムに適用して、（４Ｒ）－１－［（１Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル］－４－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オンを得た。そのジアステレオマーをキラルＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ）により分離し、そして後に溶出するジアステレオマーを集めて、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オン１．２９を得た。この化合物は、ＲＰ－ＨＰＬＣ条件（Ｇｅｍｉｎｉカラム，水／アセトニトリル／ＴＦＡ）下で早い方のジアステレオマーである。

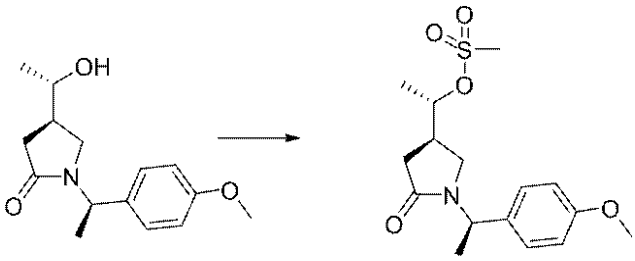
（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ １．４９－１．５２（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．７６（ｍ，３Ｈ），３．０８－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．９０－３．９８（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．４５（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．９１（ｄ，２Ｈ），７．２１－７．２４（ｄ，２Ｈ）。

【０５０６】

実施例１．３０。メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチルの調製

【０５０７】

【化９５】



1.05　　1.30

【０５０８】

この中間体を、実施例１．１７と類似の様式で、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０５を出発物質として使用して調製した：ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{15}$Ｈ$_{21}$ＮＯ$_3$：２６４．２；ｆｏｕｎｄ ２６４．１。

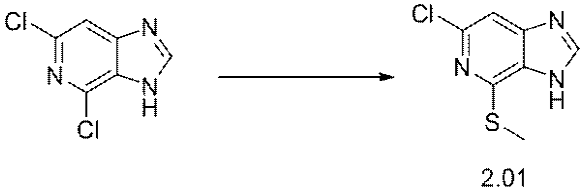
【０５０９】

共通の中間体の調製

実施例２．０１。６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５１０】

【化９６】



2.01

【０５１１】

４，６－ジクロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（２．０１ｇ，１０．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２１ｍＬ）中の溶液に、室温でメタンチオール酸ナトリウム（１．８８ｇ，２６．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１２０℃で８時間加熱した。さらに８０１ｍｇのメタンチオール酸ナトリウムを添加し、そして混合物を１２０℃で１５時間撹拌した。さらに３４０ｍｇのメタンチオール酸ナトリウムを加熱し、１２０℃で５時間加熱した後に、反応混合物を、室温まで冷却し、そして１００ｍＬの水に注いだ。次いで、これを酢酸エチル（５×１５０ｍＬ）で抽出し、そして合わせた有機層を５０％のブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０１を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．２２（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ）。

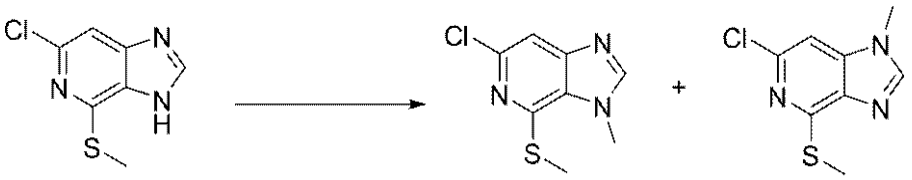
【０５１２】

実施例２．０２。６－クロロ－３－メチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４

，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５１３】

【化９７】



【０５１４】

ヨードメタン（０．５２ｍＬ，８．３６ｍｍｏｌ）を、６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０１（１．４０ｇ，７．０４ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．９５ｇ，１４．１ｍｍｏｌ）の、４６ｍＬのＤＭＦ中の溶液に室温で添加した。９０分後、反応混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解させ、そして５０％の飽和$NaHCO_{3(aq)}$（２×１００ｍＬ）で洗浄した。層を分離した後に、水性物質を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。全ての合わせた有機層を５０％のブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、固体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５～２５％のアセトン）により精製して、６－クロロ－３－メチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０２（最初に溶出する生成物）を得た。

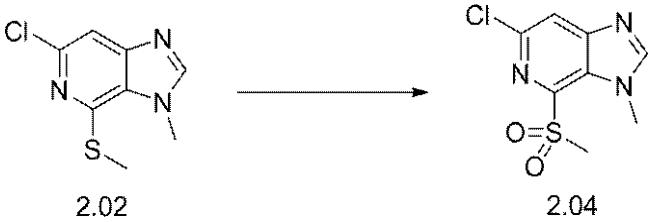
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_8H_8ClN_3S$：２１４．０１；ｆｏｕｎｄ：２１４．０６。

【０５１５】

実施例２．０４。６－クロロ－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５１６】

【化９８】



【０５１７】

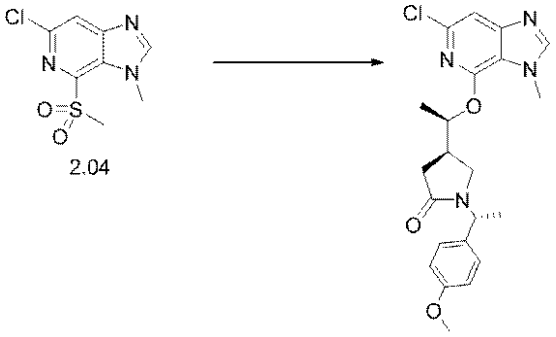
６－クロロ－３－メチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０２（４５０ｍｇ，２．１１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１６ｍＬ）中の溶液に、０℃でｍＣＰＢＡ（≦７７％，９７２ｍｇ，４．３４ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物を室温まで温めた。８０分後、さらに２００ｍｇのｍＣＰＢＡを添加した。さらに２０分後、５０％の飽和$Na_2S_2O_{3(aq)}$の溶液（２０ｍＬ）を添加し、そして反応混合物を室温で１５分間撹拌した。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチル（４×１５ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、飽和$NaHCO_{3(aq)}$（２×３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、６－クロロ－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０４を得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_8H_9ClN_3O_2S$：２４６．００；ｆｏｕｎｄ：２４６．０７。

【０５１８】

実施例２．０５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

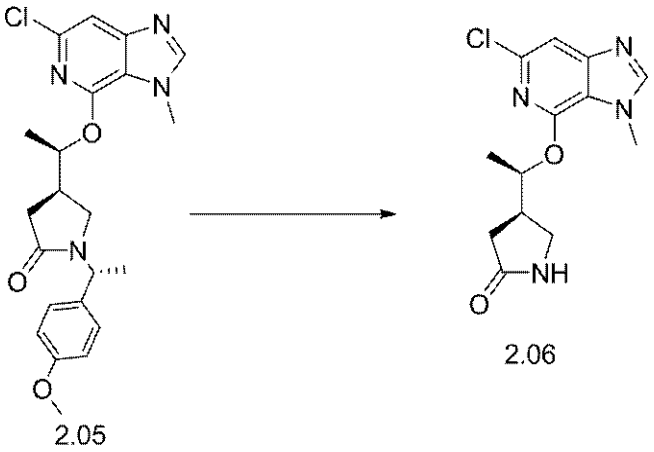
【０５１９】
【化９９】



【０５２０】
ＮａＨＭＤＳのＴＨＦ中の溶液（１．０Ｍ，１．０５ｍＬ，１．０５ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（２７７ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１４ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。１８分後、６－クロロ－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０４（２３７ｍｇ，０．９６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中の懸濁物を添加し、そして混合物を室温で撹拌した。４０分後、ＬＣ／ＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示した。反応混合物を１５ｍＬの水でクエンチし、３０ｍＬの水に注ぎ、そして酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を５０％のブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣にした。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{22}H_{26}ClN_4O_3$：　４２９．１６；　ｆｏｕｎｄ：　４２９．２１。

【０５２１】
実施例２．０６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０５２２】
【化１００】



【０５２３】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（３２ｍｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）をトリフルオ

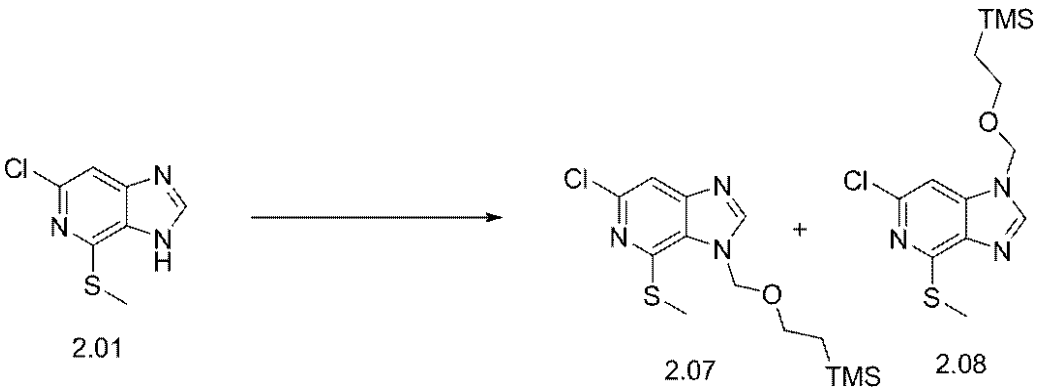
ロ酢酸（１．１ｍＬ）に室温で溶解させ、そして混合物を５５～６０℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解させ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3（aq）}$で洗浄し、そして層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し（３回）、そして合わせた有機層を１：１の飽和ＮａＨＣＯ$_{3（aq）}$：ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６を得、これをさらに精製せずに使用した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{13}H_{16}ClN_4O_2$：２９５．０９；ｆｏｕｎｄ：２９５．０５。

【０５２４】

実施例２．０７および２．０８。６－クロロ－４－（メチルチオ）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンおよび６－クロロ－４－（メチルチオ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５２５】

【化１０１】



【０５２６】

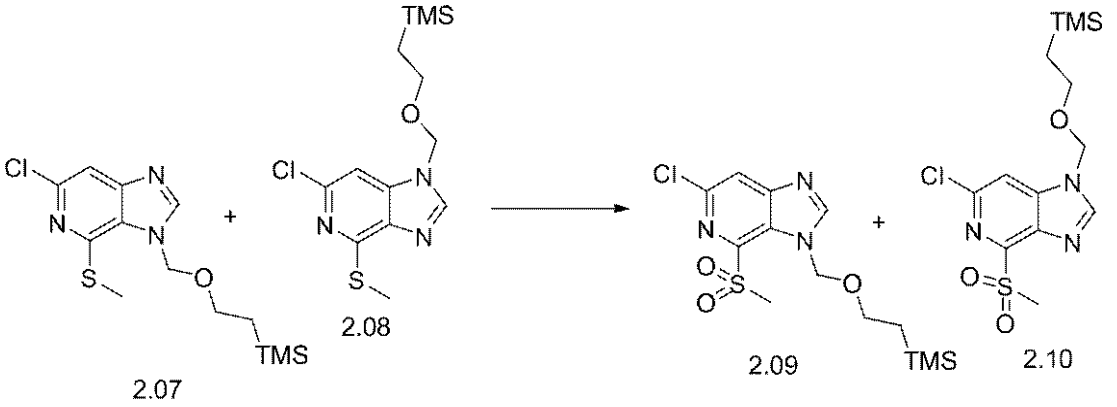
（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（２５１ｍｇ，１．５１ｍｍｏｌ）を、６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０１（３００ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．２２４ｇ，３．７６ｍｍｏｌ）の、１０ｍＬのＤＭＦ中の溶液に、室温で添加した。１時間後、反応混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解させ、そして飽和ＮａＨＣＯ$_{3（aq）}$（２×１００ｍＬ）およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、２．０７と２．０８との混合物を得、これらをさらに精製ずに次の工程で使用した。
ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３２９．９７．ａｎｄ ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３２９．９。

【０５２７】

実施例２．０９および２．１０。６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンおよび６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５２８】

【化１０２】



【０５２９】

６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０７および６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０８（５３６ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の溶液に、０℃でｍＣＰＢＡ（≦７７％，８４１ｍｇ）を添加し、そして混合物を室温まで温めた。２時間後、$Na_2S_2O_3$の２０％溶液$_{(aq)}$（２０ｍＬ）を添加し、そして反応混合物を室温で１５分間撹拌した。この混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解させ、そして飽和$NaHCO_{3(aq)}$およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮し、この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中３０％から１００％の酢酸エチルで溶出）により精製して、６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０９および６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１０を得た。

【０５３０】

６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０９：ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６１．９３．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）ｐｐｍ：δ８．３９６（ｓ，１Ｈ），７．９５６（ｓ，１Ｈ），６．００３（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｔ，２Ｈ），３．５２８（ｓ，３Ｈ），０．９８４（ｔ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）。

【０５３１】

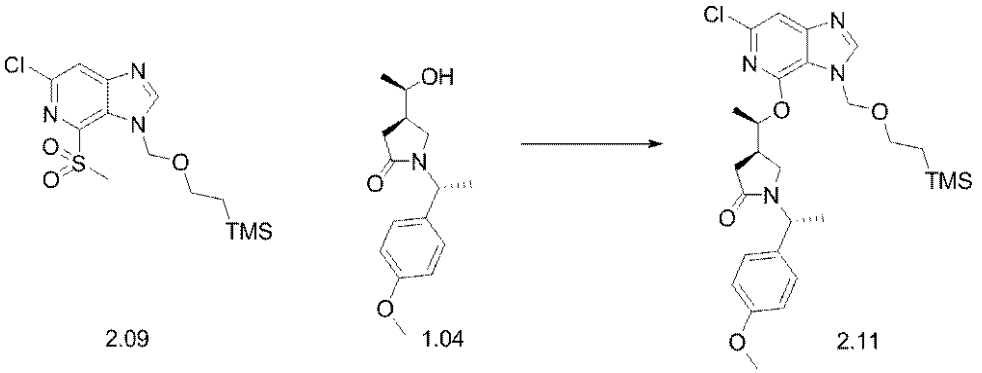
６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１０：ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６１．９３．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）ｐｐｍ：δ８．２３２（ｓ，１Ｈ），７．７５４（ｓ，１Ｈ），５．６０１（ｓ，２Ｈ），３．５５０（ｔ，２Ｈ），３．４９５（ｓ，３Ｈ），０．９４８（ｔ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）。

【０５３２】

実施例２．１１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０５３３】

【化１０３】



2.09　1.04　2.11

【０５３４】

ＮａＨＭＤＳのＴＨＦ中の溶液（１Ｍ，０．８５ｍｌ，０．８５ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（２０５ｍｇ，０．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。５分後、６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０９（２５６ｍｇ，０．７０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の溶液を添加し、そして混合物を室温で撹拌した。１０分後、ＬＣ／ＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示した。反応混合物を１５ｍＬの水でクエンチし、３０ｍＬの水に注ぎ、そして酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機物をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．１１を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

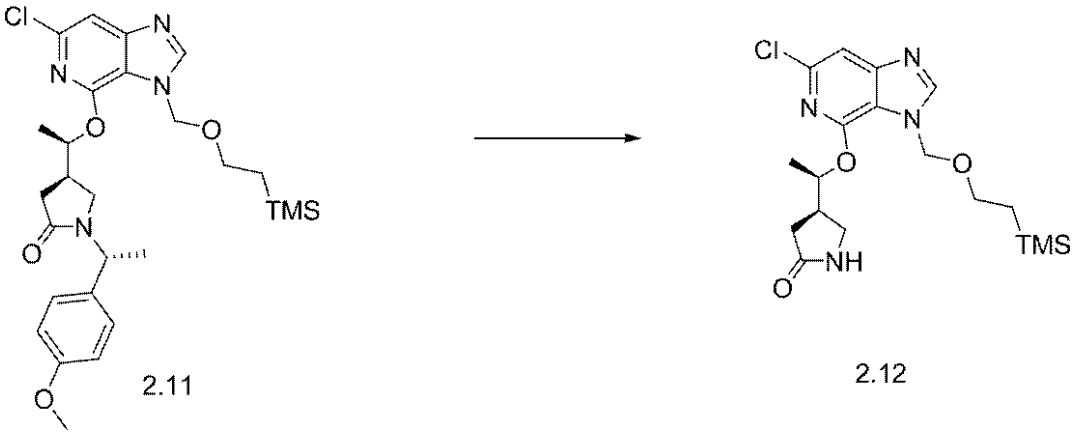
ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$：　５４５．０３。

【０５３５】

実施例２．１２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０５３６】

【化１０４】



2.11　2.12

【０５３７】

ＣＡＮ（１．２８ｇ，２．３４ｍｍｏｌ）の、１０ｍＬの水中の溶液を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．１１（４２５ｍｇ，０．７８ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。２時間後、反応混合

物を３０ｍＬの水に注ぎ、そして酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、そしてブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をヘキサンで洗浄して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．１２を得、これをさらに精製せずに使用した。

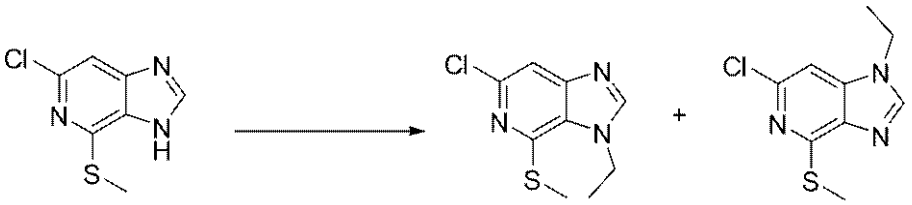
ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$：　４１０．８３。

【０５３８】

実施例２．１３および２．１４。６－クロロ－３－エチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンおよび６－クロロ－１－エチル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５３９】

【化１０５】



【０５４０】

ヨードエタン（０．４７４ｇ，３．０４ｍｍｏｌ）を、６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０１（０．５０６ｇ，２．５３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０．５６ｇ，４ｍｍｏｌ）の、１０ｍＬのＤＭＦ中の溶液に室温で添加した。１時間後、反応混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解させ、そして飽和$NaHCO_{3(aq)}$（２×１００ｍＬ）およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、６－クロロ－３－エチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１３と６－クロロ－１－エチル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１４との混合物を得た。

【０５４１】

６－クロロ－３－エチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１３：

ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$：　２２８．０１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），７．３９　（ｓ，　１Ｈ），　４．５　（ｑ，　２Ｈ），　２．７１　（ｓ，　３Ｈ），　１．５３　（ｔ，　３Ｈ）。

【０５４２】

６－クロロ－１－エチル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１４：

ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$：　２２８．０１。

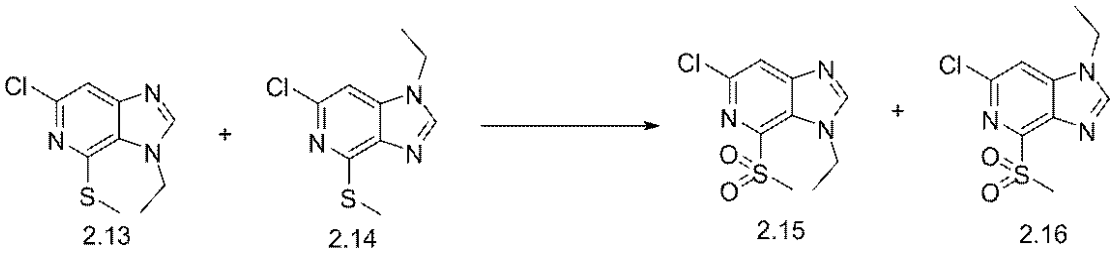
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）ｐｐｍ：　δ　７．８４４　（ｓ，１Ｈ），　７．０４９　（ｓ，　１Ｈ），　４．１４　（ｑ，　２Ｈ），　２．６７４　（ｓ，　３Ｈ），　１．４９８　（ｔ，　３Ｈ）。

【０５４３】

実施例２．１５および２．１６。６－クロロ－３－エチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンおよび６－クロロ－１－エチル－４－（メチルスルホニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５４４】

【化１０６】



【０５４５】

６－クロロ－３－エチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１３および６－クロロ－１－エチル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１４（３０６ｍｇ，１．３４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の溶液に、０℃でｍＣＰＢＡ（≦７７％，５５７ｍｇ）を添加し、そして混合物を室温まで温めた。２時間後、$Na_2S_2O_3$の２０％溶液（ａｑ）（２０ｍＬ）を添加し、そして反応混合物を室温で１５分間撹拌した。次いで、この混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解させ、そして飽和$NaHCO_3$（ａｑ）およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル中０～２０％のメタノールで溶出）により精製して、６－クロロ－３－エチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１５および６－クロロ－１－エチル－４－（メチルスルホニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１６を得た。

【０５４６】

６－クロロ－３－エチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１５：
ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２６０．０２。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）ｐｐｍ：δ ８．１５４（ｓ，１Ｈ），７．８３７（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｑ，２Ｈ），３．５（ｓ，３Ｈ），１．５６４（ｔ，３Ｈ）。

【０５４７】

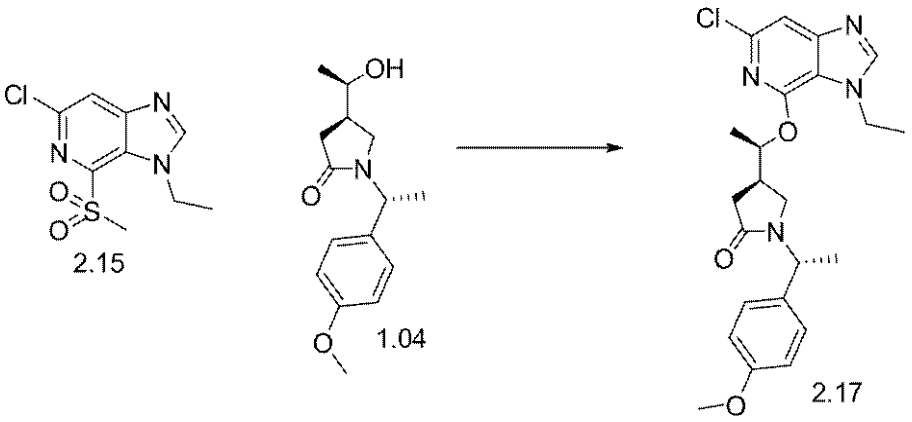
６－クロロ－１－エチル－４－（メチルスルホニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１６：
ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２６０．１。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）ｐｐｍ：δ ８．１５２（ｓ，１Ｈ），７．５８４（ｓ，１Ｈ），４．２８（ｑ，２Ｈ），３．４３８（ｓ，３Ｈ），１．５５２（ｔ，３Ｈ）。

【０５４８】

実施例２．１７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０５４９】

【化１０７】



【０５５０】

実施例２．１１の手順に従って、６－クロロ－３－エチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１５（６５ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（７２ｍｇ，０．２７５ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．１７を合成した。

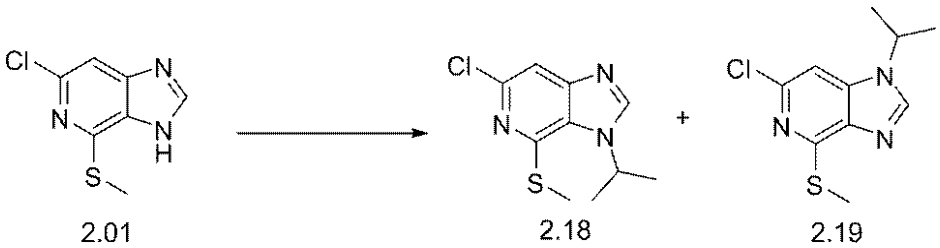
ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　４４３．２８。

【０５５１】

実施例２．１８および２．１９。６－クロロ－３－イソプロピル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンおよび６－クロロ－１－イソプロピル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５５２】

【化１０８】



【０５５３】

２－ヨードプロパン（２５５ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）を、６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０１（３００ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．２３ｇ，３．７８ｍｍｏｌ）の、１０ｍＬのＤＭＦ中の溶液に室温で添加した。１時間後、反応混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解させ、そして飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$（２×１００ｍＬ）およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_{4}$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、６－クロロ－３－イソプロピル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１８と６－クロロ－１－イソプロピル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１９との混合物を得た。

【０５５４】

６－クロロ－３－イソプロピル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１８：

ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　２４１．９６。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　８．１　（ｓ，　１Ｈ），　７．４　（ｓ，　１Ｈ），　５．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．７１２　（ｓ，　３Ｈ），

１．６２　（ｄ，　６Ｈ）。

【０５５５】

６－クロロ－１－イソプロピル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１９：

ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　２４２．０６。

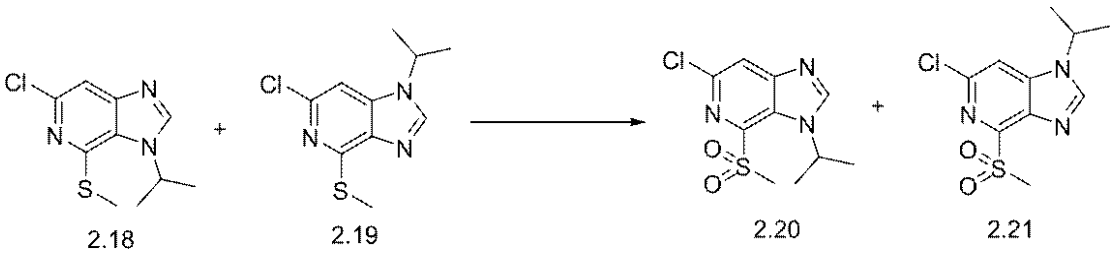
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）ｐｐｍ：　δ　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．０７３　（ｓ，　１Ｈ），　４．５２　（ｍ，　１Ｈ），　２．６７６　（ｓ，　３Ｈ），　１．５８８　（ｄ，　６Ｈ）。

【０５５６】

実施例２．２０。６－クロロ－３－イソプロピル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５５７】

【化１０９】



【０５５８】

実施例２．１５の手順に従って、先の工程から得られた６－クロロ－３－イソプロピル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１８と６－クロロ－１－イソプロピル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．１９（３５５ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）との混合物で開始して、６－クロロ－３－イソプロピル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２０を合成した。

ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　２７３．８５。

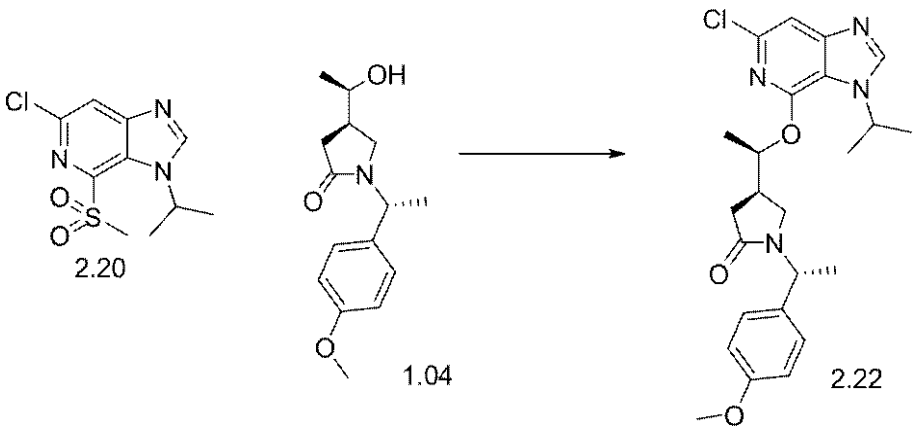
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　８．３１８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６８　（ｓ，　１Ｈ），　５．５９８　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２　（ｓ，　３Ｈ），　１．６２　（ｄ，　６Ｈ）。

【０５５９】

実施例２．２２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０５６０】

【化１１０】



【０５６１】

実施例２．１１の手順に従って、６－クロロ－３－イソプロピル－４－（メチルスルホ

ニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２０（３２ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（３５ｍｇ，０．１３２ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．２２を合成した。

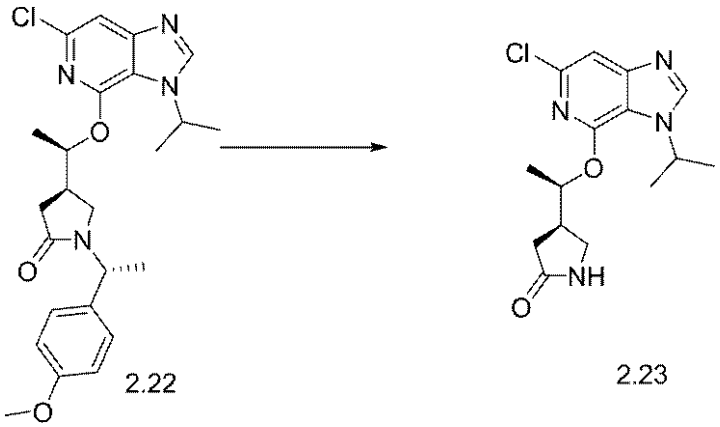
ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　４５７．２８。

【０５６２】

実施例２．２３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０５６３】

【化１１１】



【０５６４】

実施例２．１２の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．２２（５０ｍｇ，０．１０９ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．２３を合成した。

【０５６５】

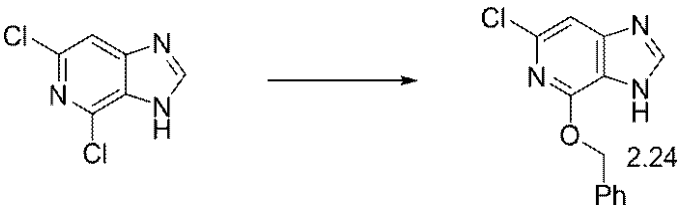
ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　３２３．０３。

【０５６６】

実施例２．２４。４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５６７】

【化１１２】



【０５６８】

４，６－ジクロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（２．００ｇ，１０．６ｍｍｏｌ）のＢｎＯＨ（２３ｍＬ）中の溶液に、粉末状ＮａＯＨ（１．２８ｇ，３１．９ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を１５０℃で一晩加熱した。そのベンジルアルコールを減圧蒸留により除去し、そしてその残渣を水（１５ｍＬ）に懸濁させ、そしてＡｃＯＨ（３ｍＬ）を添加して、そのｐＨを約７にした。その水層をCH_2Cl_2（３×５０ｍ

Ｌ）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１：１のｈｅｘ　ＥｔＯＡｃ→ＥｔＯＡｃ／１０％のＭｅＯＨ）により精製して、４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２４を得た。

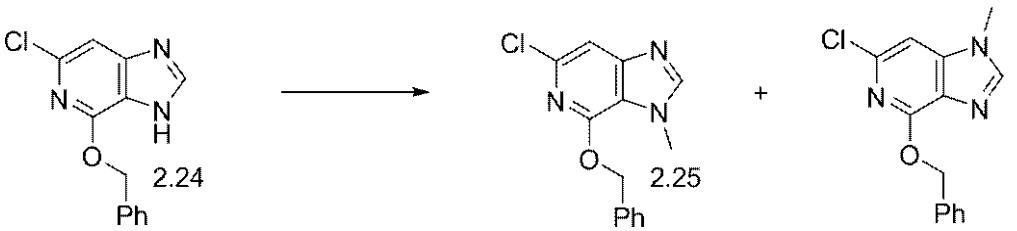
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{13}H_{10}ClN_3O$：　２６０．１；　ｆｏｕｎｄ　２６０．１。

【０５６９】

実施例２．２５。４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５７０】

【化１１３】



【０５７１】

４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２４（１．００ｇ，３．８５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．０６ｇ，７．７０ｍｍｏｌ）の混合物をＤＭＦに懸濁させ、そしてヨードメタン（０．３１２ｍＬ．５．０１ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この反応物を２時間撹拌し、そしてＬＣおよびＴＬＣによって、完了したことを判断した。この反応物を濃縮し、$NaHCO_3$（３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そしてその層を分離した。その水層をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、位置異性体の混合物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中２→５％のＴＨＦ）による精製により、４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２５を最初に溶出する異性体として得た。

【０５７２】

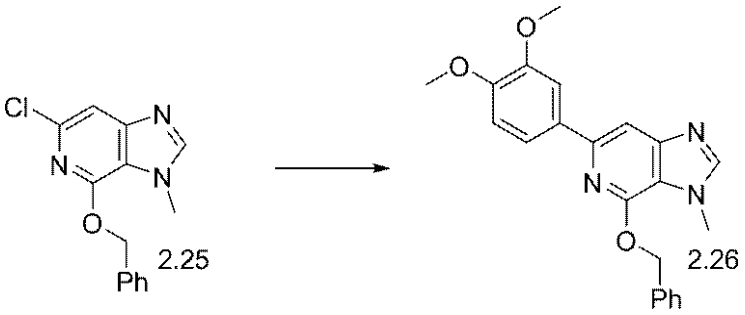
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{14}H_{12}ClN_3O$：　２７４．１；　ｆｏｕｎｄ　２７４．０。

【０５７３】

実施例２．２６。４－（ベンジルオキシ）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５７４】

【化１１４】



【０５７５】

４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２５（０．５４ｇ，１．９７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．６８ｇ，４．９３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０７ｇ，０．１ｍｍｏｌ）、およびジメトキシフェニルボロン酸（０．６５ｇ，３．５５ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下で、トルエン、ｉＰｒＯＨ、および水（２：１：１，１０ｍＬ）を添加し、そしてこの反応物を１００

℃で５時間加熱した。この反応物を冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）／ＮａＨＣＯ$_3$（２０$_{mL}$）を添加し、その層を分離し、そしてその水性物質をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ０→５％のＭｅＯＨの勾配）により精製して、４－（ベンジルオキシ）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２６を得た。

【０５７６】

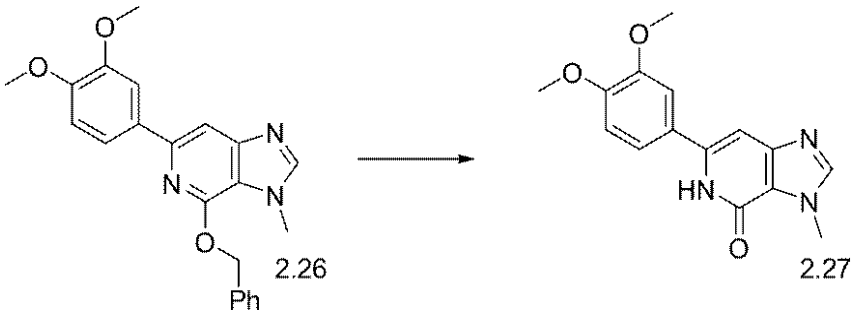
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_3$Ｏ$_3$：３７６．２；ｆｏｕｎｄ ３７６．１。

【０５７７】

実施例２．２７。６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オールの調製

【０５７８】

【化１１５】



【０５７９】

４－（ベンジルオキシ）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２６（２９０ｍｇ，０．７７２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（４６ｍｇ，６０ｍｇ／ｍｍｏｌ）、およびギ酸アンモニウム（９７５ｍｇ，１５．５ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下でＥｔＯＨ（１２ｍＬ）およびＤＭＦ（４ｍＬ）を添加し、そしてこの混合物を７５℃で３０分間加熱した。この反応物を冷却し、セライトで濾過し、そしてＥｔＯＨ／ＤＣＭで洗浄した。その濾液を濃縮し、カラムに乾式装填し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ→１０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オール２．２７を得た。

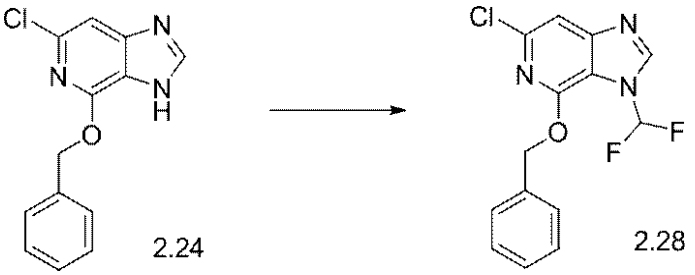
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{15}$Ｈ$_{15}$Ｎ$_3$Ｏ$_3$：２８６．１；ｆｏｕｎｄ ２８６．１。

【０５８０】

実施例２．２８。４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０５８１】

【化１１６】



【０５８２】

４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２４（２５２ｍｇ，０．９７ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（５７０ｍｇ，４．１ｍｍｏｌ）

のＤＭＦ（３ｍＬ）中の混合物を９０℃まで加熱した。クロロジフルオロメタンを、この懸濁物に通して、約５個の気泡／秒の速度で吹き込んだ。４５分後、クロロジフルオロメタンの吹込みを止め、そしてこの反応混合物を室温まで冷却した。この反応物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）および水（２５ｍＬ）で希釈し、そしてその相を分離した。その有機相を水（２５ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、そして濾過し、そして濃縮して、粗製残渣にした。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１０％から２０％から４０％のＥｔＯＡｃ）による精製により、４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２８を得た。

【０５８３】

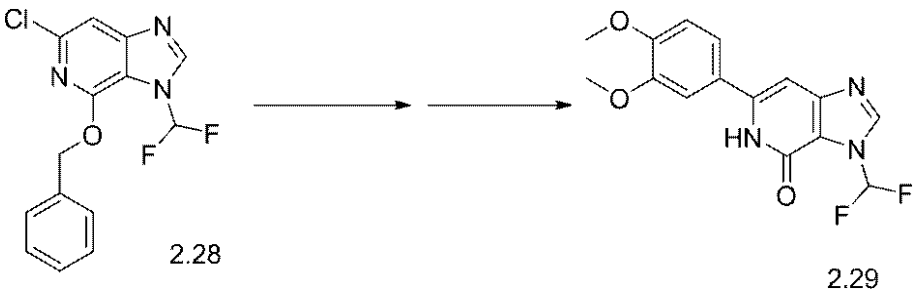
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{11}ClF_2N_3O$： ３１０．１； ｆｏｕｎｄ ３１０．２。

【０５８４】

実施例２．２９。３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オンの調製

【０５８５】

【化１１７】



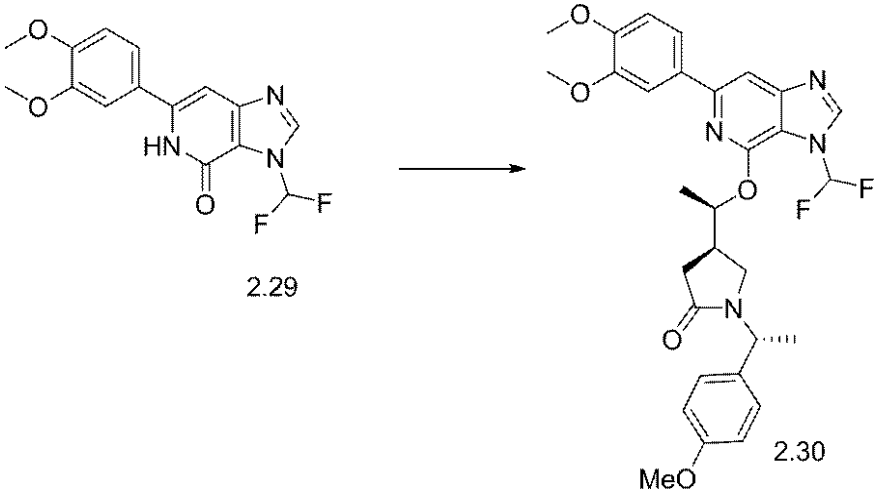
【０５８６】

４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２８（１１３ｍｇ，０．３６５ｍｍｏｌ）、３，４－ジメトキシフェニルボロン酸（１０７ｍｇ，０．５８８ｍｍｏｌ）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１４．５ｍｇ，０．０２０５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１６４ｍｇ，１．１９ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下でトルエン（３ｍＬ）および水（０．６ｍＬ）に溶解させた。この撹拌混合物を９０℃まで加熱した。３．５時間後、さらなるボロン酸（３５ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）、触媒（４．５ｍｇ，０．００６４ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（５３ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）を、トルエン（１ｍＬ）および水（０．３ｍＬ）中の懸濁物として添加した。さらに１時間後、この反応混合物を、室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そしてシリカゲル上に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中２０％から５０％のアセトン）による精製により、残渣を得、これをＥｔＯＨ（３ｍＬ）およびＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解させた。ギ酸アンモニウム（２６０ｍｇ，４．１ｍｍｏｌ）および炭素担持$Pd(OH)_2$（２０ｗｔ．％Ｐｄ，４０ｍｇ）を添加し、そしてこの混合物を７０℃まで加熱し、そして２０分間撹拌した。この混合物をＤＭＦ（５ｍＬ）で希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そして得られた粗製固体をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から１０％のＭｅＯＨ）により精製して、３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オン２．２９を得た。

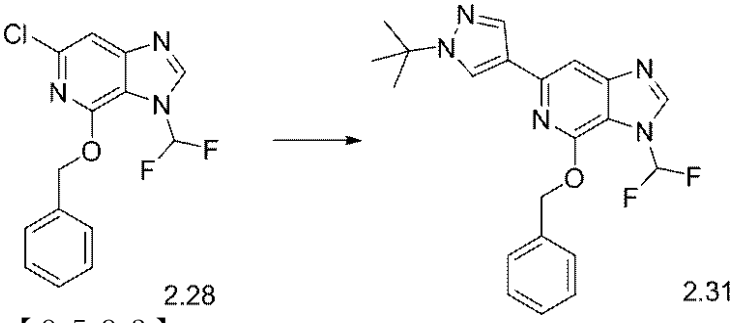
【０５８７】

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{14}F_2N_3O_3$： ３２２．１； ｆｏｕｎｄ ３２１．８。

【０５８８】
実施例２．３０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【０５８９】
【化１１８】



【０５９０】
３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オン２．２９（４９ｍｇ，０．１５３ｍｍｏｌ）、ラクタムアルコール１．０５（６０ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）、およびPPh_3（６０ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解させた。得られた懸濁物に、ＤＥＡＤ（３８μＬ，０．２４ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。得られた無色透明の溶液を４０℃まで加熱し、そして１５時間撹拌した。次いで、この溶液をＤＣＭで希釈し、そしてシリカゲル上に直接濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．３０を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{30}H_{33}F_2N_4O_5$： ５６７．２； ｆｏｕｎｄ ５６７．４。
【０５９１】
実施例２．３１。４－（ベンジルオキシ）－６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製
【０５９２】
【化１１９】



【０５９３】
４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２８（１０９ｍｇ，０．３５２ｍｍｏｌ）、１－ｔｅｒｔ－ブ

チル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１７７ｍｇ，０．７０８ｍｍｏｌ）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１７ｍｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）およびK_3PO_4（２３５ｍｇ，１．１１ｍｍｏｌ）をＡｒ下でジオキサン（３ｍＬ）に溶解させた。水（０．４５ｍＬ）を添加し、そしてこの撹拌混合物を１００℃まで加熱した。１．２５時間後、この反応混合物を、室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および半飽和ブライン（２０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そしてシリカゲル上に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１５％から５０％のＥｔＯＡｃ）による精製により、４－（ベンジルオキシ）－６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．３１を得た。

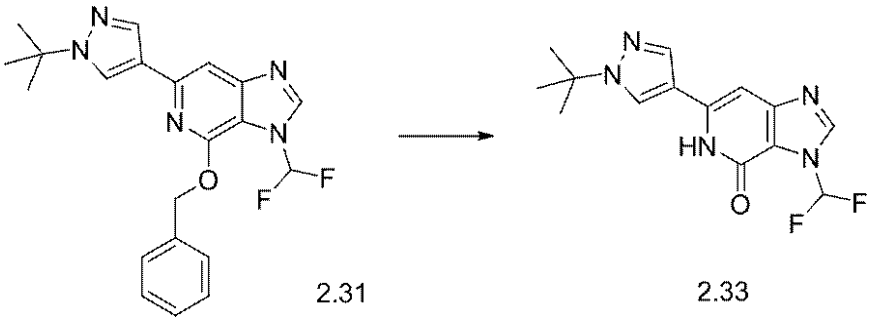
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{22}F_2N_5O$：３９８．２；ｆｏｕｎｄ ３９８．２。

【０５９４】

実施例２．３３。６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オンの調製

【０５９５】

【化１２０】



【０５９６】

４－（ベンジルオキシ）－６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．３１（１３６ｍｇ，０．３４２ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）およびＤＭＦ（２ｍＬ）中の溶液に、ギ酸アンモニウム（２６５ｍｇ，４．２ｍｍｏｌ）および炭素担持$Pd(OH)_2$（２０ｗｔ．％Ｐｄ，５８ｍｇ）を添加した。この混合物を５５℃まで加熱し、そして１時間撹拌した。この混合物をＤＭＦ（５ｍＬ）で希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オン２．３３を得、これをさらに精製せずに使用した。

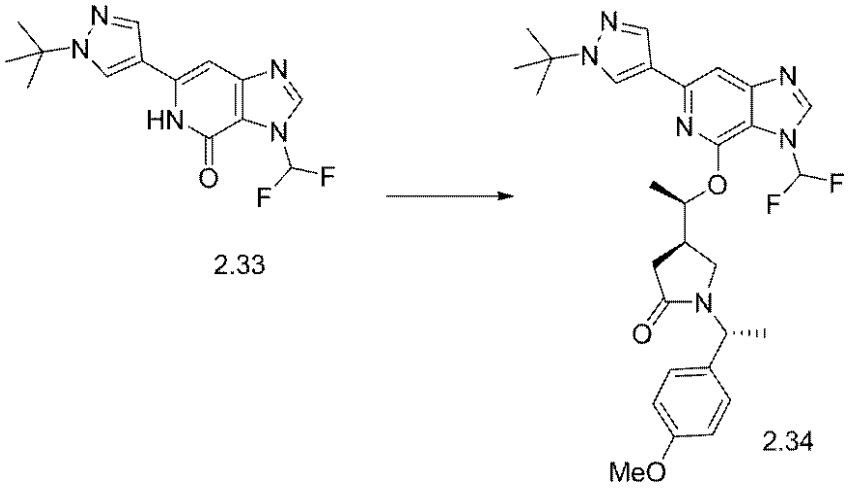
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{16}F_2N_5O$：３０８．１；ｆｏｕｎｄ ３０８．３。

【０５９７】

実施例２．３４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０５９８】

【化１２１】



【０５９９】

６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オン２．３３（３３ｍｇ，０．１０７ｍｍｏｌ）、ラクタムアルコール１．０５（４２ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、およびＰＰｈ$_3$（４４ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解させた。得られた懸濁物に、ＤＥＡＤ（２６μＬ，０．１７ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。得られた濁った溶液を４０℃まで加熱し、そして１．２５時間撹拌した。次いで、この溶液をＤＣＭで希釈し、そしてシリカゲル上に直接濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１５％から６０％のアセトン）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．３４を得、これをさらに精製せずに使用した。

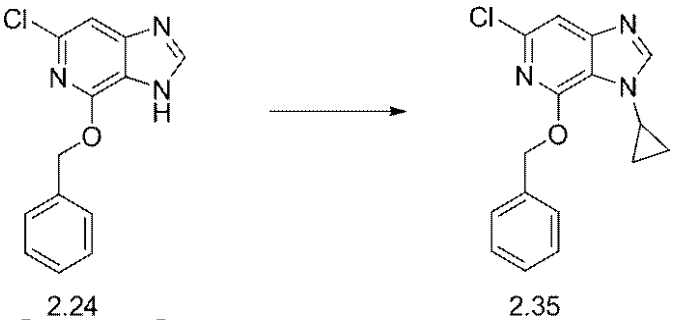
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{29}H_{35}F_2N_6O_3$：　５５３．３；　ｆｏｕｎｄ　５５３．２。

【０６００】

実施例２．３５。４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０６０１】

【化１２２】



【０６０２】

バイアル内で、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（３５６ｍｇ，１．９６ｍｍｏｌ）および２，２’－ビピリジン（３０６ｍｇ，１．９５ｍｍｏｌ）を１，２－ＤＣＥ（３ｍＬ）に懸濁させた。得られた懸濁物を７０℃まで加熱し、そして５分間撹拌し、その後、使用した。

【０６０３】

別のフラスコ内で、４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．２４（５０２ｍｇ，１．９３ｍｍｏｌ）、シクロプロパンボロン酸（３３４ｍｇ，３．８９ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（４１５ｍｇ，３．９ｍｍｏｌ）を１

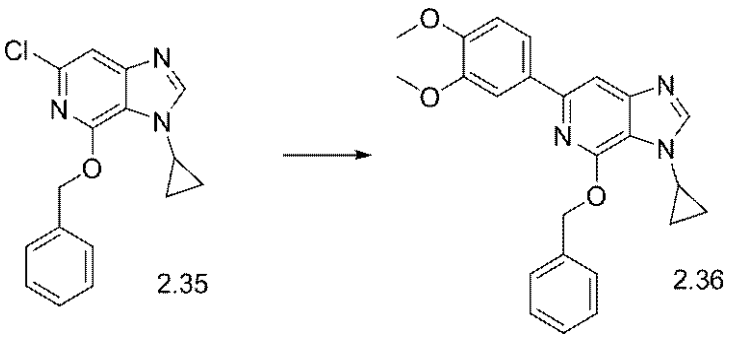
，２－ＤＣＥ（１３ｍＬ）に溶解させた。次いで、上記触媒混合物をこの混合物に添加し、４×１ｍＬの１，２－ＤＣＥで洗浄した。得られた混合物を７０℃まで加熱し、そして空気に対して開放して撹拌した。７時間後、さらなるNa_2CO_3（２１５ｍｇ，２．０３ｍｍｏｌ）およびボロン酸（１７０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）を、$Cu(OAc)_2$（１８２ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）および２，２’－ビピリジン（１５５ｍｇ，０．９９ｍｍｏｌ）の１，２－ＤＣＥ（３ｍＬ）中の加熱懸濁物と一緒に添加した。さらに１．５時間後、さらなるボロン酸（３４０ｍｇ，４．０ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（４１５ｍｇ，３．９ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物にキャップを付け、そして一晩撹拌した。さらに１４．５時間後、さらなるボロン酸（１５０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（２１５ｍｇ，２．０３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を空気に対して開放して撹拌した。さらに１．５時間後、この反応混合物を、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を半飽和水性NH_4Cl（７５ｍＬ）、水（５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から５％のＴＨＦ）による精製により、４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．３５を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{16}H_{15}ClN_3O$：　３００．１，　ｆｏｕｎｄ　３００．１。

【０６０４】

実施例２．３６。４－（ベンジルオキシ）－３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０６０５】

【化１２３】



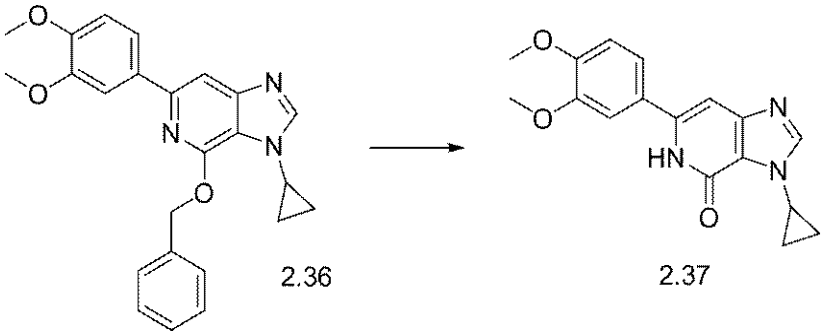
【０６０６】

４－（ベンジルオキシ）－６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．３５（３０６ｍｇ，１．０２ｍｍｏｌ）、３，４－ジメトキシフェニルボロン酸（２９７ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３６ｍｇ，０．０５１ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（４５０ｍｇ，３．３ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下でトルエン（８．３ｍＬ）および水（１．７ｍＬ）に溶解させた。この撹拌混合物を９０℃まで加熱した。４時間後、その温度は１００℃まで上昇した。さらに１６時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そしてシリカゲル上に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中３５％から６５％のアセトン）による精製により、４－（ベンジルオキシ）－３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．３６を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{24}H_{24}N_3O_3$：　４０２．２；　ｆｏｕｎｄ　４０１．８。

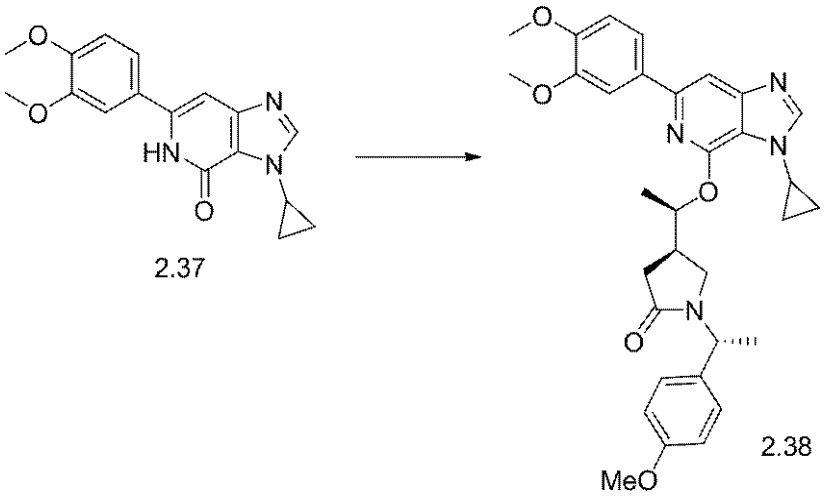
【０６０７】

実施例２．３７。３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オンの調製

【０６０８】
【化１２４】



【０６０９】
４－（ベンジルオキシ）－３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．３６（２７０ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（６．５ｍＬ）およびＤＭＦ（２．１ｍＬ）中の溶液に、ギ酸アンモニウム（６７０ｍｇ，１０．６ｍｍｏｌ）および炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２０ｗｔ．％Ｐｄ，７０ｍｇ）を添加した。この混合物を６５℃まで加熱し、そして４０分間撹拌した。この混合物をＤＭＦ（１０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１０ｍＬ）で希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そして得られた粗製固体をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から１５％のＭｅＯＨ）により精製して、３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オン２．３７を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{18}N_3O_3$： ３１２．１； ｆｏｕｎｄ ３１２．２。
【０６１０】
実施例２．３８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【０６１１】
【化１２５】



【０６１２】
３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４（５Ｈ）－オン２．３７（４８．９ｍｇ，０．１５７ｍｍｏｌ）、ラクタムアルコール１．０５（６３ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）、およびPPh_3（６３ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１．６ｍＬ）に溶解させた。得られた懸濁物に、ＤＥＡＤ（３８μＬ，０．２４ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。得られた混合物を４０℃まで

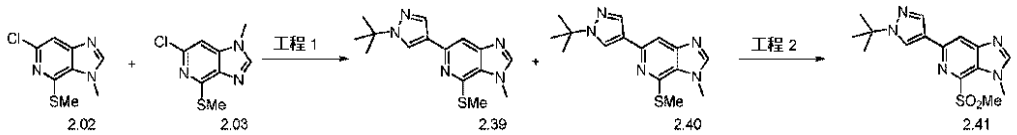
加熱し、そして１５時間撹拌した。次いで、この溶液をＤＣＭで希釈し、そしてシリカゲル上に直接濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中３５％から５５％から６５％から１００％のアセトン）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．３８を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{32}H_{37}N_4O_5$：　５５７．３；　ｆｏｕｎｄ　５５７．４。

【０６１３】

実施例２．４１。６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０６１４】

【化１２６】



【０６１５】

工程１：６－クロロ－３－メチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０２と６－クロロ－１－メチル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０３との混合物（先に記載されたように調製した，位置異性体の約１：２の混合物，１．２５ｇ，５．８５ｍｍｏｌ）、１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２．２０ｇ，８．７８ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（５．７２ｇ，１７．６ｍｍｏｌ）に、ＤＭＥ（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を添加し、そしてこの溶液を１０分間脱気した。［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３９７ｍｇ，０．５８５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を１００℃で１時間加熱した。冷却したら、その水層を除去し、ＥｔＯＡｃおよび水を添加し、そしてその層を分離した。その有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ０→５％のＭｅＯＨの勾配）により精製して、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．３９および６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４０を得、これらを混合物として単離し、そして次の工程に直接持ち越した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{15}H_{19}N_5S$：　３０２．１；　ｆｏｕｎｄ　３０２．２。

【０６１６】

工程２：６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．３９および６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４０（１．４４ｇ，４．７８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の撹拌溶液に、０℃でｍＣＰＢＡ（２．４７ｇ，１４．３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を０℃で５分間撹拌し、そして室温で２時間温めた。水（２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）を添加し、そしてその層を分離し、そしてその水性物質をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を飽和$NaHCO_3$（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４１を得た。

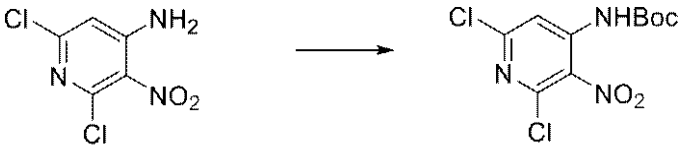
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{15}N_5O_2S$：３３４．１；ｆｏｕｎｄ ３３４．１。

【０６１７】

実施例２．４２。２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【０６１８】

【化１２７】



2.42

【０６１９】

２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン－４－アミン（３．０ｇ，１４．４２ｍｍｏｌ）、ジ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３．９８ｇ，１８．２４ｍｍｏｌ）、および４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）（０．１９ｇ，１．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の混合物を室温で撹拌した。１時間後、ＬＣ／ＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示した。溶媒を減圧下で除去した。固体を再度溶解させ、そして酢酸エチルおよび水で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（３０％のＥｔＯＡｃ－ヘキサン）により精製して、２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル２．４２を得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{10}H_{11}C_{12}N_3O_4$：３０８．０１；ｆｏｕｎｄ：３０８．０。

【０６２０】

実施例２．４３。３－アミノ－２，６－ジクロロピリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【０６２１】

【化１２８】

2.42　　2.43

【０６２２】

２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル２．４２（２．０ｇ，６．４９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、そして氷浴内で０℃まで冷却した。この溶液に、亜ジチオン酸ナトリウム（３．３９ｇ，１９．４７ｍｍｏｌ）、および１０ｍＬの水に溶解させた$NaHCO_3$（１．６ｇ）を添加し、そしてこの混合物を０℃で撹拌した。１時間後、ＬＣ／ＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示し、溶媒を減圧下で除去した。固体を再度溶解させ、そして酢酸エチルおよび水で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルから再結晶して、３－アミノ－２，６－ジクロロピリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル２．４３を得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃ ｆｏｒ $C_{10}H_{13}C_{12}N_3O_2$：２７８．０４；ｆｏｕｎｄ：２７８．１。

【０６２３】

実施例２．４４。２，６－ジクロロ－３－（メチルアミノ）ピリジン－４－イルカルバ

ミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【０６２４】

【化１２９】

【０６２５】

酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．２１ｇ，０．３１ｍｍｏｌ）および２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－ｐｈｏｓ）（０．３６ｇ，０．７５ｍｍｏｌ）をトルエン中で合わせ、そしてマイクロ波反応器内１２０℃で３分間加熱した。この混合物に、３－アミノ－２，６－ジクロロピリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル２．４３（０．８７ｇ，３．１２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３．０６ｇ，９．３８ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（０．１９６ｍＬ，３．１２ｍｍｏｌ）を添加し、そしてマイクロ波反応器内で９０℃で２時間加熱した。この反応の完了後、溶媒を減圧下で除去した。固体を溶解させ、そして酢酸エチルおよび水で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル中で加熱し、そして固体を濾別して、２，６－ジクロロ－３－（メチルアミノ）ピリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル２．４４を得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０６２６】

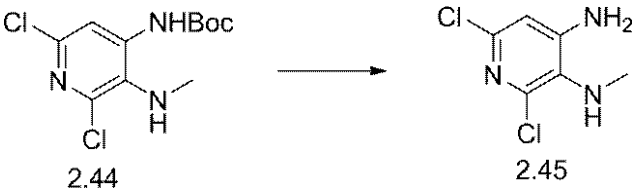
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{11}H_{15}C_{12}N_3O_2$：２９２．０５；ｆｏｕｎｄ：２９２．１。

【０６２７】

実施例２．４５。２，６－ジクロロ－Ｎ３－メチルピリジン－３，４－ジアミンの調製

【０６２８】

【化１３０】



【０６２９】

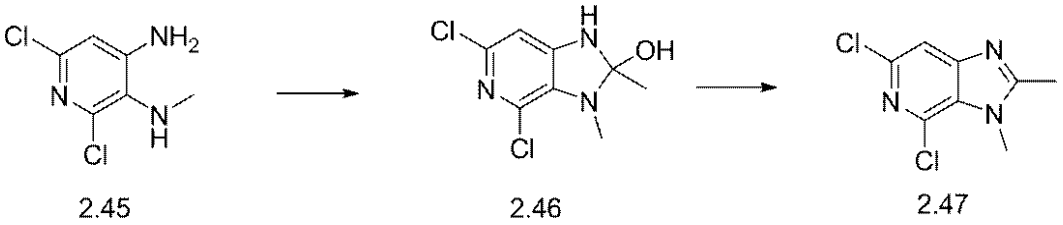
２，６－ジクロロ－３－（メチルアミノ）ピリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル２．４４（０．６０ｇ）をＤＣＭ／ＴＦＡの１：１の混合物（５ｍＬ）に溶解させ、そして室温で撹拌した。１時間後、ＬＣ／ＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示した。混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解させ、１ＮのＨＣｌで洗浄し、そして層を分離した。水層を酢酸エチルおよび飽和$NaHCO_{3(aq)}$で再度抽出し、そして層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、２，６－ジクロロ－Ｎ３－メチルピリジン－３，４－ジアミン２．４５を得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_6H_7C_{12}N_3$：１９２．０；ｆｏｕｎｄ：１９２．１。

【０６３０】

実施例２．４７。４，６－ジクロロ－２，３－ジメチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０６３１】

【化１３１】



2.45　　2.46　　2.47

【０６３２】

２，６－ジクロロ－Ｎ３－メチルピリジン－３，４－ジアミン２．４５（０．１５ｇ，０．７８ｍｍｏｌ）をＡｃＯＨ（５ｍＬ）に溶解させ、そして密封チューブ内１００℃で加熱した。４８時間後、ＬＣ／ＭＳは、所望の中間体である４，６－ジクロロ－２，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－オール２．４６への完全な転換を示した。反応混合物を減圧下でエバポレートし、そしてＭｅＯＨ（３ｍＬ）で再度溶解させ、４－メチルベンゼンスルホン酸（２２０ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物をマイクロ波反応器内１２０℃で加熱した。２０分後、ＬＣ／ＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示した。溶媒を減圧下で除去し、そして固体を希釈し、そして酢酸エチルおよび水で抽出した。その有機層を水およびブラインで洗浄した。次いで、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、そして減圧下でエバポレートして、４，６－ジクロロ－２，３－ジメチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４７を得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

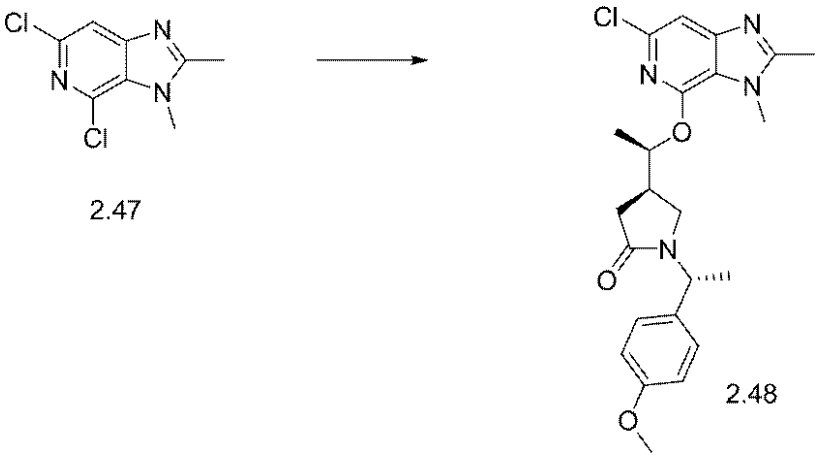
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_8H_7C_{12}N_3$：２１６．０；ｆｏｕｎｄ：２１６．０。

【０６３３】

実施例２．４８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－２，３－ジメチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０６３４】

【化１３２】



2.47　　2.48

【０６３５】

ｔＢｕＯＫのＴＨＦ中の溶液（１．０Ｍ，０．９２ｍＬ，０．９２ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（１２８ｍｇ，０．４８６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。１８分後、４，６－ジクロロ－２，３－ジメチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４７（０．１ｇ，０．４６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中の懸濁物を添加し、そして混合物を６０℃で１５分間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示した。反応混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、そして減圧下でエバポレートして、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－２，３－ジメチル－３Ｈ－イミダゾ［

４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．４８を得、これをさらに精製せずに使用した。

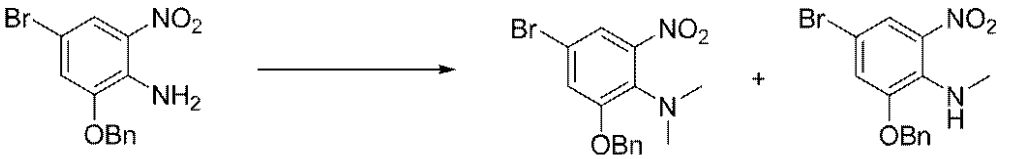
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{27}ClN_4O_3$：４４３．１８；ｆｏｕｎｄ：４４３．２。

【０６３６】

実施例２．５０。２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモ－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリンの調製

【０６３７】

【化１３３】



2.49　　2.50

【０６３８】

２．７ｇの２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモ－６－ニトロアニリンのトルエン（２０ｍＬ）中の懸濁物に、室温で、１６ｍＬの５０％の水酸化ナトリウム溶液、０．３０ｇの硫酸水素テトラブチルアンモニウムおよび０．９１ｍＬの硫酸ジメチルを添加し、そして室温で撹拌した。２時間後、水をこの反応混合物に添加した。その有機層を水層から分離し、次いでＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。次いで、合わせた有機層を水およびブラインで順番に洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2，２％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから３０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－６－ニトロアニリン２．４９（このカラムで最初に溶出する）および２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモ－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリン２．５０を得た。

ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{13}BrN_2O_3$ ａｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ３３９．１。

【０６３９】

実施例２．５１。７－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾールの調製

【０６４０】

【化１３４】

2.50　　2.51

【０６４１】

２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモ－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリン２．５０（７７０ｍｇ，２．２５ｍｍｏｌ）の、エタノール（１２ｍＬ）およびギ酸（１５ｍＬ）中の溶液に、鉄（６３０ｍｇ，１１．２７ｍｍｏｌ）を添加し、そして９０℃で４時間加熱すると、ＬＣＭＳは、依然として多くの出発物質が存在することを示す。５００ｍｇの鉄を添加し、そしてこの混合物を９０℃で一晩加熱した。この反応混合物を濃縮し、水で希釈し、そしてｓａｔ’ｄ $NaHCO_3$でｐＨを約７に酸性にし、次いでその水層をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。次いで、合わせた有機層を水およびブラインで順番に洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2，１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、７－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール２．５１を得た。

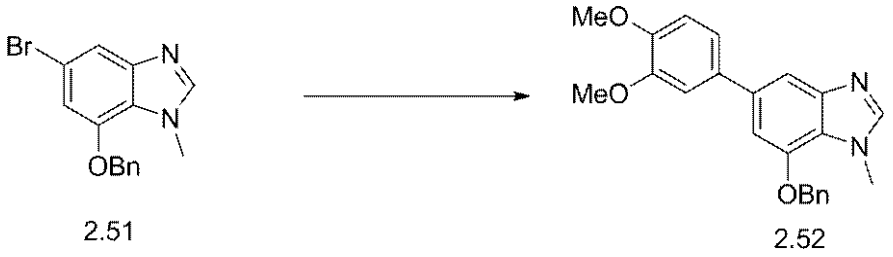
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{13}BrN_2O$ ａｓ $(M+H)^+$ ３１９．１。

【０６４２】

実施例２．５２。７－（ベンジルオキシ）－５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾールの調製

【０６４３】

【化１３５】



2.51　　2.52

【０６４４】

７－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール２．５１（１０５ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）、３，４－ジメトキシフェニルボロン酸（７２ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２９４ｍｇ，０．９０ｍｍｏｌ）およびＰＥＰＰＳＩ”－ＩＰｒ触媒（１０．２ｍｇ，０．０１５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＥおよび水（１：１，３ｍＬ）を添加し、そしてこの反応物を１１０℃で１時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2，０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃから２０％のＭｅＯＨＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）により精製して、７－（ベンジルオキシ）－５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール２．５２を得た。

ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{22}N_2O_3$ ａｓ $(M+H)^+$ ３７５．１。

【０６４５】

実施例２．５３。５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オールの調製

７－（ベンジルオキシ）－５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール２．５２（１０６ｍｇ）のエタノール（４ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１０％湿潤）を添加した。この混合物を１ａｔｍのH_2で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、いくらかの出発物質が依然として残っていることを示したので、別の５０ｍｇのＰｄ／Ｃ（１０％湿潤）を添加し、そしてH_2（バルーン）下で１時間後、この反応混合物をエタノールで希釈し、そしてセライトで濾過し、そしてエタノールで洗浄した。次いで、その濾液を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2，１％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃから３０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オール２．５３を得た。

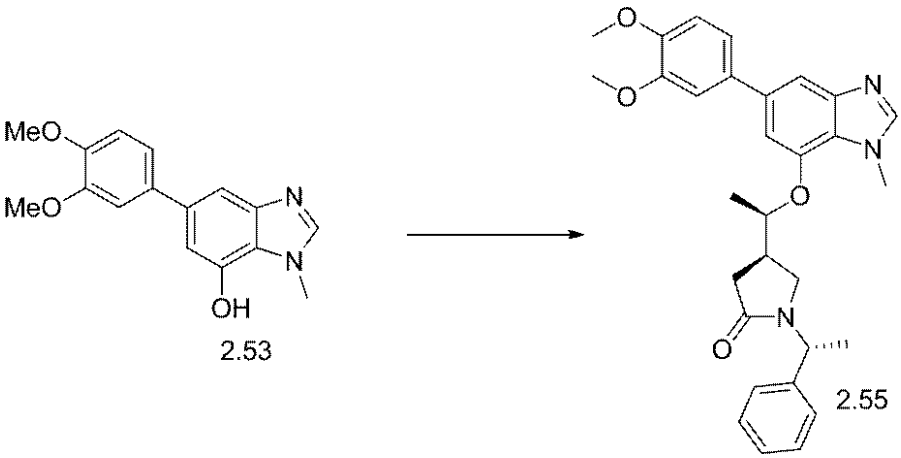
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{16}N_2O_3$ ａｓ $(M+H)^+$ ２８５．２。

【０６４６】

実施例２．５５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０６４７】

【化１３６】



【０６４８】

５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オール２．５３（４２ｍｇ，０．１４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の溶液に、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－５－オキソ－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－３－イル）エチル１．１７（５５ｍｇ，０．１７７ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（７２ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を９０℃で２時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2，２％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ　２５％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オン２．５５を得た。

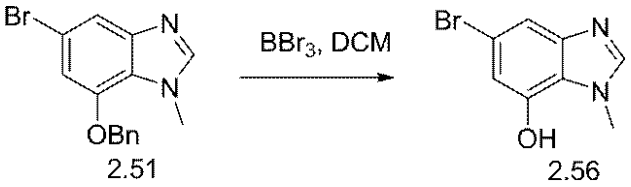
ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_{30}H_{33}N_3O_4$　ａｓ　$(M+H)^+$　５００．３。

【０６４９】

実施例２．５６。５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オールの調製

【０６５０】

【化１３７】



【０６５１】

７－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール２．５１（１５７ｍｇ，０．４９５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の溶液に、０℃で、ＴＨＦ中１．０ＭのBBr_3の溶液（１．１ｅｑｕｉｖ）を添加した。０℃で１時間後、この反応混合物をＤＣＭで希釈し、そしてｓａｔ’ｄ　$NaHCO_3$で洗浄し、次いで、その水層をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を水およびブラインで順番に洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2，０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ～１０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オール２．５６を得た。

ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_8H_7BrN_2O$　ａｓ　$(M+H)^+$　２２９．０。

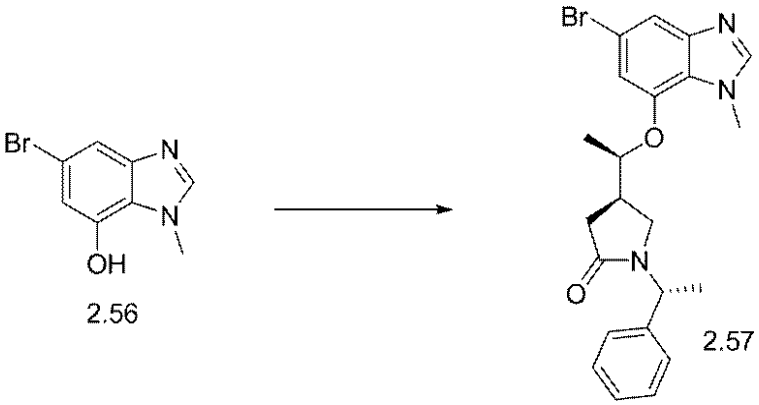
【０６５２】

実施例２．５７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベン

ゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０６５３】

【化１３８】



【０６５４】

５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オール２．５６（１５ｍｇ，０．０６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の溶液に、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－５－オキソ－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－３－イル）エチル１．１７（４１ｍｇ，０．３１２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（３３ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を９０℃で１時間加熱した。次いで、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）、ブラインで洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、その後濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オン２．５７を得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

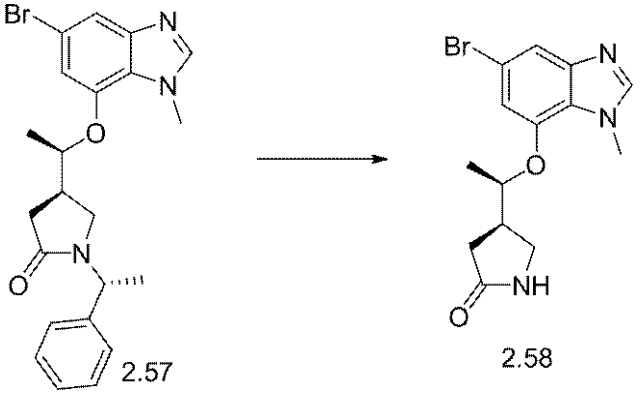
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{24}BrN_3O_2$ ａｓ $(M+H)^+$ ４４２．１。

【０６５５】

実施例２．５８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０６５６】

【化１３９】



【０６５７】

ＴＦＡ（２ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オン２．５７をマイクロ波内１４０℃で３０分間加熱した。次いで、この反応混合物を濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．５８を得、これをさらに精製せずに使用した。

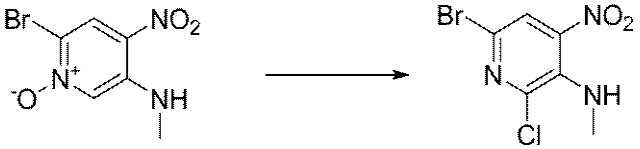
ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_{14}H_{16}BrN_3O_2$　ａｓ　$(M+H)^+$　３４０．１。

【０６５８】

実施例２．５９。６－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－４－ニトロピリジン－３－アミンの調製

【０６５９】

【化１４０】



2.59

【０６６０】

２－ブロモ－５－（メチルアミノ）－４－ニトロピリジン１－オキシド（３．３５ｇ，１３．５１ｍｍｏｌ）のオキシ塩化リン（３５ｍＬ，３７４ｍｍｏｌ）中の懸濁物を１１０℃で加熱した。１時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中でエバポレートして乾固させた。その残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と飽和炭酸水素ナトリウムとの間で分配し、その層を分離し、そしてその有機層をブラインで洗浄し、そして$MgSO_4$で乾燥させた。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2，０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから３０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、６－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－４－ニトロピリジン－３－アミン２．５９を得た。

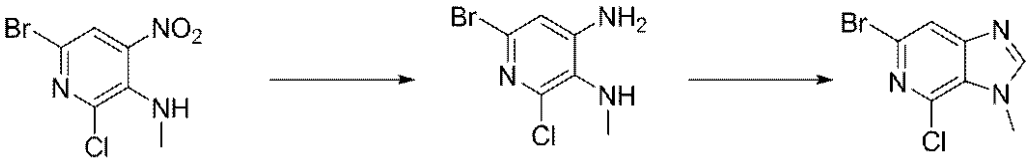
ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_6H_5BrClN_3O_2$　ａｓ　$(M+H)^+$　２６７．４。

【０６６１】

実施例２．６０。６－ブロモ－４－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０６６２】

【化１４１】



2.59　　2.59-A　　2.60

【０６６３】

６－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－４－ニトロピリジン－３－アミン２．５９（１ｇ，３．７５ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍｌ）中の溶液に、Ｆｅ粉末（１．０５ｇ，１８．７ｍｍｏｌ）、および塩化アンモニウム（１ｇ，１８．８ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）中の溶液を添加した。この混合物をマイクロ波中１４０℃で３０分間加熱した。次いで、この混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、濾過し、そしてエバポレートして、６－ブロモ－２－クロロ－Ｎ３－メチルピリジン－３，４－ジアミン２．５９－Ａを得、これを精製せずに次の工程で使用した。

ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_6H_7BrClN_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　２３７．１。

【０６６４】

上記粗製ジアミン２．５９－Ａを、トリエチルオルトホルメート：無水酢酸の混合物（１：１，９ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物を１５５℃で１時間加熱し、室温まで冷却し、次いでエバポレートした。その残渣を２．５ＭのＮａＯＨ（２０ｍＬ）に溶解させ、そして５０℃で４５分間加熱した。得られた溶液を、室温まで冷却し、ＡｃＯＨで中和し、そして０℃まで冷却した。その沈殿物を濾過して、６－ブロモ－４－クロロ－３－メ

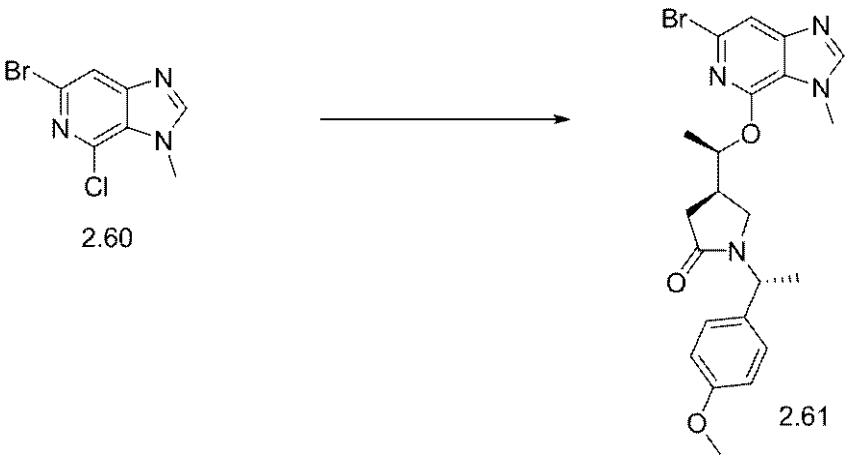
チル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．６０を得た。
ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_7H_5BrClN_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　２４７．２。

【０６６５】

実施例２．６１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０６６６】

【化１４２】



【０６６７】

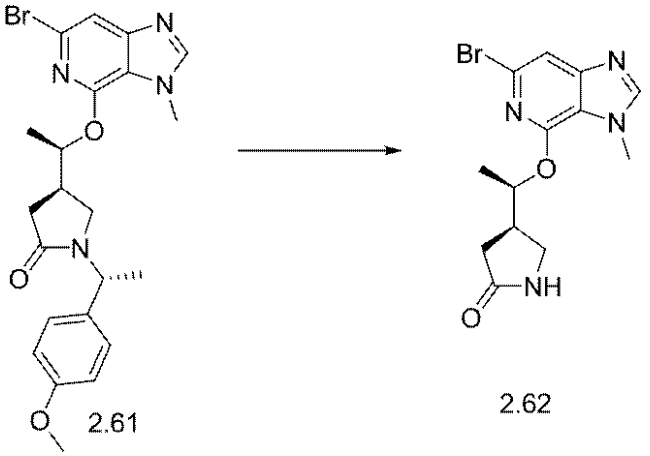
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（１３５ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７２ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を室温で５分間撹拌した。次いで、６－ブロモ－４－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．６０（１０５ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、そして反応混合物を６０℃まで加熱した。１２時間後、室温まで冷却し、この反応を水（０．５ｍＬ）でクエンチし、そして濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2，０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃから２０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．６１を得た。
ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_{22}H_{25}BrN_4O_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　４７４．１。

【０６６８】

実施例２．６２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０６６９】

【化１４３】



【０６７０】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．６１（２５６ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（８ｍＬ）中の溶液を５５℃で１６時間加熱し、室温まで冷却し、次いでエバポレートして、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．６２をＴＦＡ塩として得、これを精製せずに使用した。

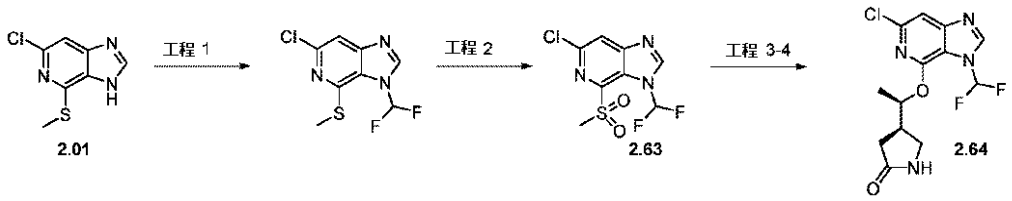
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{13}H_{15}BrO_2N_4$ ａｓ $(M+H)^+$ ３４０．１。

【０６７１】

実施例２．６４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０６７２】

【化１４４】



【０６７３】

工程１：６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．０１（１．１９ｇ，５．９６ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３．３ｇ，２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の混合物を９０℃まで加熱した。クロロジフルオロメタンをこの撹拌混合物に、５～１０個の気泡／秒の速度で吹き込んだ。１５分後、この混合物を、室温まで冷却し、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および半飽和ブライン（５０ｍＬ）で希釈し、その相を分離し、そしてその有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２．５％のＴＨＦ）により精製して、６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを早く溶出する異性体として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_8H_7ClF_2N_3S$： ２５０．０； ｆｏｕｎｄ： ２５０．１。

【０６７４】

工程２：６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（４３１ｍｇ，１．７３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）中の

溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（ｍａｘ．７７％，１．１ｇ，４．９ｍｍｏｌ）を添加した。４時間撹拌した後に、飽和水性チオ硫酸ナトリウム（３０ｍＬ）を添加し、そしてこの二相混合物を１５分間撹拌した。この混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）で希釈し、その相を分離し、そしてその有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．６３を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_8$Ｈ$_7$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_3$Ｏ$_2$Ｓ：２８２．０；ｆｏｕｎｄ：２８２．０。

【０６７５】

工程３：Ａｒ下で、ＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１．０Ｍ，０．９６ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（２５５ｍｇ，０．９６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の溶液に３０秒間かけて添加した。１０分間撹拌した後に、得られた混合物を、約４５秒間かけて、６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（２１５ｍｇ，０．７６３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の冷（－２０℃）溶液に添加した。１５分間撹拌した後に、この反応を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（３ｍＬ）でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその有機層を水（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、その有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中２０～４５％のアセトン）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{24}$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_4$Ｏ$_3$：４６５．２；ｆｏｕｎｄ：４６４．９。

【０６７６】

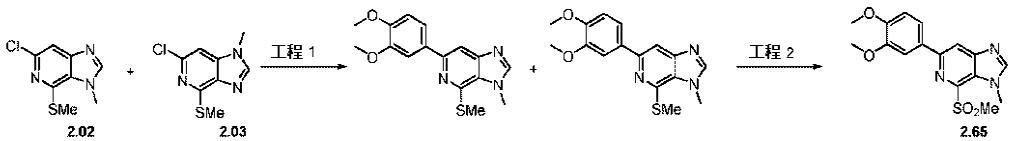
工程４：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（４６０ｍｇ，０．９９ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（１５ｍＬ）に溶解させ、そして得られた溶液を７０℃まで加熱した。５．５時間後、その温度は６０℃まで低下した。さらに１５時間後、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）に溶解させた。得られた溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$：ブラインの１：１の混合物（８０ｍＬ）で洗浄し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６４を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{13}$Ｈ$_{14}$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_4$Ｏ$_2$：３３１．１；ｆｏｕｎｄ：３３１．１。

【０６７７】

実施例２．６５。６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製

【０６７８】

【化１４５】



【０６７９】

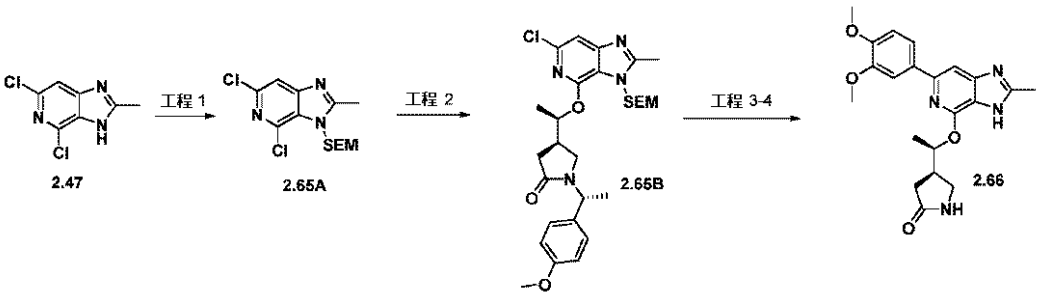
６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．６５を、実施例２．４１と類似の様式で、３，４－ジメトキシフェニルボロン酸を使用して調製した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{16}H_{17}N_3O_4S$：　３４８．１　；　ｆｏｕｎｄ　３４８．１。

【０６８０】

実施例２．６６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０６８１】

【化１４６】



【０６８２】

工程１：（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（１．２ｅｑ）を、４，６－ジクロロ－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４７（１ｅｑ）および炭酸カリウム（３．０ｅｑ）のＤＭＦ中の溶液に室温で添加した。１時間後、反応混合物を酢酸エチルに溶解させ、そして飽和$NaHCO_{3(aq)}$およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗製２．６５Ａの混合物を得た。［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　$C_{13}H_{19}Cl_2N_3OSi$：　３３２．０７　；　ｆｏｕｎｄ　３３２．０。

【０６８３】

工程２：ｔＢｕＯＫのＴＨＦ中の溶液（１．０Ｍ，１．５ｅｑ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（１ｅｑ）のＴＨＦ中の溶液に室温で添加した。１８分後、４，６－ジクロロ－２－メチル－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．６５Ａ（０．１ｇ，０．９ｅｑ）のＴＨＦ中の懸濁物を添加し、そして混合物を６０℃で６時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示した。反応混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下でエバポレートした。残渣を順相クロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン１：１）により精製して、２．６５Ｂを得た。［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　$C_{28}H_{39}ClN_4O_4Si$：　５５９．２４　；　ｆｏｕｎｄ　５５９．２。

【０６８４】

工程３：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－２－メチル－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．６５Ｂ（１ｅｑ）、３，４－ジメトキシフェニルボロン酸（１．３ｅｑ）、Cs_2CO_3（３．０ｅｑ）およびＰＥＰＰＳＩ”－ＩＰｒ触媒（０．１ｅｑ）に、１－４ジオキサンおよび水（２：１）を添加し、そしてこの反応物を１００℃で１時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、そして順相クロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン１：１）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メト

キシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　$C_{36}H_{48}N_4O_6Si$：　６６１．３３　；　ｆｏｕｎｄ　６６１．３。

【０６８５】

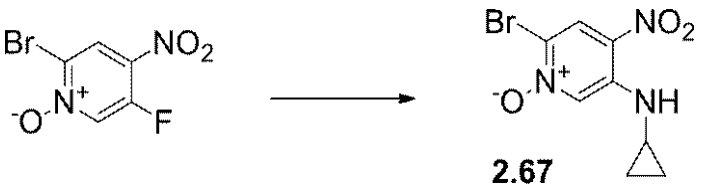
工程４：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンをＴＦＡに溶解させた。反応物を６０℃まで加熱した。６時間後、反応物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣を、ＥｔＯＡｃ、ブライン、および飽和$NaHCO_3$で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６６を得、これをさらに精製せずに使用した。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　$C_{21}H_{24}N_4O_4$：　３９７．１８　；　ｆｏｕｎｄ　３９７．１。

【０６８６】

実施例２．６７。２－ブロモ－５－（シクロプロピルアミノ）－４－ニトロピリジン１－オキシドの調製：

【０６８７】

【化１４７】



2.67

【０６８８】

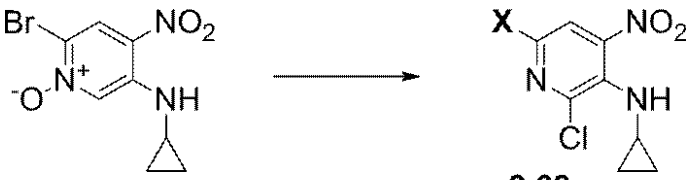
２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロピリジン１－オキシド（３０００ｍｇ，１２．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、シクロプロピルアミン（８６８ｍｇ，１５．１ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃと飽和水性$NaHCO_3$との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、そして$MgSO_4$で乾燥させて、２－ブロモ－５－（シクロプロピルアミノ）－４－ニトロピリジン１－オキシド２．６７を得た。残渣をさらに精製せずに次の工程に使用した。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_8H_8BrN_3O_3$　ａｓ　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$　２７５．９。

【０６８９】

実施例２．６８。６－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－４－ニトロピリジン－３－アミンおよび２，６－ジクロロ－Ｎ－シクロプロピル－４－ニトロピリジン－３－アミンの調製：

【０６９０】

【化１４８】



2.68

X = Br:Cl

【０６９１】

２－ブロモ－５－（シクロプロピルアミノ）－４－ニトロピリジン１－オキシド（２．０ｇ，７．３ｍｍｏｌ）のオキシ塩化リン（２０ｍＬ，２１９ｍｍｏｌ）中の懸濁物を６０℃で加熱した。１０分後、この反応混合物を室温まで冷却し、そして室温で激しく撹拌しながら３００ｍＬの水に添加することによってクエンチした。混合物を、ＥｔＯＡｃと炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、そして

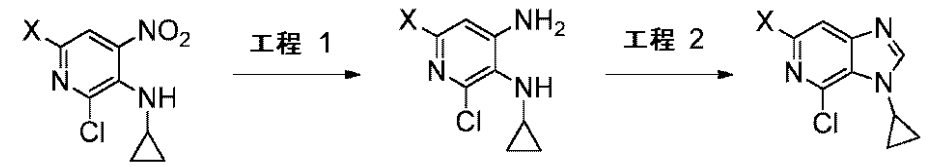
$MgSO_4$で乾燥させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ　５：１）により精製して、６－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－４－ニトロピリジン－３－アミンと２，６－ジクロロ－Ｎ－シクロプロピル－４－ニトロピリジン－３－アミンとの約２：１の混合物（混合物＝２．６８）を得た。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_8H_7BrClN_3O_2$　ａｓ　$(M+H)^+$　２９１．９　ａｎｄ　$C_8H_7Cl_2N_3O_2$　ａｓ　$(M+H)^+$　２５０．０。

【０６９２】

実施例２．６９。６－ブロモ－４－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンおよび４，６－ジクロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンおよび４，６－ジクロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製：

【０６９３】

【化１４９】



2.68
X = Br/Cl 混合物

X = Br/Cl

2.69
X = Br/Cl 混合物

【０６９４】

工程１：エタノール（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－４－ニトロピリジン－３－アミンと２，６－ジクロロ－Ｎ－シクロプロピル－４－ニトロピリジン－３－アミンとの混合物（混合物＝２．６８）（１．１４ｇ，３．９３ｍｍｏｌ）に、Ｆｅ粉末（１．０８ｇ，１９．５ｍｍｏｌ）、および塩化アンモニウム（１．０４ｇ，１９．４９ｍｍｏｌ）の水溶液（３ｍＬ）を添加した。この混合物を６０℃で３時間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、濾過し、そしてエバポレートして、６－ブロモ－２－クロロ－Ｎ３－シクロプロピルピリジン－３，４－ジアミンと２，６－ジクロロ－Ｎ３－シクロプロピルピリジン－３，４－ジアミンとの混合物を得、これを精製せずに次の工程で使用した。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_8H_9BrClN_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　２６１．９　ａｎｄ　$C_8H_9Cl_2N_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　２２０．０。

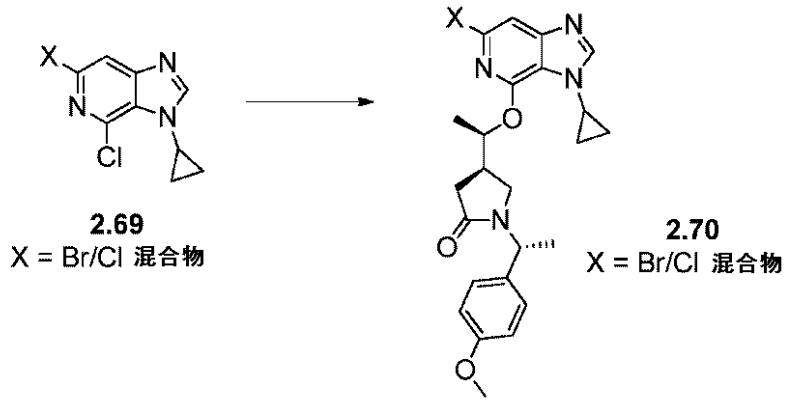
【０６９５】

工程２：上記から得られた粗製物質をオルトギ酸トリメチル（１０ｍＬ）に溶解させ、そして１４０℃で５時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、そして減圧下でエバポレートした。混合物をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、そして$MgSO_4$で乾燥させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／アセトン　２：１）により精製して、６－ブロモ－４－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンと４，６－ジクロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンとの約２：１の混合物（混合物＝２．６９）を得た。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　$C_9H_7BrClN_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　２７１．９　ａｎｄ　$C_9H_7Cl_2N_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　２３０．０。

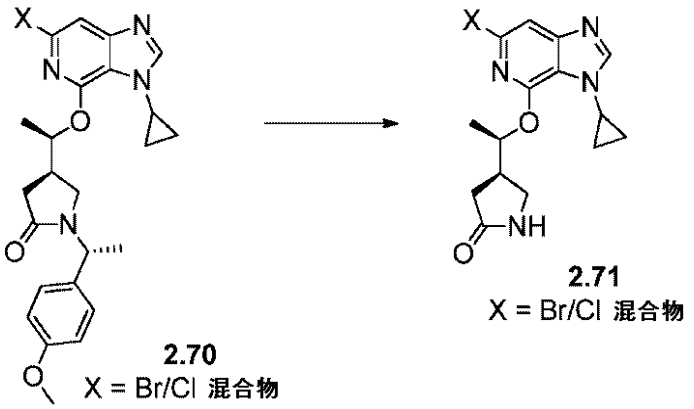
【０６９６】

実施例２．７０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンおよび（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【０６９７】
【化１５０】



【０６９８】
合成実施例２．６５Ｂの手順に従って、６－ブロモ－４－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンと４，６－ジクロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンとの混合物２．６９（０．８５ｍｇ，約３．１ｍｍｏｌ）で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（９８７ｍｇ，３．７５ｍｍｏｌ）と一緒に開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（混合物＝２．７０）を調製した。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　$C_{24}H_{27}BrN_4O_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　４９９．１　ａｎｄ　$C_{24}H_{27}ClN_4O$　ａｓ　$(M+H)^+$　４５５．１。
【０６９９】
実施例２．７１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンおよび（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。
【０７００】
【化１５１】



【０７０１】
トリフルオロ酢酸（２５ｍＬ）中の、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－

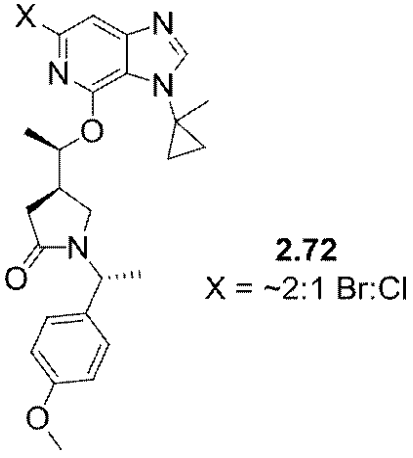
１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物２．７０（１．３７ｇ，約２．７５ｍｍｏｌ）を、６０℃で２２時間加熱した。室温まで冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、そして得られた油状物を１２５ｍＬの酢酸エチルに溶解させ、そして７０ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ）で洗浄した。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチル（５×９０ｍＬ）で抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（混合物＝２．７１）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{15}$Ｈ$_{18}$ＢｒＮ$_{4}$Ｏ$_{2}$：３６５．０５；ｆｏｕｎｄ：３６５．２１．ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{15}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{4}$Ｏ$_{2}$：３２１．１０；ｆｏｕｎｄ：３２１．１９。

【０７０２】

実施例２．７２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－（１－メチルシクロプロピル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンおよび（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－（１－メチルシクロプロピル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７０３】

【化１５２】



2.72

X = ~2:1 Br:Cl

【０７０４】

中間体混合物２．６９および２．７０について記載された手順に従って、２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロピリジン１－オキシドおよび１－メチルシクロプロパンアミンで開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－（１－メチルシクロプロピル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－（１－メチルシクロプロピル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（混合物＝２．７２）を調製した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{29}$ＢｒＮ$_{4}$Ｏ$_{3}$：５１３．２；ｆｏｕｎｄ：５１３．１ ａｎｄ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａ

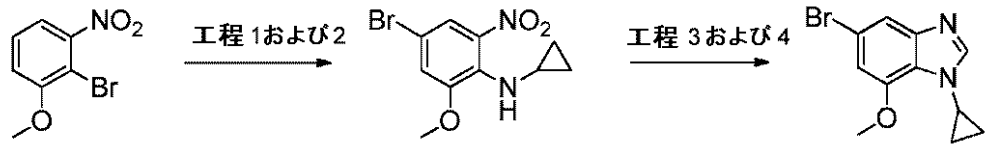
ｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{30}ClN_4O_3$： ４６９．２； ｆｏｕｎｄ： ４６９．１。

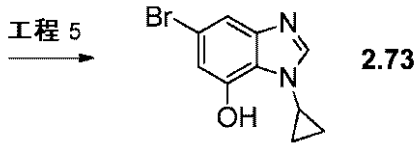
【０７０５】

実施例２．７３。５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オールの調製

【０７０６】

【化１５３】





2.73

【０７０７】

工程１：２－ブロモ－１－メトキシ－３－ニトロベンゼン（１０．６ｇ，４５．７ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルアミン（１６ｍＬ，２３０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）に溶解させた。この撹拌混合物を密封フラスコ内で１１５Ｃまで加熱した。６６時間後、混合物を室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、Ｎ－シクロプロピル－２－メトキシ－６－ニトロアニリンを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{10}H_{13}N_2O_3$： ２０９．０９； ｆｏｕｎｄ： ２０９．９６。

【０７０８】

工程２：Ｎ－シクロプロピル－２－メトキシ－６－ニトロアニリン（１．０５ｇ，５．０４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２５ｍＬ）に溶解させた。臭素（０．２７ｍＬ，５．２ｍｍｏｌ）を１分間かけて滴下により添加し、そして得られた混合物を１時間撹拌した。次いで、さらなる臭素（０．０５ｍＬ，０．９８ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物をさらに３０分間撹拌した。次いで、この混合物をＤＣＭ（７５ｍＬ）およびH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、そしてその水相を飽和水性NH_4OH（２ｍＬ）で塩基性にした。その相を分離し、そしてその水相をＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４－ブロモ－Ｎ－シクロプロピル－２－メトキシ－６－ニトロアニリンを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{10}H_{12}BrN_2O_3$： ２８７．０； ｆｏｕｎｄ： ２８６．９。

【０７０９】

工程３：４－ブロモ－Ｎ－シクロプロピル－２－メトキシ－６－ニトロアニリン（１．０５ｇ，３．６６ｍｍｏｌ）および鉄粉（１．４３ｇ，２５．６ｍｍｏｌ）を、エタノール（１９ｍＬ）および酢酸（９．５ｍＬ）に懸濁させた。この撹拌混合物を６０℃で１時間加熱し、そしてＥｔＯＨ（２０ｍＬのＥｔＯＨ）で希釈した。セライト（１５ｇ）を添加し、そしてこの混合物をＥｔＯＨを用いてセライトのパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮した。その粗製残渣を３０ｍＬのＥｔＯＨに溶解させ、そしてこのＥｔＯＨから１回濃縮して、粗製の４－ブロモ－Ｎ１－シクロプロピル－６－メトキシベンゼン－１，２－ジアミンを得、これを引き続く工程で即座に使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ

／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{10}H_{14}BrN_2O$： ２５７．０３；ｆｏｕｎｄ： ２５７．１５。

【０７１０】

工程４：上記から得られた粗製生成物（約３．６６ｍｍｏｌ）をN_2下で１，２－ジクロロエタン（１３ｍＬ）に懸濁させ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（０．８２ｍＬ，６．１９ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた撹拌混合物を５０Ｃまで加熱した。１．５時間後、この反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、そしてＤＣＭを用いてセライトのショートパッドで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲル（約１０ｇ）に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中５～３０％のアセトン）による精製により、５－ブロモ－１－シクロプロピル－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾールを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{11}H_{12}BrN_2O$： ２６７．０１；ｆｏｕｎｄ： ２６７．２５。

【０７１１】

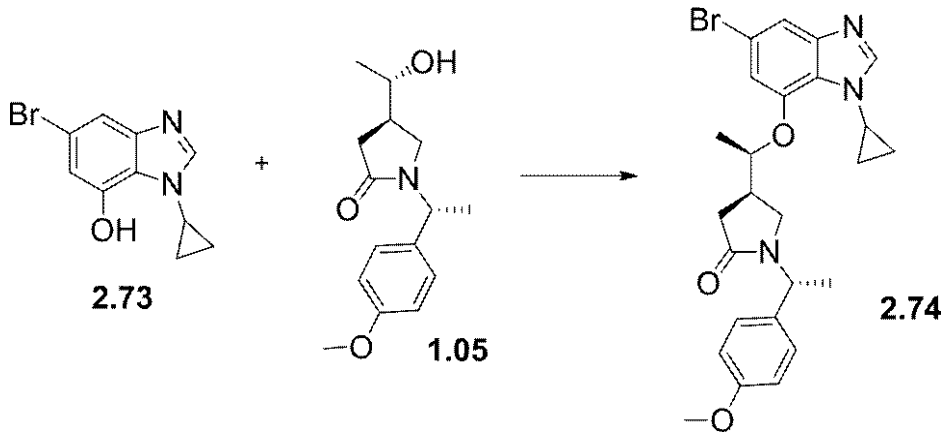
工程５：５－ブロモ－１－シクロプロピル－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（０．５４ｇ，２．０１ｍｍｏｌ）をN_2下でジクロロメタン（１２ｍＬ）に溶解させた。ＤＣＭ中１ＭのBBr_3溶液（１２ｍＬ，１２ｍｍｏｌ）を１分間かけて滴下により添加した。得られた撹拌懸濁物を３５℃まで加熱した。５時間後、得られた混合物を氷水浴内で冷却した。次いで、ＭｅＯＨ中７Ｍのアンモニア溶液（７．５ｍＬ，５３ｍｍｏｌ）を、シリンジを介して２分間かけて添加した。この混合物を５分間撹拌し、そして氷浴から外した。さらに１０分後、この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその粗製生成物をＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に溶解させ、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製固体をＤＣＭ中２０％のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に懸濁させ、そしてＤＣＭ中２０％のＭｅＯＨで溶出してシリカのショートパッドで濾過した。濾液を減圧中で濃縮し、そしてその粗製生成物をシリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）による精製により、５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オール（２．７３）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{10}H_{10}BrN_2O$： ２５３．００；ｆｏｕｎｄ： ２５３．１４。

【０７１２】

実施例２．７４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７１３】

【化１５４】



【０７１４】

５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オール２．７３（１．４ｇ，５．５３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０５

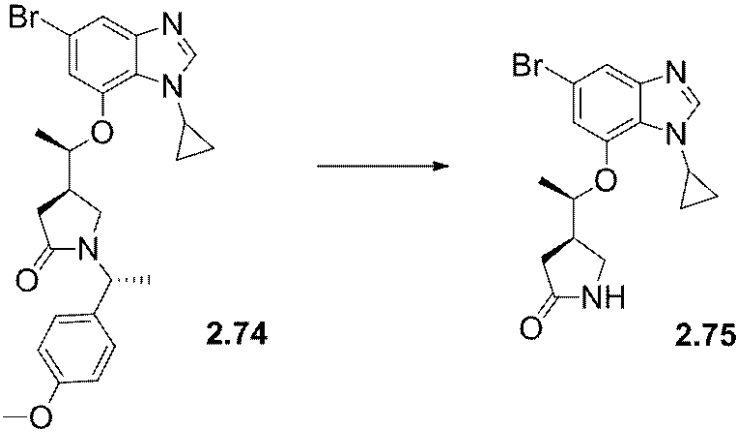
（２．０４ｇ，７．７５ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスフィン（２．０４ｇ，７．７８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解させた。アゾジカルボン酸ジエチル（１．２ｍｌ，７．６５ｍｍｏｌ）を１分間かけて滴下により添加し、そして得られた撹拌溶液を４０Ｃまで加熱した。１時間後、さらなる中間体１．０５（０．２７ｇ，１．０２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．２７ｇ，１．０２ｍｍｏｌ）、およびアゾジカルボン酸ジエチル（０．１５ｍｌ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物をさらに１．５時間撹拌し、次いで、シリカゲル上に直接濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２０～１００％のアセトン：ヘキサン）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（２．７４）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{29}BrN_3O_3$： ４９８．１４； ｆｏｕｎｄ： ４９８．３７。

【０７１５】

実施例２．７５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７１６】

【化１５５】



【０７１７】

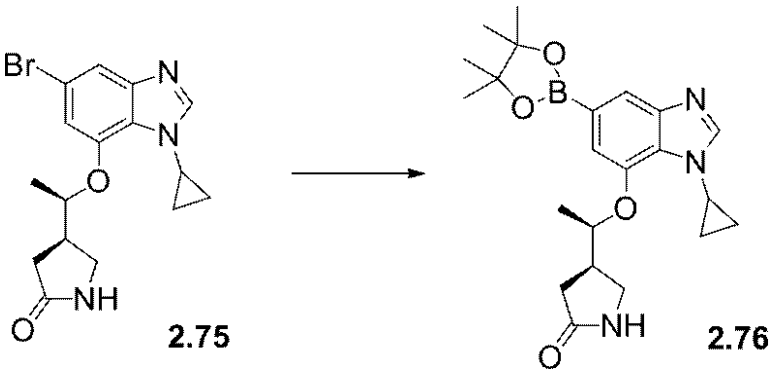
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．７４（２．０９ｇ，４．１９ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（４２ｍＬ，５５０ｍｍｏｌ）に溶解させた。得られた溶液を７０℃まで加熱し、そして１９時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と飽和水性$NaHCO_3$（７５ｍＬ）との間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、そしてその粗製濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２．７５）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{19}BrN_3O_2$： ３６４．０７； ｆｏｕｎｄ： ３６４．０５。

【０７１８】

実施例２．７６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７１９】

【化１５６】



【０７２０】

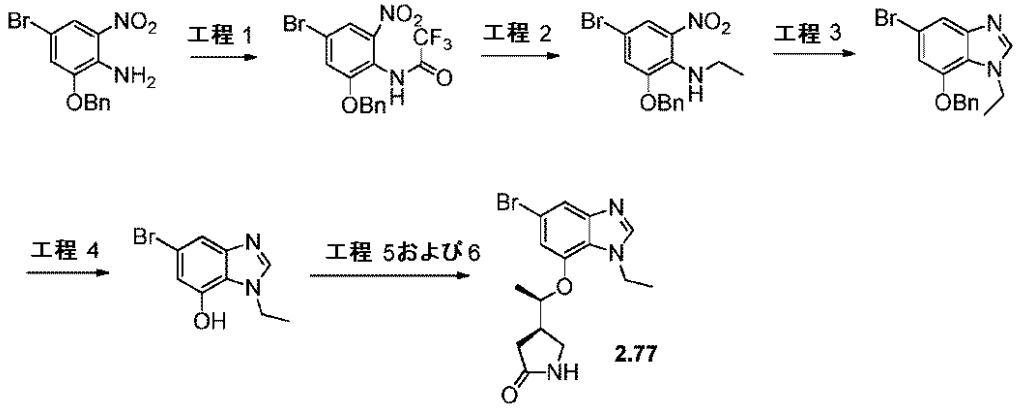
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．７５（４９６ｍｇ，１．３６ｍｍｏｌ）、ジクロロ１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．０６ｇ，０．０７ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（０．５６ｇ，２．１９ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（０．４１ｇ，４．１８ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解させた。この撹拌混合物を１０５℃まで加熱した。１．２５時間後、この混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で希釈し、そしてその層を分離した。その水相をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、そして合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製濃縮物をシリカゲル（ヘキサン中５０～１００％のアセトン）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２．７６）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{31}BN_3O_4$：４１２．２４；ｆｏｕｎｄ：４１２．３９。

【０７２１】

実施例２．７７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：

【０７２２】

【化１５７】



【０７２３】

工程１：４，５－ジメチル－２－ニトロフルオロアセトアニリド：無水トリフルオロ酢酸（１．３４ｍＬ，９．６ｍｍｏｌ）を、２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモ－６－ニトロアニリン（１．５６ｇ，４．８ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に０℃で滴下により添加した。次いで、トリエチルアミン（１．４ｍＬ，１０．１ｍｍｏ

ｌ）をこの撹拌溶液にゆっくりと添加した。この反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温で１時間撹拌した。次いで、この反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、そして２ＭのＨＣｌ、$NaHCO_3$、およびブラインで洗浄した。次いで、その有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、エバポレートし、そして乾燥させて、４，５－ジメチル－２－ニトロフルオロアセトアニリドを得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{10}BrF_3N_2O_4Na$： ４４１．０； ｆｏｕｎｄ： ４４０．９。

【０７２４】

工程２：２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモ－Ｎ－エチル－６－ニトロアニリン：４，５－ジメチル－２－ニトロフルオロアセトアニリド（１．０４ｇ，２．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（１．７ｇ，１２．５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後に、ヨウ化エチル（０．３ｍＬ，３．７５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を一晩加熱還流した。１６時間後、この反応物を室温まで冷却し、そしてＤＭＦを減圧でエバポレートし、そしてその残渣を水に溶解させ、そして酢酸エチルで抽出した（５回）。合わせた有機層を無水ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、黄赤色残渣を得た。その残渣を、酢酸エチル／ヘキサンを使用するフラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{16}BrN_2O_3$： ３５１．０； ｆｏｕｎｄ： ３５１．０。

【０７２５】

工程３：７－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール：２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモ－Ｎ－エチル－６－ニトロアニリン（２３０ｍｇ，０．６６ｍｍｏｌ）の、エタノール（１０ｍＬ）およびギ酸（１０ｍＬ）中の溶液に、鉄（７３１ｍｇ，１３．１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を９０℃で２時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、水で希釈し、そしてｓａｔ’ｄ $NaHCO_3$でｐＨを約７にし、次いでその水層をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。次いで、合わせた有機層を水およびブラインで順番に洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、エバポレートし、そして乾燥させて、表題化合物を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{16}BrN_2O$： ３３１．０； ｆｏｕｎｄ： ３３１．０。

【０７２６】

工程４：５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オール：７－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（２２５ｍｇ，０．６７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）中の溶液に、０℃で、ＴＨＦ中１．０ＭのBBr_3の溶液（０．６６ｍＬ，１．５ｅｑｕｉｖ）を添加した。０℃で１時間後、メタノール（１．５ｍＬ）、およびジエチルアミン（１．３ｍＬ）をこの反応混合物に添加し、次いで、これを室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、そして水を添加し、形成された固体を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて、表題化合物を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_9H_{10}BrN_2O$： ２４１．０； ｆｏｕｎｄ： ２４１．０。

【０７２７】

工程５：メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチル：５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オール（１２６ｍｇ，０．５２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の溶液に、メタンスルホン酸（（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチル１．３０（３０３ｍｇ，０．８８８ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（３０６ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を９０℃で４時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮し、そして得られた残渣を、２０％のＭｅＯＨ／酢酸エチルを使用するフラ

ッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：４８７．１。

【０７２８】

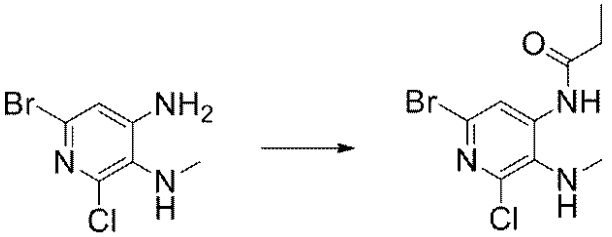
工程６：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：ＴＦＡ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（１５５ｍｇ，０．３１９ｍｍｏｌ）を５５℃で１６時間加熱した。次いで、この反応混合物を濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．７７を得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：３５３．０。

【０７２９】

実施例２．７８。Ｎ－（６－ブロモ－２－クロロ－３－（メチルアミノ）ピリジン－４－イル）プロピオンアミドの調製

【０７３０】

【化１５８】



2.59　　2.78

【０７３１】

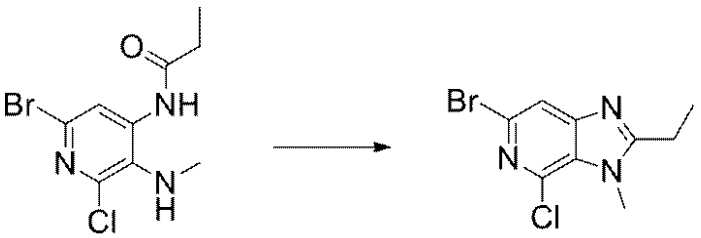
６－ブロモ－２－クロロ－Ｎ３－メチルピリジン－３，４－ジアミン２．５９（４１０ｍｇ，２．７４ｍｍｏｌ）をピリジン（１０ｍＬ）に溶解させた。混合物を０℃まで冷却し、次いで塩化プロパノイル（２０７ｍｇ）を少しずつ添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機相をMg_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中５％のＭｅＯＨ）により精製して、Ｎ－（６－ブロモ－２－クロロ－３－（メチルアミノ）ピリジン－４－イル）プロピオンアミド（２．７８）を得た。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_9H_{11}BrClN_3O$　ａｓ　$(M+H)^+$　２９１．９。

【０７３２】

実施例２．７９。６－ブロモ－４－クロロ－２－エチル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンの調製。

【０７３３】

【化１５９】



2.78　　2.79

【０７３４】

Ｎ－（６－ブロモ－２－クロロ－３－（メチルアミノ）ピリジン－４－イル）プロピオ

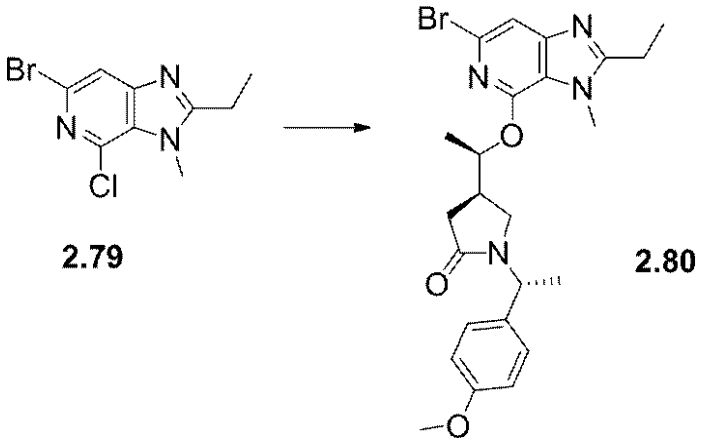
ンアミド２．７８（２１３ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌ（３７％水溶液）とＡｃＯＨとの１：５の混合物（１２ｍＬ）に溶解させ、そしてこの混合物を密封チューブ内１００℃で加熱した。２時間後、ＬＣ／ＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示した。反応混合物を減圧下でエバポレートした。固体を懸濁させ、そしてＮａＨＣＯ$_3$の塩基性水溶液中で１０分間撹拌した。固体を濾過により集めて、６－ブロモ－４－クロロ－２－エチル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．７９を単離した。ＬＣＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_9H_9BrClN_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　２７３．９。

【０７３５】

実施例２．８０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－２－エチル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｓ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【０７３６】

【化１６０】



【０７３７】

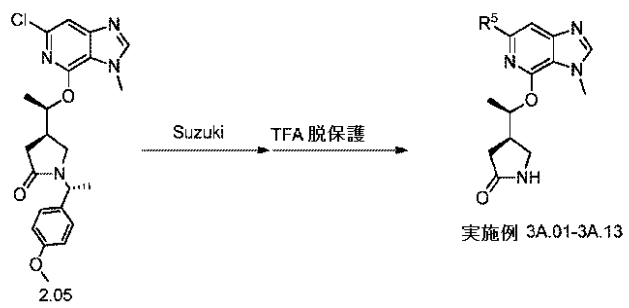
合成実施例２．６５Ｂの手順に従って、６－ブロモ－４－クロロ－２－エチル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．７９（１５０ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（２１３ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）と一緒に開始して、化合物（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－２－エチル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．８０を調製した。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_{24}H_{29}BrN_4O_3$　ａｓ　$(M+H)^+$　５０１．１。

【０７３８】

実施例３Ａ．０１～３Ａ．１３の合成のための一般手順Ａ

【０７３９】

【化１６１】



【０７４０】

磁気撹拌棒を入れた適切なサイズの容器に、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ

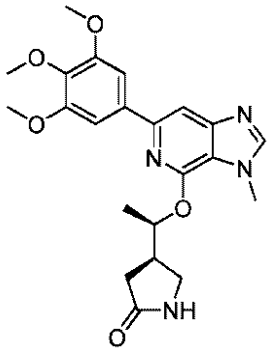
－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（１ｅｑｕｉｖ）、ボロン酸またはエステル（１．２ｅｑｕｉｖ）、炭酸セシウム（３ｅｑｕｉｖ）、およびＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（０．１ｅｑｕｉｖ）を添加し、そして試薬を２：１のＤＭＥ：水に溶解させた。排気してアルゴンで逆充填した後に、混合物を１００℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をさらに精製せずに使用した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解させ、そして混合物を５５～６０℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解させ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ）で洗浄し、そして層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機層を１：１の飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ）：ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは逆相ＨＰＬＣにより精製して、実施例３Ａ．０１～３Ａ．１３を得た。

【０７４１】

実施例３Ａ．０１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７４２】

【化１６２】



実施例 3A.01

【０７４３】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（９３ｍｇ，０．２１７ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシフェニルボロン酸（５２ｍｇ，０．２４５ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．０１を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．１５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，２Ｈ），５．７１（ｐ，Ｊ＝６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，６Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．０２－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５０（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{5}$：４２７．１９；ｆｏｕｎｄ ４２７．１８。

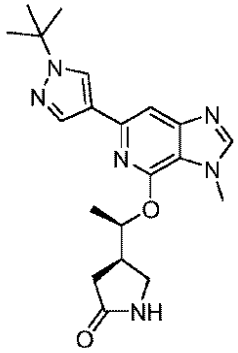
【０７４４】

実施例３Ａ．０２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ

－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７４５】

【化１６３】



実施例 3A.02

【０７４６】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（７３ｍｇ，０．１７１ｍｍｏｌ）および１－ｔｅｒｔ－ブチル－ピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（５１ｍｇ，０．２０４ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．０２を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．２０（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），５．７３（ｐ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝１０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｓ，９Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

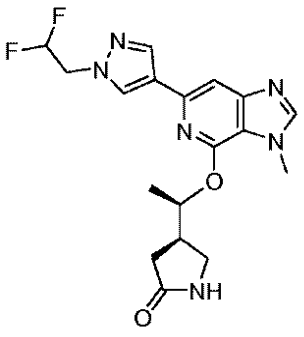
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{27}N_6O_2$：３８３．２１；ｆｏｕｎｄ：３８３．２０。

【０７４７】

実施例３Ａ．０３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７４８】

【化１６４】



実施例 3A.03

【０７４９】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（３０ｍｇ，０．０７０ｍｍｏｌ）および１－（２，２－ジフルオロエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル－１Ｈピラゾール（２１．７ｍｇ，０．０８４ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．０３を、逆相ＨＰＬＣによる精製後に合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２４ （ｓ，１Ｈ），８．１８ （ｓ，１Ｈ），８．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５ （ｓ，１Ｈ），７．５２ （ｓ，１Ｈ），６．４０ （ｔｔ，Ｊ ＝ ５５．２，３．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．５１ （ｐ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．６５ （ｔｄ，Ｊ ＝ １５．１，３．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．９４ （ｓ，３Ｈ），３．４２ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０ － ２．７２ （ｍ，１Ｈ），２．４４ － ２．１８ （ｍ，２Ｈ），１．３９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

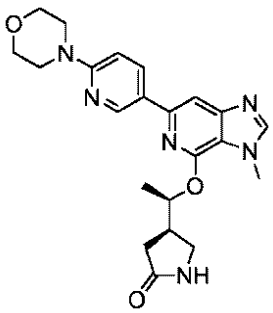
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{20}F_2N_6O_2$： ３９１．２； ｆｏｕｎｄ： ３９１．２。

【０７５０】

実施例３Ａ．０４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（６－モルホリノピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７５１】

【化１６５】



実施例 3A.04

【０７５２】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（４９ｍｇ，０．１１４ｍｍｏｌ）および６－モルホリノピリジン－３－イルボロン酸（２８ｍｇ，０．１３５ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（６－モルホリノピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．０４を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ８．８３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２ （ｓ，１Ｈ），７．５８ （ｓ，１Ｈ），６．９０ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．７３ （ｐ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５ （ｓ，３Ｈ），３．８４－３．７８ （ｍ，４Ｈ），３．６２ （ｔ，Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．５１ （ｍ，４Ｈ

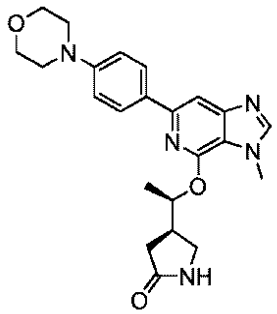
），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{27}N_6O_3$：４２３．２１；ｆｏｕｎｄ：４２３．２０。

【０７５３】

実施例３Ａ．０５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７５４】

【化１６６】



実施例 3A.05

【０７５５】

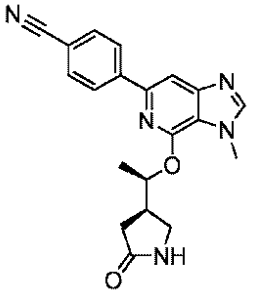
一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（４９ｍｇ，０．１１４ｍｍｏｌ）および４－モルホリノフェニルボロン酸（２８ｍｇ，０．１３５ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．０５を合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，２Ｈ），５．７６（ｐ，Ｊ＝６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，４Ｈ）３．００－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{28}N_5O_3$：４２２．２１；ｆｏｕｎｄ：４２２．２０。

【０７５６】

実施例３Ａ．０６。４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリルの調製

【０７５７】

【化１６７】



実施例 3A.06

【０７５８】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（４９ｍｇ，０．０８９ｍｍｏｌ）および４－シアノフェニルボロン酸（１７ｍｇ，０．１１６ｍｍｏｌ）で開始して、４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル３Ａ．０６を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．２９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），８．２８５（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），５．５５（ｐ，Ｊ＝６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６ Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

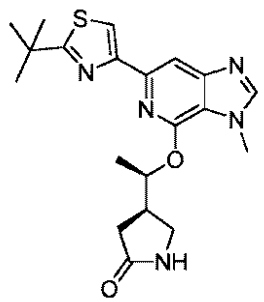
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$：３６２．１５；ｆｏｕｎｄ：３６２．１２。

【０７５９】

実施例３Ａ．０７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７６０】

【化１６８】



実施例 3A.07

【０７６１】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（５３ｍｇ，０．１２４ｍｍｏｌ）および２－ｔＢｕ－チアゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（３９ｍｇ，０．１４６ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－

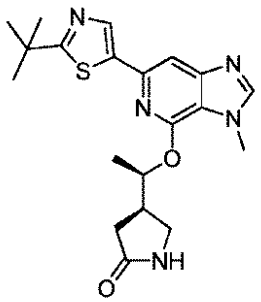
ブチルチアゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．０７を合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．１３ （ｓ， １Ｈ），７．９７ （ｓ， １Ｈ），７．８４ （ｓ， １Ｈ），５．７５ （ｐ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ， １Ｈ），４．０５ （ｓ， ３Ｈ），３．６６－３．５７ （ｍ，１Ｈ），３．４０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．９１ （ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４６ （ｍ，２Ｈ），１．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ），１．４９ （ｓ，９Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{26}N_5O_2S$： ４００．１７； ｆｏｕｎｄ： ４００．１７。

【０７６２】

実施例３Ａ．０８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７６３】

【化１６９】



実施例 3A.08

【０７６４】

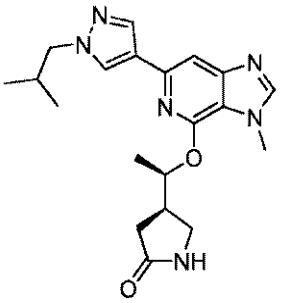
一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（３２ｍｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）および２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－チアゾール－５－ボロン酸ピナコールエステル（２５ｍｇ，０．０９４ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２－ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．０８を合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．１６ （ｓ， １Ｈ），８．１１ （ｓ， １Ｈ），７．６２ （ｓ， １Ｈ），５．６４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， １Ｈ），４．０５ （ｓ， ３Ｈ），３．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．０３ － ２．９０ （ｍ，１Ｈ），２．６４ － ２．４２ （ｍ，２Ｈ），１．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．４７ （ｓ，９Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{26}N_5O_2S$： ４００．１７； ｆｏｕｎｄ： ４００．２１。

【０７６５】

実施例３Ａ．０９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７６６】

【化１７０】



実施例 3A.09

【０７６７】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（２０ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）および１－イソブチルピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（１４ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．０９を、ｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｐ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｈ，Ｊ＝７．５，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．４２－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，６Ｈ）。

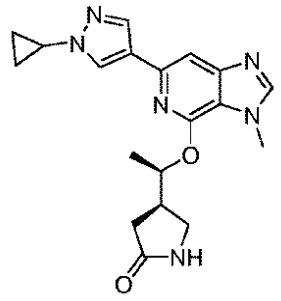
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{20}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$：３８３．２；ｆｏｕｎｄ ３８３．２。

【０７６８】

実施例３Ａ．１０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７６９】

【化１７１】



実施例 3A.10

【０７７０】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－

イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（２０ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）および１－シクロプロピル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１３．１ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１０を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２２ （ｓ，１Ｈ），８．１６ （ｓ，１Ｈ），７．９２ （ｄ，Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ （ｓ，１Ｈ），７．４８ （ｓ，１Ｈ），５．５２ （ｐ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３ （ｓ，３Ｈ），３．７７－３．７２ （ｍ，１Ｈ），３．４１ （ｔ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．８９ － ２．７２ （ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２３ （ｍ，２Ｈ），１．３８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．１３ － ０．９１ （ｍ，４Ｈ）。

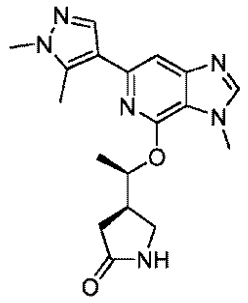
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{19}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$： ３６７．２； ｆｏｕｎｄ ３６７．２。

【０７７１】

実施例３Ａ．１１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７７２】

【化１７２】



実施例 3A.11

【０７７３】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（２０ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）および１，５－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル－１Ｈピラゾール（１２．４ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１１を、ｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．４９ （ｓ，１Ｈ），７．８６ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｓ，１Ｈ），７．４２ （ｓ，１Ｈ），５．４４ （ｐ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．７７ （ｓ，３Ｈ），３．４１ （ｔ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．１４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．８，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３ － ２．７３ （ｍ，１Ｈ），２．５９ （ｓ，３Ｈ），２．４２ － ２．１７ （ｍ，２Ｈ），１．３８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

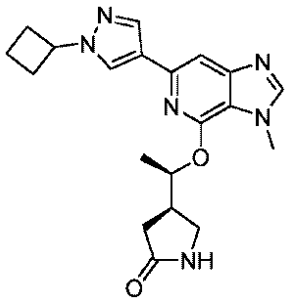
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{22}N_6O_2$：３５５．２；ｆｏｕｎｄ ３５５．２。

【０７７４】

実施例３Ａ．１２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７７５】

【化１７３】



実施例 3A.12

【０７７６】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（２０ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）および１－シクロブチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１４ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１２を、ｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５４（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），５．５５（ｐ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｐ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．１８（ｍ，６Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

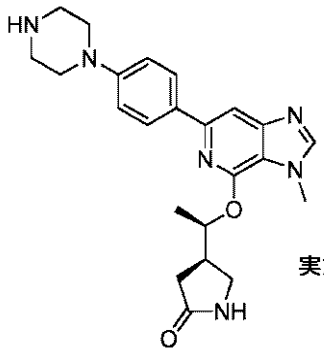
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{24}N_6O_2$：３８１．２；ｆｏｕｎｄ ３８１．３。

【０７７７】

実施例３Ａ．１３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７７８】

【化１７４】



実施例 3A.13

【０７７９】

一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（１００ｍｇ，０．２３３ｍｍｏｌ）および４－（４－ＢＯＣ－ピペラジノ）フェニルボロン酸（９３ｍｇ，０．３０３ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１３をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．７４ （ｓ， ２Ｈ）， ８．４３ （ｓ， １Ｈ）， ８．００ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．７２ （ｓ， １Ｈ）， ７．５８ （ｓ， １Ｈ）， ７．０８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ５．５４ （ｐ， Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９９ （ｓ， ３Ｈ）， ３．４５－３．４１ （ｍ， ４Ｈ）， ３．３０－３．２３ （ｍ， ４Ｈ）， ３．１８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．８， ６．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．９１ － ２．７６ （ｍ， １Ｈ）， ２．４４ － ２．２１ （ｍ， ２Ｈ）， １．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ３Ｈ）。

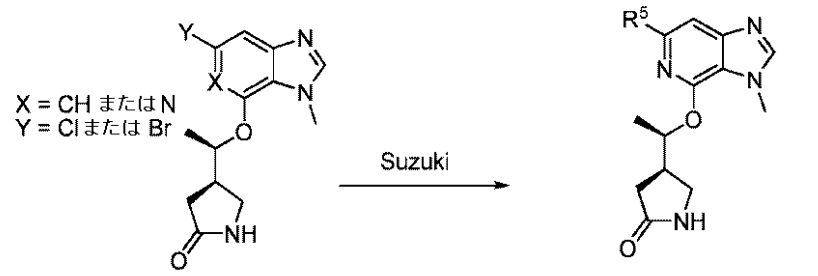
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{28}N_6O_2$： ４２１．２； ｆｏｕｎｄ： ４２１．１。

【０７８０】

実施例３Ｂ．０１～３Ｂ．３１の合成のための一般手順Ｂ

【０７８１】

【化１７５】



2.06, 2.58 または 2.62

実施例 3B.01-3B.31

【０７８２】

磁気撹拌棒を入れた適切なサイズの容器に、ハロゲン化アリール２．０６、２．５８または２．６２（１ｅｑｕｉｖ）、ボロン酸またはエステル（１．２ｅｑｕｉｖ）、炭酸セシウム（３ｅｑｕｉｖ）、およびＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（０．１ｅｑｕｉｖ）を添加し、そして試薬を２：１のＤＭＥ：水に溶解させた。排気してアルゴンで逆充填した後に

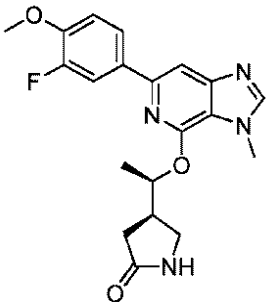
、混合物を１００℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは逆相ＨＰＬＣにより精製して、実施例３Ｂ．０１～３Ｂ．３１を得た。

【０７８３】

実施例３Ｂ．０１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７８４】

【化１７６】



実施例 3B.01

【０７８５】

一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（３０ｍｇ，０．０７０ｍｍｏｌ）および３－フルオロ－４－メトキシフェニルボロン酸（１３ｍｇ，０．０７６ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．０１を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ CD_3OD） δ ８．１３ （ｓ，１Ｈ），７．８３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２ （ｓ，１Ｈ），７．１５ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．７５ （ｐ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５ （ｓ，３Ｈ），３．９２ （ｓ，３Ｈ），３．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．０２－２．９２ （ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４８ （ｍ，２Ｈ），１．５１ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ）。

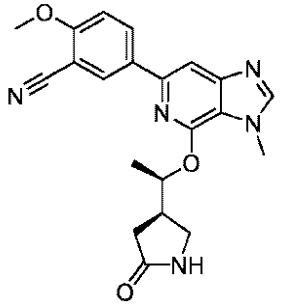
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{22}FN_4O_3$： ３８５．１６； ｆｏｕｎｄ： ３８５．１９。

【０７８６】

実施例３Ｂ．０２。２－メトキシ－５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリルの調製

【０７８７】

【化１７７】



実施例 3B.02

【０７８８】

一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２１ｍｇ，０．０７２ｍｍｏｌ）および３－シアノ－４－メトキシフェニルボロン酸ピナコールエステル（２４ｍｇ，０．０９３ｍｍｏｌ）で開始して、２－メトキシ－５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル３Ｂ．０２を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ CD_3OD） δ ８．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５ （ｓ，１Ｈ），７．６９ （ｓ，１Ｈ），７．２６ （ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．７６ （ｐ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６ （ｓ，３Ｈ），４．００ （ｓ，３Ｈ），３．６３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．９２ （ｍ，１Ｈ），２．６５－２．４７ （ｍ，２Ｈ），１．５１ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ）。

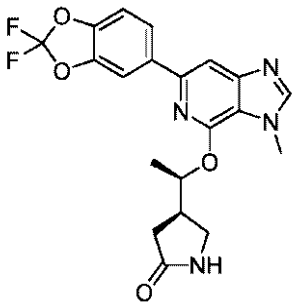
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{22}N_5O_3$：３９２．１６；ｆｏｕｎｄ：３９２．１７。

【０７８９】

実施例３Ｂ．０３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７９０】

【化１７８】



実施例 3B.03

【０７９１】

一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２２．１ｍｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルボロン酸（１８．２ｍｇ，０．０９０ｍｍｏｌ）で開始し

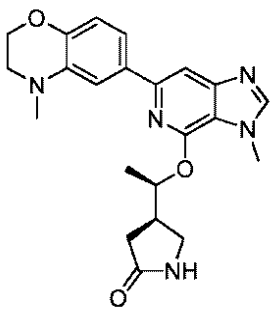
て、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．０３を合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ CD_3OD） δ ８．３３ （ｓ，１Ｈ），７．９３ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０ （ｓ，１Ｈ），７．２６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．７５ （ｐ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６ （ｓ，３Ｈ），３．６３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．８，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．９２ （ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５０ （ｍ，２Ｈ），１．５１ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{19}F_2N_4O_4$：４１７．１３；ｆｏｕｎｄ：４１７．２０。

【０７９２】

実施例３Ｂ．０４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７９３】

【化１７９】



実施例 3B.04

【０７９４】

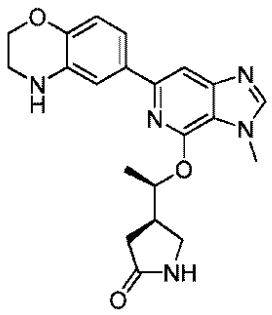
一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２２．１ｍｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）および４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イルボロン酸（１７．４ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．０４を合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ CD_3OD） δ ８．１０ （ｓ，１Ｈ），７．５５ （ｓ，１Ｈ），７．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８，２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．７１ （ｐ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２８ （ｍ，２Ｈ），４．０４ （ｓ，３Ｈ），３．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．８，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２５ （ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９３ （ｍ，１Ｈ），２．９６ （ｓ，３Ｈ），２．６４－２．５０ （ｍ，２Ｈ），１．５１ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{26}N_5O_3$：４０８．２０；ｆｏｕｎｄ：４０８．２１。

【０７９５】

実施例３Ｂ．０５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７９６】

【化１８０】



実施例 3B.05

【０７９７】

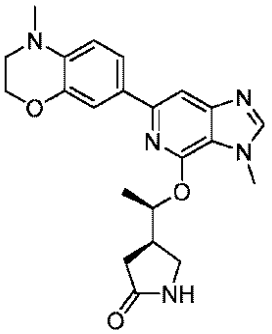
一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２２．５ｍｇ，０．０７６ｍｍｏｌ）および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イルボロン酸（１６．２ｍｇ，０．０９１ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．０５を合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ８．０９ （ｓ，１Ｈ），７．５２ （ｓ，１Ｈ），７．３６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．７５ （ｐ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２８ － ４．１５ （ｍ，２Ｈ），４．０４ （ｓ，３Ｈ），３．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４５ － ３．３４ （ｍ，３Ｈ），３．０２ － ２．８７ （ｍ，１Ｈ），２．７１ － ２．４４ （ｍ，２Ｈ），１．４９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$： ３９４．１８； ｆｏｕｎｄ： ３９４．１８。

【０７９８】

実施例３Ｂ．０６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０７９９】

【化１８１】

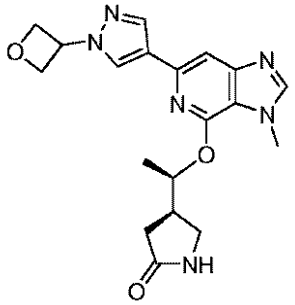


実施例 3B.06

【０８００】
一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２２．１ｍｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）および４－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン（２５ｍｇ，０．０９１ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．０６を合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ８．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ０．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ － ７．４５ （ｍ，２Ｈ），７．４２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．７６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．７９ － ５．６９ （ｍ，１Ｈ），４．３３ － ４．２４ （ｍ，２Ｈ），４．０３ （ｓ，３Ｈ），３．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３２ － ３．２６ （ｍ，２Ｈ），３．０２ － ２．９３ （ｍ，１Ｈ），２．９２ （ｓ，３Ｈ），２．６４ － ２．４７ （ｍ，２Ｈ），１．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$： ４０８．２０； ｆｏｕｎｄ： ４０８．１７。

【０８０１】
実施例３Ｂ．０７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８０２】
【化１８２】



実施例 3B.07

【０８０３】
一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２５ｍｇ，０．０８５ｍｍｏｌ）および１－（３－オキセタニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（２８ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．０７を、ｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．６４ （ｓ，１Ｈ），８．４２ （ｓ，１Ｈ），８．１７ （ｓ，１Ｈ），７．５９ （ｓ，１Ｈ），７．５６ （ｓ，１Ｈ），５．７１ － ５．４７ （ｍ，２Ｈ），４．９４ （ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，４Ｈ），４．００ （ｓ，３Ｈ），３

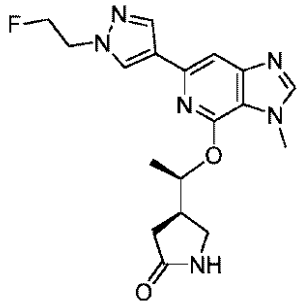
．４２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８４－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{22}N_6O_3$：３８３．２；ｆｏｕｎｄ ３８３．１。

【０８０４】

実施例３Ｂ．０８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８０５】

【化１８３】



実施例3B.08

【０８０６】

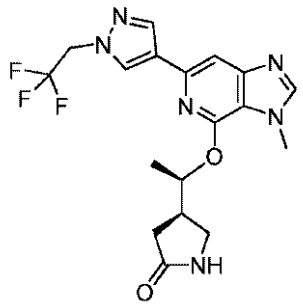
一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２７ｍｇ，０．０９２ｍｍｏｌ）および１－（２－フルオロエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２９ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（２－フルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．０８を、ｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{21}FN_6O_2$：３７３．２；ｆｏｕｎｄ ３７３．２。

【０８０７】

実施例３Ｂ．０９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８０８】

【化１８４】



実施例 3B.09

【０８０９】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（３４ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）および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）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール（４１ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．０９を、ｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．４１ （ｓ，１Ｈ），８．３３ （ｓ，１Ｈ），８．１６ （ｓ，１Ｈ），７．５８ （ｓ，２Ｈ），５．５４－５．４８ （ｍ，１Ｈ），５．１８ （ｑ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７ （ｓ，３Ｈ），３．４２ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．１６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０ － ２．７３ （ｍ，１Ｈ），２．４４ － ２．１６ （ｍ，２Ｈ），１．４０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

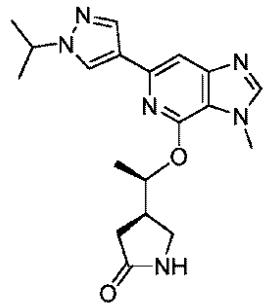
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{18}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$： ４０９．２； ｆｏｕｎｄ ４０９．１。

【０８１０】

実施例３Ｂ．１０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８１１】

【化１８５】



実施例 3B.10

【０８１２】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オ

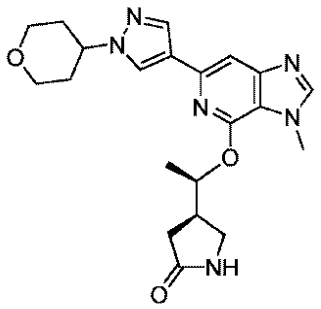
ン２．０６（３０．０ｍｇ，０．１０２ｍｍｏｌ）および１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸エステル（３１．２ｍｇ，０．１３２ｍｍｏｌで開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．１０を、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５２　（ｓ，　１Ｈ），　５．５５　（ｐ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５４　（ｐ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．００　（ｓ，　３Ｈ），　３．４２　（ｔ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．８，　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９０　－　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　２．４２　－　２．２１　（ｍ，　２Ｈ），　１．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{19}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$：　３６９．２；　ｆｏｕｎｄ　３６９．３。

【０８１３】

実施例３Ｂ．１１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８１４】

【化１８６】



実施例 3B.11

【０８１５】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（３０．０ｍｇ，０．１０２ｍｍｏｌ）および１－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（３６．８ｍｇ，０．１３２ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．１１を、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６８　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｓ，　１Ｈ），　５．５６　（ｐ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４８－４．４１　（ｍ，　１Ｈ），　４．００－３．９４　（ｍ，　５Ｈ），　３．５９　－　３．３４　（ｍ，　３Ｈ），　３．１７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．８，　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８６－２．７７　（ｍ，　１Ｈ），　２．４４　－　２．２０　（ｍ，　２Ｈ），　２．０２－１．９７　（ｍ，　４Ｈ），　１．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

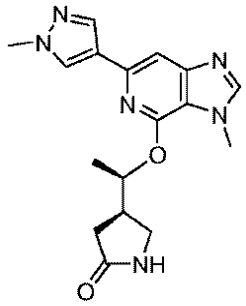
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{26}N_6O_3$：４１１．２；ｆｏｕｎｄ ４１１．２。

【０８１６】

実施例３Ｂ．１２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８１７】

【化１８７】



実施例 3B.12

【０８１８】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２８ｍｇ，０．０９５ｍｍｏｌ）および１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸（１６ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．１２を、ｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｐ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

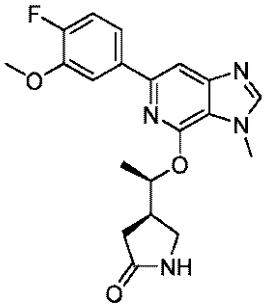
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{20}N_6O_2$：３４１．２；ｆｏｕｎｄ ３４１．２。

【０８１９】

実施例３Ｂ．１３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（４－フルオロ－３－メトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８２０】

【化１８８】



実施例 3B.13

【０８２１】

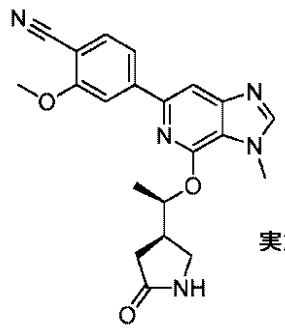
一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（４２ｍｇ，０．１４３ｍｍｏｌ）および２－（４－フルオロ－３－メトキシフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４４ｍｇ，０．１７５ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（４－フルオロ－３－メトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．１３を合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　４．３，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．２，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７８　－　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　４．０６　（ｓ，　３Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．２，　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．２，　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０４　－　２．９１　（ｍ，　１Ｈ），　２．６７　－　２．４７　（ｍ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{20}$Ｈ$_{22}$ＦＮ$_{4}$Ｏ$_{3}$：　３８５．１６；　ｆｏｕｎｄ：　３８５．１６。

【０８２２】

実施例３Ｂ．１４。２－メトキシ－４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリルの調製

【０８２３】

【化１８９】



実施例 3B.14

【０８２４】

一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（４１ｍｇ，０．１３９ｍｍｏｌ）および４－シアノ－３－メトキシフェニルボロン酸（３１ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）で開始して、２－メトキシ－４－（３－メチル－４－

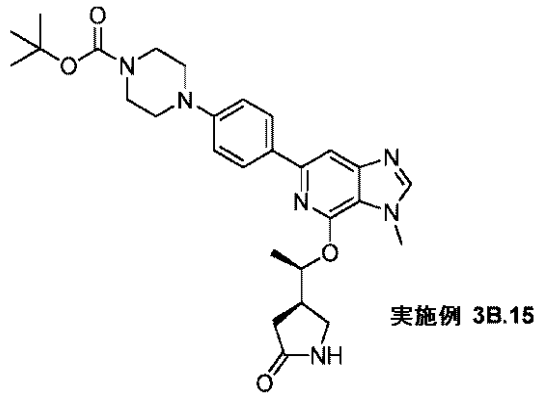
（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゾニトリル３Ｂ．１４を合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ８．２０ （ｓ，１Ｈ），７．８７ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６ （ｄ，Ｊ ＝ ０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．１，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．８０ － ５．６７ （ｍ，１Ｈ），４．０８ （ｓ，３Ｈ），４．０６ （ｓ，３Ｈ），３．６８ － ３．５８ （ｍ，１Ｈ），３．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．０５ － ２．９４ （ｍ，１Ｈ），２．６８ － ２．４３ （ｍ，２Ｈ），１．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$：３９２．１６；ｆｏｕｎｄ：３９２．１８。

【０８２５】

実施例３Ｂ．１５。４－（４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【０８２６】

【化１９０】



実施例 3B.15

【０８２７】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（３４ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）および４－（４－ＢＯＣ－ピペラジノ）フェニルボロン酸（４６ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製し、その後、中和して、４－（４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル３Ｂ．１５を単離した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．１９ （ｓ，１Ｈ），７．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．６６ （ｓ，１Ｈ），７．５６ （ｓ，１Ｈ），７．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），５．５４ （ｐ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６ （ｓ，３Ｈ），３．４９ － ３．４０ （ｍ，５Ｈ），３．２０－３．１５ （ｍ，５Ｈ），２．８７－２．８０ （ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２５ （ｍ，２Ｈ），１．４３－１．４１ （ｍ，１２Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{28}$Ｈ$_{36}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{4}$：５２１．３；ｆｏｕｎｄ ５２１．２。

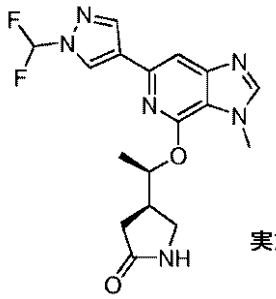
【０８２８】

実施例３Ｂ．１６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（ジフルオロメチル）－

１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８２９】

【化１９１】



実施例 3B.16

【０８３０】

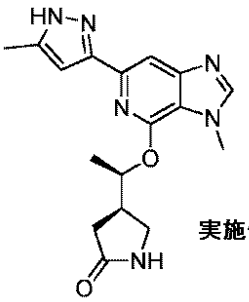
一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２８ｍｇ，０．０９５ｍｍｏｌ）および１－（ジフルオロメチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３０ｍｇ，０．１２４ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．１６をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．７２ （ｓ，１Ｈ），８．４３ （ｓ，１Ｈ），８．３８ （ｓ，１Ｈ），８．０５ － ７．６３ （ｍ，２Ｈ），７．５６ （ｓ，１Ｈ），５．５７ （ｐ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．４２ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．１８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７９ （ｍ，１Ｈ），２．４２ － ２．１７ （ｍ，２Ｈ），１．４０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{18}F_{2}N_{6}O_{2}$： ３７７．２； ｆｏｕｎｄ： ３７７．０。

【０８３１】

実施例３Ｂ．１７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８３２】

【化１９２】



実施例 3B.17

【０８３３】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２８ｍｇ，０．０９５ｍｍｏｌ）および（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ボロン酸（１６ｍｇ，０．１２７ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ

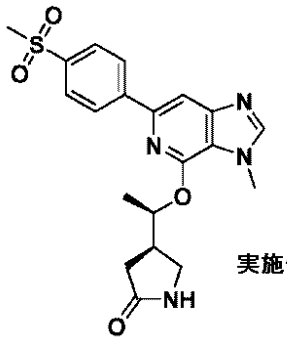
ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．１７をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．７３ （ｓ， １Ｈ）， ７．７１ （ｓ， １Ｈ）， ７．５７ （ｓ， １Ｈ）， ６．６１ （ｓ， １Ｈ）， ５．６９－５．６１ （ｍ， １Ｈ）， ４．０２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．４２ （ｔ， Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．１８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．８４－２．７９ （ｍ， １Ｈ）， ２．４５ － ２．１６ （ｍ， ５Ｈ）， １．３８ （ｄ， Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， ３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{20}N_6O_2$： ３４１．２； ｆｏｕｎｄ： ３４１．１。

【０８３４】

実施例３Ｂ．１８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８３５】

【化１９３】



実施例 3B.18

【０８３６】

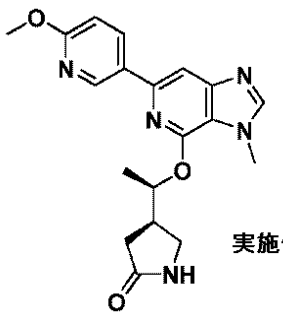
一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（５０ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および４－（メチルスルホニル）フェニルボロン酸（４４．１ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．１８を合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－d_4） δ ９．０４ （ｓ， １Ｈ）， ８．４２ － ８．２６ （ｍ， ２Ｈ）， ８．１４ － ７．９９ （ｍ， ２Ｈ）， ７．９３ （ｓ， １Ｈ）， ５．９１ － ５．６９ （ｍ， １Ｈ）， ４．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ０．７ Ｈｚ， ３Ｈ）， ３．６５ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．２， ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．４０ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．２， ５．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．１６ （ｓ， ３Ｈ）， ３．００ （ｔｄｄ， Ｊ ＝ １１．３， ７．２， ４．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．７２ － ２．３２ （ｍ， ２Ｈ）， １．５５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ $C_{20}H_{22}N_4O_4S$： ４１５．１４ ； ｆｏｕｎｄ ４１５．１。

【０８３７】

実施例３Ｂ．１９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（６－メトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８３８】

【化１９４】



実施例 3B.19

【０８３９】

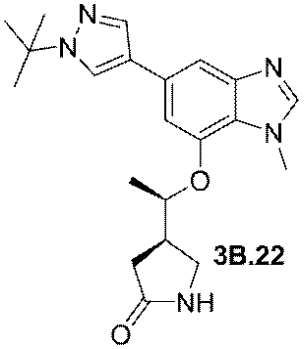
一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２５ｍｇ，０．０８５ｍｍｏｌ）および６－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（１６．８ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（６－メトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．１９を合成した。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．９２ － ８．７０ （ｍ，２Ｈ），８．３７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２ （ｓ，１Ｈ），６．９２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．７，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．８９ － ５．５８ （ｍ，１Ｈ），４．１６ （ｓ，３Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．７０ － ３．５５ （ｍ，１Ｈ），３．３８ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．１０ － ２．９１ （ｍ，１Ｈ），２．７２ － ２．３９ （ｍ，２Ｈ），１．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{21}N_5O_3$： ３６８．１６； ｆｏｕｎｄ ３６８．１。

【０８４０】

実施例３Ｂ．２２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８４１】

【化１９５】



3B.22

【０８４２】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．５８（５０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）および１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（７４ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．２２を、逆相クロマトグラフィー後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏ

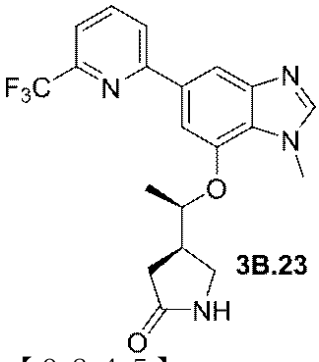
r $C_{21}H_{27}N_5O_2$ as $(M+H)^+$ 382.2 ^1H NMR (400 MHz, DMSO−d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 4.97 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.45−3.41 (m, 1H), 3.16 − 3.12 (m, 1H), 2.82−2.79 (m, 1H), 2.42 − 2.21 (m, 2H), 1.55 (s, 9H); 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0843】

実施例3B.23：（R）−4−（（R）−1−（1−メチル−5−（6−（トリフルオロメチル）ピリジン−2−イル）−1H−ベンゾ［d］イミダゾール−7−イルオキシ）エチル）ピロリジン−2−オンの調製

【0844】

【化196】



【0845】

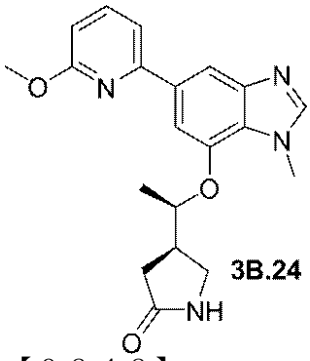
一般手順Bに従って、粗製の（R）−4−（（R）−1−（5−ブロモ−1−メチル−1H−ベンゾ［d］イミダゾール−7−イルオキシ）エチル）ピロリジン−2−オン2.58（50mg, 0.15mmol）および2−（4, 4, 5, 5−テトラメチル−1, 3, 2−ジオキサボロラン−2−イル）−6−（トリフルオロメチル）ピリジン（81mg, 0.30mmol）で開始して、表題化合物3B.23を、逆相クロマトグラフィー後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。LC／MS found for $C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$ as $(M+H)^+$ 405.1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO−d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.99−4.93 (m, 1H); 4.09 (s, 3H), 3.42−3.40 (m, 1H), 3.17 − 3.14 (m, 1H), 2.87−2.81 (m, 1H), 2.42 − 2.23 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0846】

実施例3B.24：（R）−4−（（R）−1−（5−（6−メトキシピリジン−2−イル）−1−メチル−1H−ベンゾ［d］イミダゾール−7−イルオキシ）エチル）ピロリジン−2−オンの調製

【0847】

【化１９７】



【０８４８】

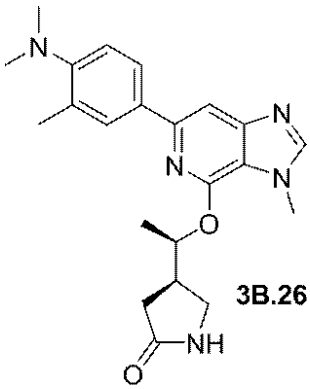
一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．５８（５０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）および６－メトキシピリジン－２－イルボロン酸（４５ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）で開始して、表題化合物３Ｂ．２４を、逆相クロマトグラフィー後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{22}N_4O_3$ ａｓ （Ｍ＋Ｈ）$^+$ ３６７．１ ^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．０９ （ｓ，１Ｈ），８．０２ （ｓ，１Ｈ），７．８３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ）；７．７６ （ｓ，１Ｈ），７．７１ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１ （ｓ，１Ｈ），６．８２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．９４ （ｍ，１Ｈ）；４．０９ （ｓ，３Ｈ），３．９７ （ｓ，３Ｈ），３．４４－３．３９ （ｍ，１Ｈ），３．１７ － ３．１５ （ｍ，１Ｈ），２．８４－２．８１ （ｍ，１Ｈ），２．４２ － ２．２１ （ｍ，２Ｈ），１．３６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８４９】

実施例３Ｂ．２６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（４－（ジメチルアミノ）－３－メチルフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８５０】

【化１９８】



【０８５１】

一般手順Ｂに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．６２（５０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）および４－（ジメチルアミノ）－３－メチルフェニルボロン酸（５３ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）で開始して、表題化合物３Ｂ．２６を、逆相クロマトグラフィー後に、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{27}N_5O_2$ ａｓ （Ｍ＋Ｈ）$^+$ ３９４．２ ^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－d_6）：δ ８．４７ （ｓ，１Ｈ）；７．９３ （ｍ，２Ｈ），７．７８ （ｓ，１Ｈ），７．５６ （ｓ，１Ｈ），５．５５ （ｍ，１Ｈ）

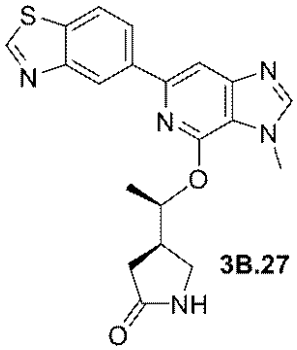
，３．９８（ｓ，３Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｓ，６Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．８３－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８５２】

実施例３Ｂ．２７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８５３】

【化１９９】



【０８５４】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（５０ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および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）ベンゾ［ｄ］チアゾール（４９ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．２７を、カラムクロマトグラフィー後に単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．０３（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｄ，１Ｈ），８．１１（ｍ １Ｈ），８．０１（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｓ，２Ｈ），５．８５（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），４．０３８（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，３Ｈ）。

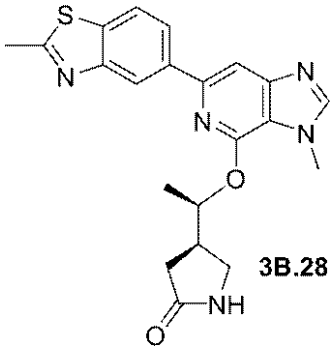
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{19}N_5O_2S$： ３９４．１３； ｆｏｕｎｄ ３９４．１４。

【０８５５】

実施例３Ｂ．２８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８５６】

【化２００】



3B.28

【０８５７】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（３１ｍｇ，０．１０４ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（２２ｍｇ，０．１１４ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．２８を、カラムクロマトグラフィー後に単離した。

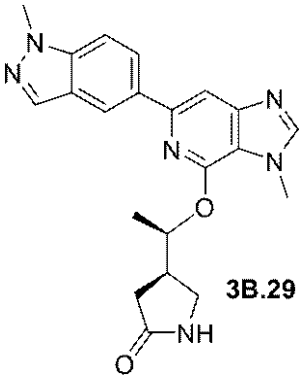
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　９．０８．４５５　（ｄ，　，　Ｊ＝１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　（ｍ，　１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　５．８８　（ｓ，　１Ｈ），　５．７９４　（ｍ，　１Ｈ），　４．０２２　（ｓ，　３Ｈ），　３．６０８　（ｔ，　Ｊ＝９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４１　（ｍ，　１Ｈ），　２．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８５４　（ｓ，　３Ｈ），　２．５５　（ｍ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ＝６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$Ｃ_{２１}Ｈ_{２１}Ｎ_{５}Ｏ_{２}Ｓ$：　４０８．１４；　ｆｏｕｎｄ　４０８．１１。

【０８５８】

実施例３Ｂ．２９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８５９】

【化２０１】



3B.29

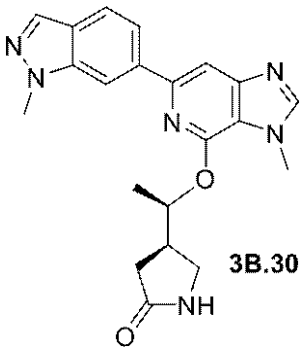
【０８６０】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（３５ｍｇ，０．１１９ｍｍｏｌ）および１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イルボロン酸（２３ｍｇ，０．１３１ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３Ｈ－イミ

ダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．２９を、カラムクロマトグラフィー後に単離した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．３６５ （ｓ，１Ｈ），８．０８２ （ｄ，１Ｈ），８．０５８ （ｓ，１Ｈ），７．８３９ （ｓ，１Ｈ），７．７６２ （ｓ，１Ｈ），７．４５ （ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ），５．８１ （ｍ，１Ｈ），５．７２８ （ｓ，１Ｈ），４．１０４ ９ｓ，３Ｈ），４．０２８ （ｓ，３Ｈ），３．６１ （ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ），１Ｈ），３．４２ （ｍ，１Ｈ），２．５６ （ｍ，２Ｈ），１．５３ （ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{22}N_6O_2$： ３９１．１８； ｆｏｕｎｄ ３９１．１６。

【０８６１】
実施例３Ｂ．３０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８６２】
【化２０２】

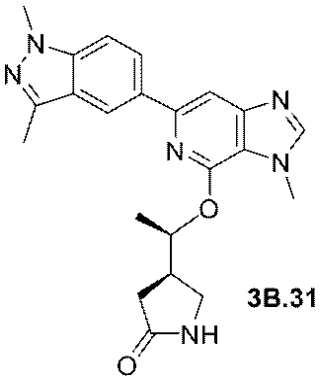


【０８６３】
一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（３５ｍｇ，０．１１９ｍｍｏｌ）および１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸（２３ｍｇ，０．１３１ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．３０を、カラムクロマトグラフィー後に単離した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９９ （ｍ，２Ｈ），７．８４２ （ｍ，２Ｈ），７．８２ （ｓ，１Ｈ），７．７８５ （ｓ，１Ｈ），５．７９６ （ｍ，１Ｈ），５．６６１ （ｓ，１Ｈ），４．１４８ （ｓ，３Ｈ），４．０４２ （ｓ，３Ｈ），３．６１７ （ｔ，１Ｈ），３．４２７ （ｍ，１Ｈ），２．９７ （ｍ，１Ｈ），２．５７ （ｍ，２Ｈ），１．５５ （ｄ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{22}N_6O_2$： ３９１．１８； ｆｏｕｎｄ ３９１．１５。

【０８６４】
実施例３Ｂ．３１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８６５】

【化２０３】



【０８６６】

一般手順Ｂに従って、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（４５ｍｇ，０．１５３ｍｍｏｌ）および１，３－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－５－イルボロン酸（３５ｍｇ，０．１８３ｍｍｏｌ）で開始して、Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｂ．３１を、カラムクロマトグラフィー後に単離した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ）　δ　８．２２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ＝８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７４２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．３５　（ｓ，　１Ｈ），　３．９９８　（ｓ，　６Ｈ），　３．５８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．４１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９４３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６１　（ｓ，　３Ｈ），　２．５３５　（ｍ，　２Ｈ），　１．５１５　（ｄ，　Ｊ＝４．８　Ｈｚ，　３Ｈ）。

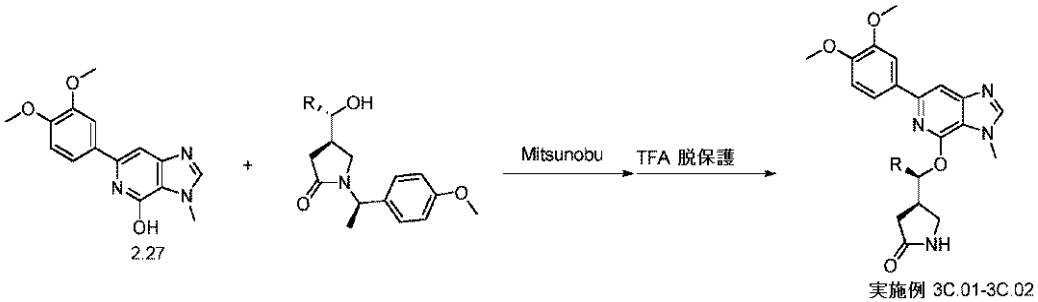
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$Ｃ_{２２}Ｈ_{２４}Ｎ_{６}Ｏ_{２}$：　４０５．２；　ｆｏｕｎｄ　４０５．１７。

【０８６７】

実施例３Ｃ．０１～３Ｃ．０２の合成のための一般手順Ｃ

【０８６８】

【化２０４】



【０８６９】

アルコール（１．５～２ｅｑ）、$ＰＰｈ_{３}$（１．５～２ｅｑ）、およびＤＥＡＤ（１．５～２ｅｑ）の混合物に、ＴＨＦを添加し、そしてこの反応物を５分間撹拌した。６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オール２．２７（１ｅｑ）を添加し、そしてこの反応物を４０℃で２時間加熱した。水およびＥｔＯＡｃを添加し、その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。単離した物質を密封可能なバイアルに移し、ＴＦＡを添加し、そしてこの反応物を６０℃で１２～１８時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその残渣をＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、実施例３Ｃ．０１～３Ｃ．

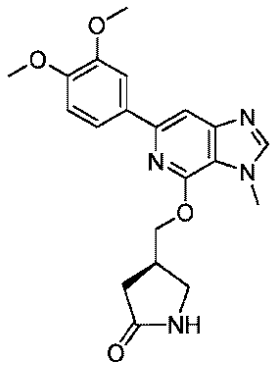
０２を得た。

【０８７０】

実施例３Ｃ．０１。（Ｒ）－４－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）メチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８７１】

【化２０５】



実施例 3C.01

【０８７２】

一般手順Ｃに従って、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オール２．２７（３０ｍｇ，０．１０５ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－４－（ヒドロキシメチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０６（５２ｍｇ，０．２１０ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＨＣｌバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）メチル）ピロリジン－２－オン３Ｃ．０１をそのＨＣｌ塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．８２ （ｓ，１Ｈ），７．８３ （ｓ，１Ｈ），７．６７ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，３Ｈ），７．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．６２ （ｍ，２Ｈ），４．０４ （ｓ，３Ｈ），３．８５ （ｓ，３Ｈ），３．７９ （ｓ，３Ｈ），３．４８ （ｔ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．２２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．６，１０ Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．９９ （ｍ，１Ｈ），２．４０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，１６．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．１７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．８，１６．８ Ｈｚ，１Ｈ）。

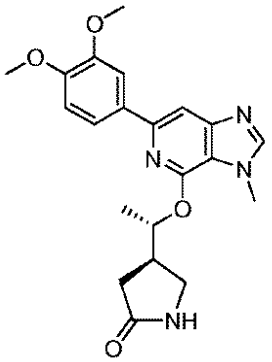
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{22}N_4O_4$： ３８２．４； ｆｏｕｎｄ ３８３．１。

【０８７３】

実施例３Ｃ．０２。（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８７４】

【化２０６】



実施例 3C.02

【０８７５】

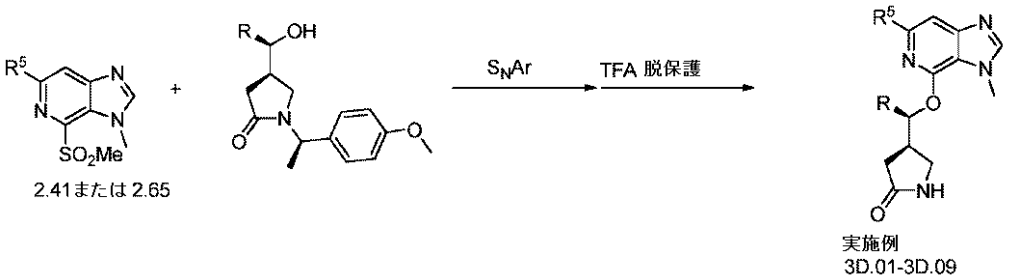
一般手順Ｃに従って、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オール２．２７（３１ｍｇ，０．１０９ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（４３ｍｇ，０．１６３ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＨＣｌバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｃ．０２をそのＨＣｌ塩として単離した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．４６－５．５１（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝６．０，７．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{24}N_4O_4$：３９６．４；ｆｏｕｎｄ ３９７．２。

【０８７６】

実施例３Ｄ．０１～３Ｄ．０９の合成のための一般手順Ｄ

【０８７７】

【化２０７】



【０８７８】

アルコール（１．０～１．２ｅｑ）のＤＭＦ中の溶液に、ＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１．０Ｍ，１．３ｅｑ）を添加し、そしてこの反応物を１５分間撹拌した。２．４１または２．６５（１．０ｅｑ）を添加し、そしてこの反応物を室温で２時間撹拌した。水およびＥｔＯＡｃを添加し、その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラム

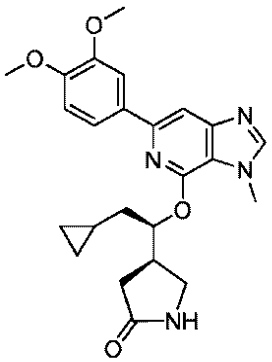
クロマトグラフィーにより精製した。単離した物質を密封可能なバイアルに移し、ＴＦＡを添加し、そしてこの反応物を６０℃で１２～１８時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその残渣をＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、実施例３Ｄ．０１～３Ｄ．０９を得た。

【０８７９】

実施例３Ｄ．０１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－シクロプロピル－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８８０】

【化２０８】



実施例 3D.01

【０８８１】

一般手順Ｄに従って、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４１（４３ｍｇ，０．１４２ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－シクロプロピル－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０９（４５ｍｇ，０．１４９ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＨＣｌバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－２－シクロプロピル－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．０１をそのＨＣｌ塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．３５（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１０．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，３Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１７．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１７．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．７４（ｍ，１Ｈ），０．８１－０．８６（ｍ，１Ｈ），０．４３－０．４７（ｍ，２Ｈ），０．１４－０．１９（ｍ，２Ｈ）。

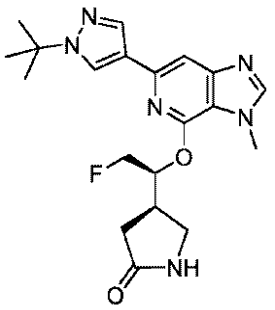
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{28}N_4O_4$：４３７．２；ｆｏｕｎｄ ４３７．３。

【０８８２】

実施例３Ｄ．０２。（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロエチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８８３】

【化２０９】



実施例 3D.02

【０８８４】

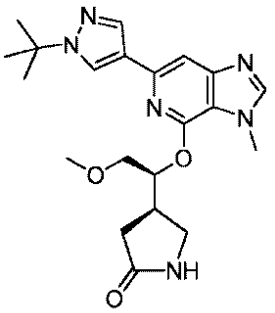
一般手順Ｄに従って、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４１（２１．５ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロエチル）ピロリジン－２－オン１．１２（１８．０ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＨＣｌバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロエチル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．０２をそのＨＣｌ塩として単離した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．４２（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），６．０４－６．１２（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．６６（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{25}FN_6O_2$：４０１．２；ｆｏｕｎｄ ４０１．２。

【０８８５】

実施例３Ｄ．０３。（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メトキシエチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８８６】

【化２１０】



実施例 3D.03

【０８８７】

一般手順Ｄに従って、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４１（３１ｍｇ，０．０９３ｍｍｏｌ）および１．１５（２７ｍｇ，０．０９２ｍｍｏｌ）

で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＨＣｌバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メトキシエチル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．０３をそのＨＣｌ塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），５．９６－５．９９（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１０．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．１０－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｓ，９Ｈ）。

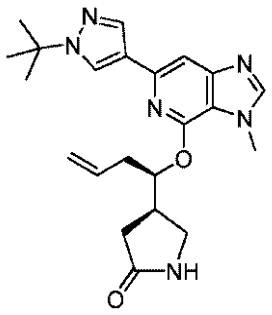
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$：４１３．２；ｆｏｕｎｄ ４１３．２。

【０８８８】

実施例３Ｄ．０４。（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ブタ－３－エニル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８８９】

【化２１１】



実施例 3D.04

【０８９０】

一般手順Ｄに従って、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４１（１００ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および１．０８（８７ｍｇ，０．０３０ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＴＦＡバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ブタ－３－エニル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．０４をそのＴＦＡ塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），５．９０－５．９７（ｍ，２Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝１０．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．０２－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６５（ｍ，３Ｈ），１．６４（ｓ，９Ｈ）。

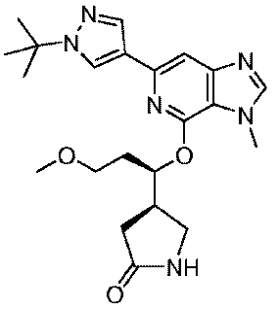
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$：４０９．２；ｆｏｕｎｄ ４０９．２。

【０８９１】

実施例３Ｄ．０５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシプロピル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８９２】

【化２１２】



実施例 3D.05

【０８９３】

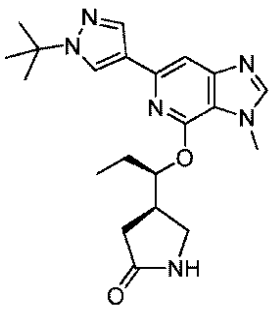
一般手順Ｄに従って、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４１（３２ｍｇ，０．０９７ｍｍｏｌ）および１．２１（３３ｍｇ，０．１０６ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＴＦＡバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－３－メトキシプロピル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．０５をそのＴＦＡ塩として単離した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．９４ （ｓ， １Ｈ），８．３２ （ｓ， １Ｈ），８．０７ （ｓ， １Ｈ），７．５２ （ｓ， １Ｈ），６．００－６．０５ （ｍ， １Ｈ），４．１７ （ｓ， ３Ｈ），３．６０－３．６４ （ｍ， １Ｈ），３．５０－３．５５ （ｍ， ２Ｈ），３．３７－３．４１ （ｍ， １Ｈ），３．２３ （ｓ， ３Ｈ），３．０２－３．０７ （ｍ， １Ｈ），２．５２－２．５８ （ｍ， ２Ｈ），２．１４－２．１８ （ｍ， １Ｈ），１．９９－２．０５ （ｍ， １Ｈ），１．６４ （ｓ， ９Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{30}N_6O_3$：４２７．２ ； ｆｏｕｎｄ ４２７．２。

【０８９４】

実施例３Ｄ．０６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８９５】

【化２１３】



実施例 3D.06

【０８９６】

一般手順Ｄに従って、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－

３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４１（３０ｍｇ，０．０９０ｍｍｏｌ）および１．２３（２７．５ｍｇ，０．０９９ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＴＦＡバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．０６をそのＴＦＡ塩として単離した。

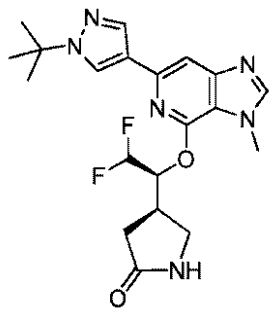
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．０９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），５．２０－５．８４（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，９Ｈ），１．０５，（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{28}N_6O_2$：３９７．２；ｆｏｕｎｄ ３９７．２。

【０８９７】

実施例３Ｄ．０７。（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０８９８】

【化２１４】



実施例 3D.07

【０８９９】

一般手順Ｄに従って、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．４１（３０ｍｇ，０．０９０ｍｍｏｌ）および１．２４（２９．６ｍｇ，０．０９９ｍｍｏｌ，４つのジアステレオマーの混合物）で開始した。ＳｎＡｒ反応後、２つの望ましくないジアステレオマーを、ＲＰ－ＨＰＬＣ（Ｇｅｍｉｎｉカラム，水／CH_3CN／ＨＣｌ，最後に溶出するピークが望ましいものであった）によって望ましいものから分離した。残りの２つのジアステレオマーをＴＦＡ脱保護に供し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＴＦＡバッファ）により精製した。この物質をキラルＨＰＬＣクロマトグラフィー（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ，１００％のＥｔＯＨ，遅く溶出するジアステレオマー）に供して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．０７を単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｄｔ，Ｊ＝３．２，５４．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．０４－６．１２（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ

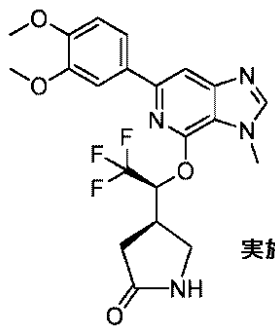
＝８．８，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{24}F_2N_6O_2$：４１９．２；ｆｏｕｎｄ ４１９．２。

【０９００】

実施例３Ｄ．０８。（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９０１】

【化２１５】



実施例 3D.08

【０９０２】

一般手順Ｄに従って、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．６５（３０ｍｇ，０．０８６ｍｍｏｌ）および１．２９（３２．９ｍｇ，０．１０４ｍｍｏｌ）で開始した。その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＴＦＡバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．０８をそのＴＦＡ塩として単離した。

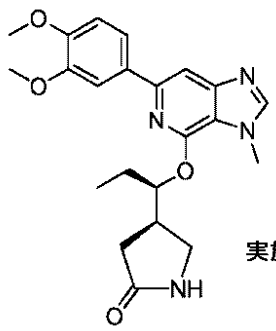
１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．８６（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．５４（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．５７（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{21}F_3N_4O_4$：４５１．２；ｆｏｕｎｄ ４５１．１。

【０９０３】

実施例３Ｄ．０９。（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９０４】

【化２１６】



【０９０５】

一般手順Ｄに従って、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．６５（３０ｍｇ，０．０８６ｍｍｏｌ）および１．２９（２８．７ｍｇ，０．１０４ｍｍｏｌ）で開始した。その残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＴＦＡバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．０９をそのＴＦＡ塩として単離した。

１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　８．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　－　７．６２　（ｍ，　３Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８３　（ｑ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２０　（ｓ，　３Ｈ），　３．９６　（ｓ，　３Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　３．６５　（ｔ，　Ｊ　＝　１０．１，　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４２　（ｑ，　Ｊ　＝　１０．２，　５．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．１８　－　３．０２　（ｍ，　１Ｈ），　２．５８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　２．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．０６　－　１．７８　（ｍ，　２Ｈ），　１．１０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　３Ｈ）。

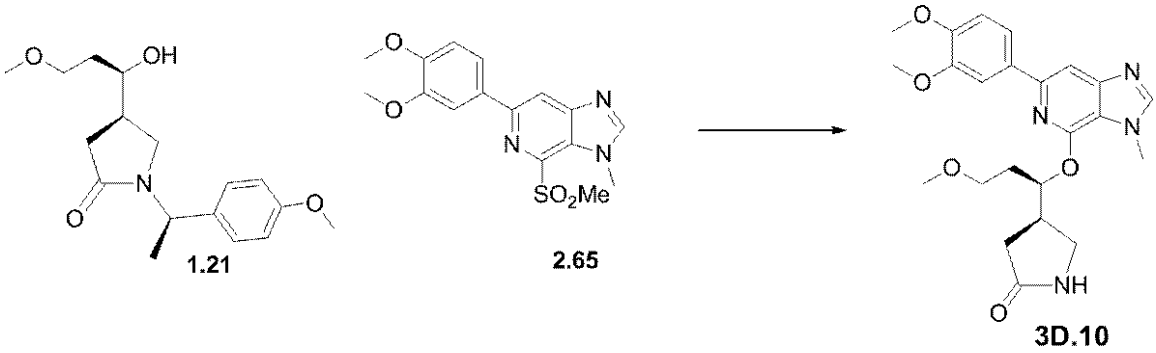
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{22}H_{26}N_4O_4$：　４１１．２　；　ｆｏｕｎｄ　４１１．２。

【０９０６】

実施例３Ｄ．１０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－メトキシプロピル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９０７】

【化２１７】



【０９０８】

一般手順Ｄに従って、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン２．６５（５０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．２１（５３ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）で開始して、その残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５

％のアセトニトリル，０．１％のＴＦＡバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－メトキシプロピル）ピロリジン－２－オン３Ｄ．１０をそのＴＦＡ塩として単離した。

１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．９０ （ｓ，１Ｈ），７．８０ （ｓ，１Ｈ），７．６４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．３７ （ｓ，１Ｈ），６．１２ － ６．０３ （ｍ，１Ｈ），４．１９ （ｓ，３Ｈ），３．９８ （ｄ，Ｊ ＝ １９．４ Ｈｚ，６Ｈ），３．６９ （ｔ，Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．５５ － ３．３７ （ｍ，３Ｈ），３．２２ （ｓ，３Ｈ），３．１０ （ｓ，１Ｈ），２．７２ － ２．５４ （ｍ，２Ｈ），２．２５ － ２．１５ （ｍ，１Ｈ），２．０４ － １．９６ （ｍ，１Ｈ）。

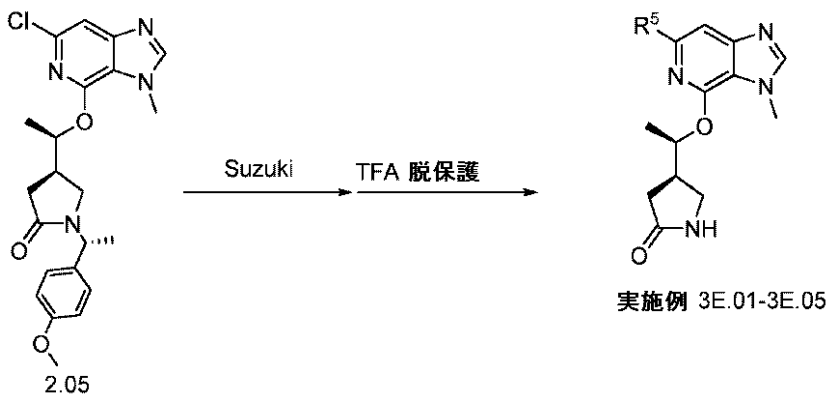
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{28}N_4O_5$： ４４１．２； ｆｏｕｎｄ ４４１．２。

【０９０９】

実施例３Ｅ．０１～３Ｅ．０５の合成のための一般手順Ｅ

【０９１０】

【化２１８】



実施例 3E.01-3E.05

【０９１１】

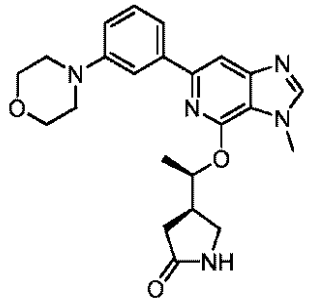
磁気撹拌棒を入れた適切なサイズの容器に、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（１ｅｑｕｉｖ）、ボロン酸またはエステル（１．２ｅｑｕｉｖ）、リン酸二カリウム（３．０ｅｑｕｉｖ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．５ｅｑｕｉｖ）および$Pd_2(dba)_3$（０．１ｅｑｕｉｖ）を添加し、そして試薬をイソプロパノールに溶解させた。排気してアルゴンで逆充填した後に、混合物を１００℃で１～３時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をさらに精製せずに次の工程に使用した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解させ、そして５５～６０℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解させ、飽和$NaHCO_3$（ａｑ）で洗浄し、そして層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製して、実施例３Ｅ．０１～３Ｅ．０５を得た。

【０９１２】

実施例３Ｅ．０１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９１３】

【化２１９】



実施例 3E.01

【０９１４】

一般手順Ｅに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（３０ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）および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）モルホリン（２４．３ｍｇ，０．０８４ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｅ．０１を合成した。

１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ９．２６ － ９．１１ （ｍ，１Ｈ），７．８１ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．６９ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ７．６，１．６，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，２．６，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．８６ － ５．６７ （ｍ，１Ｈ），４．２１ （ｓ，３Ｈ），３．９６ － ３．８４ （ｍ，４Ｈ），３．６５ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．４４ － ３．３４ （ｍ，１Ｈ），３．３２ － ３．２０ （ｍ，４Ｈ），３．１２ － ２．９３ （ｍ，１Ｈ），２．７２ － ２．３７ （ｍ，２Ｈ），１．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

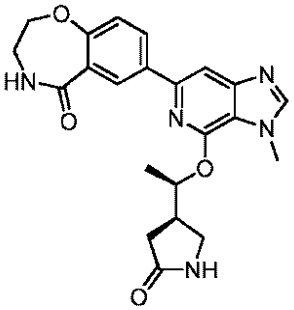
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{28}N_5O_3$：４２２．２１；ｆｏｕｎｄ ４２２．２。

【０９１５】

実施例３Ｅ．０２。７－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オンの調製

【０９１６】

【化２２０】



実施例 3E.02

【０９１７】

一般手順Ｅに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－

イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（３０ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）および７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン（２４．３ｍｇ，０．０８４ｍｍｏｌ）で開始して、７－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン３Ｅ．０２を合成した。

１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．９２ （ｓ，１Ｈ），８．６０ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７ （ｓ，１Ｈ），７．１６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．９５ － ５．７４ （ｍ，１Ｈ），４．５４ － ４．３７ （ｍ，２Ｈ），４．１７ （ｓ，３Ｈ），３．６４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０ （ｔ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．４０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．９９ （ｔｄ，Ｊ ＝ １４．５，１２．５，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．６７ － ２．３５ （ｍ，２Ｈ），１．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

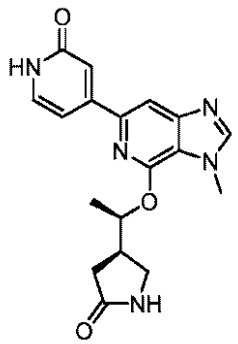
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{24}N_5O_4$： ４２２．１８； ｆｏｕｎｄ ４２２．２。

【０９１８】

実施例３Ｅ．０３。４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０９１９】

【化２２１】



実施例 3E.03

【０９２０】

一般手順Ｅに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（３０ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）および２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２３．３ｍｇ，０．０８４ｍｍｏｌ）で開始して、４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン３Ｅ．０３を合成した。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．８１ （ｓ，１Ｈ），７．９１ （ｓ，１Ｈ），７．５８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．０，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １．８，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．９，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．８９ － ５．５８ （ｍ，１Ｈ），４．１６ （ｓ，

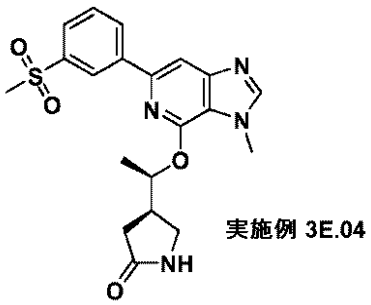
3H），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．３７（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{20}N_5O_3$：３５４．１５；ｆｏｕｎｄ ３５４．１。

【０９２１】

実施例３Ｅ．０４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９２２】

【化２２２】



実施例 3E.04

【０９２３】

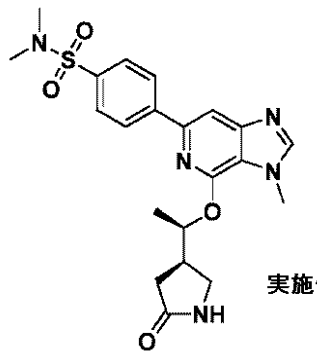
一般手順Ｅに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（３０ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）および４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２３．７ｍｇ，０．０８４ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｅ．０４を合成した。
１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６５（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５０－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．８，１．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９０－５．６７（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），３．６８－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），３．０６－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{23}N_4O_4S$：４１５．１４；ｆｏｕｎｄ ４１５．２。

【０９２４】

実施例３Ｅ．０５。Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【０９２５】

【化２２３】



実施例 3E.05

【０９２６】

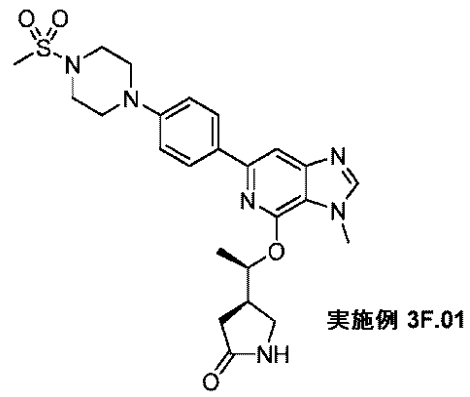
一般手順Ｅに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（１ｅｑ）および４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）フェニルボロン酸（１．２ｅｑ）で開始して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ベンゼンスルホンアミド３Ｅ．０５を合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　９．０５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３８　－　８．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．９６　－　７．７６　（ｍ，　３Ｈ），　５．９０　－　５．６６　（ｍ，　１Ｈ），　４．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　０．７　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．２，　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．２，　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０１　（ｄｄｔ，　Ｊ　＝　１４．８，　８．９，　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７１　（ｓ，　６Ｈ），　２．６８　－　２．３９　（ｍ，　２Ｈ），　１．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{21}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$Ｓ：　４４４．１６；　ｆｏｕｎｄ　４４４．１。

【０９２７】

実施例３Ｆ．０１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９２８】

【化２２４】



実施例 3F.01

【０９２９】

適切なサイズのマイクロ波バイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１４のトリフルオロ酢酸塩（７

５ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（５９μＬ，０．４２ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１．５ｍＬ）を添加した。この溶液を０℃まで冷却し、そしてメタンスルホニルクロリド（１０μＬ，０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を０℃で３０分間撹拌し、その後、水に注いだ。この混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｆ．０１をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．６５ （ｓ， １Ｈ）， ７．９９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．７１ （ｓ， １Ｈ）， ７．５８ （ｓ， １Ｈ）， ７．０７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ５．５６ （ｐ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０１ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５０ － ３．１２ （ｍ， １０Ｈ）， ２．９３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８７－２．８３ （ｍ， １Ｈ）， ２．４３ － ２．１９ （ｍ， ２Ｈ）， １．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ３Ｈ）。

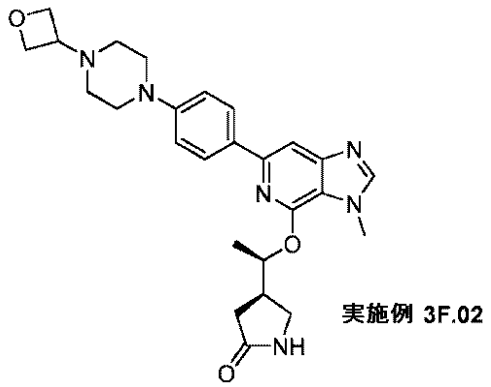
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{30}N_6O_4S$： ４９９．２； ｆｏｕｎｄ： ４９９．０。

【０９３０】

実施例３Ｆ．０２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９３１】

【化２２５】



実施例 3F.02

【０９３２】

適切なサイズのマイクロ波バイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１４（４４ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）、３－オキセタノン（２２μＬ，０．３７ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）を添加した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１００ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を５０℃で４５分間加熱した。この混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、そして減圧下で濃縮した。その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｆ．０２をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．５２ （ｓ， １Ｈ）， ８．０１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．７３ （ｓ， １Ｈ）

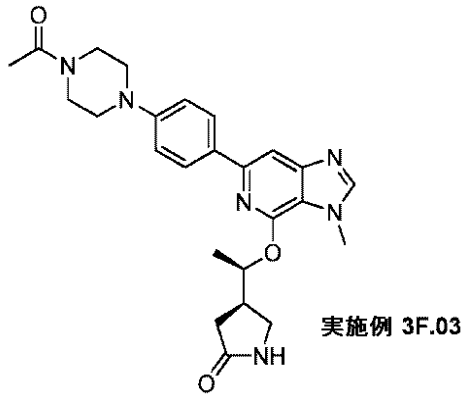
，７．５９（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），５．５４（ｐ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．７０（ｍ，４Ｈ），４．５４－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．７５－２．７５（ｂｒｏａｄ ｍ，１１Ｈ），２．４４－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{32}N_6O_3$：４７７．３；ｆｏｕｎｄ：４７７．２。

【０９３３】

実施例３Ｆ．０３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９３４】

【化２２６】



実施例 3F.03

【０９３５】

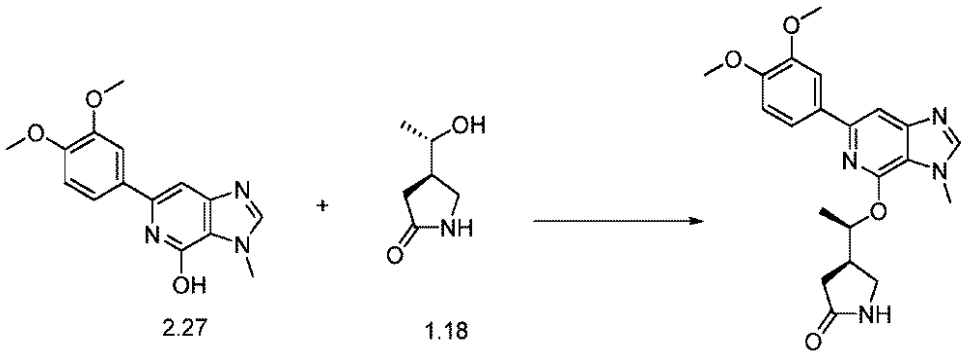
適切なサイズのマイクロ波バイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１４（５０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９０ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルモルホリン（５２μＬ，０．４８ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（２ｍＬ）。酢酸（８μＬ，０．１４ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの溶液を室温で１８時間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ｆ．０３をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．５８（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．５６（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．１１（ｍ，５Ｈ），２．８９－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{30}N_6O_3$：４６３．３；ｆｏｕｎｄ：４６３．３。

【０９３６】

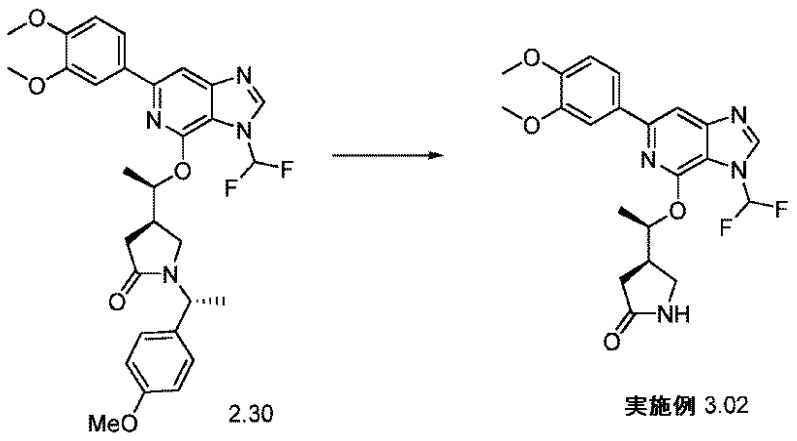
実施例３．０１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９３７】
【化２２７】



【０９３８】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オン１．１８（３５０ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）、PPh_3（７２０ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）、および６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－オール２．２７（１３０ｍｇ，０．６０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（６ｍＬ）中の混合物に、ＤＥＡＤ（４７５ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を添加し、そしてその層を分離した。その有機層をブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中CH_2Cl_2→１０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０１を得た。
１Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２０ （ｓ， １Ｈ）， ７．７６ （ｓ， １Ｈ）， ７．６７－７．６１ （ｍ， ３Ｈ）， ７．５６ （ｂｓ， １Ｈ）， ７．０３ （ｄ，１Ｈ）， ５．５６ （ｑ，１Ｈ）， ３．９５ （ｓ， ３Ｈ）， ３．８５ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７８ （ｓ， ３Ｈ）， ３）， ３．４７－３．３４ （ｍ， １Ｈ）， ３．２３－３．１２ （ｍ， １Ｈ）， ２．８３ （ｍ， １Ｈ）， ２．４３－２．２１ （ｍ， ２Ｈ）， １．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{24}N_4O_4$： ３９７．２； ｆｏｕｎｄ： ３９６．８。
【０９３９】
実施例３．０２：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【０９４０】

【化２２８】



【０９４１】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．３０（ｍａｘ．０．１５３ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解させ、そして撹拌しながら６０℃まで加熱した。２２時間後、この赤色溶液を減圧中で濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして２ｇのシリカゲル上に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から２．５％から５％のＭｅＯＨ）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０２を得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4$：４３３．２；ｆｏｕｎｄ ４３２．９。

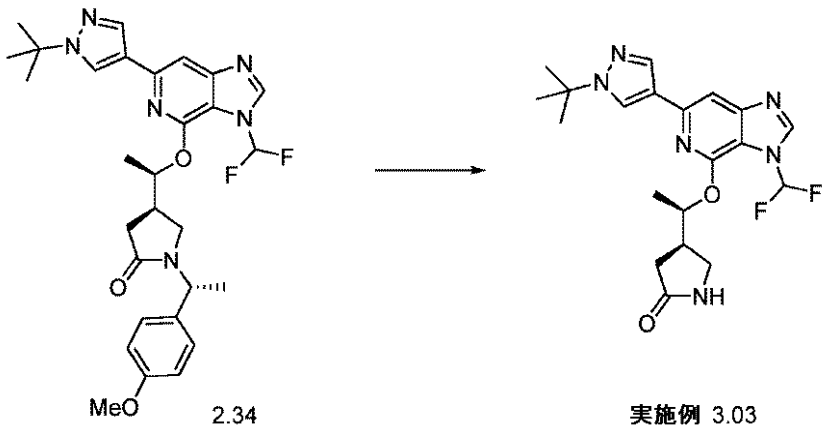
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２８（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝６１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５５（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．７５－５．６１（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．０２－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，９．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９４２】

実施例３．０３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９４３】

【化２２９】



2.34 実施例 3.03

【０９４４】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．３４（ｍａｘ．０．１０７ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解させ、そして撹拌しながら６０℃まで加熱した。１５時間後、この赤色溶液を減圧中で濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および１：１の飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$：ブライン（２０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そしてシリカゲル上に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中４０％から１００％のアセトン）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０３を得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{25}F_2N_6O_2$：４１９．２；ｆｏｕｎｄ ４１９．１。

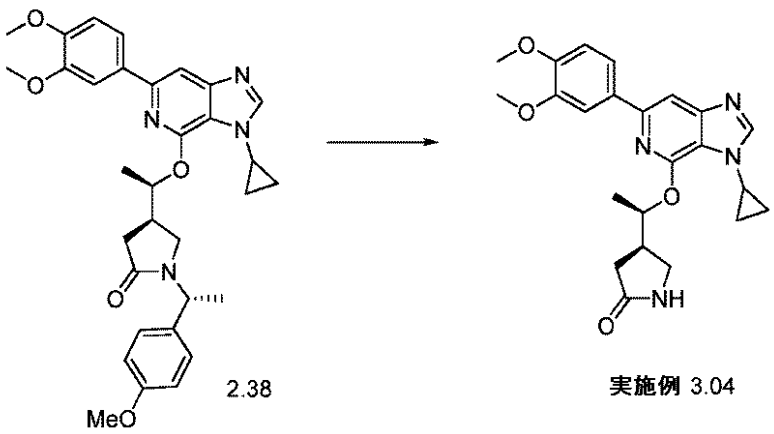
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ ＝ ６１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），５．７０ － ５．５８（ｍ，１Ｈ），３．６２ － ３．５２（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．８，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．９９ － ２．８６（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｄｄ，Ｊ ＝ １７．２，９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｄｄ，Ｊ ＝ １７．２，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，９Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９４５】

実施例３．０４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９４６】

【化２３０】



【０９４７】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．３８（８０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解させ、そして撹拌しながら６０℃まで加熱した。１．７５時間後、その温度は６５℃まで上昇した。さらに４．２５時間後、その温度は５５まで低下した。さらに１８時間後、この赤色溶液を減圧中で濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）および飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$（１５ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そしてシリカゲル上に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から１０％のＭｅＯＨ）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０４を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{27}N_4O_4$：４２３．２；ｆｏｕｎｄ ４２３．７。

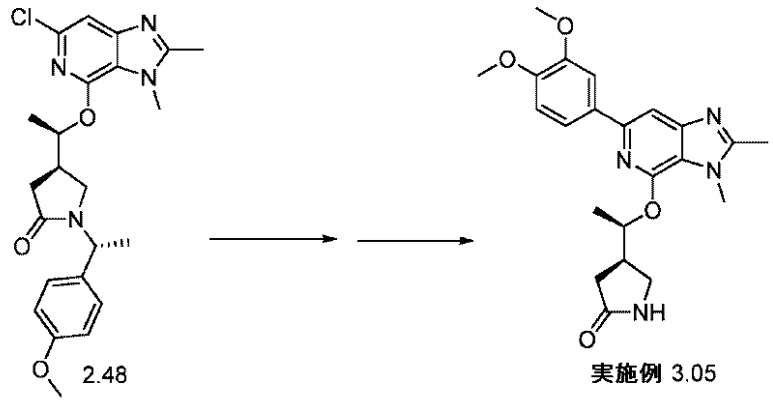
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．８７（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），５．７８－５．６８（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｄｑ，Ｊ＝１１．５，４．４，３．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．２２－１．００（ｍ，４Ｈ）。

【０９４８】

実施例３．０５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２，３－ジメチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９４９】

【化２３１】



【０９５０】

マイクロ波バイアル内に、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－２，３－ジメチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．４８（０．１ｇ，０．２２ｍｍｏｌ）、３，４－ジメトキシフェニルボロン酸（４３ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）、K_2HPO_4（１５４ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（５４ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（２１ｍｇ，０．０２３ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを密封し、そして試薬をイソプロパノール（５ｍＬ）に溶解させた。排気してアルゴンで逆充填した後に、混合物を１００℃で１～３時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をさらに精製せずに次の工程に使用した。残渣をトリフルオロ酢酸（３ｍＬ）に溶解させ、そして５５～６０℃で６時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解させ、飽和$NaHCO_{3(aq)}$で洗浄し、そして層を分離した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２，３－ジメチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０５を得た。

^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｔ，Ｊ＝４．０，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｐ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，４Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｓ，２Ｈ），２．４２－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，２Ｈ）。

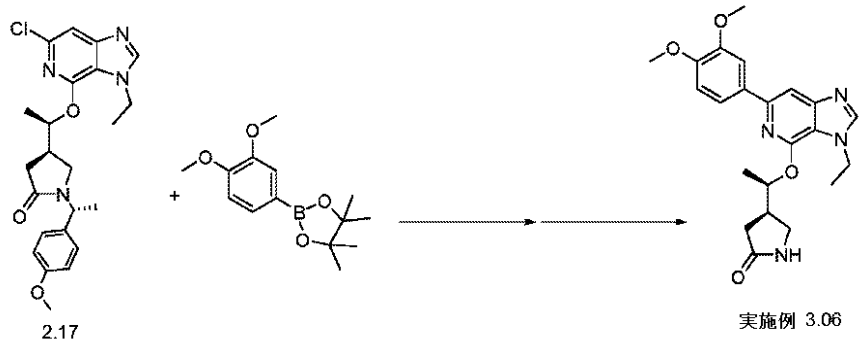
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{26}N_4O_4$：４１１．２；ｆｏｕｎｄ ４１１．３。

【０９５１】

実施例３．０６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９５２】

【化２３２】



【０９５３】

実施例３．０５の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．１７（１０７ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０６を合成した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．９９　（ｂｒ，　１Ｈ），７．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．２５９　（ｓ，　１Ｈ），　６．９５　（ｄ，　１Ｈ），　６．０５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７４３　（ｔ，　１Ｈ），　４．３７４　（ｄ，　２Ｈ），　３．９７３　（ｓ，　３Ｈ），　３．９２７　（ｓ，　３Ｈ），　３．５８３　（ｔ，　１Ｈ），　３．３９９　（ｔ，　１Ｈ），　３．０　（ｓ，　１Ｈ），　２．５３２　（ｍ，　２Ｈ），　２．０８　（ｓ，　１Ｈ），　１．５２５　（ｓ，　３Ｈ，　１．５１　（ｔ，　３Ｈ）。

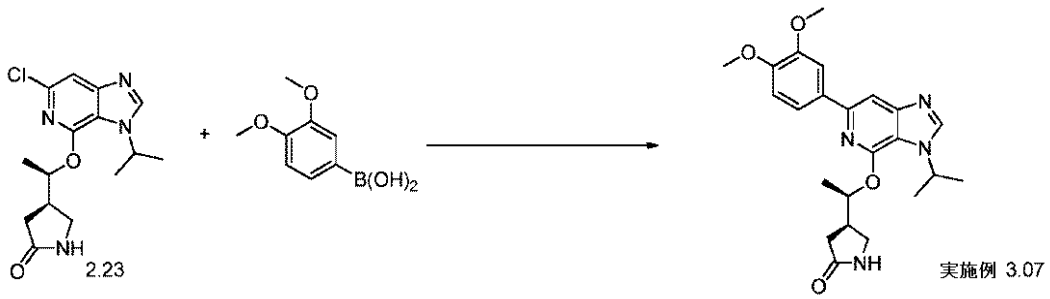
ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　４１１．１３。

【０９５４】

実施例３．０７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９５５】

【化２３３】



【０９５６】

実施例３．０８の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．２３（５２ｍｇ粗製）で開始して、Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０７を合成した。

ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　４２５．２２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　８．３４２　（ｓ，　１Ｈ），７．６８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　（ｍ，　２Ｈ），　７．０２４　（ｄ，

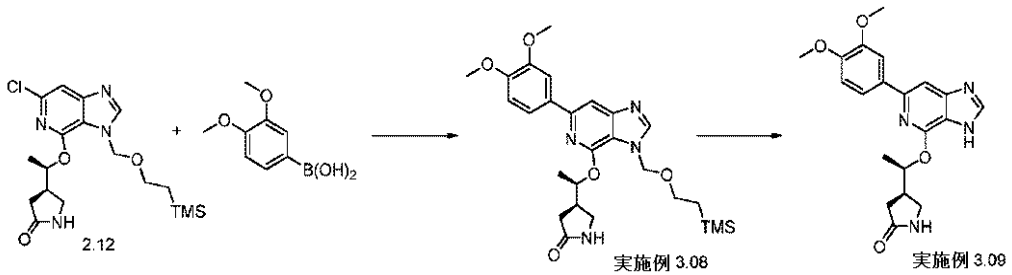
１Ｈ），５．７７２（ｍ，１Ｈ），５．０８９（ｍ，１Ｈ），３．９１８（ｓ，３Ｈ），３．８６８（ｓ，３Ｈ），３．６２５（ｔ，１Ｈ），３．３８（ｍ，１Ｈ），３．０（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｄ，６Ｈ），１．５１（ｄ，３Ｈ）。

【０９５７】

実施例３．０８および３．０９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンおよび（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９５８】

【化２３４】



【０９５９】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．１２（２６７ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）および３，４－ジメトキシフェニルボロン酸（１４２ｍｇ，０．７８ｍｍｏｌ）の、２：１のＤＭＥ：水（１０ｍｌ）中の溶液に、炭酸セシウム（３ｅｑｕｉｖ）、およびＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（０．１ｅｑｕｉｖ）を添加した。混合物を３時間還流させ、室温まで冷却し、水に注ぎ、そして酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。分離した有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０８を単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ８．１２（ｓ，１Ｈ），７．７６４（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．０（ｄ，１Ｈ），５．７７（ｍ，１Ｈ），５．７２（ｓ，２Ｈ），５．６４（ｓ，１Ｈ），４．０２３（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．５８６（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｄ，２Ｈ），１．５５（ｄ，３Ｈ），０．９２（ｍ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１３．０３。

【０９６０】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０８（２００ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ中１ＭのＴＢＡＦの溶液（３．９ｍＬ，３．９ｍｍｏｌ）を添加した。１２時間還流した後に、この反応混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解させ、そしてブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４

，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０９を単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．２ （ｂｒ．， １Ｈ），７．６６９ （ｓ， １Ｈ），７．５９ （ｄ， ２Ｈ），６．９８ （ｄ， １Ｈ），５．６８ （ｓ， １Ｈ），４．７２ （ｑ， １Ｈ），３．９０４ （ｓ，３Ｈ），３．８５ （ｓ，３Ｈ），３．５３ （ｍ，２Ｈ），３．０ （ｍ，１Ｈ），２．５３７ （ｍ，２Ｈ），１．４７７ （ｄ，３Ｈ）。

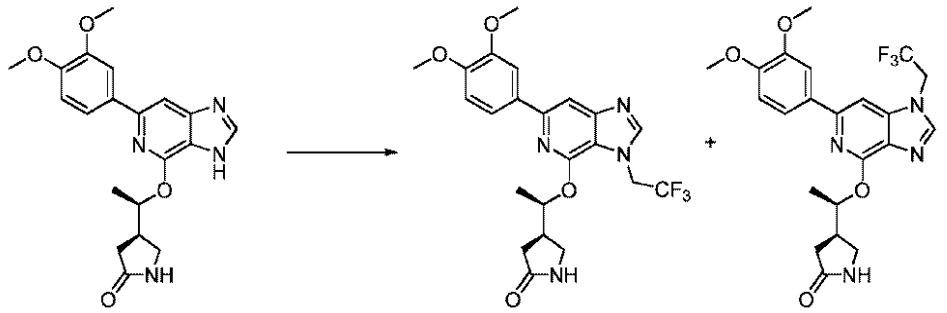
ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$： ３８２．９４。

【０９６１】

実施例３．１０および３．１１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンおよび（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９６２】

【化２３５】



実施例 3.09　　実施例 3.10　　実施例 3.11

【０９６３】

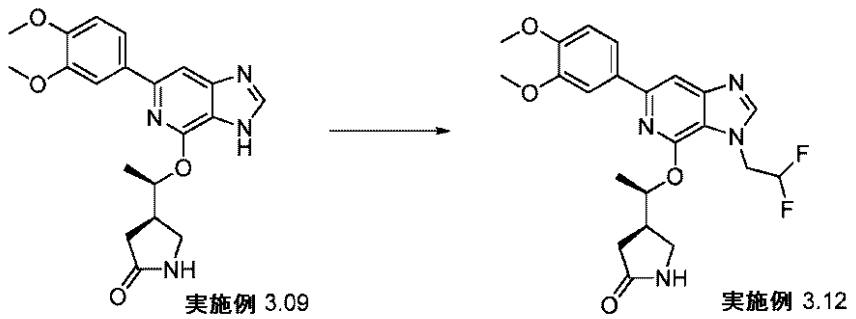
トリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル（１３ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０９（２０ｍｇ，０．０５２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（４３ｍｇ，０．１３２ｍｍｏｌ）の、５ｍＬのＤＭＦ中の溶液に室温で添加した。１時間後、反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解させ、そして飽和ＮａＨＣＯ$_{3\,(aq)}$（２×１００ｍＬ）およびブラインで洗浄した。その分離した有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１０および（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１１を得た。

【０９６４】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１０について：

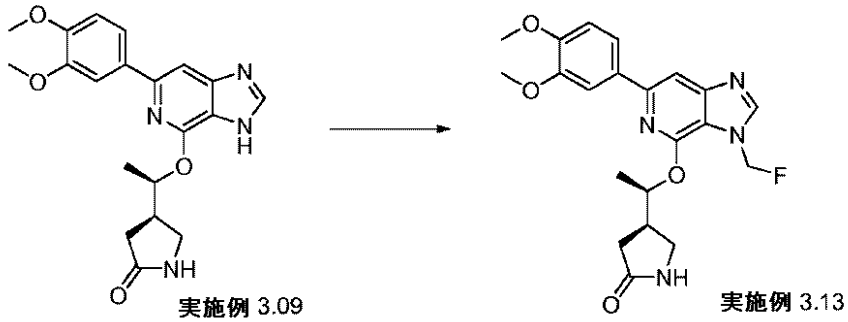
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$）：δ： ７．９７４ （ｓ， １Ｈ），７．７１９ （ｓ， １Ｈ），７．５７ （ｄ， １Ｈ），７．５６７ （ｓ，１Ｈ），６．９６ （ｄ， １Ｈ），５．９２８ （ｓ，１Ｈ），５．７８ （ｍ， １Ｈ），４．９８ （ｍ，２Ｈ），３．９８４ （ｓ，３Ｈ），３．９

３４（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６５．１６。
【０９６５】
実施例３．１２：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【０９６６】
【化２３６】



【０９６７】
粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０９（約０．１３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、Cs_2CO_3（１１４ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、その後、トリフルオロメタンスルホン酸２，２－ジフルオロエチル（３６ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。４０分後、さらなるトリフルオロメタンスルホン酸２，２－ジフルオロエチル（７ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）を添加した。さらに３０分後、この反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、およびブライン（１０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から１０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１２を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），６．２９－５．９６（ｍ，１Ｈ），５．８０－５．７０（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６４（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．０２－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，９．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{25}F_2N_4O_4$：４４７．２；ｆｏｕｎｄ ４４７．２。
【０９６８】
実施例３．１３：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（フルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【０９６９】

【化２３７】



【０９７０】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液としての粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０９（約０．１２ｍｍｏｌ）に、Cs_2CO_3（１１０ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）を添加した。クロロフルオロメタンを、得られた撹拌懸濁物に、約５個の気泡／秒の速度で連続的に吹き込んだ。１．５時間後、クロロフルオロメタンの添加を止め、そしてこの反応物を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、およびブライン（１０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そしてシリカゲル上に濃縮した。連続的なシリカゲルクロマトグラフィー（最初の実施：ＤＣＭ中０％から１０％のＭｅＯＨ；２番目の実施：４９：４９：２から４７．５：４７．５：５のＤＣＭ：ＴＨＦ：ＭｅＯＨ）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（フルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１３を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．０８ （ｓ，１Ｈ），７．７２ （ｓ，１Ｈ），７．６３ － ７．５６ （ｍ，２Ｈ），７．０１ － ６．９３ （ｍ，１Ｈ），６．４０ － ６．１３ （ｍ，２Ｈ），５．９８ （ｓ，１Ｈ），５．７５ － ５．６４ （ｍ，１Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．９４ （ｓ，３Ｈ），３．５８ （ｔ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．４０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．０６ － ２．８８ （ｍ，１Ｈ），２．６４ － ２．４２ （ｍ，２Ｈ），１．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

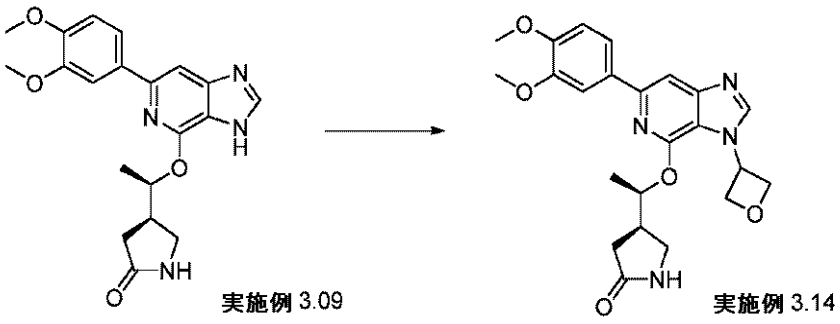
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{24}FN_4O_4$： ４１５．２； ｆｏｕｎｄ ４１４．９。

【０９７１】

実施例３．１４：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（オキセタン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９７２】

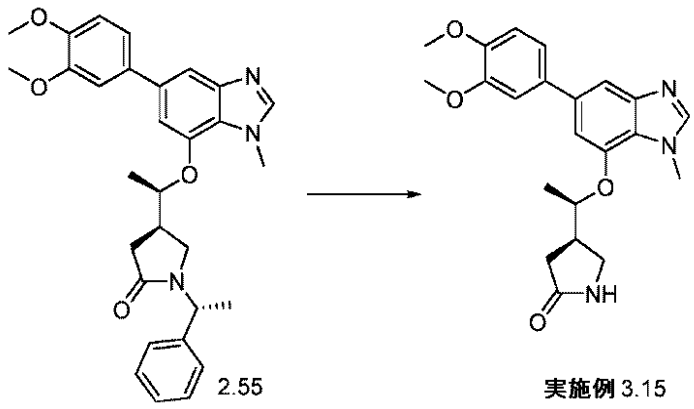
【化２３８】



【０９７３】
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液としての、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０９（０．０６４ｍｍｏｌ）に、Cs_2CO_3（５２ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、その後、３－ヨード－オキセタン（７．０μＬ，０．０７８ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間撹拌した後に、その反応温度は６０℃まで上昇した。さらに４０分後、３－ヨード－オキセタン（７．０μＬ，０．０７８ｍｍｏｌ）を添加すると、その反応温度は１００℃まで上昇した。さらに１００℃で３５分間撹拌した後に、３－ヨード－オキセタン（３．０μＬ，０．０３４ｍｍｏｌ）を添加した。さらに４０分後、この反応混合物を、室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、およびブライン（１０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、そしてその粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から１０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（オキセタン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１４を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．４３ （ｓ，１Ｈ），７．７２ （ｓ，１Ｈ），７．６３ － ７．５３ （ｍ，２Ｈ），６．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．１９ （ｓ，１Ｈ），５．９０ － ５．８２ （ｍ，１Ｈ），５．８２ － ５．７５ （ｍ，１Ｈ），５．２２ － ５．１３ （ｍ，２Ｈ），５．１０ － ５．０４ （ｍ，１Ｈ），５．０３ － ４．９７ （ｍ，１Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．９３ （ｓ，３Ｈ），３．６０ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．８，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．０７ － ２．９０ （ｍ，１Ｈ），２．５８ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．１，９．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．４７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．１，７．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{27}N_4O_5$：４３９．２；ｆｏｕｎｄ ４３８．９。

【０９７４】
実施例３．１５。（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９７５】
【化２３９】



【０９７６】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オン２．５５（６０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３

ｍＬ）中の溶液をマイクロ波内１５０℃で２時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製して、（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１５をＨＣｌ塩として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ－ｄ$_{6}$）：δ ９．０４（ｓ，１Ｈ）；７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ）。３．４３（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

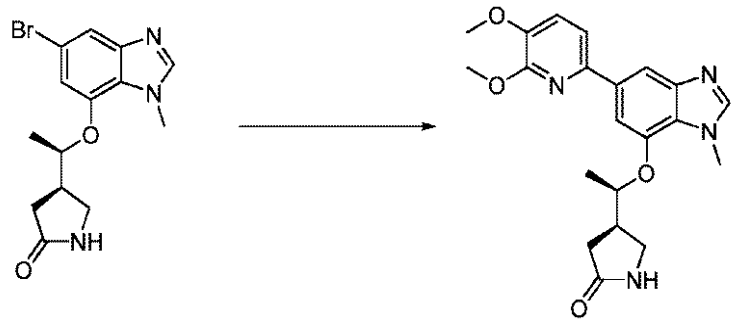
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ Ｃ$_{22}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$ ａｓ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ３９６．２。

【０９７７】

実施例３．１６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９７８】

【化２４０】



【０９７９】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．５８（２２ｍｇ，０．０６６ｍｍｏｌ）、２，３－ジメトキシ－６－（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（３５ｍｇ，０．１３２ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１０７ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）およびＰＥＰＰＳＩ”－ＩＰｒ触媒（３ｍｇ，０．００３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＥおよび水（１：１，２ｍＬ）を添加し、そしてこの反応混合物を１１０℃で１時間加熱した。次いで、この混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１６をＴＦＡ塩として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ８．８２（ｓ，１Ｈ）；７．９０（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

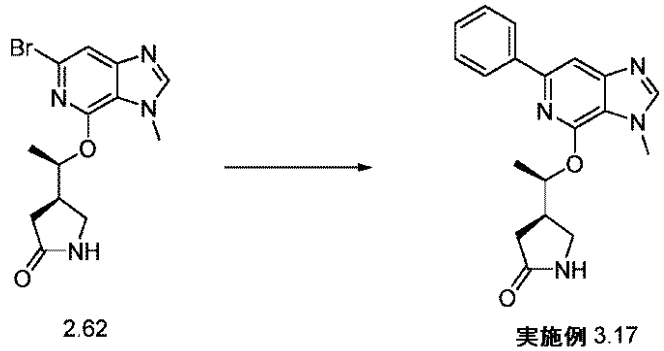
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$ ａｓ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ３９７．２。

【０９８０】

実施例３．１７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９８１】

【化２４１】



【０９８２】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６２（５０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（３６ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２４０ｍｇ，０．７４ｍｍｏｌ）およびＰＥＰＰＳＩ”－ＩＰｒ触媒（５ｍｇ，０．００７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＥおよび水（２：１，３ｍＬ）を添加し、そしてこの反応物を１１０℃で３０分間加熱した。この反応混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１７をＴＦＡ塩として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ），５．５８－５．５５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｓ，１Ｈ），２．４１－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

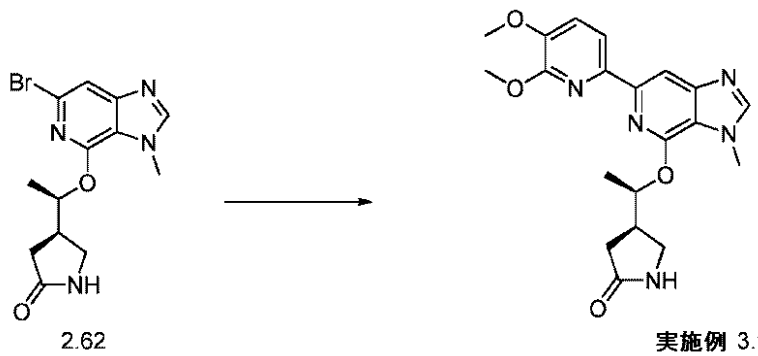
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{20}N_4O_2$ ａｓ $(M+H)^+$ ３３７．４。

【０９８３】

実施例３．１８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９８４】

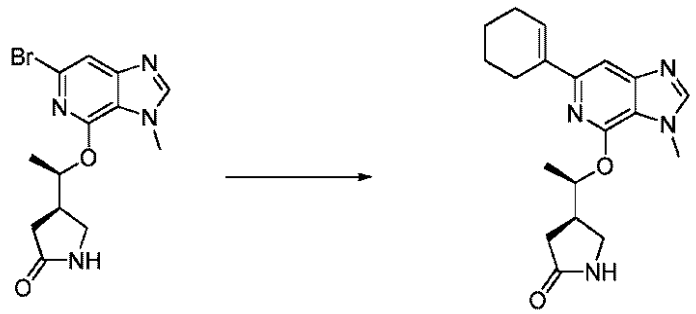
【化２４２】



【０９８５】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６２（５０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、２，３－ジメトキシ－６－（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（７８ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２４０ｍｇ，０．７４ｍｍｏｌ）およびＰＥＰＰＳＩ”－ＩＰｒ触媒（５ｍｇ，０．００７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＥおよび水（２：１，３ｍＬ）を添加し、そしてこの反応物を１１０℃で３０分間加熱した。この反応混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１８をＴＦＡ塩として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．５６ （ｓ，１Ｈ），８．０８ （ｓ，１Ｈ），７．８６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９ （ｓ，１Ｈ），７．３８ （ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．５７ － ５．５４ （ｍ，１Ｈ），４．００ （ｓ，６Ｈ），３．８２ （ｓ，３Ｈ），３．４２ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．２５ － ３．１３ （ｍ，１Ｈ），２．８４ （ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．４２ － ２．２３ （ｍ，２Ｈ），１．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{23}N_5O_4$ ａｓ $(M+H)^+$ ３９８．２。

【０９８６】
実施例３．１９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－シクロヘキセニル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９８７】
【化２４３】



【０９８８】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６２（５０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、２－シクロヘキセニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３１ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２４０ｍｇ，０．７４ｍｍｏｌ）およびＰＥＰＰＳＩ”－ＩＰｒ触媒（５ｍｇ，０．００７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＥおよび水（２：１，３ｍＬ）を添加し、そしてこの反応物を１１０℃で３０分間加熱した。この反応混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．１９をＴＦＡ塩として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．６９ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｓ，１Ｈ），７．２３ （ｓ，１Ｈ），６．８２ （ｄ，Ｊ

＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５２－５．３７（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．１５（ｍ，４Ｈ），１．７２（ｑ，Ｊ＝６．６，６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）。

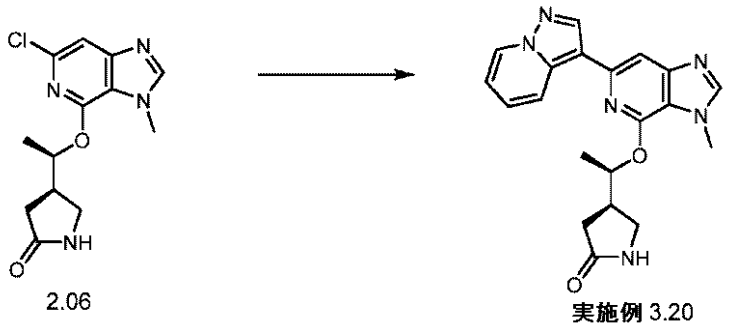
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{24}N_4O_2$ ａｓ $(M+H)^+$ ３４１．２。

【０９８９】

実施例３．２０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９９０】

【化２４４】



【０９９１】

Ａｒ下で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．０６（２１．７ｍｇ，０．０７４ｍｍｏｌ）、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）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（４０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）およびビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３．３ｍｇ，０．００４７ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（０．６５ｍＬ）および水（０．０７ｍＬ）に溶解させた。この撹拌混合物を１００℃で７０分間加熱し、この時点で、さらなるボロン酸エステル（２８ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４５ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）およびプレ触媒（３．３ｍｇ，０．００４７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物をさらに１５時間撹拌し、次いで室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そしてシリカゲル上に直接濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中０％から１５％のＭｅＯＨ）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．２０を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．５３－８．４６（ｍ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝９．１，６．７，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．７８（ｓ，１Ｈ），５．７６－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－

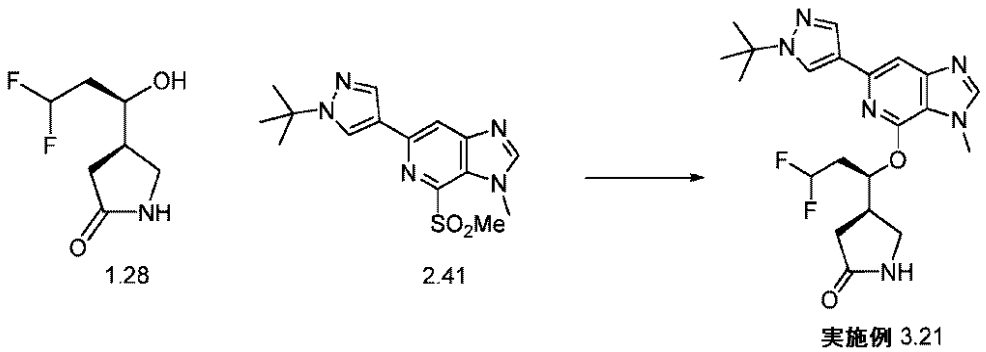
２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５０（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{21}N_6O_2$：３７７．２；ｆｏｕｎｄ ３７７．２。

【０９９２】

実施例３．２１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－３，３－ジフルオロプロピル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９９３】

【化２４５】



【０９９４】

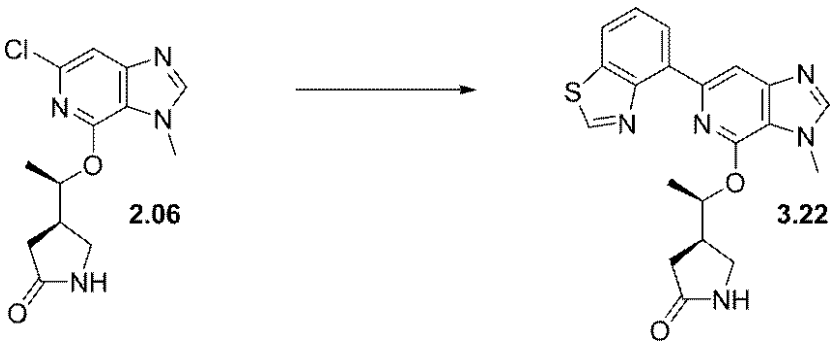
１．２８（１６ｍｇ，０．０９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の溶液に、ＮａＨＭＤＳ（０．１０ｍＬ，０．１０ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を１５分間撹拌した。２．４１（３０ｍｇ，０．９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の溶液を添加し、そしてこの反応物を５０℃でさらに４時間加熱した。水およびＥｔＯＡｃを添加し、その層を分離し、その有機層を濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のＴＦＡバッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－３，３－ジフルオロプロピル）ピロリジン－２－オン３．２１をそのＴＦＡ塩として単離した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．０７（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），６．１０－６．１６（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．３７（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｓ，９Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{26}F_2N_3O_2$：４３３．２；ｆｏｕｎｄ ４３３．１。

【０９９５】

実施例３．２２：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９９６】

【化２４６】



【０９９７】

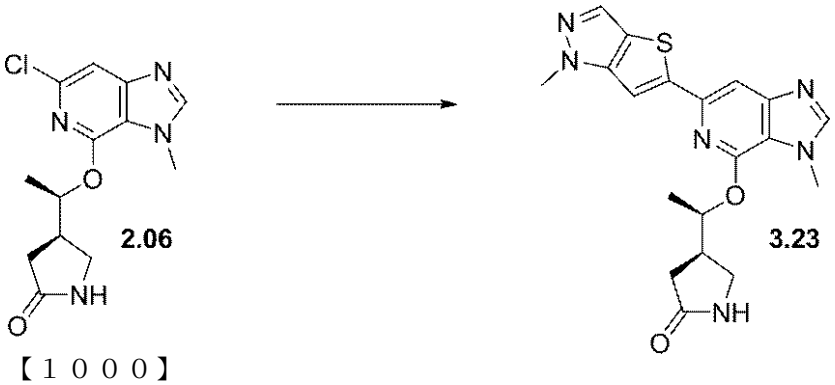
中間体２．０６（３０．３ｍｇ，０．１０３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒプレ触媒（７．１ｍｇ，０．０１０ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（３４ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（１０２ｍｇ，０．３１３ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下でＤＭＥ（１．１５ｍＬ）に溶解させた。水（０．５７ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を１００℃まで加熱した。２．５時間後、さらなるＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒプレ触媒（７．４ｍｇ，０．０１１ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（３４ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（１００ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物をさらに１６時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）で希釈し、そしてその相を分離した。その水相をＥｔＯＡｃで抽出し、そして合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．２２を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{20}N_5O_2S$：３９４．１；ｆｏｕｎｄ ３９４．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０７（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．４９（ｍ，１Ｈ），５．８４－５．７３（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．０２－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９９８】

実施例３．２３：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【０９９９】

【化２４７】



【１０００】

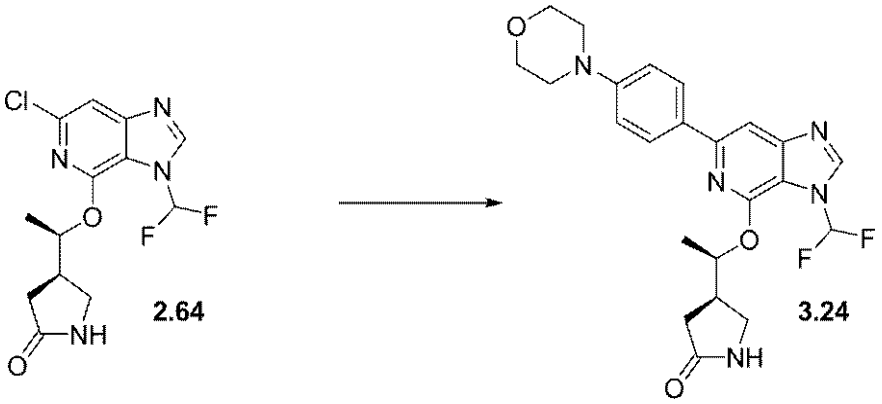
中間体２．０６（２９ｍｇ，０．０９８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔプレ触媒（４ｍｇ，０．００５ｍｍｏｌ）、フッ化セシウム（３２ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および粉末状の４Åモレキュラーシーブ（２５ｍｇ）をＡｒ下でジオキサン（１ｍＬ）に溶解させた。１－メチル－５－（トリブチルスタンニル）－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール（４６μＬ，０．１３ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を６５～７０℃まで加熱した。２時間後、その反応温度は８０℃まで上昇した。さらに１８時間後、さらなるＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔプレ触媒（３ｍｇ，０．００４ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（３５ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）およびスタンナン（２３μＬ，０．０６５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を８０℃まで加熱した。さらに３時間後、さらなるＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔプレ触媒（５ｍｇ，０．００６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を８０℃で一晩撹拌した。さらに１６時間後、この反応混合物をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中ＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．２３を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{21}N_6O_2S$：３９７．１；ｆｏｕｎｄ：３９７．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．７４－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝０．４ Ｈｚ，３Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１００１】

実施例３．２４：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１００２】

【化２４８】



【１００３】

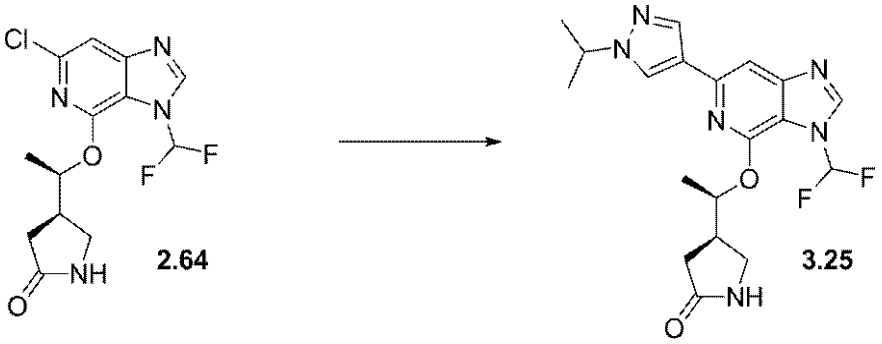
中間体２．６４（２４ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌ）、４－モルホリノフェニルボロン酸（３３ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、ビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．７ｍｇ，０．００２４ｍｍｏｌ）およびK_3PO_4（５２ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）をＡｒ下で１，４－ジオキサン（０．９ｍＬ）に溶解させた。水（０．１ｍＬ）を添加し、そして得られた撹拌混合物を１００℃まで加熱した。１．７５時間後、この反応混合物を、室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）、水（１ｍＬ）、およびブライン（１ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（４×１．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．２４を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{26}F_2N_5O_3$：４５８．２；ｆｏｕｎｄ ４５８．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝６１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），５．７９－５．６７（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，４Ｈ），３．６２－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，４Ｈ），３．００－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１００４】

実施例３．２５：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１００５】

【化２４９】



【１００６】

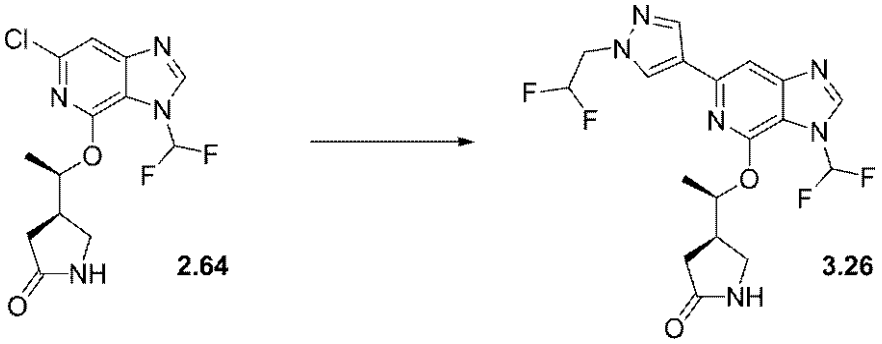
中間体２．６４（２７ｍｇ，０．０８２ｍｍｏｌ）、１－イソプロピル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４０ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）、ビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．８ｍｇ，０．００２５ｍｍｏｌ）およびK_3PO_4（５２ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）をＡｒ下で１，４－ジオキサン（０．９ｍＬ）に溶解させた。水（０．１ｍＬ）を添加し、そして得られた撹拌混合物を１００℃まで加熱した。１．２５時間後、この反応混合物を、室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）、水（１ｍＬ）、およびブライン（１ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（４×１．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．２５を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{23}F_2N_6O_2$：４０５．２；ｆｏｕｎｄ ４０５．１．１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝６１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），６．１２（ｓ，１Ｈ），５．７１－５．６１（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，６Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１００７】

実施例３．２６：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン

【１００８】

【化２５０】



【１００９】

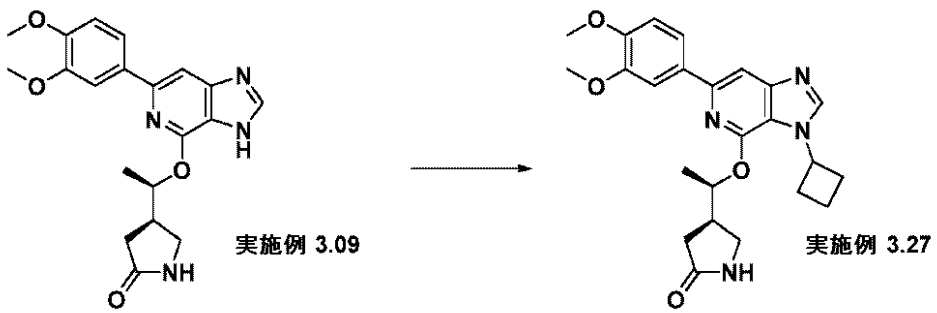
中間体２．６４（２５ｍｇ，０．０７６ｍｍｏｌ）、１－（２，２－ジフルオロエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、ビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．６ｍｇ，０．００２３ｍｍｏｌ）およびK_3PO_4（５２ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）をＡｒ下で１，４－ジオキサン（０．９ｍＬ）に溶解させた。水（０．１ｍＬ）を添加し、そして得られた撹拌混合物を１００℃まで加熱した。１．２５時間後、この反応混合物を、室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）、水（１ｍＬ）、およびブライン（１ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（４×１．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％から１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．２６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{19}F_4N_6O_2$：４２７．２；ｆｏｕｎｄ ４２６．８．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝６１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），６．３２－５．９７（ｍ，２Ｈ），５．７２－５．５８（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｔｄ，Ｊ＝１３．５，４．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０１０】

実施例３．２７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロブチル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－の調製

【１０１１】

【化２５１】



【１０１２】

ブロモシクロブタン（１８ｍｇ，０．１３７ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．０９（５０ｍｇ，０．１３１ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１２７ｍｇ，０．３９２ｍｍｏｌ）の５ｍＬのＤＭＦ中の混合物に室温で添加した。反応混合物をマイクロ波反応器内８０℃で時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルに溶解させ、そして飽和$NaHCO_{3(aq)}$およびブラインで洗浄した。その分離した有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロブチル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．２７を得た。

【１０１３】

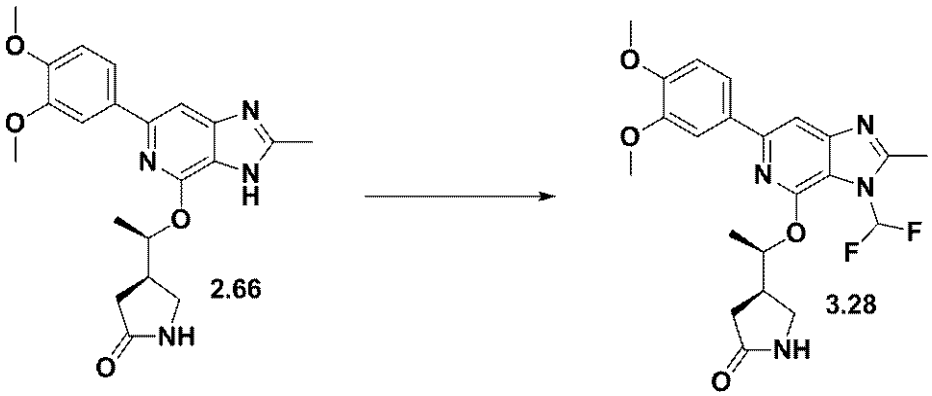
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９０（ｍ，１Ｈ），５．７６（ｐ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝１２．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．２４－５．０２（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１７．４ Ｈｚ，６Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝９．９，８．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｔｄ，Ｊ＝１４．７，８．６，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．４９（ｍ，４Ｈ），１．９８（ｔｔ，Ｊ＝９．８，７．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４３（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{28}N_4O_4$：４３７．２；ｆｏｕｎｄ ４３７．２。

【１０１４】

実施例３．２８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１０１５】

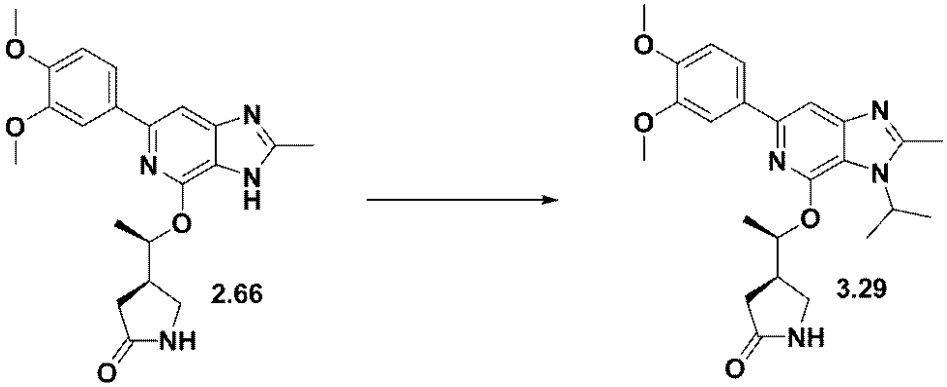
【化２５２】



【１０１６】
実施例２．２８を調製するために使用した手順と類似の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６６およびクロロジフルオロメタンで開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－（ジフルオロメチル）－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．２８を合成した。１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　７．９１　（ｔ，　Ｊ　＝　５７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．６８　（ｍ，　２Ｈ），　７．６４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７０　（ｐ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　１８．４　Ｈｚ，　６Ｈ），　３．５５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．０，　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．０，　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０７　－　２．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．７３　（ｓ，　３Ｈ），　２．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{22}H_{24}F_2N_4O_4$：　４４７．２　；　ｆｏｕｎｄ　４４７．１。

【１０１７】
実施例３．２９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン

【１０１８】
【化２５３】



【１０１９】
実施例２．１８を調製するために使用した手順と類似の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６６（１ｅｑ）および２－ヨードプロパン（２ｅｑ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－イソプロピル－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．２９を合成した。１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　７．８２　－　７．５９　（ｍ，　３Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８８　（ｓ，　１Ｈ），　５．４７　－　５．０７　（ｍ，　１Ｈ），　３．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．５　Ｈｚ，　６Ｈ），　３．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．２，　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．２，　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２０　－　３．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．９３　（ｓ，　３Ｈ），　２．６１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．３，　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．３，　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８

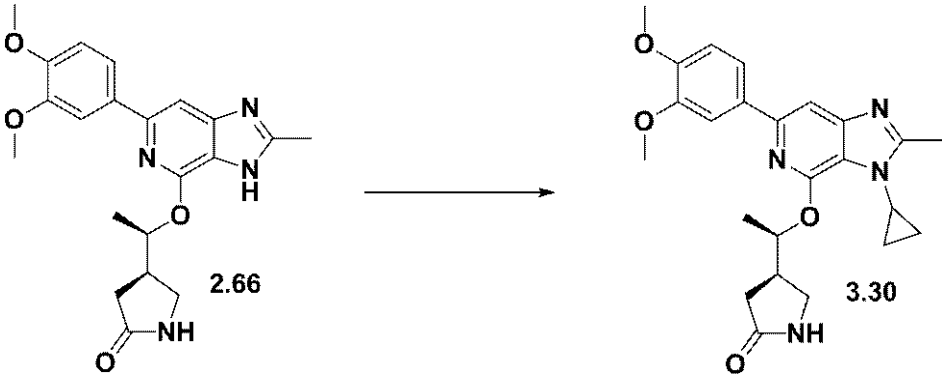
．１，６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{30}N_4O_4$：４３９．２；ｆｏｕｎｄ ４３９．２。

【１０２０】

実施例３．３０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン

【１０２１】

【化２５４】



【１０２２】

実施例２．３５を調製するために使用した手順と類似の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６６（１ｅｑ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．３０を合成した。

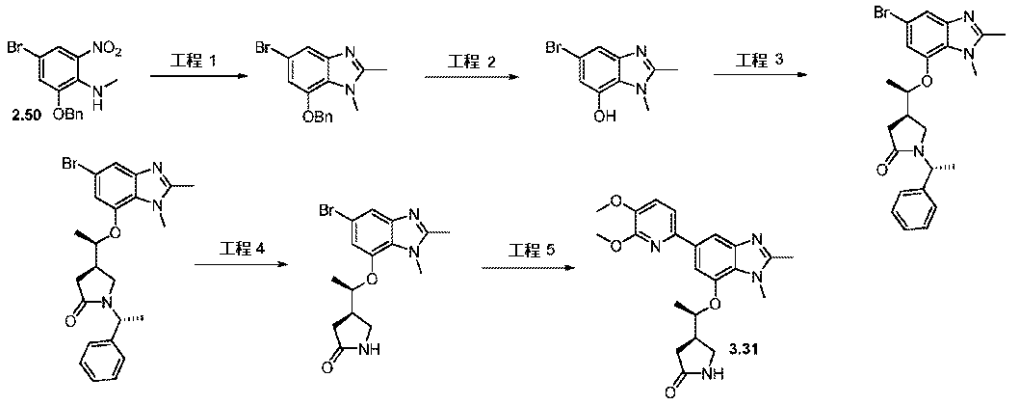
１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ７．７６ － ７．５９（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，６Ｈ），３．７３ － ３．５６（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１２ － ２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｑｄ，Ｊ＝１７．２，８．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４９ － １．３７（ｍ，２Ｈ），１．３７ － １．１９（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ２４Ｈ２８Ｎ４Ｏ４：４３７．２；ｆｏｕｎｄ ４３７．２。

【１０２３】

実施例３．３１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１０２４】

【化２５５】



【１０２５】

工程１：２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモ－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリン（２．５０）（１８５ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）の、エタノール（７ｍＬ）および酢酸（７ｍＬ）中の溶液に、鉄（３０６ｍｇ，５．５０ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を７０℃で２時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、水で希釈し、そしてｓａｔ’ｄ　ＮａＨＣＯ$_3$でｐＨ約７まで酸性にし、次いでその水層をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。次いで、合わせた有機層を水およびブラインで順番に洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$，１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、７－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾールを得た。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{16}$Ｈ$_{15}$ＢｒＮ$_2$Ｏ　ａｓ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$　３３２．１。

【１０２６】

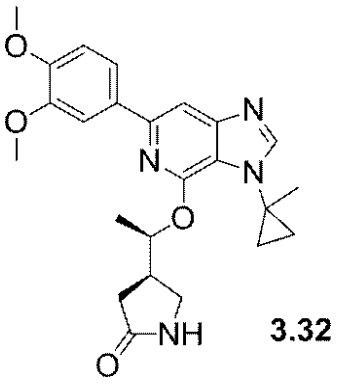
工程２：７－（ベンジルオキシ）－５－ブロモ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（１３４ｍｇｓ，０．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）中の溶液に、０℃でＴＨＦ中１．０ＭのＢＢｒ$_3$の溶液（１．１ｅｑｕｉｖ）を添加した。０℃で３０分後、この反応混合物をＤＣＭで希釈し、そしてｓａｔ’ｄ　ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、次いで、その水層をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。次いで、合わせた有機層を水およびブラインで順番に洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$，１％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ～２０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、５－ブロモ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オールを得た。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_9$Ｈ$_9$ＢｒＮ$_2$Ｏ　ａｓ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$　２４２．１。

【１０２７】

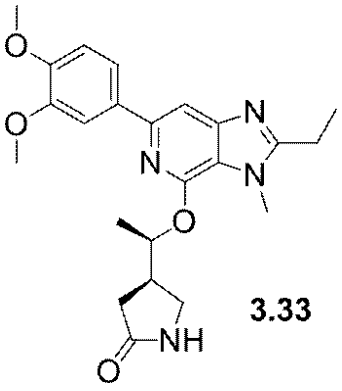
実施例３．３２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（１－メチルシクロプロピル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１０２８】

【化２５６】



【１０２９】
一般手順３Ａに記載されたプロトコルに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－（１－メチルシクロプロピル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－（１－メチルシクロプロピル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物２．７２（５０ｍｇ，約０．１ｍｍｏｌ）および（３，４－ジメトキシフェニル）ボロン酸（２１．２７ｍｇ，０．１１７ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－（１－メチルシクロプロピル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．３２（４９ｍｇ）を合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ９．４２ （ｓ，１Ｈ），７．７９ － ７．５８ （ｍ，３Ｈ），７．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．８９ （ｐ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２ （ｓ，３Ｈ），３．８８ （ｓ，３Ｈ），３．６５ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．４５ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．１６ － ３．０１ （ｍ，１Ｈ），２．６５ － ２．４１ （ｍ，２Ｈ），１．７９ （ｓ，３Ｈ），１．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．５４ － １．４６ （ｍ，２Ｈ），１．２８ － １．１５ （ｍ，２Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{29}N_4O_4$：４３７．２；ｆｏｕｎｄ：４３７．２。
【１０３０】
実施例３．３３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－エチル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。
【１０３１】
【化２５７】



3.33

【１０３２】
一般手順３Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－２－エチル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｓ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．８０（２００ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）および（３，４－ジメトキシフェニル）ボロン酸（８７ｍｇ，０．０．４８ｍｍｏｌ）で開始して、化合物（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－エチル－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．３３を合成した（１５ｍｇ）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．７３ （ｓ，１Ｈ），７．６８ － ７．６２ （ｍ，２Ｈ），７．５６ （ｓ，１Ｈ），７．０

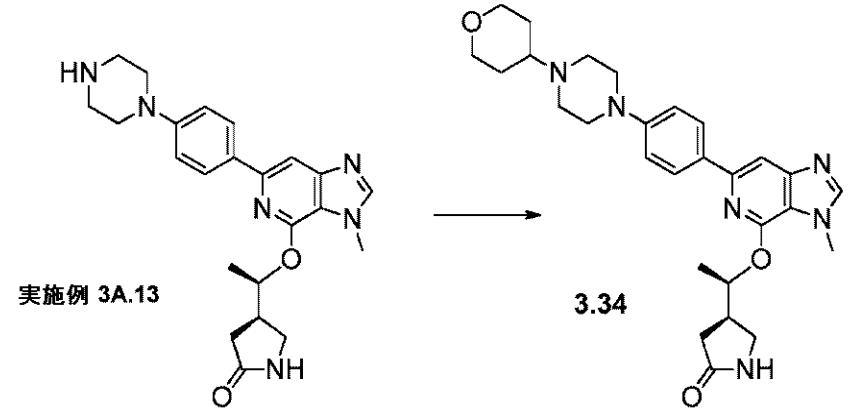
7－6.96（m, 1H）, 5.55（p, J＝6.0 Hz, 1H）, 3.95（s, 3H）, 3.85（s, 3H）, 3.79（s, 3H）, 3.41（t, J＝9.1 Hz, 1H）, 3.17（dd, J＝9.7, 7.1 Hz, 1H）, 3.05－2.91（m, 2H）, 2.86－2.82（m, 1H）, 2.40－2.18（m, 2H）, 1.43（d, J＝6.2 Hz, 3H）, 1.33（t, J＝7.5 Hz, 3H）。
LCMS－ESI$^+$（m／z）：[M＋H]$^+$ calcd for $C_{23}H_{29}N_4O_4$：425.2；found：425.2。

【1033】

実施例3.34。（R）－4－（（R）－1－（（3－メチル－6－（4－（4－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）ピペラジン－1－イル）フェニル）－3H－イミダゾ［4, 5－c］ピリジン－4－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－2－オンの調製：

【1034】

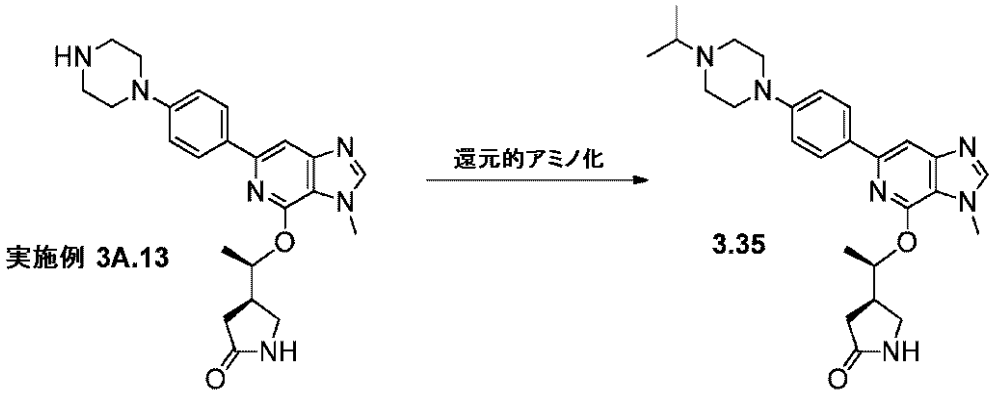
【化258】



【1035】

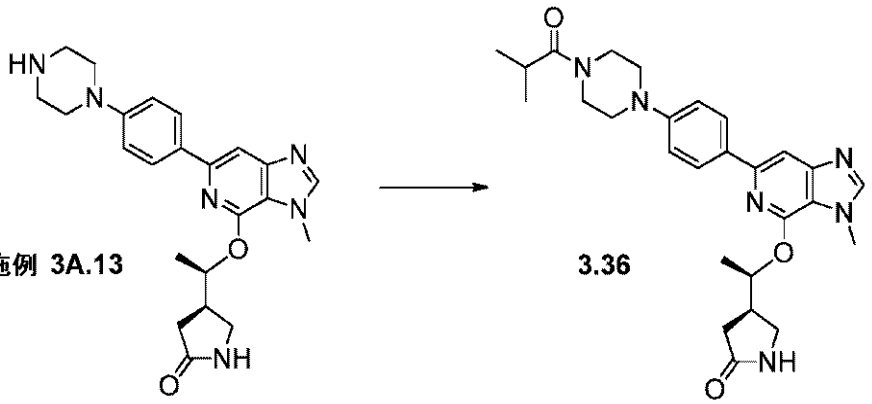
（R）－4－（（R）－1－（3－メチル－6－（4－（ピペラジン－1－イル）フェニル）－3H－イミダゾ［4, 5－c］ピリジン－4－イルオキシ）エチル）ピロリジン－2－オン3A.13（44.0mg, 0.105mmol）、4－オキソテトラヒドロピラン（37.7mg, 0.366mmol）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（100mg, 0.471mmol）の1, 2－ジクロロエタン（1.0mL）中の混合物を室温で週末にかけて撹拌した。この反応物を、飽和$NaHCO_3$（aq）およびメタノールで希釈した。この混合物を濃縮乾固させ、そしてその残渣をprep HPLC（水中2～95%のアセトニトリル, 0.1%のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（R）－4－（（R）－1－（（3－メチル－6－（4－（4－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）ピペラジン－1－イル）フェニル）－3H－イミダゾ［4, 5－c］ピリジン－4－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－2－オン3.34（26mg）をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。
^{1}H NMR（400 MHz, DMSO－d6）δ 9.68（s, 1H）, 8.46（s, 1H）, 8.01（d, J＝8.8 Hz, 2H）, 7.73（s, 1H）, 7.59（s, 1H）, 7.11（d, J＝9.0 Hz, 2H）, 5.54（p, J＝5.9 Hz, 1H）, 4.08－3.89（m, 7H）, 3.71－3.59（m, 2H）, 3.56－3.47（m, 1H）, 3.43（t, J＝9.1 Hz, 1H）, 3.38－3.27（m, 2H）, 3.27－3.11（m, 3H）, 3.10－3.95（m, 2H）, 2.90－2.76（m, 1H）, 2.44－2.21（m, 2H）, 2.11－1.9

８（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ｃａｌｃｄｆｏｒ$C_{28}H_{37}N_6O_3$：５０５．３；ｆｏｕｎｄ：５０５．４。
【１０３６】
実施例３．３５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：
【１０３７】
【化２５９】



【１０３８】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１３（２９ｍｇ，０．０６９ｍｍｏｌ）、アセトン（１８μＬ，０．２４ｍｍｏｌおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６６ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．０ｍＬ）中の混合物を室温で週末にかけて撹拌した。この反応物を、飽和$NaHCO_3$（ａｑ）およびメタノールで希釈した。この混合物を濃縮乾固させ、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．３５（１９ｍｇ）をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），５．５４（ｐ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．６３－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１０（ｍ，４Ｈ），３．１０－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．９０－７７（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，６Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ｃａｌｃｄｆｏｒ$C_{26}H_{35}N_6O_2$：４６３．３；ｆｏｕｎｄ：４６３．３。
【１０３９】
実施例３．３６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：
【１０４０】

【化２６０】



【１０４１】

バイアルに、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１３（３２ｍｇ，０．０７６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５８ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルモルホリン（３３μＬ，０．３０ｍｍｏｌ）を入れた。イソ酪酸（８．５μＬ，０．０９１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で１８時間撹拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．３６（２１ｍｇ）をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．８７ － ８．６０ （ｍ， １Ｈ）， ７．９９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．７１ （ｓ， １Ｈ）， ７．５８ （ｓ， １Ｈ）， ７．０５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ５．５６ （ｐ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７０－３．５９ （ｍ， ４Ｈ）， ３．４３ （ｔ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．３３ － ３．０８ （ｍ， ５Ｈ）， ３．０１ － ２．７７ （ｍ， ２Ｈ）， ２．４３ － ２．１７ （ｍ， ２Ｈ）， １．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．０３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ６Ｈ）。

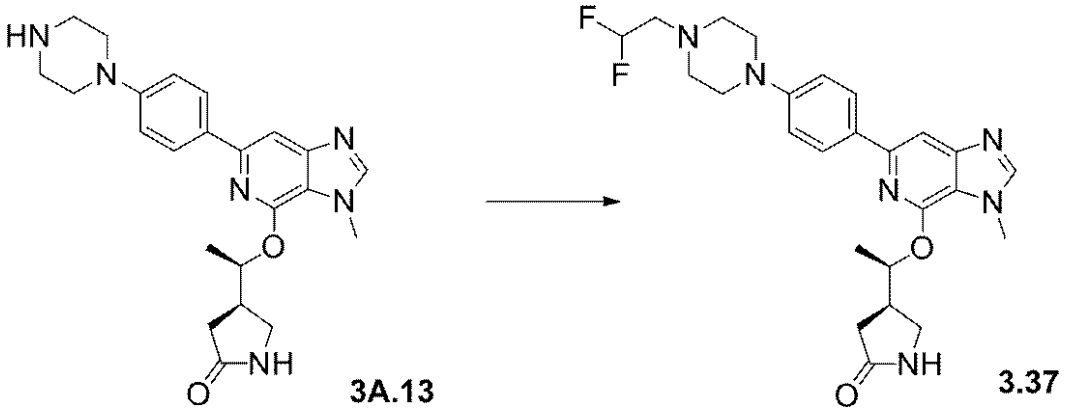
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{35}N_6O_3$： ４９１．３； ｆｏｕｎｄ： ４９１．２。

【１０４２】

実施例３．３７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－（２，２－ジフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１０４３】

【化２６１】



【１０４４】

適切なサイズのバイアルで、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３Ａ．１３（４０ｍｇ，０．０６２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２４７ｍｇ，０．２４８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解させた。この混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸２，２－ジフルオロエチル（１３ｍｇ，０．０６２ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物を室温で３０分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～６５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－（２，２－ジフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．３７をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ４） δ ９．２４ （ｓ， １Ｈ），８．１２ － ７．９６ （ｍ， ２Ｈ），７．７３ （ｓ， １Ｈ），７．２５ － ７．０５ （ｍ， ２Ｈ），６．４６ （ｔ， Ｊ ＝ ３．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．９０ － ５．６６ （ｍ， １Ｈ），４．２１ （ｓ， ３Ｈ），３．７９ （ｔｄ， Ｊ ＝ １５．０，３．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．７２ － ３．５０ （ｍ， ９Ｈ），３．３９ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．３，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．０７ － ２．９０ （ｍ， １Ｈ），２．６９ － ２．３８ （ｍ， ２Ｈ），１．５４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ３Ｈ）。

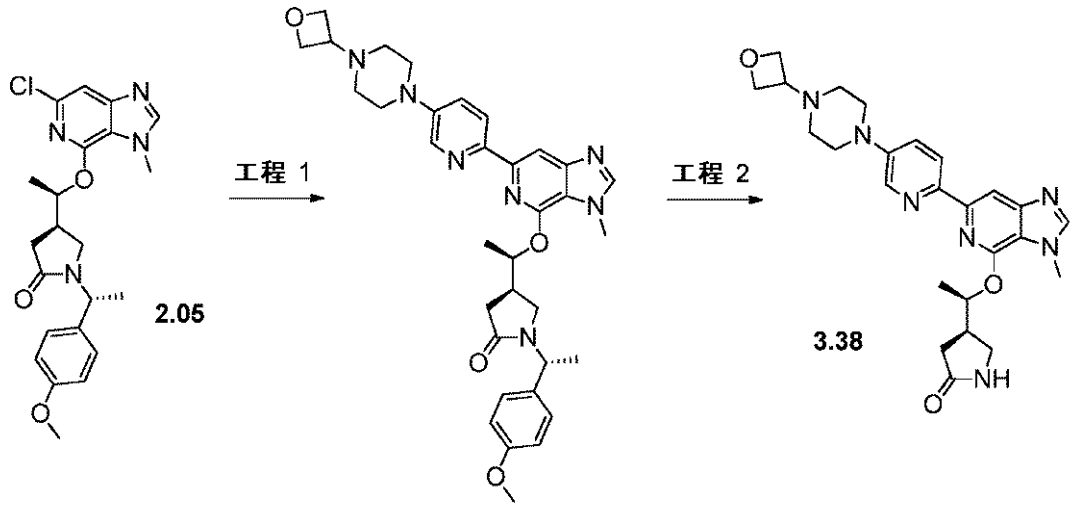
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{31}F_2N_6O_2$： ４８５．２； ｆｏｕｎｄ： ４８５．２。

【１０４５】

実施例３．３８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

【１０４６】

【化２６２】



【１０４７】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（６０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および１－（オキセタン－３－イル）－４－（６－（トリブチルスタンニル）ピリジン－３－イル）ピペラジン７．１６（７８ｍｇ，０．１５４ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）中の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１６ｍｇ）およびＫＦ（２４ｍｇ）を添加した。次いで、この混合物をアルゴンでフラッシュし、そしてマイクロ波によって１４０℃で２０分間加熱した。この反応物を５０ｍＬの酢酸エチルで希釈し、そして濾過して固体を除去した。溶媒の除去後、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、８６ｍｇの（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６１２．２７。

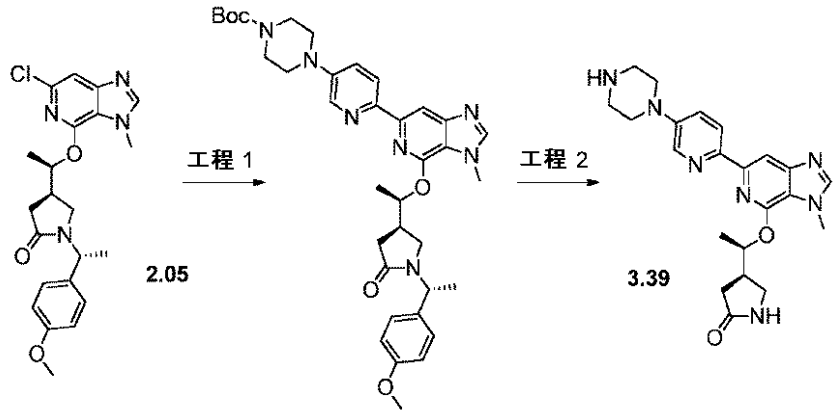
【１０４８】

工程２：手順３Ａに記載された、ＴＦＡにより媒介される脱保護プロトコルに従って、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１４ｍｇ，０．０２３ｍｍｏｌ）から出発して、４．５ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．３８を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）ｐｐｍ：δ ８．４３６（ｓ，１Ｈ），８．２４７（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝６ Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｓ，１Ｈ），５．５６７（ｓ，１Ｈ），４．７３－４．６（ｍ，４Ｈ），４．０１７（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．５（ｍ，４Ｈ），３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３４７（ｔ，Ｊ＝４ Ｈｚ，４Ｈ），２．９４（ｍ，１Ｈ），２．５３８（ｍ，４Ｈ），１．５（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

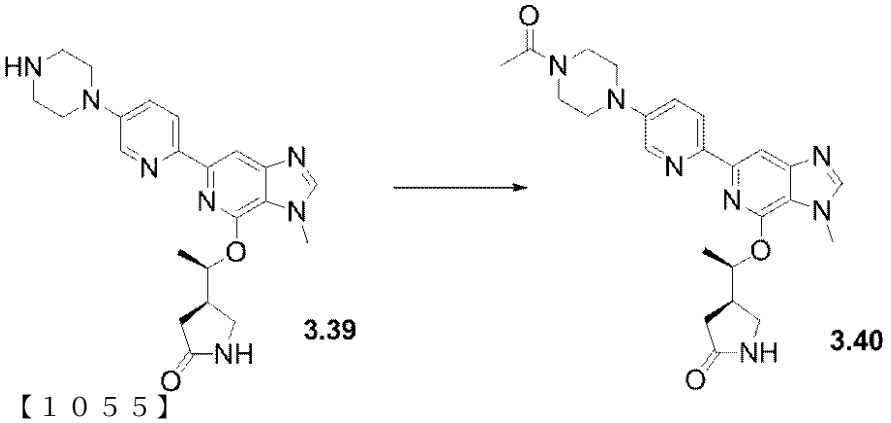
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$：４７８．３；ｆｏｕｎｄ：４７８．２。

【１０４９】
実施例３．３９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：
【１０５０】
【化２６３】



【１０５１】
工程１：中間体３．３８について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．０５（２００ｍｇ，０．４６６ｍｍｏｌ）および４－（６－（トリブチルスタンニル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１４（２８３ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）から出発して、１４１ｍｇの４－（６－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　６５６．２７。
【１０５２】
工程２：一般手順３Ａに記載された、ＴＦＡにより媒介される脱保護プロトコルに従って、４－（６－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４１ｍｇ）から出発して、９１ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．３９を合成した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　４２２．１６。
【１０５３】
実施例３．４０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：
【１０５４】

【化２６４】



【１０５５】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．３９（５０ｍｇ，０．１１９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．１２ｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の溶液に、無水酢酸（０．０２ｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。この反応混合物を室温まで温め、そして２時間撹拌した。次いで、この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄した。乾燥後、その溶媒を除去し、その残渣をシリカクロマトグラフィーにより精製して、３６ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４０を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）ｐｐｍ：δ ８．３８１ （ｓ，１Ｈ），８．２６１ （ｓ，１Ｈ），８．１４５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．９５ （ｓ，１Ｈ），５．７３４ （ｍ，１Ｈ），３．９９６ （ｓ，３Ｈ），３．７９９ （ｔ，Ｊ ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．６５７ （ｍ，２Ｈ），３．５８５ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３９２ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．２７９ （ｍ，２Ｈ），３．２２９ （ｍ，２Ｈ），２．９３ （ｍ，１Ｈ），２．５３ （ｍ，２Ｈ），２．１４１ （ｓ，３Ｈ），１．４９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。

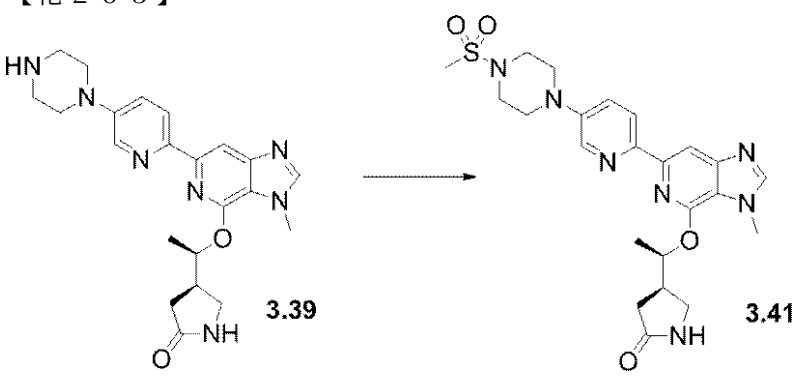
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$： ４６４．２； ｆｏｕｎｄ： ４６４．２。

【１０５６】

実施例３．４１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

【１０５７】

【化２６５】



【１０５８】

中間体３．４０について記載された手順と同じ手順に従って、メタンスルホン酸無水物（２５ｍｇ）を無水酢酸の代わりに使用することによって、４７．２ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４１を合成した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）ｐｐｍ：　δ　８．４７４　（ｓ，１Ｈ），　８．２３５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１４３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１９　（ｓ，　１Ｈ），　７．３２５　（ｄ，　Ｊ　＝　３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９９３　（ｓ，　１Ｈ），　５．７８　（ｍ，　１Ｈ），　４．０　（ｓ，　３Ｈ），　３．５８７　（ｔ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４－３．３６　（ｍ，　８Ｈ），　３．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．９１　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３３　（ｓ，　３Ｈ），　２．５３　（ｍ，　２Ｈ），　１．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）。

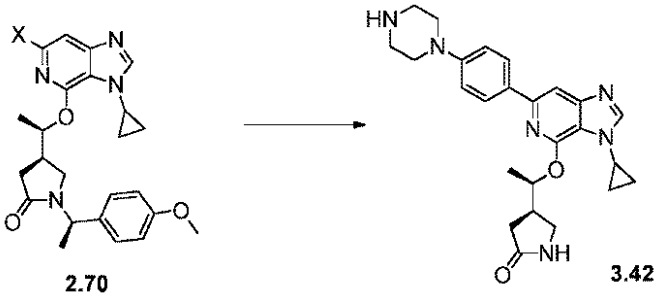
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{23}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{4}$Ｓ：　５００．２１；　ｆｏｕｎｄ：　５００．１８。

【１０５９】

実施例３．４２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１０６０】

【化２６６】



2.70
X = Br/Cl 混合物

3.42

【１０６１】

一般手順３Ａを使用して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（４００ｍｇ，約０．８ｍｍｏｌ）で、（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ボロン酸（３１９ｍｇ，１．０４ｍｍｏｌ）と一緒に開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４２をそのＴＦＡ塩として調製した（２１５ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　９．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１７　－　７．９７　（ｍ，　２Ｈ），　７．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．０３　（ｍ，　２Ｈ），　５．９５　－　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　３．９８　（ｄｑ，　Ｊ　＝　１１．１，　５．８，　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７０　－　３．５７　（ｍ，　１Ｈ），　３．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．７，　３．７　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．４６　－　３．３４　（ｍ，　５Ｈ），　３．１０　－　２．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６９　－　２．４１　（ｍ，　２Ｈ），　１．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４２　－　１．２４　（ｍ，　４Ｈ）。

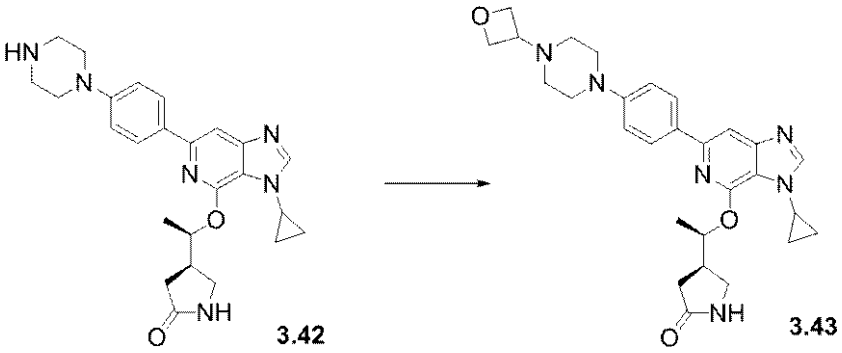
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{31}N_6O_2$：４４７．３；ｆｏｕｎｄ：４４７．２。

【１０６２】

実施例３．４３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１０６３】

【化２６７】



【１０６４】

適切なサイズのバイアル内で、トリフルオロ酢酸塩である（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４２（５０ｍｇ，０．０６３ｍｍｏｌ）および３－オキセタノン（１３μＬ，０．２２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解させた。この混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６７ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を５０℃で４５分間加熱した。混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、そして減圧下で濃縮した。残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中５～６５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４３をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

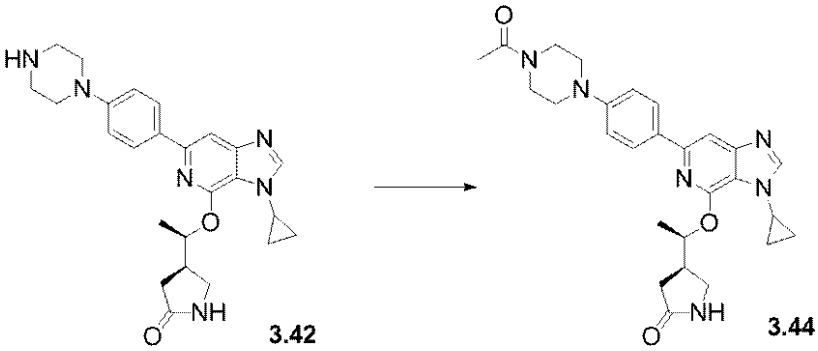
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．１６－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．０２（ｍ，２Ｈ），５．９５－５．６６（ｍ，１Ｈ），４．９５－４．８（ｍ，４Ｈ），４．５０（ｔｔ，Ｊ＝７．０，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．４８－３．２（ｍ，６Ｈ），３．１０－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２７（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{35}N_6O_3$：５０３．３；ｆｏｕｎｄ：５０３．２。

【１０６５】

実施例３．４４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１０６６】

【化２６８】



【１０６７】

適切なサイズのバイアル内で、トリフルオロ酢酸塩である（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４２（１２０ｍｇ，０．２１４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１３０ｍｇ，１．２７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解させた。この混合物に、無水酢酸（２６ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が完了した後に、この溶液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～６５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４４をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　９．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１７　－　７．８５　（ｍ，　２Ｈ），　７．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．１９　－　６．９３　（ｍ，　２Ｈ），　５．９７　－　５．６４　（ｍ，　１Ｈ），　３．９６　（ｐ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７４　（ｍ，　４Ｈ），　３．６２－３．５９　（ｍ，　１Ｈ），　３．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．２，　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４－３．３　（ｍ，　４Ｈ），　３．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６５　－　２．４８　（ｍ，　２Ｈ），　２．１６　（ｓ，　３Ｈ），　１．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３５　－　１．２８　（ｍ，　４Ｈ）。

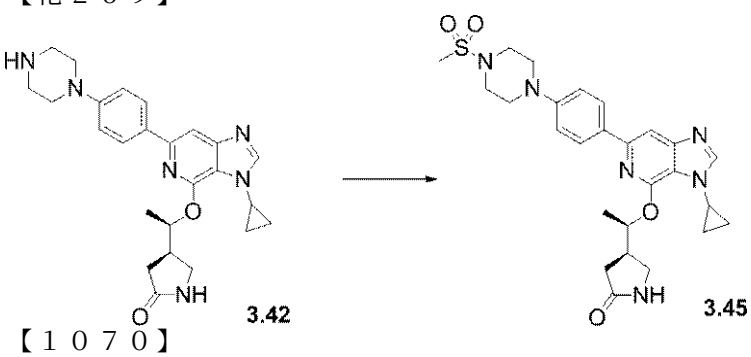
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{27}H_{33}N_6O_3$：　４８９．３；　ｆｏｕｎｄ：　４８９．２。

【１０６８】

実施例３．４５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１０６９】

【化２６９】



【１０７０】

適切なサイズのバイアル内で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジ

ン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４２のトリフルオロ酢酸塩（５０ｍｇ，０．０８９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４５ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解させた。この混合物にメタンスルホン酸無水物（１９ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が完了した後に、この溶液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～６５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４５をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　－　７．８３　（ｍ，　２Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．１７　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　５．８８　－　５．５６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１１．１，　６．７，　４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．１，　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４７　－　３．３８　（ｍ，　１Ｈ），　３．３７－３．２５２（ｍ，　８Ｈ），　２．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　（ｓ，　３Ｈ），　２．６１　－　２．４１　（ｍ，　２Ｈ），　１．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２０　－　０．９２　（ｍ，　４Ｈ）。

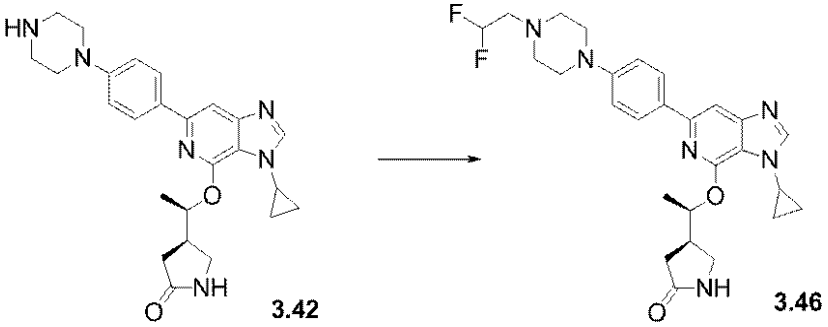
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$Ｃ_{２６}Ｈ_{３３}Ｎ_{６}Ｏ_{４}Ｓ$：　５２５．２　；　ｆｏｕｎｄ：　５２５．２。

【１０７１】

実施例３．４６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（２，２－ジフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１０７２】

【化２７０】



【１０７３】

適切なサイズのバイアル内で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４２のトリフルオロ酢酸塩（２５ｍｇ，０．０４４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１．５ｍＬ）に溶解させた。この混合物にトリフルオロメタンスルホン酸２，２－ジフルオロエチル（１１ｍｇ，０．０５１ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物を室温で３０分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～６５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（２，２－ジフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４６をトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　９．０４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１５　－　７．９８　（ｍ，　２Ｈ），　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　７．

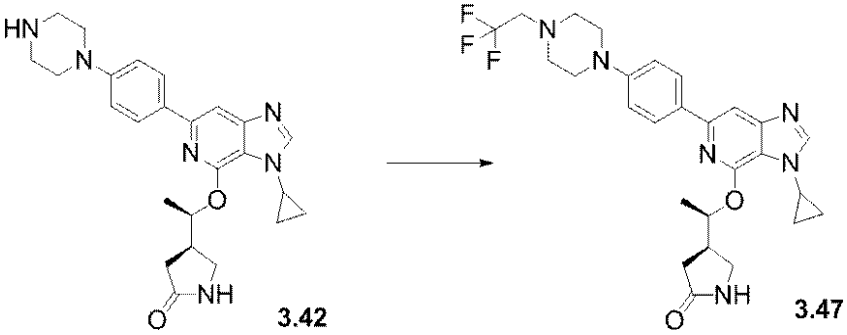
１９－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．４２（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９４－５．６７（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｐ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．４８（ｍ，８Ｈ），３．４５－３．３（ｍ．４Ｈ），３．１４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．３５（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．４２－１．１３（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{33}F_2N_6O_2$：５１１．３；ｆｏｕｎｄ：５１１．２。

【１０７４】

実施例３．４７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１０７５】

【化２７１】



【１０７６】

適切なサイズのバイアル内で、トリフルオロ酢酸塩である（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４２（２５ｍｇ，０．０４６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１．５ｍＬ）に溶解させた。この混合物にトリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル（１２ｍｇ，０．０５３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を室温で２４時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～６５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４７をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ９．２４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．０４（ｍ，２Ｈ），５．９２－５．６７（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．３７（ｍ，８Ｈ），３．１１－２．８９（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．３０（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{32}F_3N_6O_2$：５２９．３；ｆｏｕｎｄ：５２９．３。

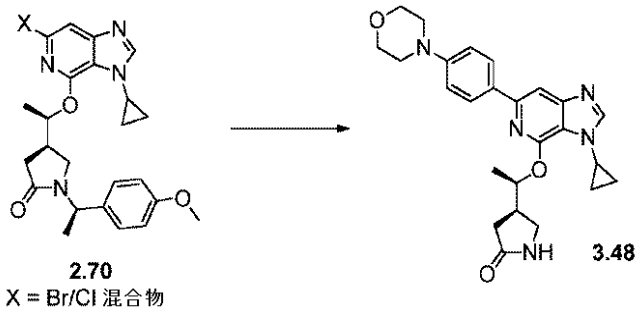
【１０７７】

実施例３．４８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチ

ル）ピロリジン－２－オンの調製

【１０７８】

【化２７２】



【１０７９】

一般手順３Ａを使用して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（３０ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）で、（４－モルホリノフェニル）ボロン酸（１５ｍｇ，０．０７２ｍｍｏｌ）と一緒に開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－モルホリノフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４８（２．７ｍｇ）をトリフルオロ酢酸塩として調製した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．８５ （ｓ，１Ｈ），８．１９ － ７．８１ （ｍ，２Ｈ），７．６２ （ｓ，１Ｈ），７．１９ － ６．８２ （ｍ，２Ｈ），５．９５ － ５．６８ （ｍ，１Ｈ），３．９７ － ３．７４ （ｍ，５Ｈ），３．６３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．２４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．９，３．８ Ｈｚ，４Ｈ），３．０６ － ２．８６ （ｍ，１Ｈ），２．５８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，２．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．３８ － １．０２ （ｍ，４Ｈ）。

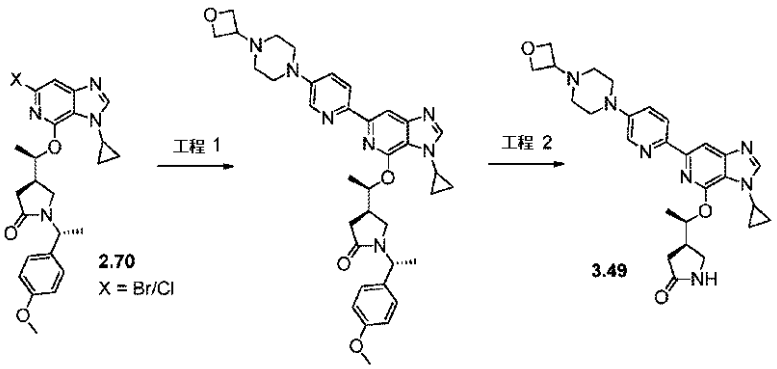
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{23}N_5O_3$：４４８．２；ｆｏｕｎｄ：４４８．２。

【１０８０】

実施例３．４９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

【１０８１】

【化２７３】



【１０８２】

工程１：中間体３．３８の調製について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（６１ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）、および１－（オキセタン－３－イル）－４－（６－（トリブチルスタンニル）ピリジン－３－イル）ピペラジン７．１６で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（６０ｍｇ）を合成した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６３８．３。

【１０８３】

工程２：一般手順３Ａに記載された、ＴＦＡにより媒介される脱保護プロトコルに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（６０ｍｇ，０．０９４ｍｍｏｌ）から出発して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．４９（３５．３ｍｇ）を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）ｐｐｍ：δ ８．３６４（ｓ，１Ｈ），８．２４５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．２７５（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），５．７５３（ｍ，１Ｈ），４．６９９（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．６４９（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．７５（ｍ，１Ｈ），３．５６６（ｍ，４Ｈ），３．４２７（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．３１６（ｍ，４Ｈ），２．９６（ｍ，１Ｈ），２．５３２（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６ Ｈｚ，３Ｈ），１．２５２（ｍ，１Ｈ），１．１４４（ｍ，１Ｈ），１．０８７（ｍ，１Ｈ），０．８７（ｍ，１Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$：５０４．２７；ｆｏｕｎｄ：５０４．２３。

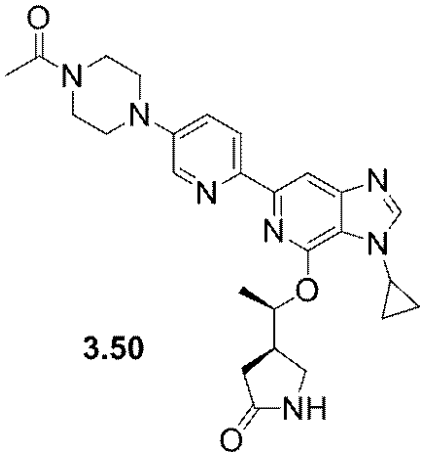
【１０８４】

実施例３．５０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－

ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

【１０８５】

【化２７４】



【１０８６】

中間体３．３９および実施例３．４０について記載されたプロトコルに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（２００ｍｇ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５０（４２ｍｇ）を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）ｐｐｍ：δ ８．４３７（ｓ，１Ｈ），８．２２６（ｓ，１Ｈ），８．１４５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７４（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．９４６（ｓ，１Ｈ），５．７９４（ｍ，１Ｈ），３．８０１（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｍ，２Ｈ），３．４２６（ｍ，１Ｈ），３．２９３（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１４２（ｓ，３Ｈ），１．４８３（ｄ，Ｊ＝６ Ｈｚ，３Ｈ），１．３０９（ｍ，１Ｈ），１．１５７（ｍ，１Ｈ），１．０８９（ｍ，１Ｈ），０．８６７（ｍ，１Ｈ）。

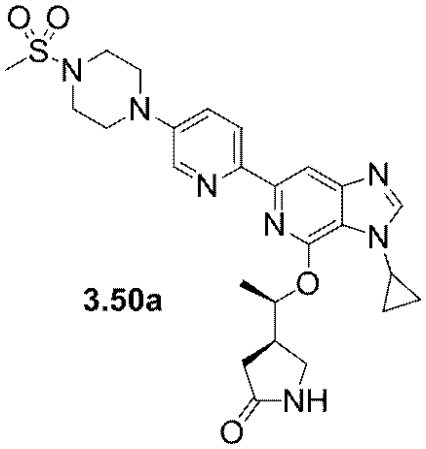
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{26}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$：４９０．２６；ｆｏｕｎｄ：４９０．２２。

【１０８７】

実施例３．５０ａ。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

【１０８８】

【化２７５】



【１０８９】

中間体３．３９および実施例３．４１について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（２００ｍｇ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５０ａ（３６ｍｇ）を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$）ｐｐｍ： δ ８．３６７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ），８．２５７ （ｓ， １Ｈ），８．１６２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．８７１ （ｓ， １Ｈ），７．２８２ （ｄ，ｄ，Ｊ ＝ ２．４，９．２ Ｈｚ， １Ｈ），５．９９７ （ｓ， １Ｈ），５．７４７ （ｍ， １Ｈ），３．７－３．５５ （ｍ， ３Ｈ），３．４１７ （ｍ， ４Ｈ），３．３７２ （ｍ， ４Ｈ），２．９８ （ｍ， １Ｈ），２．８３３ （ｓ， ３Ｈ），２．５５ （ｍ， ２Ｈ），１．４９ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ， ３Ｈ），１．２５１ （ｍ， １Ｈ），１．１３７ （ｍ， １Ｈ），１．０９１ （ｍ， １Ｈ），０．８７ （ｍ， １Ｈ）。

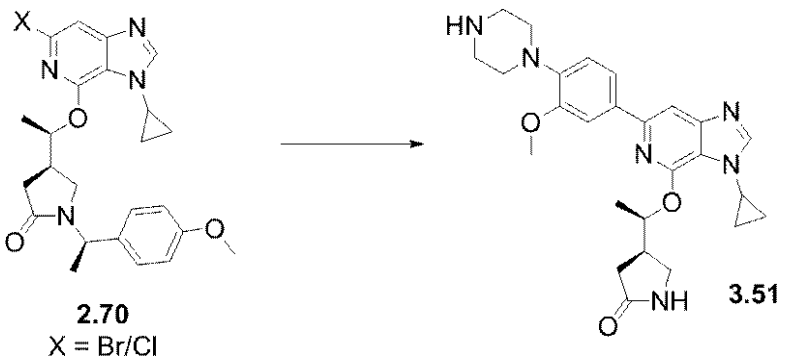
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{4}$Ｓ： ５２６．２； ｆｏｕｎｄ： ５２６．２。

【１０９０】

実施例３．５１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１０９１】

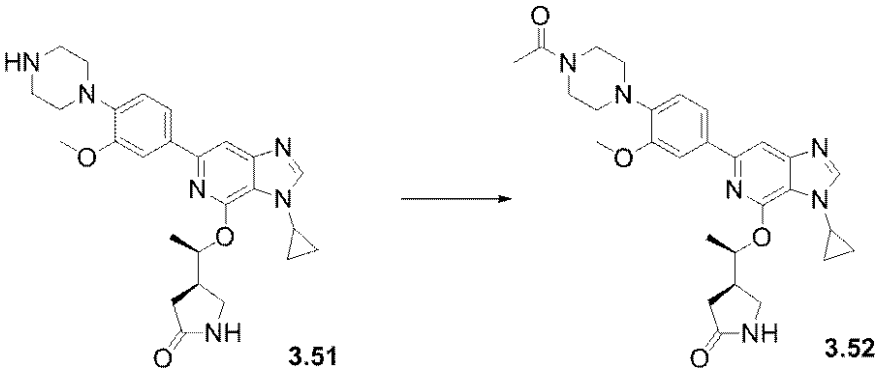
【化２７６】



【１０９２】
一般手順３Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（１００ｍｇ，約０．２ｍｍｏｌ）で、４－（２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０８（１２５ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）と一緒に開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５１（１００ｍｇ）をトリフルオロ酢酸塩として合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ４） δ ８．９７ （ｓ， １Ｈ），７．８６ － ７．５５ （ｍ， ３Ｈ），７．０８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ），５．９５ － ５．５７ （ｍ， １Ｈ），３．９９ （ｓ， ３Ｈ），３．８９ （ｐ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ），３．７４ － ３．５４ （ｍ， １Ｈ），３．４６ － ３．３２ （ｍ， ９Ｈ），３．１０ － ２．９４ （ｍ， １Ｈ），２．６４ － ２．５４ （ｍ， ２Ｈ），１．５５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ３Ｈ），１．３６ － １．１９ （ｍ， ４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{33}N_{6}O_{3}$： ４７７．３； ｆｏｕｎｄ： ４７７．２。

【１０９３】
実施例３．５２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１０９４】
【化２７７】



【１０９５】
適切なサイズのバイアルで、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５１のトリフルオロ酢酸塩（８０ｍｇ，０．０８５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５２ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解させた。この混合物に無水酢酸（１０．５ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が完了した後に、この溶液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～６５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－

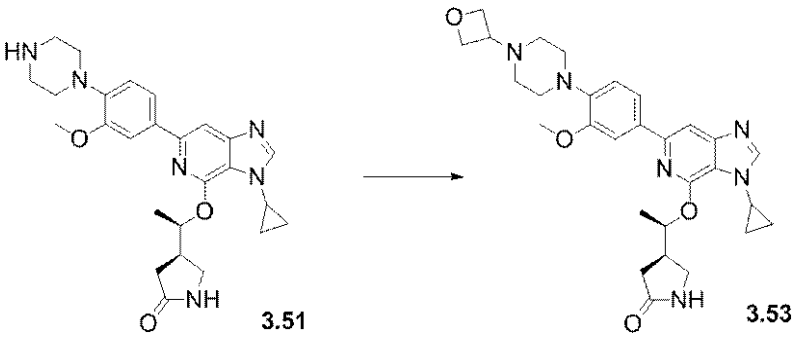
イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５２をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ９．００ （ｓ，１Ｈ），７．８１ － ７．５７ （ｍ，３Ｈ），７．１２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．９１ － ５．６９ （ｍ，１Ｈ），４．００ （ｓ，３Ｈ），３．９１ （ｐ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．８０ － ３．７３ （ｍ，４Ｈ），３．６３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．２２ － ３．１３ （ｍ，４Ｈ），３．０９ － ２．９２ （ｍ，１Ｈ），２．６７ － ２．４５ （ｍ，２Ｈ），２．１５ （ｓ，３Ｈ），１．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．４４ － １．０５ （ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{35}N_{6}O_{4}$：５１９．３；ｆｏｕｎｄ：５１９．２。

【１０９６】

実施例３．５３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１０９７】

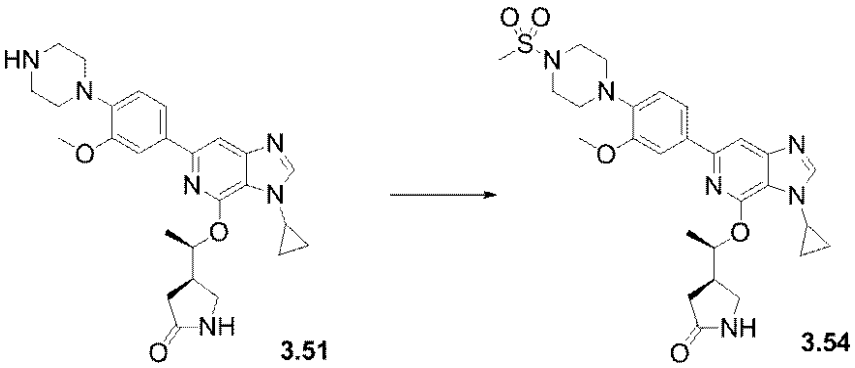
【化２７８】



【１０９８】

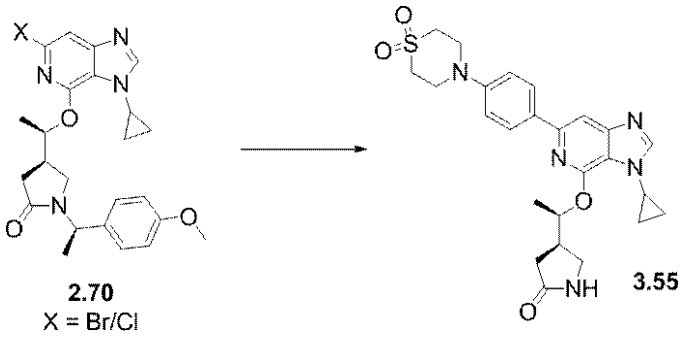
適切なサイズのバイアルで、トリフルオロ酢酸塩である（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５１（１８ｍｇ，０．０２５ｍｍｏｌ）および３－オキセタノン（５．２μＬ，０．０８９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解させた。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２４ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を５０℃で４５分間加熱した。この混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、そして減圧下で濃縮した。その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中５～６５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５３をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ９．２４ （ｓ，１Ｈ），７．８５ － ７．５５ （ｍ，３Ｈ），７．０９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．９６ － ５．６５ （ｍ，１Ｈ），４．９－４．７ （ｍ，４Ｈ），４．５１ （ｔｔ，Ｊ ＝ ７．３，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．８５ （ｍ，４Ｈ），３．６４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．２５ （ｍ，９Ｈ），３．１４ － ２．９６ （ｍ，１Ｈ），２．７７ － ２．４１ （ｍ，２Ｈ），１

．５５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３６－１．２９（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{37}N_6O_4$：５３３．３；ｆｏｕｎｄ：５３３．２。
【１０９９】
実施例３．５４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【１１００】
【化２７９】



【１１０１】
適切なサイズのバイアルで、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５１のトリフルオロ酢酸塩（１８ｍｇ，０．０２５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１５．５ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１．５ｍＬ）に溶解させた。この混合物にメタンスルホン酸無水物（５．３ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が完了した後に、この溶液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～６５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５４をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ９．２５（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．９４－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，４Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，５Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，３．６Ｈｚ，４Ｈ），３．１１－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{35}N_6O_5S$：５５５．２；ｆｏｕｎｄ：５５５．２。
【１１０２】
実施例３．５５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。
【１１０３】

【化２８０】



【１１０４】

一般手順３Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（４２ｍｇ，約０．０８４ｍｍｏｌ）で、４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）チオモルホリン１，１－ジオキシド（４９ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）と一緒に開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５５（８ｍｇ）をそのトリフルオロ酢酸塩として合成した。

【１１０５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．８８（ｓ，１Ｈ），８．１４－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．３０－６．９３（ｍ，２Ｈ），５．８２（ｐ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝７．３，３．４ Ｈｚ，４Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，４Ｈ），３．０２（ｄｔ，Ｊ＝８．５，３．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．３７（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ），１．３－１．２６（ｍ，４Ｈ）。

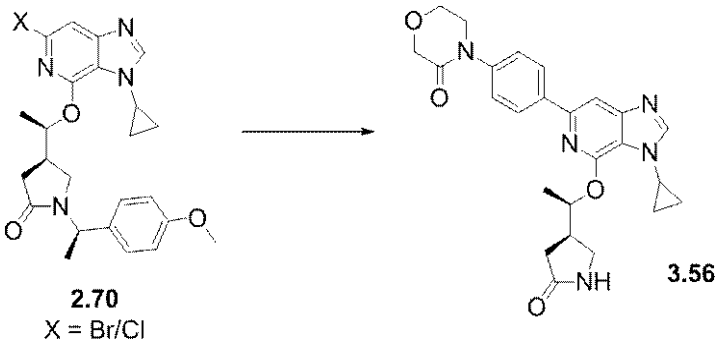
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{30}N_5O_4S$：４９６．２；ｆｏｕｎｄ：４９６．２。

【１１０６】

実施例３．５６。４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）モルホリン－３－オンの調製。

【１１０７】

【化２８１】



【１１０８】

一般手順３Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（５０ｍｇ，約０．１ｍｍｏｌ）で、４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）モルホリン－３－オン（３６ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）と一緒に開始して、４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）モルホリン－３－オン３．５６（９．５ｍｇ）をそのトリフルオロ酢酸塩として合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ４） δ ９．２９ － ８．９１ （ｍ， １Ｈ）， ８．２７ － ８．０４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．８０ （ｓ， １Ｈ）， ７．６３ － ７．３７ （ｍ， ２Ｈ）， ５．９８ － ５．６３ （ｍ， １Ｈ）， ４．３１ （ｓ， １Ｈ）， ４．１８ － ４．０４ （ｍ， ２Ｈ）， ４．０４ － ３．９１ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９１ － ３．７４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．６３ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．１， ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．４１ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．２， ５．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．０２ （ｄｄｔ， Ｊ ＝ １４．３， ８．７， ４．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．７３ － ２．３４ （ｍ， ２Ｈ）， １．５４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．４１ － １．１４ （ｍ， ４Ｈ）。

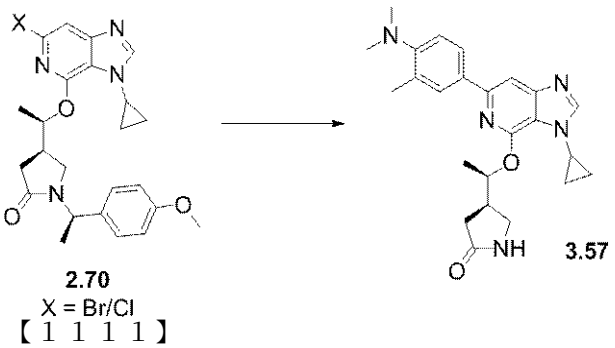
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{28}N_5O_4$： ４６２．２； ｆｏｕｎｄ： ４６２．１。

【１１０９】

実施例３．５７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ジメチルアミノ）－３－メチルフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１１１０】

【化２８２】



【１１１１】

一般手順３Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（５０ｍｇ，～０．１ｍｍｏｌ）で、（４－（ジメチルアミノ）－３－メチルフェニル）ボロン酸（２２．４ｍｇ，０．１２５ｍｍｏｌ）と一緒に開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ジメチルアミノ）－３－メチルフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５７（１４ｍｇ）をそのトリフルオロ酢酸塩として合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ９．０５ （ｓ，１Ｈ），８．３３ － ８．０７ （ｍ，２Ｈ），７．８７ （ｓ，１Ｈ），７．８１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．００ － ５．６０ （ｍ，１Ｈ），３．９２ （ｐ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．７５ － ３．５６ （ｍ，２Ｈ），３．４１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．３４ （ｓ，６Ｈ），３．０９ － ２．９２ （ｍ，１Ｈ），２．６３ （ｓ，３Ｈ），２．６２ － ２．４８ （ｍ，１Ｈ），１．５４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．３６ － １．１７ （ｍ，４Ｈ）。

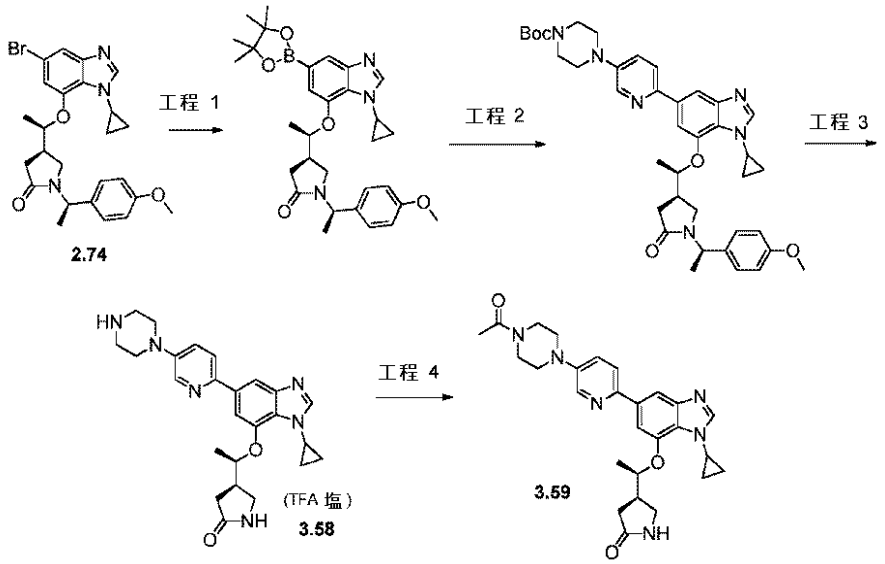
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{30}N_5O_2$：４２０．２；ｆｏｕｎｄ：４２０．２。

【１１１２】

実施例３．５９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：

【１１１３】

【化２８３】



【１１１４】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン２．７４（３０５ｍｇ，０．６１２ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中の溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（２４９ｍｇ，０．９８０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１８０ｍｇ，１．８４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$

・CH_2Cl_2（２５ｍｇ，０．０３１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。濃縮、その後、酢酸エチル中０％～２０％のＭｅＯＨを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{31}H_{41}BN_3O_5$：　５４６．３；　ｆｏｕｎｄ：　５４６．３。

【１１１５】

工程２：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１７８ｍｇ，０．３２６ｍｍｏｌ）、４－（６－ブロモピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１３（１５６ｍｇ，０．４５７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３１８ｍｇ，０．９８ｍｍｏｌ）およびＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（２２ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＥおよび水（２．５：１．２，３．７ｍＬ）を添加し、そしてこの反応混合物を１００℃で２時間加熱した。次いで、この混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（０％～２０％のＭｅＯＨ／酢酸エチル）により精製して、４－（６－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{39}H_{49}N_6O_5$：　６８１．４；　ｆｏｕｎｄ：　６８１．３。

【１１１６】

工程３：４－（６－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２９ｍｇ，０．１８９ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（３ｍＬ）で６０℃で１４時間処理した。次いで、この反応混合物を濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５８をＴＦＡ塩として得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{25}H_{31}N_6O_2$：　４４７．３；　ｆｏｕｎｄ　４４７．２。

【１１１７】

工程４：ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＥＡ（０．０７ｍＬ，０．５ｍｍｏｌ）中の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンのＴＦＡ塩（４５ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）に、無水酢酸（０．０１４ｍＬ，０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で２時間撹拌した。次いで、この混合物を濃縮し、そしてｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ：水の勾配；ＴＦＡで改質）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．５９をＴＦＡ塩として得た。次いで、この塩を、ＭＰカーボネート樹脂での処理によりその遊離塩基に転換させた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３７　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１－７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０－４．７７　（ｍ，　１Ｈ），　３．６８－３．６６　（ｍ，　１Ｈ）；　３．５９　（ｍ，　４Ｈ），　３．４１－３

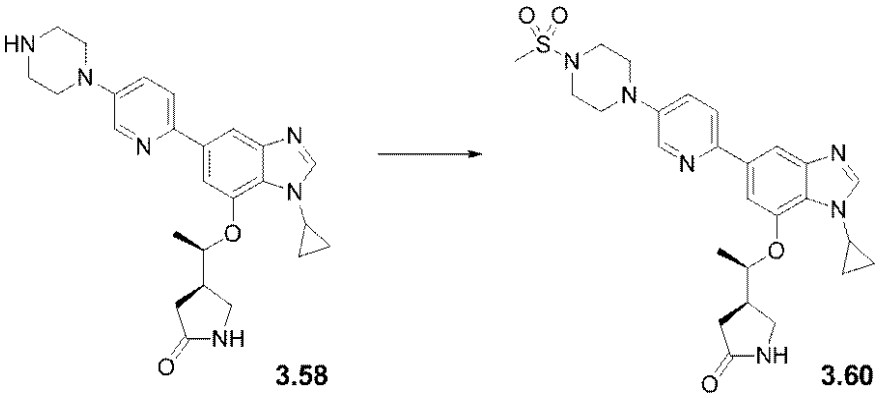
．３４（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｍ，４Ｈ），３．０８（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０９－０．９８（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{33}N_6O_3$：４８９．３；ｆｏｕｎｄ：４８９．３。

【１１１８】

実施例３．６０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：

【１１１９】

【化２８４】



【１１２０】

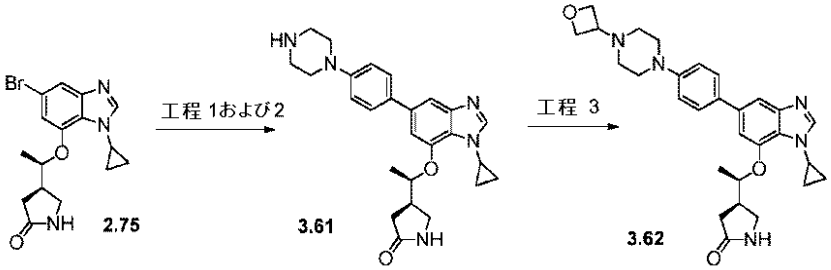
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＥＡ（０．０７ｍＬ，０．５ｍｍｏｌ）中の、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オ３．５８のＴＦＡ塩（４５ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）に、メタンスルホン酸無水物（２６ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、この混合物を濃縮し、そしてｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ：水の勾配；ＴＦＡで改質）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．６０をＴＦＡ塩として得た。次いで、この塩を、ＭＰカーボネート樹脂を用いてその遊離塩基に転換させた。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３９（ｍ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．４１（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，６Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．８１－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{33}N_6O_4S$：５２５．２；ｆｏｕｎｄ：５２５．２。

【１１２１】

実施例３．６２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１１２２】

【化２８５】



【１１２３】

工程１：中間体２．７５（１２０ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）、（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ボロン酸（１８０ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２４０ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）およびビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５．３ｍＬ）および水（０．５３ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１００℃で２時間加熱し、次いで冷却し、そしてＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２５％のＭｅＯＨ）により精製して、４－（４－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{31}H_{40}N_5O_4$：５４６．３；ｆｏｕｎｄ：５４６．１。

【１１２４】

工程２：４－（４－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６７ｍｇ，０．３０６ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（３．５ｍＬ）に溶解させた。２時間撹拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そして（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６１）の粗製ＴＦＡ塩をさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{32}N_5O_2$：４４６．３；ｆｏｕｎｄ：４４６．１。

【１１２５】

工程３：（３．６１）の粗製ＴＦＡ塩（０．１５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解させ、そしてiPr_2NEt（２７μＬ，０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、その後、オキセタン－３－オン（５０μＬ，０．８ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１４５ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を５０℃で６時間撹拌し、そしてブライン、５％（ｗ／ｖ）の水性Na_2CO_3、およびＥｔＯＡｃで希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６２）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５４ － ７．４７（ｍ，３Ｈ），７．０２ － ６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），４．７５ － ４．６３（ｍ，５Ｈ），３．６５ － ３．５１（ｍ，３Ｈ），３．３８

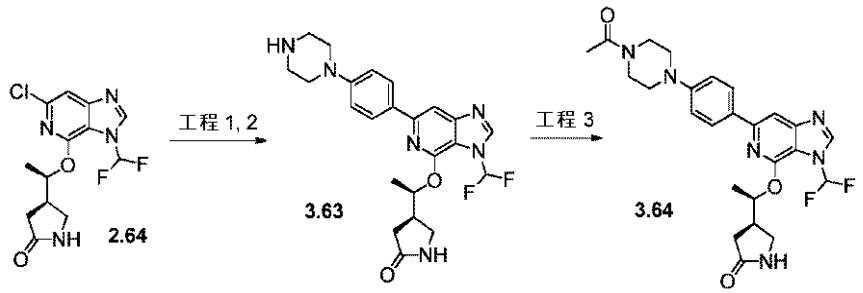
（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．９６－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．４３（ｍ，６Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１５－１．０１（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{36}N_5O_3$：５０２．３；ｆｏｕｎｄ：５０２．１。

【１１２６】

実施例３．６４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１１２７】

【化２８６】



【１１２８】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６４（１９２ｍｇ，０．５８１ｍｍｏｌ）、（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ボロン酸（３５５ｍｇ，１．１６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４００ｍｇ，１．９ｍｍｏｌ）およびビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２１ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１００℃で１．５時間加熱し、次いで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１２．５％のＭｅＯＨ）により精製して、４－（４－（３－（ジフルオロメチル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{35}F_2N_6O_4$：５５７．３；ｆｏｕｎｄ：５５７．１。

【１１２９】

工程２：４－（４－（３－（ジフルオロメチル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１３ｍｇ，０．５６２ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（１０ｍＬ）に溶解させた。１．５時間撹拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そして（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６３）の粗製ＴＦＡ塩をさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{27}F_2N_6O_2$：４５７．２；ｆｏｕｎｄ：４５７．２。

【１１３０】

工程３：３．６３のＴＦＡ塩（０．０６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解させ、そしてトリエチルアミン（６０μＬ，０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、その後、無水酢酸（６

．８μＬ，０．０７２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を３時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃ、水およびブラインで希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーＤＣＭ中（０～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６４）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．２７ （ｓ，１Ｈ），７．９７ － ７．９１ （ｍ，２Ｈ），７．７２ （ｓ，１Ｈ），７．６１ （ｔ，Ｊ ＝ ６１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４ － ６．９７ （ｍ，２Ｈ），６．０６ （ｓ，１Ｈ），５．８１ － ５．６５ （ｍ，１Ｈ），３．８３ － ３．７７ （ｍ，２Ｈ），３．６８ － ３．６２ （ｍ，２Ｈ），３．６２ － ３．５３ （ｍ，１Ｈ），３．３７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３１ － ３．２０ （ｍ，４Ｈ），３．０１ － ２．８８ （ｍ，１Ｈ），２．５６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．２，９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．４５ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．２，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．１５ （ｓ，３Ｈ），１．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

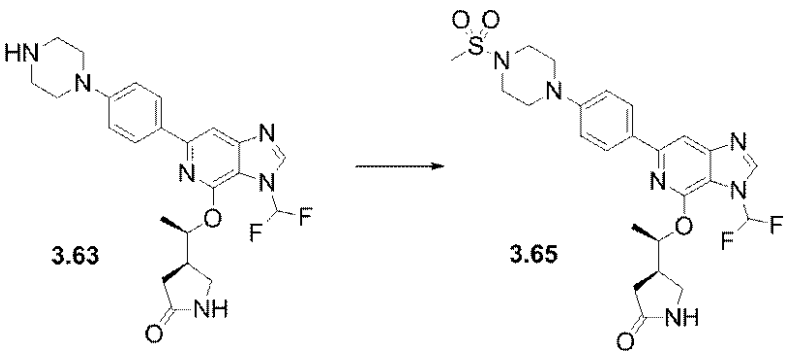
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{29}F_2N_6O_3$： ４９９．２； ｆｏｕｎｄ： ４９９．３。

【１１３１】

実施例３．６５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１１３２】

【化２８７】



【１１３３】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．６３の粗製ＴＦＡ塩（０．０６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に懸濁させ、そしてEt_3N（６０μＬ，０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、その後、メタンスルホン酸無水物（１０．５ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を３時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６５）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．２７ （ｓ，１Ｈ），７．９８ － ７．９１ （ｍ，２Ｈ），７．７３ （ｓ，１Ｈ），７．

６２（ｔ，Ｊ＝６１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．００（ｓ，１Ｈ），５．７７－５．６９（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３３（ｍ，９Ｈ），３．０１－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，９．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。

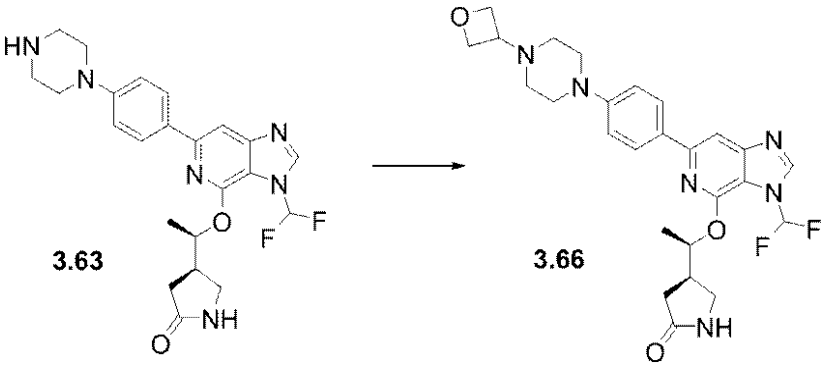
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{29}F_2N_6O_4S$：５３５．２；ｆｏｕｎｄ：５３５．１。

【１１３４】

実施例３．６６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１１３５】

【化２８８】



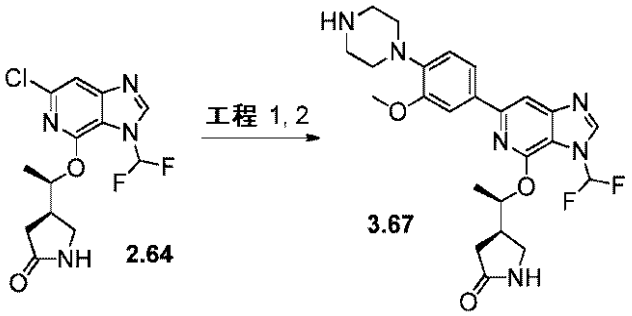
【１１３６】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６３）の粗製ＴＦＡ塩（０．０６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１．０５ｍＬ）に溶解させ、そしてｉＰｒ$_2$ＮＥｔ（１１μＬ，０．０６３ｍｍｏｌ）を添加し、その後、オキセタン－３－オン（１５μＬ，０．２６ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を５０～５５℃で３時間撹拌し、そして水、５％（ｗ／ｖ）の水性Na_2CO_3、およびＥｔＯＡｃで希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６６）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝６１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），５．７９－５．６６（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６１（ｍ，４Ｈ），３．６６－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．２７（ｍ，５Ｈ），３．０５－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５０（ｍ，５Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{31}F_2N_6O_3$：５１３．２；ｆｏｕｎｄ：５１２．９。

【１１３７】
実施例３．６７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【１１３８】
【化２８９】



【１１３９】
工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．６４（１０２ｍｇ，０．３０８ｍｍｏｌ）、４－（２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０８（１６０ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１９１ｍｇ，０．９ｍｍｏｌ）およびビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７．２ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（４．４ｍＬ）および水（０．４４ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１００℃で１．５時間加熱し、次いで冷却し、そしてＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、４－（４－（３－（ジフルオロメチル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{37}F_2N_6O_5$：５８７．３；ｆｏｕｎｄ：５８７．２。
【１１４０】
工程２：４－（４－（３－（ジフルオロメチル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５８ｍｇ，０．２６９ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解させた。１時間撹拌した後に、この溶液を濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６７）のＴＦＡ塩を得、これをさらに精製せずに使用した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７６（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｂｒｏａｄ ｓ，２Ｈ），８．００（ｔ，Ｊ＝５９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．５８－５．４５（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．４２－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１１（ｍ，９Ｈ），２．９２－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

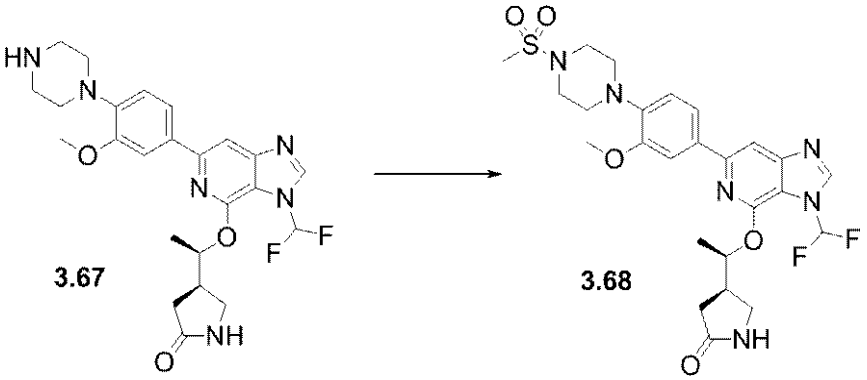
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{29}F_2N_6O_3$：４８７．２；ｆｏｕｎｄ：４８７．２。

【１１４１】

実施例３．６８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１１４２】

【化２９０】



【１１４３】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．６７の粗製ＴＦＡ塩（０．０５４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に懸濁させ、そしてEt_3N（６０μＬ，０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、その後、メタンスルホン酸無水物（１０ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１．５時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（４×１．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６８）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝６１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－６．９９（ｍ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），５．７４－５．６６（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．０３－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

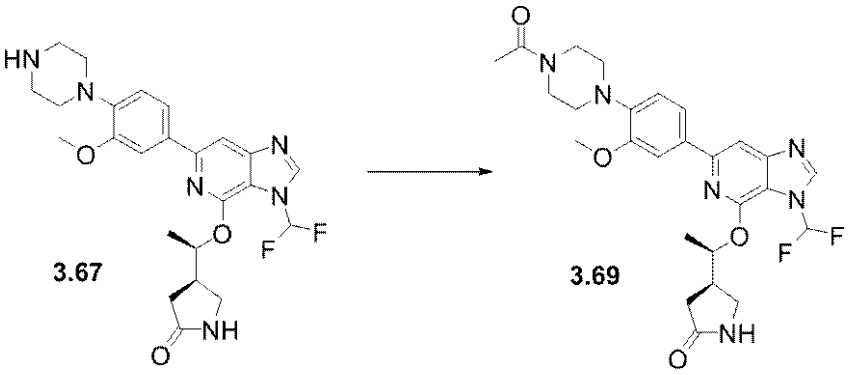
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{31}F_2N_6O_5S$：５６５．２；ｆｏｕｎｄ：５６５．１。

【１１４４】

実施例３．６９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１１４５】

【化２９１】



【１１４６】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．６７の粗製ＴＦＡ塩（０．０６４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解させ、そしてトリエチルアミン（７０μＬ，０．５ｍｍｏｌ）を添加し、その後、無水酢酸（７．５μＬ，０．０７９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１．５時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃ、水およびブラインで希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．６９）を得た。

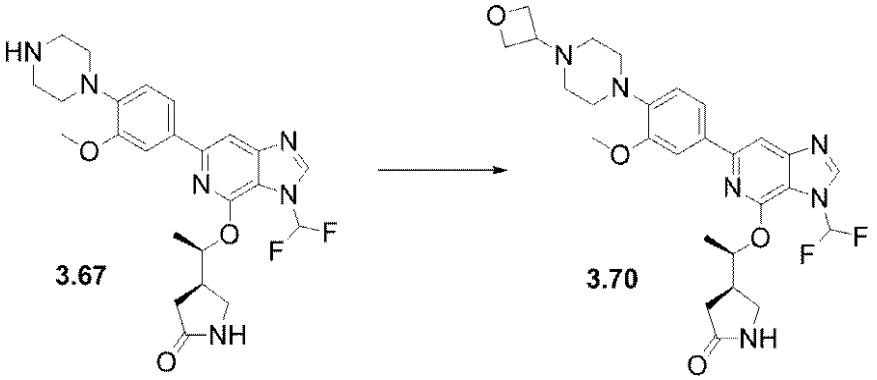
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．３０ （ｓ，１Ｈ），７．７７ （ｓ，１Ｈ），７．６２ （ｔ，Ｊ ＝ ６１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２ － ７．５６ （ｍ，２Ｈ），７．２４－６．９ （ｂｒｏａｄ，１Ｈ），５．７５ － ５．６６ （ｍ，１Ｈ），５．５０ （ｓ，１Ｈ），４．００ （ｓ，３Ｈ），３．９７ － ３．６４ （ｍ，４Ｈ），３．６４ － ３．５５ （ｍ，１Ｈ），３．３８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．５，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．３３ － ３．０６ （ｍ，４Ｈ），３．０４ － ２．９０ （ｍ，１Ｈ），２．５８ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．２，９．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．４６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．２，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．１６ （ｓ，３Ｈ），１．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{31}F_2N_6O_4$： ５２９．２； ｆｏｕｎｄ： ５２８．８。

【１１４７】

実施例３．７０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３－メトキシ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１１４８】

【化２９２】



【１１４９】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン３．６７の粗製ＴＦＡ塩（０．０６４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解させ、そしてｉＰｒ$_2$ＮＥｔ（１２μＬ，０．０７ｍｍｏｌ）を添加し、その後、オキセタン－３－オン（１８μＬ，０．３０ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６１ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を５０～５５℃で１８時間撹拌し、そして水、５％（ｗ／ｖ）の水性Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$、およびＥｔＯＡｃで希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（３－メトキシ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（３．７０）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．２８ （ｓ， １Ｈ），７．７５ （ｓ， １Ｈ），７．６２ （ｔ，Ｊ ＝ ６１．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．５９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．２，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ （ｄ，Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．８８ （ｓ，１Ｈ），５．７６ － ５．６５ （ｍ，１Ｈ），４．７６ － ４．６３ （ｍ，４Ｈ），３．９６ （ｓ，３Ｈ），３．６６ － ３．５３ （ｍ，２Ｈ），３．３７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０ － ３．１３ （ｍ，４Ｈ），３．０２ － ２．８９ （ｍ，１Ｈ），２．６７ － ２．５１ （ｍ，５Ｈ），２．４６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．２，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．５１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

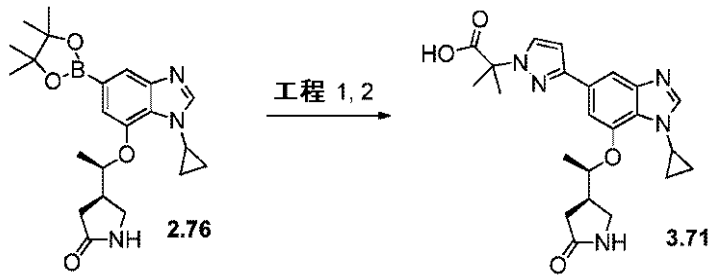
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_4$： ５４３．２； ｆｏｕｎｄ： ５４３．４。

【１１５０】

実施例３．７１。２－（３－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸の調製

【１１５１】

【化２９３】



【１１５２】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．７６（４０ｍｇ，０．０９７ｍｍｏｌ）、２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０３（６５ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．４ｍｇ，０．００２ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（７１ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（１．６ｍＬ）および水（０．１６ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１００℃で２．５時間加熱し、次いで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ、水、およびブラインで希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製し、そして得られた主要な生成物をその後の工程で直接使用した。

【１１５３】

工程２：上記から得られた生成物を、ＤＣＭ（２ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物を室温で４時間撹拌し、次いで減圧中で濃縮した。得られた残渣を水：アセトニトリルの混合物から凍結乾燥させて、２－（３－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸（３．７１）をそのＴＦＡ塩として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ９．２７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，９．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，７．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｓ，６Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．３９－１．２４（ｍ，４Ｈ）。

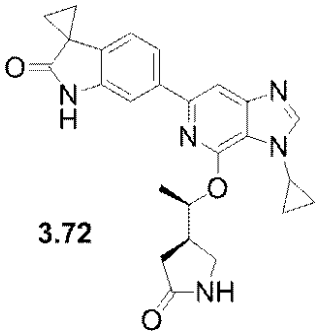
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{28}N_5O_4$：４３８．２１；ｆｏｕｎｄ：４３８．３１。

【１１５４】

実施例３．７２。６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［シクロプロパン－１，３’－インドリン］－２’－オンの調製：

【１１５５】

【化２９４】



【１１５６】

一般手順３Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（混合物＝２．７０）（５４ｍｇ）、および６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［シクロプロパン－１，３’－インドリン］－２’－オン７．６１（４０ｍｇ）から出発して、６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［シクロプロパン－１，３’－インドリン］－２’－オン３．７２（２０ｍｇ）を合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０９ （ｓ，１Ｈ），７．９１ （ｓ，１Ｈ），７．７２ － ７．６１ （ｍ，２Ｈ），６．８８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．２９ （ｓ，１Ｈ），６．１５ （ｓ，１Ｈ），５．７８ （ｔ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．８１ （ｔ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．６４ － ３．５３ （ｍ，２Ｈ），３．５０ － ３．３８ （ｍ，２Ｈ），３．２２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．６，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．９５ （ｍ，１Ｈ），２．５５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２０．７，８．１ Ｈｚ，２Ｈ），２．０２ （ｍ，１Ｈ），１．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ），１．３２ － ０．８２ （ｍ，４Ｈ）。

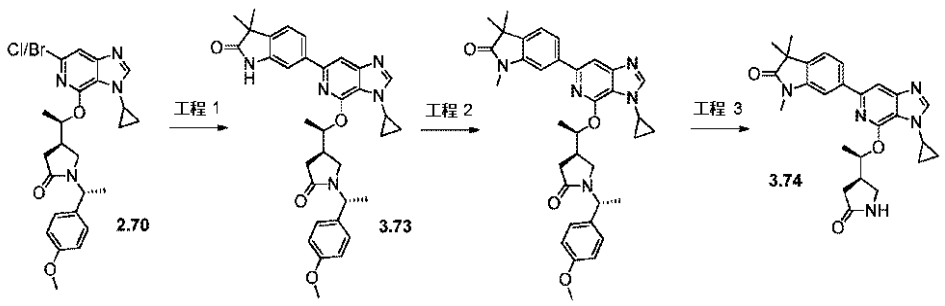
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{26}N_5O_3$：４４４．２；ｆｏｕｎｄ：４４４．２。

【１１５７】

実施例３．７４。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１，３，３－トリメチルインドリン－２－オンの調製：

【１１５８】

【化２９５】



【１１５９】

工程１：一般手順３Ａに記載されたクロスカップリングプロトコルに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（２．７０）（１０３ｍｇ）、および３，３－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２－オン（７１ｍｇ）から出発して、８３ｍｇの６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オン３．７３を合成した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　５８０．２９。

【１１６０】

工程２：６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オン（１８５ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ中１ＭのＮａＨＭＤＳの溶液（０．４ｍＬ）を室温で添加し、３０分後、ＭｅＩ（５０ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）を添加した。２時間撹拌した後に、この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄した。乾燥させた後に、その溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１７４ｍｇの６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１，３，３－トリメチルインドリン－２－オンを得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　５９４．２４。

【１１６１】

工程３：一般手順Ａに記載された、ＴＦＡにより媒介される脱保護プロトコルに従って、６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１，３，３－トリメチルインドリン－２－オン（１７４ｍｇ）から出発して、９０ｍｇの６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１，３，３－トリメチルインドリン－２－オン（３．７４）を合成した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．９０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７　（ｄ，　Ｊ＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ．　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９７　（ｓ，　１Ｈ），　５．７６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６５－３．５５　（ｍ，　２Ｈ），　３．４２　（ｍ，　１Ｈ），　３．３　（ｓ，　３Ｈ），　２．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．５６　（ｍ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４　（ｓ，　６Ｈ），　１．１８－　０．９６　（ｍ，　４Ｈ）。

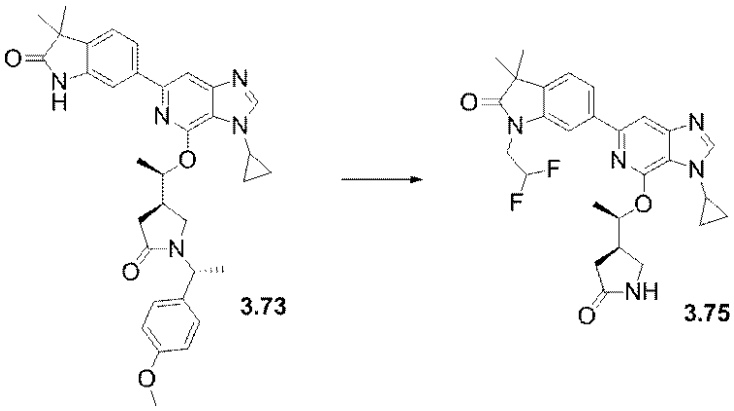
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{26}H_{30}N_5O_3$：　４６０．２３；　ｆｏｕｎｄ：　４６０．１６。

【１１６２】

実施例３．７５。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オンの調製：

【１１６３】

【化２９６】



【１１６４】

実施例３．７４について記載された手順からの工程２および３に従って、６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オン３．７３（２５ｍｇ）および２－ブロモ－１，１－ジフルオロエタンから出発して、９．３ｍｇの６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オン３．７５を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．９５ （ｓ， １Ｈ）， ７．７３ （ｓ， １Ｈ）， ７．７ （ｓ， １Ｈ）， ７．６６ （ｓ， １Ｈ）， ７．２９ （ｄ．Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．９７ （ｍ， １Ｈ）， ５．７６ （ｍ， １Ｈ）， ４．１７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．６５－３．５７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．４２ （ｍ， １Ｈ）， ２．９７ （ｍ， １Ｈ）， ２．５６ （ｍ， ２Ｈ）， １．５２ （ｄ， Ｊ ＝ ６ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．４４ （ｓ， ６Ｈ）， １．１８－ ０．９６ （ｍ， ４Ｈ）。

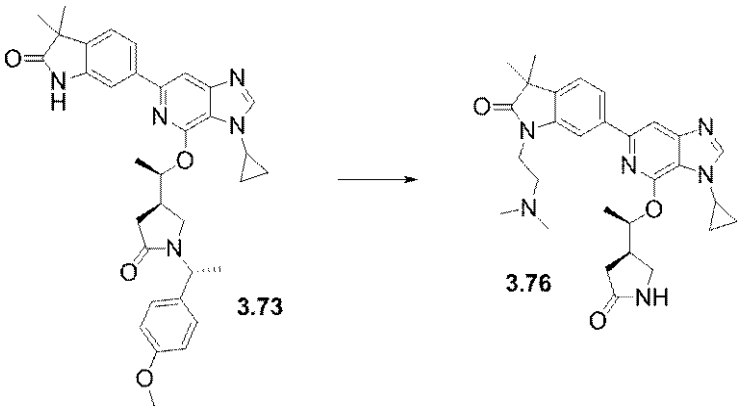
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{30}F_2N_5O_3$： ５１０．２３； ｆｏｕｎｄ： ５１０．１９。

【１１６５】

実施例３．７６。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オンの調製：

【１１６６】

【化２９７】



【１１６７】

実施例３．７４について記載された手順からの工程２および３に従って、６－（３－シ

クロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オン３．７３（７２ｍｇ）および２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン塩酸塩から出発して、６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オン３．７６（１７ｍｇ）を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．８９ （ｓ，１Ｈ），７．７１ （ｓ，１Ｈ），７．６７ （ｓ，１Ｈ），７．５５ （ｓ，１Ｈ），７．２６ （ｄ．Ｊ ＝ ８ Ｈｚ，１Ｈ），６．１ （ｍ，１Ｈ），５．８ （ｍ，１Ｈ），３．９５ （ｍ，２Ｈ），３．６ （ｍ，２Ｈ），３．４ （ｍ，１Ｈ），２．９ （ｍ，１Ｈ），２．６７ （ｍ，２Ｈ），２．５４ （ｍ，２Ｈ），２．３８ （ｓ，６Ｈ），１．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ），１．３９ （ｓ，６Ｈ），１．２５－ ０．８６ （ｍ，４Ｈ）。

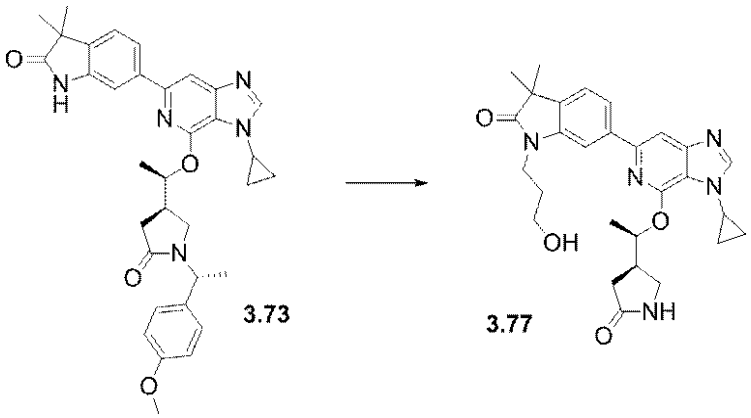
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{37}N_6O_3$：５１７．３；ｆｏｕｎｄ：５１７．２。

【１１６８】

実施例３．７７。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１－（３－ヒドロキシプロピル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オンの調製：

【１１６９】

【化２９８】



【１１７０】

実施例３．７４について記載された手順からの工程２および３に従って、６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オン３．７３（４１ｍｇ）および３－ブロモプロパン－１－オールから出発して、５ｍｇの６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１－（３－ヒドロキシプロピル）－３，３－ジメチルインドリン－２－オン３．７７を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９７ （ｓ，１Ｈ），７．７３ （ｓ，１Ｈ），７．７１ （ｓ，１Ｈ），７．５４ （ｓ，１Ｈ），７．２９ （ｄ．Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．７７ （ｍ，１Ｈ），５．６８ （ｍ，１Ｈ），３．９８ （ｔ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５７ （ｍ，２Ｈ），３．４２ （ｍ，１Ｈ），２．

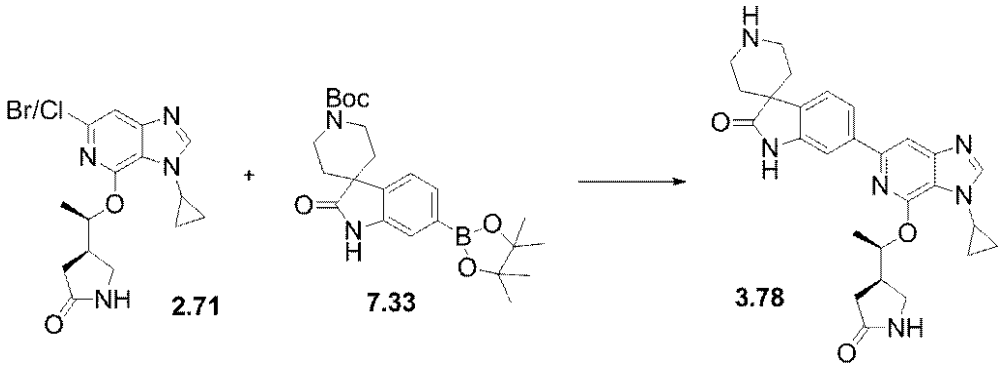
９７（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ），１．４３（ｓ，６Ｈ），１．３６（ｍ，２Ｈ），１．１８－０．９６（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{34}N_5O_4$：５０４．２６；ｆｏｕｎｄ：５０４．２３。

【１１７１】

実施例３．７８。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オンの調製：

【１１７２】

【化２９９】



【１１７３】

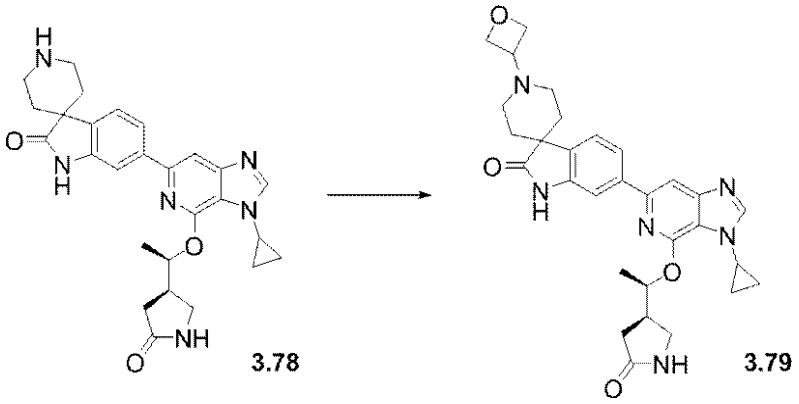
一般手順３Ａに記載されたプロトコルに従って、２－オキソ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－１’－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．３３（１１１ｍｇ）、および（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物２．７１（１１８ｍｇ）で開始して、３２ｍｇの６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン３．７８を合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｓ，１Ｈ），５．７３（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５（ｍ，６Ｈ），３．４９－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．３５（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ），１．９（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ），１．４４－１．１（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{31}N_6O_3$：４８７．２；ｆｏｕｎｄ：４８７．２。

【１１７４】

実施例３．７９。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－（オキセタン－３－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オンの調製

【１１７５】

【化３００】



【１１７６】

６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン３．７８（ＴＦＡ塩）（２８ｍｇ）の、ＤＣＭ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液に、オキセタン－３－オン（４．９８ｍｇ，０．０６９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１ｍＬ）（ＴＦＡを中和するため）を添加した。この混合物を４５分間撹拌し、次いでその後、Ｎａ（ＣＮ）ＢＨ$_3$（５．１ｍｇ，０．０８１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌した。ＬＣＭＳに基づけば、反応は終わった。その溶媒を除去し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ：水の勾配，ＴＦＡで改質）により精製して、６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－（オキセタン－３－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン（３．７９）をＴＦＡ塩として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　８．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．７４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．２９　（ｍ，　１Ｈ），　５．８７　－　５．７４　（ｍ，　１Ｈ），　５．００　－　４．８５　（ｍ，　４Ｈ），　４．１８　－　３．３７　（ｍ，　１１Ｈ），　３．０９　－　２．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．７０　－　２．０４　（ｍ，　５Ｈ），　１．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３６　－　１．１６　（ｍ，　４Ｈ）。

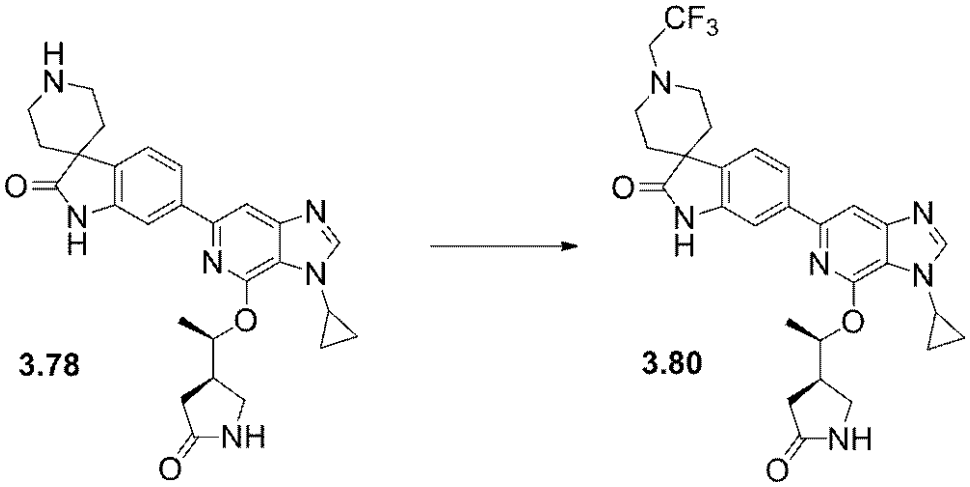
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{30}$Ｈ$_{35}$Ｎ$_6$Ｏ$_4$：　５４３．２６；　ｆｏｕｎｄ　５４３．２２。

【１１７７】

実施例３．８０。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－（２，２，２－トリフルオロエチル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オンの調製

【１１７８】

【化３０１】



【１１７９】

６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン３．７８（９４ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ中の溶液に、ＴＥＡ（１１７ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）を添加し、次いでその後、トリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル（４５ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌すると、ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応混合物を濾過し、そしてｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ：水の勾配，ＴＦＡで改質）により精製して、６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－（２，２，２－トリフルオロエチル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン３．８０をそのＴＦＡ塩として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ４） δ ８．８０ （ｓ， １Ｈ），７．７２ － ７．６６ （ｍ， １Ｈ），７．６４ （ｓ， １Ｈ），７．５９ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），５．７２ （ｐ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， １Ｈ），３．７９ （ｐ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ），３．６３ （ｑ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， ２Ｈ），３．５４ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．１， ８．７ Ｈｚ， １Ｈ），３．５１ － ３．３８ （ｍ， ２Ｈ），３．３６ － ３．２４ （ｍ， １Ｈ），３．２０ － ３．１０ （ｍ， ２Ｈ），２．９９ － ２．８６ （ｍ， １Ｈ），２．６１ － ２．３９ （ｍ， ２Ｈ），１．９８ （ｑ， Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ， ４Ｈ），１．４４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ３Ｈ），１．２８ － １．１１ （ｍ， ４Ｈ）。

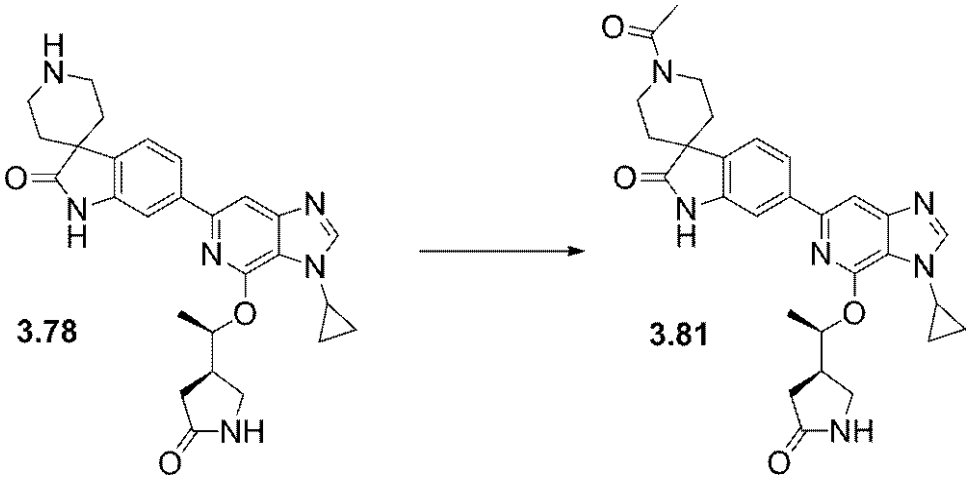
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{30}H_{34}N_6O_4$： ５６９．２４； ｆｏｕｎｄ ５６９．２１。

【１１８０】

実施例３．８１。１’－アセチル－６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オンの調製

【１１８１】

【化３０２】



【１１８２】

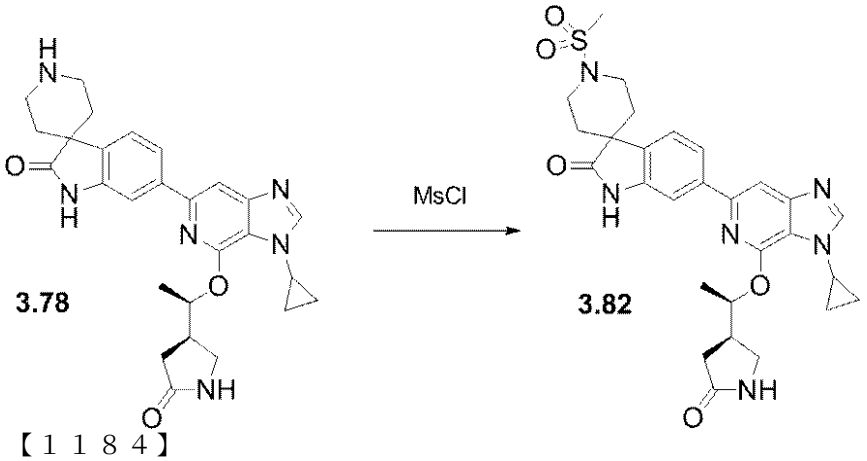
６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン３．７８（０．１ｇ，０．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ中の溶液に、ＴＥＡ（０．０６２ｇ，０．６２ｍｍｏｌ）を添加し、その後、塩化アセチル（０．０１９ｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０分間撹拌すると、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応混合物をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ：水の勾配，ＴＦＡで改質）により精製して、６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－（２，２，２－トリフルオロエチル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン３．８１をそのＴＦＡ塩として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．８６ （ｄ，Ｊ ＝ ３．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８ （ｄｔ，Ｊ ＝ ７．８，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４ （ｓ，１Ｈ），７．５８ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．９，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．７２ （ｐ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．１１ － ３．８９ （ｍ，２Ｈ），３．８９ － ３．６８ （ｍ，４Ｈ），３．５４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．３１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．９９ － ２．８７ （ｍ，２Ｈ），２．５８ － ２．４１ （ｍ，２Ｈ），２．１８ （ｓ，１Ｈ），２．１０ （ｓ，２Ｈ），１．９２ － １．６９ （ｍ，４Ｈ），１．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．１８ （ｍ，Ｊ ＝ ８．８，６．２，３．９ Ｈｚ，４Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{30}H_{34}N_6O_4$：５２９．２５；ｆｏｕｎｄ ５２９．２１。

【１１８３】

【化３０３】



【１１８４】

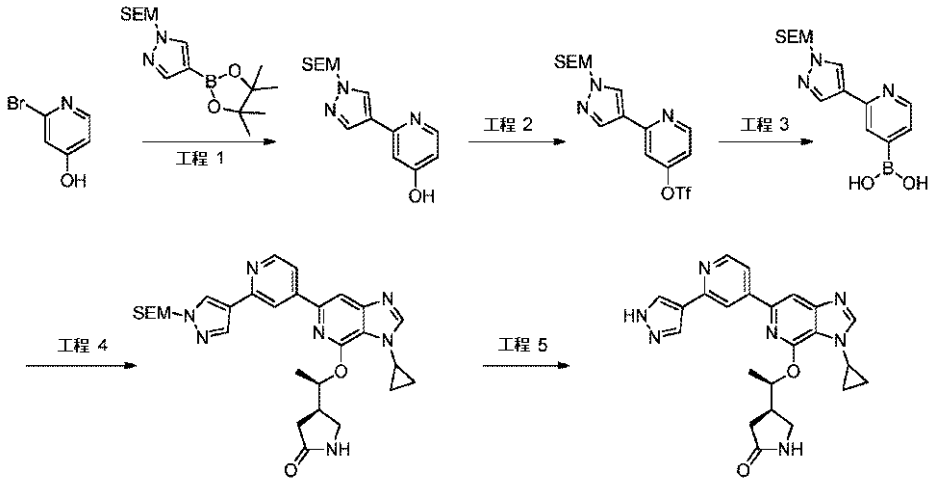
６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－（メチルスルホニル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オンの調製

６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン（０．０９４ｇ，０．１９３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ中の溶液に、ＴＥＡ（０．１１９ｇ，１ｍｍｏｌ）を添加し、次いでその後、メタンスルホニルクロリド（０．０２２ｇ，０．１９３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で１０分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。ＴＦＡを添加し、そしてその粗製物質をＨＰＬＣにより精製した。

１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．９５ （ｓ，１Ｈ），８．５５ － ８．３３ （ｍ，１Ｈ），７．７８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．９，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６ － ７．６６ （ｍ，２Ｈ），７．４８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０ （ｓ，１Ｈ），５．８９ － ５．７２ （ｍ，１Ｈ），４．２７ － ３．９９ （ｍ，１Ｈ），４．００ － ３．８２ （ｍ，１Ｈ），３．８０ － ３．５３ （ｍ，６Ｈ），２．９５ （ｓ，４Ｈ），２．７２ － ２．４４ （ｍ，３Ｈ），２．１６ － １．８５ （ｍ，３Ｈ），１．５４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．３７ － １．１０ （ｍ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{30}N_5O_3$：５６５．６６；ｆｏｕｎｄ：５６５．２２。

【１１８５】

【化３０４】



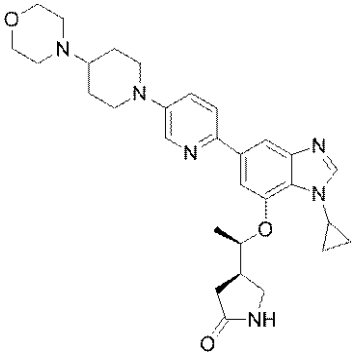
【１１８６】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－４－イル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン
工程１：２－ブロモピリジン－４－オール（０．４ｇ，２ｍｍｏｌ）および４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール（０．９９ｇ，３ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ２Ｏ（３ｍｌ／１．５ｍｌ）中の溶液に、ＰＥＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（０．０７８ｇ，０．１１５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてその後、Cs_2CO_3（１．６５ｇ，５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を９０℃で３０分間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、そしてＨＣｌ（１Ｎ）で洗浄した。２つの相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。有機相を合わせ、そして減圧下で濃縮して体積を減らした。その残渣をシリカゲルカラムにより精製した。そして２－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－４－オールを得た（０．６１ｇ，９１．１％）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{30}N_5O_3$：２９２．４２；ｆｏｕｎｄ：２９２．１１。
【１１８７】
工程２：２－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－４－オール（０．６７ｇ，２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の溶液に、ＴＥＡ（０．６９ｇ，７ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を０Ｃで撹拌し、$(Tf)_2O$（０．８４３ｇ，３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。そしてその残渣をシリカゲルカラムにより精製して、トリフルオロメタンスルホン酸２－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－４－イル（０．５６ｇ，５８％）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{30}N_5O_3$：４２４．４８；ｆｏｕｎｄ：４２４．０５。
【１１８８】
工程３：トリフルオロメタンスルホン酸２－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－４－イル（０．１４ｇ，０．３ｍｍｏｌ）のジオキサン中の溶液に、ｄｐｐｆ（０．０１８４ｇ，０．０３３ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)_2Cl_2$（０．０１３ｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（０．１２５ｇ，０．４９６ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（０．０６４ｇ，０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を９０℃で９０分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、完全な転換を示した。この反応混合物をセライトで濾過し、そしてＥｔＯＡｃで洗浄し、その溶媒を除去し、その残渣をＤＭＥに溶解させ、そして次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{30}N_5O_3$：３２０．２４；ｆｏｕｎｄ：３２０．２２。
【１１８９】
工程４：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（０．１２ｇ，０．３３ｍｍｏｌ）および（２－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－４－イル）ボロン酸（０．１０５ｇ，０．３３ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ２Ｏ（３ｍｌ／１．５ｍｌ）中の溶液に、ＰＥＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（０．０１１ｇ，０．０１６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてその後、Cs_2CO_3（０．２１ｇ，０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を９０℃で６０分間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して体積を減らした。その残渣を次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{30}N_5O_3$：５６０．７３；ｆｏｕｎｄ：５６０．３１。
【１１９０】

工程５：上記粗製物質である（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンをＴＦＡで室温で３０分間処理した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応混合物をストリップし、そしてＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。

１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　８．８９　－　８．８４　（ｍ，　１Ｈ），　８．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５４　（ｓ，　２Ｈ），　８．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．５，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　５．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９３　－　３．７６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　８Ｈ），　３．４３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．１，　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７６　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），　１．５６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．３，　１．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２４　（ｔｑ，　Ｊ　＝　６．５，　３．０　Ｈｚ，　４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ．　ｆｏｒ　$C_{26}H_{30}N_5O_3$：　４３０．４７；　ｆｏｕｎｄ：　４３０．２１。

【１１９１】

【化３０５】



【１１９２】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

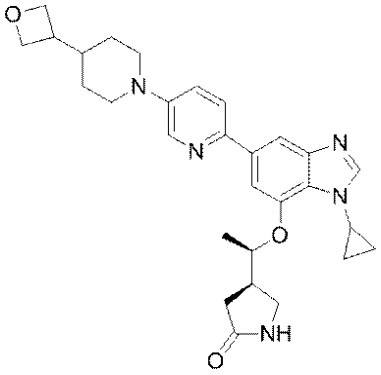
一般手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２５ｍｇ）および４－（１－（６－ブロモピリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）モルホリン（２４ｍｇ）から出発して、２０ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　５３１．４１。

１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ）　δ　８．７７　（ｓ，　１Ｈ），　８．７５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　５．１８　（ｍ．　１Ｈ），　４．２２　（ｍ，　１Ｈ），　４．１８　（ｍ，　６Ｈ），　４．０２　（ｍ，　６Ｈ），　３．７７　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　３．０８　（ｍ，　１Ｈ），　２．６９　（ｍ，　２Ｈ），　２．４３　（ｍ，　２Ｈ），　２．１９　（ｍ，　２Ｈ），　１．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２　（ｍ，　４Ｈ）。

【１１９３】

【化３０６】



【１１９４】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

一般手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２５ｍｇ）および２－ブロモ－５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン（２２ｍｇ）から出発して、２５ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

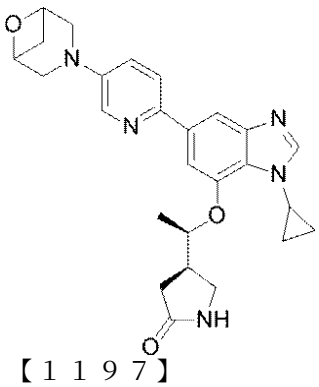
【１１９５】

ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５０２．４５。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3Cl）δ ８．７７（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｄ，ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｍ．１Ｈ），４．８１（ｍ，２Ｈ），４．５１（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．３－１．０５（ｍ，４Ｈ）。

【１１９６】

【化３０７】

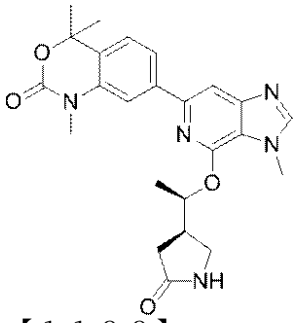


【１１９７】

（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（５－（５－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベ

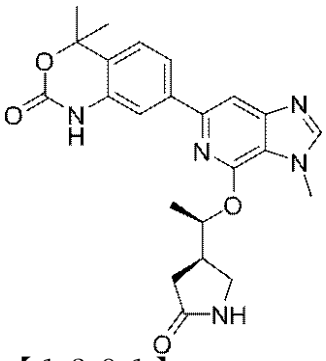
ンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
一般手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（５０ｍｇ）および３－（６－ブロモピリジン－３－イル）－６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（３４ｍｇ）から出発して、３４ｍｇの（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（５－（５－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。
ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６０．２７。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3Cl）δ ８．８３（ｄ，Ｊ＝３．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．８７－３．７６（ｍ，３Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，３Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．２４（ｍ，４Ｈ）。

【１１９８】
【化３０８】



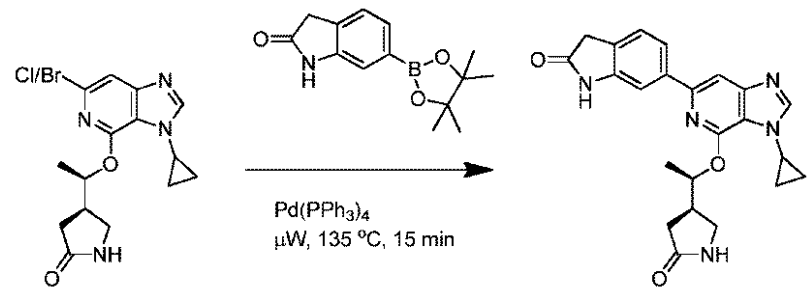
【１１９９】
１，４，４－トリメチル－７－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オンの調製
一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（６３ｍｇ）、および１，４，４－トリメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン（６７ｍｇ）から出発して、５５ｍｇの１，４，４－トリメチル－７－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オンを合成した。
ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５０．２９。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），５．７４（ｍ，１Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），４．１（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｓ，６Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２００】
【化３０９】



【１２０１】
４，４－ジメチル－７－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オンの調製
一般手順Ａに従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４１ｍｇ）、および４，４－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン（４６ｍｇ）から出発して、３５ｍｇの４，４－ジメチル－７－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オンを合成した。
ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３６．４１。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．６（ｍ，１Ｈ），６．２４（ｍ，１Ｈ），５．７（ｍ，１Ｈ），４．１（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｍ，１Ｈ），３．３３（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｓ，６Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２０２】
【化３１０】

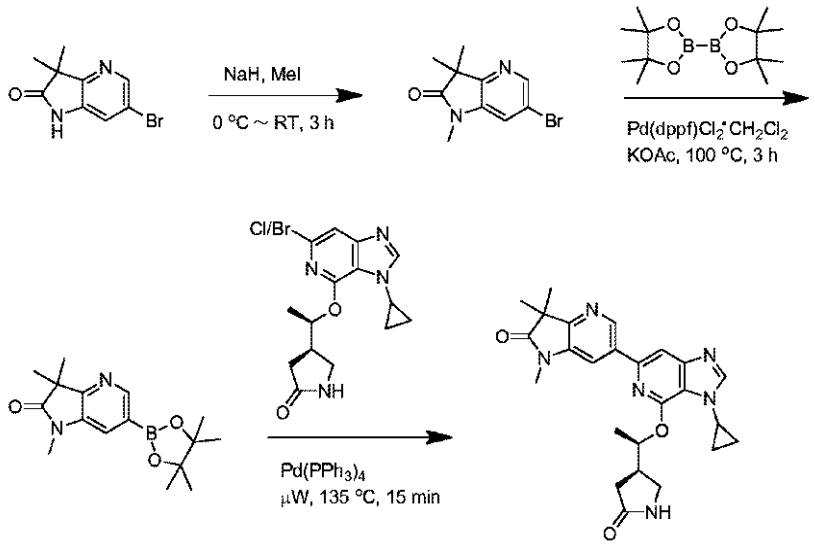


【１２０３】
６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）インドリン－２－オンの調製：マイクロ波反応容器に、ジオキサン（１ｍｌ）および２ＮのNa_2CO_3（１ｍｌ）中の、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（５０．０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３

，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２－オン（１４１．９ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１．１ｍｇ，０．０１０ｍｍｏｌ）を入れた。この混合物を１５秒間超音波処理し、アルゴンガスで３０秒間脱気した。次いで、これを１３５℃のマイクロ波反応器に１５分間入れた。この反応混合物を、予め充填されたシリカカートリッジに直接装填し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のジクロロメタンからジクロロメタン中２５％のＭｅＯＨ）により精製した。その画分を集め、濃縮し、そして逆相クロマトグラフィーによってさらに精製した。その画分を集め、ｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$で中和し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、そして濃縮して、１７ｍｇ（３０％）の６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）インドリン－２－オンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ１０．４２　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｍ，　３Ｈ），　７．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５５　（ｍ，　１Ｈ），　３．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．４５　（ｍ，　３Ｈ），　３．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８６　（ｍ，　１Ｈ），　２．４８　（ｍ，　２Ｈ），　１．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１１　（ｍ，　４Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ　４１８．１　（Ｍ　＋　Ｈ）。

【１２０４】

【化３１１】



【１２０５】

６－ブロモ－１，３，３－トリメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンの調製：２５ｍＬの一つ口丸底フラスコに、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－ブロモ－３，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（５００ｍｇ，２．０７ｍｍｏｌ）を入れた。この混合物を、０℃まで冷却し、その後、ＮａＨ（６０％，９９．５５ｍｇ，２．４９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を０℃で２０分間撹拌した。これにＭｅＩ（０．３９ｍｌ，６．２２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、これをゆっくりと室温まで温め、そして３時間撹拌した。この反応混合物をｓａｔ．ＮＨ$_4$Ｃｌ（５ｍＬ）でクエンチし、そしてその有機層をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）およびブライン（１×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のヘキサンから１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４５５ｍｇ（８６％）の６－ブロモ－１，３，３－トリメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンを得た。

【１２０６】

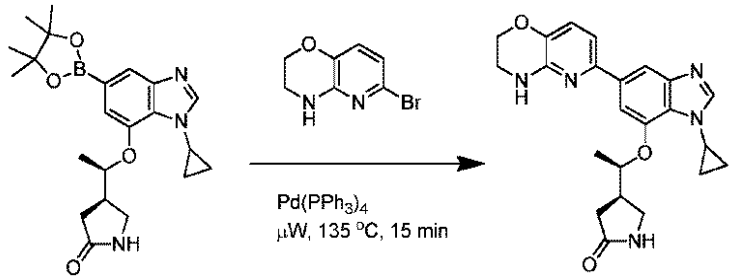
１，３，３－トリメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンの調製：実施例７．１７の合成について先に記載された手順によって、代わりに６－ブロモ－１，３，３－トリメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（１３０ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、１，３，３－トリメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（１２５ｍｇ，純度約９０％）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【１２０７】

６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１，３，３－トリメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンの調製。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）インドリン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに１，３，３－トリメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンを出発物質として使用して調製して、２７．２ｍｇ（４３％）の６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１，３，３－トリメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ８．９２ （ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３３ （ｓ，１Ｈ），７．９９ （ｍ，２Ｈ），７．５８ （ｓ，１Ｈ），５．６０ （ｍ，１Ｈ），３．７２ （ｍ，１Ｈ），３．４２ （ｍ，１Ｈ），３．２６ （ｍ，４Ｈ），２．８６ （ｍ，１Ｈ），２．４８ （ｍ，２Ｈ），１．３１ （ｓ，６Ｈ），１．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．１１ （ｍ，４Ｈ）。ＭＳ （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ４６１．１ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１２０８】

【化３１２】



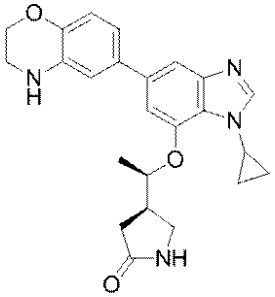
【１２０９】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：１０ｍｌのマイクロ波反応器バイアルに、ＤＭＥ（１ｍｌ）および２ＮのNa_2CO_3（１ｍｌ）中の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１５０．０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン（１７２．５ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_4$（２１．１ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）を入れた。この混合物を超音波処理し、そして１分間脱気し、マイクロ波反応器に入れ、そして１３５℃で１５分間加熱した。次いで、これを予め充填されたシリカカー

トリッジに直接装填し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のジクロロメタンからジクロロメタン中２５％のＭｅＯＨ）を使用して精製した。その画分を集め、濃縮し、そして逆相フラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製した。その画分を集め、ｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$で中和し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、そして濃縮して、５２．７ｍｇ（３４％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ８．０６ （ｓ，１Ｈ），７．７０ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０ （ｓ，１Ｈ），７．３９ （ｍ，１Ｈ），７．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７４ （ｓ，１Ｈ），４．７６ （ｍ，１Ｈ），４．１３ （ｍ，２Ｈ），３．６７ （ｍ，１Ｈ），３．４２ （ｍ，３Ｈ），３．１９ （ｍ，１Ｈ），２．８２ （ｍ，１Ｈ），２．３６ （ｍ，２Ｈ），１．３１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．０５ （ｍ，４Ｈ）。ＭＳ （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ４２０．２ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１２１０】

【化３１３】

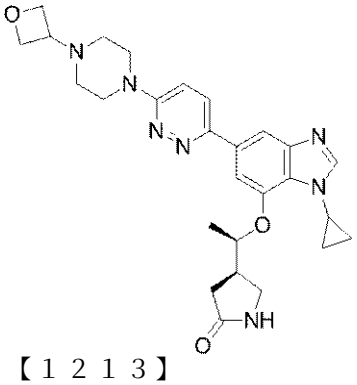


【１２１１】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジンを出発物質として使用して調製して、２７．９ｍｇ（１８％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ８．０６ （ｓ，１Ｈ），７．５９ （ｓ，１Ｈ），７．２４ （ｍ，１Ｈ），６．７８ （ｍ，４Ｈ），５．８０ （ｓ，１Ｈ），４．７９ （ｍ，１Ｈ），４．１３ （ｍ，２Ｈ），３．６９ （ｍ，１Ｈ），３．３９ （ｍ，１Ｈ），３．３１ （ｍ，１Ｈ），３．２５ （ｍ，２Ｈ），２．８２ （ｍ，１Ｈ），２．３２ （ｍ，２Ｈ），１．３７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．１１ （ｍ，４Ｈ）。ＭＳ （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ４１９．２ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１２１２】

【化３１４】

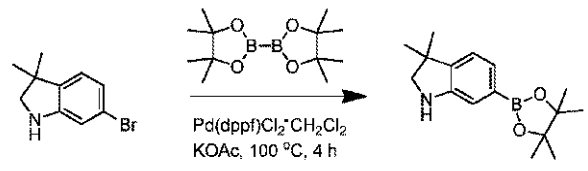


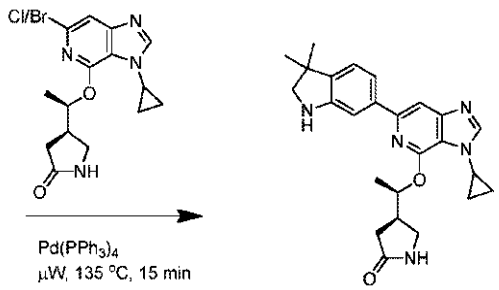
【１２１３】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに３－ブロモ－６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリダジンを出発物質として使用して調製して、５２．７ｍｇ（６１％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｍ，　２　Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８１　（ｍ，　１Ｈ），　４．５２　（ｍ，　４Ｈ），　３．６９　（ｍ，　５Ｈ），　３．４１　（ｍ，　２Ｈ），　３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．５４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３７　（ｍ，　６Ｈ），　１．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０９　（ｍ，　４Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ　５０４．３　（Ｍ　＋　Ｈ）。

【１２１４】

【化３１５】





【１２１５】

３，３－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリンの調製：実施例７．１７の合成について先に記載された手順によって、代わりに６－ブロモ－３，３－ジメチルインドリン（４５０．０ｍｇ，１．９

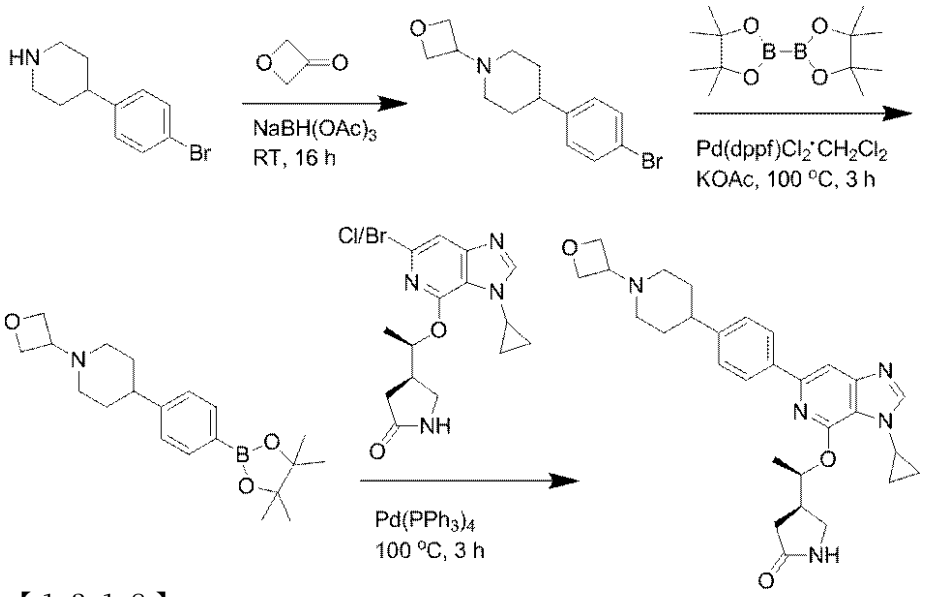
９ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、３３０．０ｍｇ（６１％）の３，３－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリンを得た。

【１２１６】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３，３－ジメチルインドリン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）インドリン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに３，３－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリンを出発物質として使用して調製して、２２．０ｍｇ（１９％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３，３－ジメチルインドリン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ８．２４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，２Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｍ，３Ｈ），２．８２（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ），１．１８（ｍ，５Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ４３２．２（Ｍ ＋ Ｈ）。

【１２１７】

【化３１６】



【１２１８】

４－（４－ブロモフェニル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジンの調製：１００ｍＬの一つ口丸底フラスコに、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の４－（４－ブロモフェニル）ピペリジン（５００．０ｍｇ，２．０８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３６ｍＬ，２．０８ｍｍｏｌ）、３－オキセタノン（０．２７ｍＬ，４．１６ｍｍｏｌ）、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１５４４．５ｍｇ，７．３ｍｍｏｌ）を入れた。この混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、これを水でクエンチし、そしてその有機層をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）およびブライン（１×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のヘキサンから１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、３５０．０ｍｇ（５７％）の４－（４－ブロモフェニル）－１－（オキ

セタン－３－イル）ピペリジンを得た。

【１２１９】

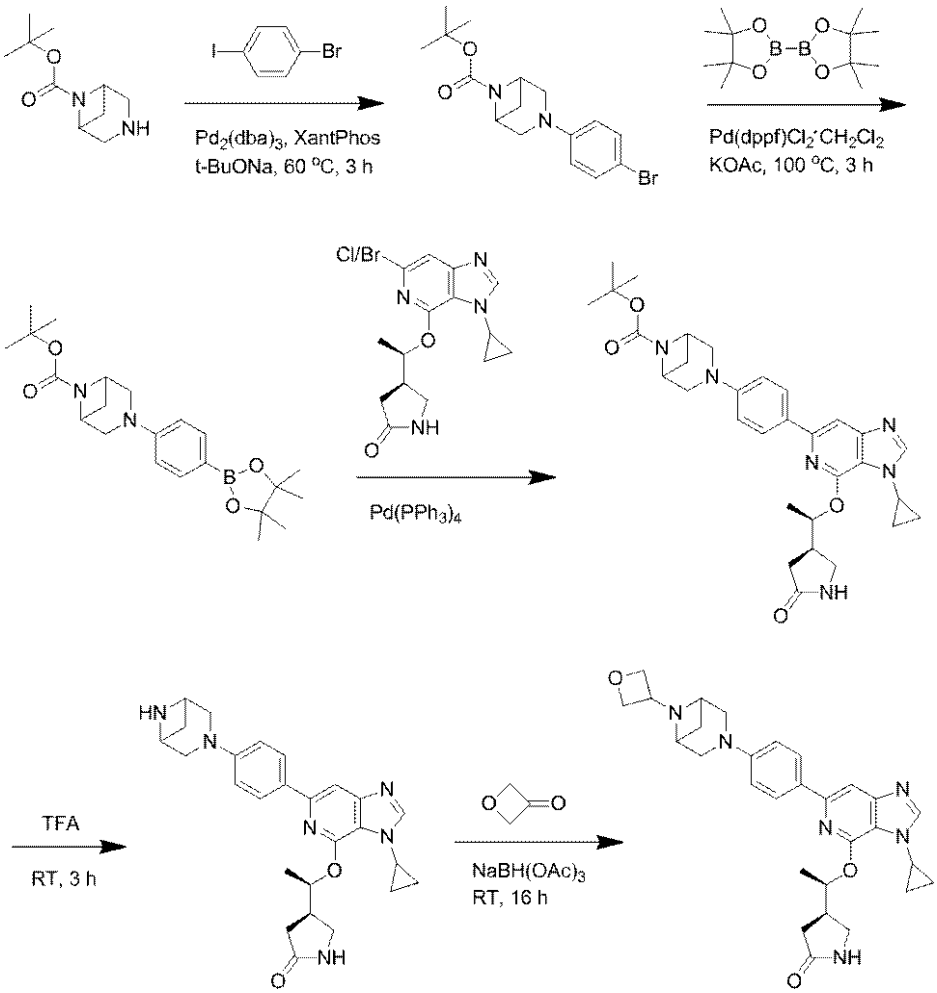
１－（オキセタン－３－イル）－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジンの調製：実施例７．１７の合成について先に記載された手順によって、代わりに４－（４－ブロモフェニル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジンを出発物質として使用して調製して、１１０．０ｍｇ（２４％）の１－（オキセタン－３－イル）－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジンを得た。

【１２２０】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：還流冷却器を備え付けた、１００ｍＬの一つ口丸底フラスコに、ＤＭＥ（３ｍＬ）および２ＮのNa_2CO_3（２ｍＬ）中の、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物（８５．０ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）、１－（オキセタン－３－イル）－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン（１０３．９ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１０．３ｍｇ，０．０１０ｍｍｏｌ）を入れた。この反応混合物を３０秒間超音波処理し、窒素ガスで３０秒間脱気し、そして１００℃で３時間加熱した。次いで、これを室温まで冷却し、水でクエンチし、そしてその有機層をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）およびブライン（１×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のジクロロメタンからジクロロメタン中２５％のＭｅＯＨ）により精製して、５５．９ｍｇ（４８％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ８．２８（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），５．５７（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｍ，４Ｈ），３．７１（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｍ，３Ｈ），２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｍ，６Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｍ，４Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ５０２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２２１】

【化３１７】



【１２２２】

３－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製：４８ｍＬの密封チューブに、トルエン（３６ｍｌ）中の１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（１４９８．３ｍｇ，５．３０ｍｍｏｌ）、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０００．０ｍｇ，５．０４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３８．６ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（２６２．７ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）、およびナトリウムｔ－ブトキシド（１４５４．２ｍｇ，１５．１３ｍｍｏｌ）を入れた。この反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。次いで、これを室温まで冷却した。次いで、これを水でクエンチし、そしてその有機層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）およびブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のヘキサンから１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、５００．０ｍｇ（２８％）の３－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。

【１２２３】

３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製：実施例７．１７の合成について先に記載された手順によって、代わりに３－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを出発物質として使用して調製して、５６６．６ｍｇ（５３％）の３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。

【１２２４】
３－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりにＤＭＥ（３ｍＬ）および２ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$（２ｍＬ）中の３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８９．４ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３４．８ｍｇ，０．０３０ｍｍｏｌ）を使用して調製した。この反応混合物を３０秒間超音波処理し、そしてアルゴンガスで３０秒間脱気し、そして１００Ｃで１時間加熱した。次いで、これを室温まで冷却し、予め充填されたシリカカートリッジに直接装填し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のジクロロメタンからジクロロメタン中２５％のＭｅＯＨ）により精製して、２００．０ｍｇ（５９％）の３－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。

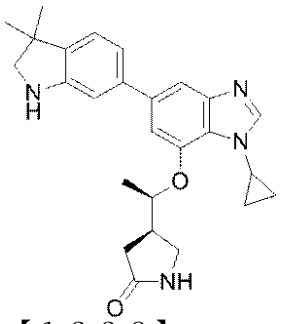
【１２２５】
（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（６－（４－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：１００ｍＬの一つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン（１ｍＬ）中の３－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００．０ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を入れた。これにトリフルオロ酢酸（３．１ｍｌ，４０．８１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、これをｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_3$で中和し、そしてその有機層をジクロロメタン（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）およびブライン（１×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のジクロロメタンからジクロロメタン中２５％のＭｅＯＨ）により精製して、１２４．８ｍｇ（７１％）の（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（６－（４－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ８．２２ （ｓ，１Ｈ），７．９８ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２ Ｈ），７．６１ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｓ，１Ｈ），６．７８ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，２Ｈ），５．５７ （ｍ，１Ｈ），３．５７ （ｍ，８Ｈ），２．８４ （ｍ，２Ｈ），２．５７ （ｍ，１Ｈ），２．３９ （ｍ，３Ｈ），１．５３ （ｍ，１ Ｈ），１．４１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ），１．１８ （ｍ，４Ｈ）。ＭＳ （ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ ４５９．１ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１２２６】
（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（６－（オキセタン－３－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：４－（４－ブロモフェニル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジンの合成について先に記載された手順によって、代わりに（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－

１－（（６－（４－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを出発物質として使用して調製して、１０．１ｍｇ（１１％）の（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（６－（オキセタン－３－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２　Ｈ），　７．６１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｓ，　１Ｈ），　６．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．５７　（ｍ，　１Ｈ），　４．５７　（ｍ，　２Ｈ），　４．２７　（ｍ，　２Ｈ），　３．７８　（ｍ，　４Ｈ），　３．４２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３４　（ｍ，　３Ｈ），　１．５３　（ｍ，　１　Ｈ），　１．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１８　（ｍ，　７Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ　５１５．１　（Ｍ　＋　Ｈ）。

【１２２７】

【化３１８】



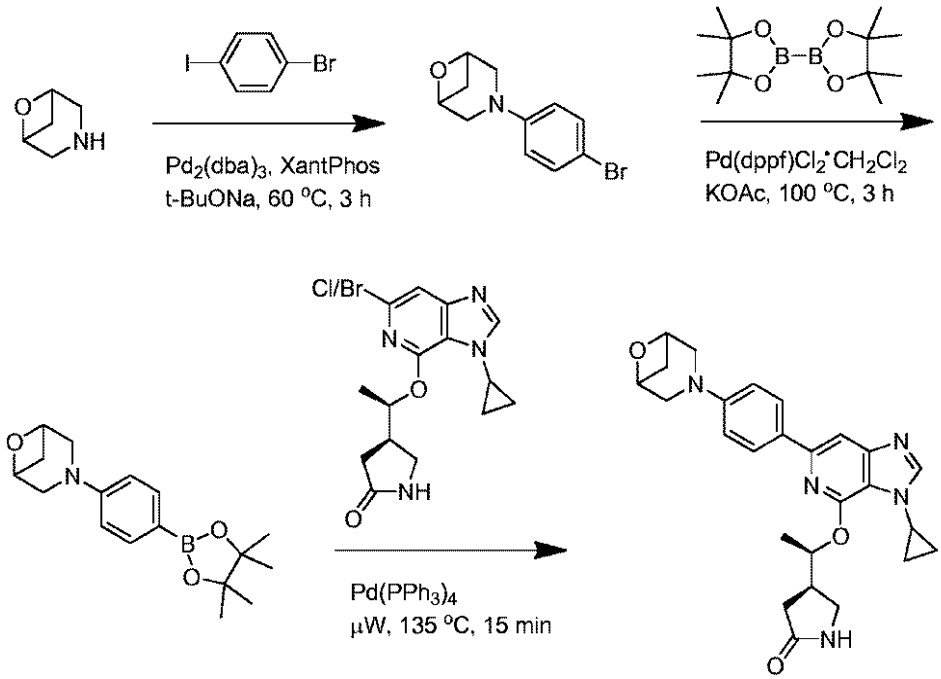
【１２２８】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，３－ジメチルインドリン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：マイクロ波反応器バイアルに、ＤＭＥ（１ｍｌ）および２ＮのNa_2CO_3（１ｍｌ）中の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１５０．０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン（１７２．５ｍｇ，０．８０ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_4$（２１．１ｍｇ，０．０２０ｍｍｏｌ）を入れた。この反応混合物を３０秒間超音波処理し、そしてアルゴンガスで１分間脱気し、マイクロ波反応器に入れ、そして１３５℃で１５分間加熱した。次いで、これを予め充填されたシリカカートリッジに直接装填し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のジクロロメタンからジクロロメタン中２５％のＭｅＯＨ）を使用して精製した。その画分を集め、そして逆相フラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製した。その画分を集め、ｓａｔ．$NaHCO_3$で中和し、そしてその有機層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）およびブライン（１×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮して、５２．７ｍｇ（３０％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３，３－ジメチルインドリン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９４　（ｓ，　１Ｈ），　６．８３　（ｍ，　１Ｈ），　６．７４　（ｍ，　１Ｈ），　５．５１　（ｓ，　１Ｈ），　４．８０　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　（ｍ，　１Ｈ），　３．３６　（ｍ，　１Ｈ），　３．２０　（ｍ，　３Ｈ），　２

．８１（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ），１．１１（ｍ，４Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ４３１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２２９】

【化３１９】



【１２３０】

３－（４－ブロモフェニル）－６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタンの調製：３－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成について先に記載された手順によって、代わりに６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタンを出発物質として使用して調製して、５７０．０ｍｇ（６１％）の３－（４－ブロモフェニル）－６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタンを得た。

【１２３１】

３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタンの調製：実施例７．１７の合成について先に記載された手順によって、代わりに３－（４－ブロモフェニル）－６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタンを出発物質として使用して調製して、２４５．０ｍｇ（６５％）の３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタンを得た。

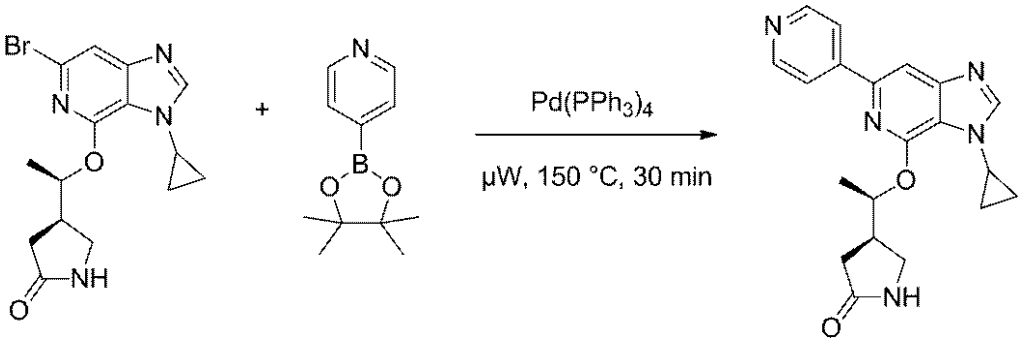
【１２３２】

（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（６－（４－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）インドリン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（１２３．７ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）を使用して調製して、５１．２ｍｇ（４１％）の（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（６－（４－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリ

ジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ８．２１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．５７　（ｍ，　１Ｈ），　４．７１　（ｍ，　２Ｈ），　３．５０　（ｍ，　６Ｈ），　３．２１　（ｍ，　２Ｈ），　２．８３　（ｍ，　１Ｈ），　２．３２　（ｍ，　２Ｈ），　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１４　（ｍ，　４Ｈ）。ＭＳ　（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ　４６０．２　（Ｍ　＋　Ｈ）。

【１２３３】

【化３２０】

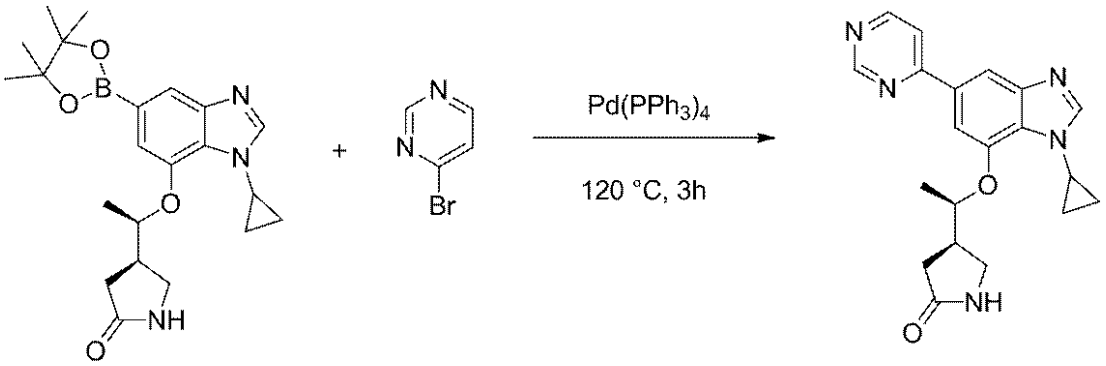


【１２３４】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（ピリジン－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：マイクロ波反応バイアル内で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００．０ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１６８．４ｍｇ，０．８２ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１１６．０ｍｇ，１．１０ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（３１．６ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）の混合物を、ジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）に入れた。この反応混合物をマイクロ波反応器に入れ、そして１５０℃で３０分間加熱した。次いで、これをセライトのパッドで濾過し、そしてＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）とブライン（２×１０ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のＥｔＯＡｃからＥｔＯＡｃ中２０％のＭｅＯＨ）により精製して、５２．０ｍｇ（５２．３％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（ピリジン－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．４４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．８，　１．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．１６２　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９６　－　７．８６３　（ｍ，　３Ｈ），　７．３８３　（ｓ，　１Ｈ），　５．４３８　－　５．３９８（ｍ，　１Ｈ），　３．５５１　－　３．４９２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．６，　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７０１　－　２．６３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．３，　１．７Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０　－０．８２８　（ｍ，　４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　Ｃ$_{20}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$：　３６３．１７；　ｆｏｕｎｄ　３６４．１４。

【１２３５】

【化３２１】

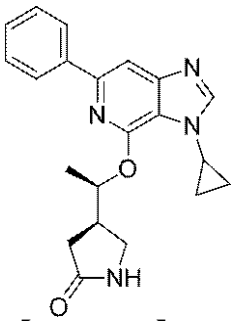


【１２３６】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：適切なサイズの反応容器内に、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００．０ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）、４－ブロモピリミジン（７７．３ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（７７．３ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１４．０４ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（８ｍｌ）、水（１ｍｌ）を添加した。この反応混合物を撹拌し、そして１２０℃で３時間加熱した。次いで、これをセライトのパッドで濾過し、そしてＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）とブライン（２×１０ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のＥｔＯＡｃからＥｔＯＡｃ中２０％のＭｅＯＨ）により精製して、４５．０ｍｇ（５０．９％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．２１１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２Ｈｚ，　１Ｈ），　８．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．４，　０．９Ｈｚ，　２Ｈ），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７１９　（ｓ，　１Ｈ）．７．６０３　（ｓ，　１Ｈ），　４．９１　－　４．８３　（ｍ，　１Ｈ），　３．７７　－　３．７０　（ｍ，　１Ｈ），　３．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．６，　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８７　－　２．８２　（ｍ，　１Ｈ），　２．４１　－　２．２４　（ｍ，　２Ｈ），　１．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２０－１．０１　（ｍ，　４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ２０Ｈ２１Ｎ５Ｏ２：　３６３．１７；　ｆｏｕｎｄ　３６４．０４。

【１２３７】

【化３２２】



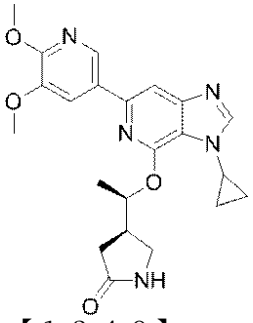
【１２３８】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：（

Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（ピリジン－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりにフェニルボロン酸（１００．０ｍｇ，０．８２ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、３２．６ｍｇ（３３．３％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２９５ （ｓ，１Ｈ），８．０９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １．８，５．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８０１ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｓ，１Ｈ），７．４５ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．３７５ － ７．３４６ （ｍ，１Ｈ），５．６１ － ５．７４（ｍ，１Ｈ），３．７３ － ３．６８ （ｍ，１Ｈ），３．４２ （ｔ，Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．２２ （ｄｄ，，Ｊ ＝ ６．３，６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８７ － ２．８２ （ｍ，１Ｈ），２．３４ （ｄ，９Ｈｚ，２Ｈ），１．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．１５ － １．０３ （ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{22}N_4O_2$：３６２．１７； ｆｏｕｎｄ ３６３．０９。

【１２３９】

【化３２３】

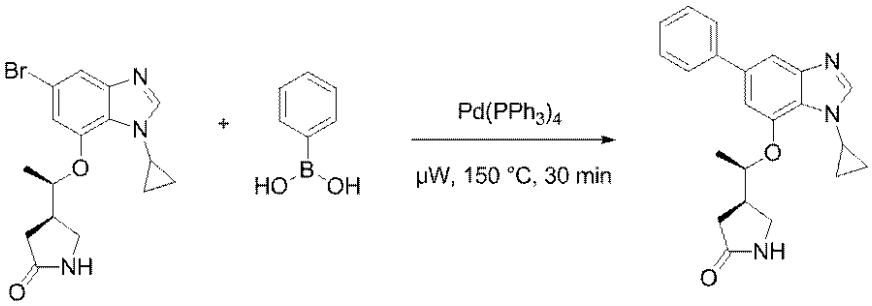


【１２４０】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（ピリジン－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに２，３－ジメトキシ－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（２１７．８ｍｇ，０．８２ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、７０．０ｍｇ（６０．３％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４ｙｌ）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．４６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ １Ｈ），８．２８７ （ｓ，１Ｈ），７．９０ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ １Ｈ），７．８７９（ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｓ，１Ｈ）。５．５９ － ５．５５（ｍ，１Ｈ），３．９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ ６Ｈ），３．７１ － ３．６６ （ｍ，１Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ ＝ １８ Ｈｚ，１Ｈ），３．２５ （ｄｄ，Ｊ ＝ １２，１５Ｈｚ，１Ｈ），２．８９ － ２．８２ （ｍ，１Ｈ），２．３６ － ２．３ （ｍ，２Ｈ），１．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．１１９－ １．０９ （ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{25}N_5O_4$：４２３．１９； ｆｏｕｎｄ ４２４．０８。

【１２４１】

【化３２４】

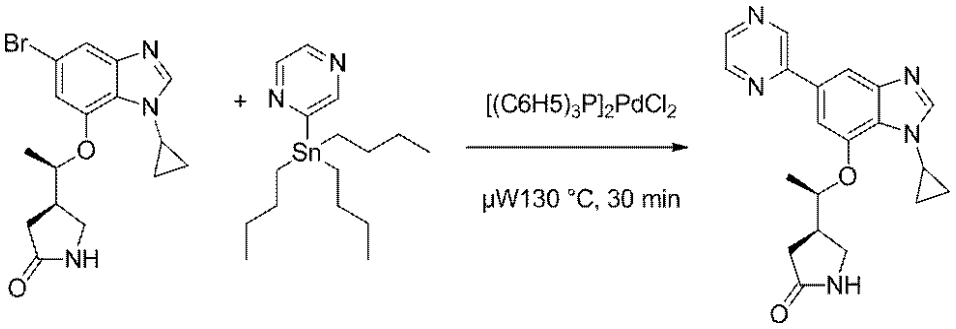


【１２４２】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：マイクロ波反応バイアル内で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００．０ｍｇ，０．２７４ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（１００．０ｍｇ，０．８２ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１１６．４ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３１．６ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（４Ｌ）および水（１ｍＬ）を添加した。この反応混合物をマイクロ波反応器に入れ、そして１５０℃で３０分間加熱した。次いで、これをセライトのパッドで濾過し、そしてＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）とブライン（２×１０ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のＥｔＯＡｃからＥｔＯＡｃ中２０％のＭｅＯＨ）により精製して、７０．０ｍｇ（６０．３％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．１０３　（ｓ，　１Ｈ），　７，７１　－　７．６２（ｍ，　２Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４７１　－　７．４２４　（ｍ，　３Ｈ），　７．３５５　－　７．３（ｍ，　１Ｈ），　７．０８（ｓ，　１Ｈ），　４．８９７　－　４．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　－　３．６７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４　（ｔ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．６，　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８３　－　２．７８　（ｍ，　１Ｈ），　２．４０　－　２．２３　（ｍ，　２Ｈ），　１．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１１９－　０．９５　（ｍ，　４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　Ｃ$_{22}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_3$Ｏ$_2$：３６１．１８；ｆｏｕｎｄ　３６２．０９。

【１２４３】

【化３２５】



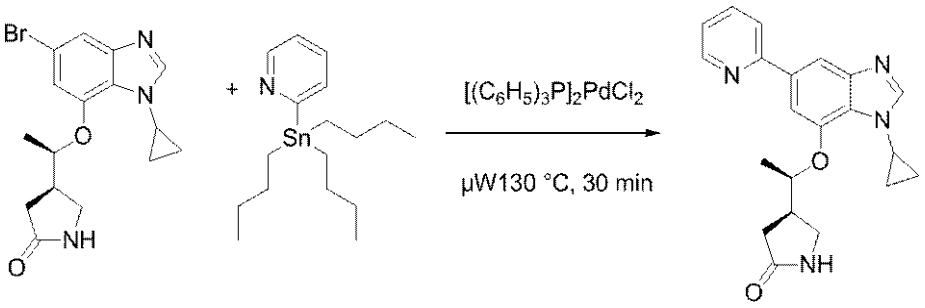
【１２４４】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：マイクロ波チューブ内に、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン

－２－オン（１００．０ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）、２－（トリブチルスタンニル）ピラジン（１５２．０ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２８．９ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）およびジオキサン（８ｍＬ）の混合物。この反応混合物をマイクロ波反応器に入れ、そして１３０℃で３０分間加熱した。飽和ＫＦでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のＥｔＯＡｃから２０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、２３．０ｍｇ（２３．０％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．３４（ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．６９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１Ｈｚ １Ｈ），８．１７４（ｓ，１Ｈ），８．０１６ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９Ｈｚ １Ｈ），７．６２ （ｄ，Ｊ ＝ ６Ｈｚ ２Ｈ），４．９１ － ４．８５ （ｍ，１Ｈ），３．７６ － ３．６９５ （ｍ，１Ｈ），３．４１ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．２０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．６，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８７ － ２．８０ （ｍ，１Ｈ），２．４１ － ２．２４ （ｍ，２Ｈ），１．３４ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ），１．２３ － １．０ （ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ $C_{20}H_{21}N_5O_2$：３６３．１７；ｆｏｕｎｄ ３６４．０９。

【１２４５】

【化３２６】



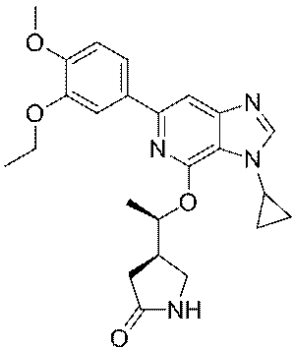
【１２４６】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：マイクロ波チューブ内に、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００．０ｍｇ，０．２７５ｍｍｏｌ）、２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（１５２．０ｍｇ，０．４１２ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２８．９ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）およびジオキサン（８ｍＬ）の混合物。この反応混合物をマイクロ波反応器に入れ、そして１３０℃で３０分間加熱した。飽和ＫＦでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１００％のＥｔＯＡｃから２０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、１８．０ｍｇ（１８．１％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．６５（ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ １Ｈ），８．１２７ （ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ ＝ ９．６Ｈｚ １Ｈ），７．９０ － ７．８１（ｍ，２Ｈ），７．６２ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９Ｈｚ １Ｈ），７．６０ （ｓ，１Ｈ），７．３２４ － ７．２８３ （ｍ，１Ｈ），４．８５６ － ４．８１５ （ｍ，１Ｈ），３．７４２ － ３．６９５ （ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ ＝ ９．

5 Hz, 1H), 3.21(dd, J = 6.3, 6.9Hz, 1H), 2.862 − 2.811 (m, 1H), 2.426 − 2.24 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.266 − 1.016 (m, 4H)。LCMS−ESI$^+$ (m/z):[M+H]$^+$ calcd $C_{21}H_{22}N_4O_2$:362.17; found 363.1。

【1247】

【化327】

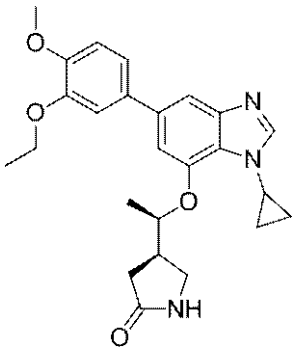


【1248】

(R)−4−((R)−1−((3−シクロプロピル−6−(3−エトキシ−4−メトキシフェニル)−3H−イミダゾ[4,5−c]ピリジン−4−イル)オキシ)エチル)ピロリジン−2−オンの調製:(R)−4−((R)−1−((3−シクロプロピル−6−(ピリジン−4−イル)−3H−イミダゾ[4,5−c]ピリジン−4−イル)オキシ)エチル)ピロリジン−2−オンの合成について先に記載されたようなSuzukiカップリング反応手順によって、代わりに(3−エトキシ−4−メトキシフェニル)ボロン酸(80.5mg,0.41mmol)を出発物質として使用して調製して、38.8mg(32.5%)の(R)−4−((R)−1−((3−シクロプロピル−6−(3−エトキシ−4−メトキシフェニル)−3H−イミダゾ[4,5−c]ピリジン−4−イル)オキシ)エチル)ピロリジン−2−オンを得た。1H NMR (300 MHz, DMSO−d6) δ 8.232 (s, 1H), 7.723 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz 2H), 7.545(s, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H).5.51 (t, J = 5.6Hz, 1H), 4.1 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H) 3.20 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.84(d, J = 6Hz, 1H), 2.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.414 − 1.342 (m, 6H), 1.088− 1.032 (m, 4H)。LCMS−ESI$^+$ (m/z):[M+H]$^+$ calcd for $C_{24}H_{28}N_4O_4$:436.21; found 437.18。

【1249】

【化328】

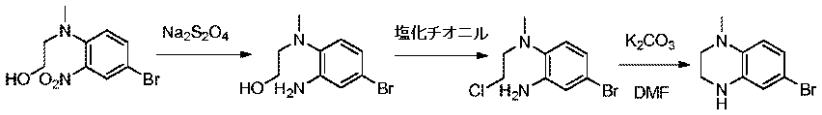


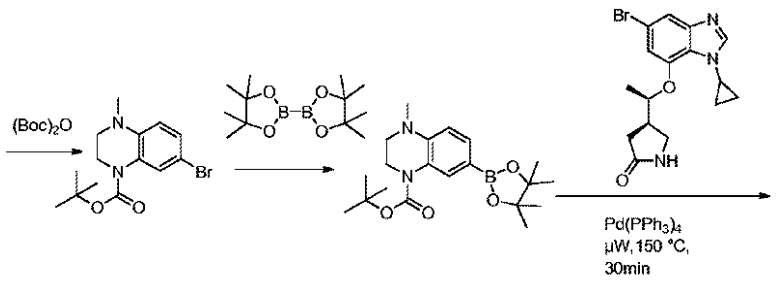
【1250】

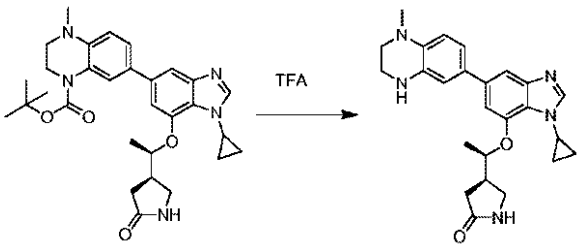
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－エトキシ－４－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに２－（３－エトキシ－４－メトキシフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１０６．３ｍｇ，０．４１１ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、５１．０ｍｇ（４２．７％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－エトキシ－４－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．０５８（ｓ，１Ｈ），７．５７６（ｓ，１Ｈ），７．３６７（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ １Ｈ），７．１８４（ｓ，１Ｈ），７．１５５（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ）．６．９９（ｔ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ ２Ｈ），４．８４（ｔ Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．２，６．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．７６８（ｓ，３Ｈ），３．７０９－３．６３７（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝９ Ｈｚ，１Ｈ）３．１８（ｄｄ，Ｊ＝６．９，９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．８３－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３７９－２．２０７（ｍ，２Ｈ），１．３５８－１．２８２（ｍ，６Ｈ），１．１２５－１．００（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{29}N_3O_4$：４３５．２２；ｆｏｕｎｄ ４３６．１８。

【１２５１】

【化３２９】







【１２５２】

２－（（２－アミノ－４－ブロモフェニル）（メチル）アミノ）エタノール：２－（（４－ブロモ－２－ニトロソフェニル）（メチル）アミノ）エタノール（６．５ｇ，０．０２５ｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍｌ）に溶解させ、亜硫酸水素ナトリウム（２６．２ｇ，水１５０ｍＬ中０．１５ｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で１時間撹拌した。この混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、３．１ｇ（５０．３

％）の２－（（２－アミノ－４－ブロモフェニル）（メチル）アミノ）エタノールを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_9H_{13}BrN_2O_4$：２４４．０３；ｆｏｕｎｄ ２４４．９６，２４６．９１。

【１２５３】

４－ブロモ－Ｎ１－（２－クロロエチル）－Ｎ１－メチルベンゼン－１，２－ジアミン：２－（（２－アミノ－４－ブロモフェニル）（メチル）アミノ）エタノール（３．０９ｇ，０．０１３ｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０滴）を含むＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解させ、塩化チオニル（１．８ｇ，１０ｍｌのＤＣＭ中０．０１５ｍｏｌ）を０℃で滴下により添加した。この反応物を室温で１０分間、次いで８０℃で３０分間、室温で１６時間撹拌した。この混合物を１ＮのＮａＯＨとＤＣＭ（２×３０ｍｌ）との間で分配した。合わせた有機層を濃縮して、３．２ｇ（９６．３％）の４－ブロモ－Ｎ１－（２－クロロエチル）－Ｎ１－メチルベンゼン－１，２－ジアミンを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_9H_{12}BrClN_2$：２６１．９９；ｆｏｕｎｄ ２６２．９。

【１２５４】

６－ブロモ－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン：４－ブロモ－Ｎ１－（２－クロロエチル）－Ｎ１－メチルベンゼン－１，２－ジアミンｌ（３．１ｇ，０．０１２ｍｏｌ）をＤＭＦ（６ｍｌ）に溶解させ、炭酸カリウム（３．３ｇ，０．０２４ｍｏｌ）を添加した。この反応物を１００℃で２時間撹拌した。この混合物を水とＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機層を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１．９ｇ（６９．６％）の６－ブロモ－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリンを得た。１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ６．５０ － ６．４５（ｍ，２Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｓ，１Ｈ），３．２９（ｓ，４Ｈ）．３．０７（ｔ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），．ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_9H_{11}BrN_2$：２２６．０１；ｆｏｕｎｄ ２２６．９６。

【１２５５】

７－ブロモ－４－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。６－ブロモ－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン（１．１ｇ，４．８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍｌ）に溶解させ、ジ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ，５．８ｍｍｏｌ）を添加し、その後、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（５９ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を４５℃で３時間撹拌した。この混合物をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍｌ）と水（２×２０ｍｌ）との間で分配した。合わせた有機層を濃縮し、そして２０％のＥｔＯＡｃで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１．４ｇ（８６．６％）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{19}BrN_2O_2$：３２６．０６；ｆｏｕｎｄ ３２７．０４。

【１２５６】

４－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル：７－ブロモ－４－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１ｇ，３．３６ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．２８ｇ，５ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．３ｇ，１３．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）．CH_2Cl_2（１３７ｍｇ，０．１６８ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（３０ｍＬ）を添加した。この反応物を１００℃で２日間撹拌した。濾過し、濃縮し、そして５％から２０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、０．７，（５５．６％）の４－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオ

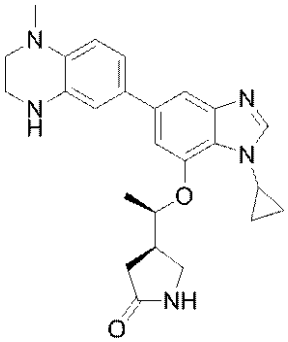
キサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{31}BN_2O_4$；３７４．２４ ｆｏｕｎｄ ３７５．１４。

【１２５７】

７－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに４－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９２．０ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、４０．０ｍｇ（４５．６％）の７－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４－メチル－３，４ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{30}H_{37}N_5O_4$：５３１．２８；ｆｏｕｎｄ ５３２．２３。

【１２５８】

【化３３０】



【１２５９】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：７－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（０．２９ｍＬ，３．７６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で１６時間撹拌した。この混合物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、そして５％から２０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、２３．８ｍｇ（７３．３％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７ｙｌ）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．７６－４．７３（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．１１（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｓ，４Ｈ），２．３８－

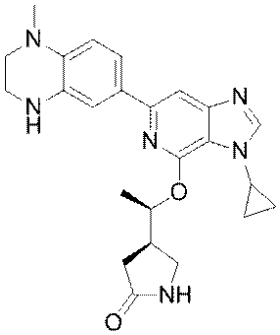
２．２３（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ），１．０６－０．９６（ｍ，４Ｈ），ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{29}N_5O_2$：４３１．２３；ｆｏｕｎｄ ４３２．２２。

【１２６０】

７－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（ピリジン－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに４－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９２．２ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、１５．０ｍｇ（１７．１％）の７－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{36}N_6O_4$：５３２．２８；ｆｏｕｎｄ ５３３．２３。

【１２６１】

【化３３１】



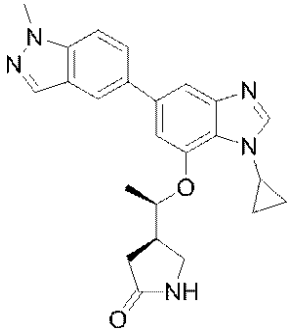
【１２６２】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＢｏｃ保護手順によって、代わりにｔｅｒｔ－ブチル７－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロキノキサリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５．０ｍｇ，０．０２８ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、１０．０ｍｇ（８２．１％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．１２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０６（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ）．６．４８（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．４９（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．２１－３．１４（ｍ，３Ｈ），２．８６

－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．３０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ），１．１２５－０．９８（ｍ，４Ｈ），ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{28}N_6O_2$：４３２．２３；ｆｏｕｎｄ ４３３．１６。

【１２６３】

【化３３２】

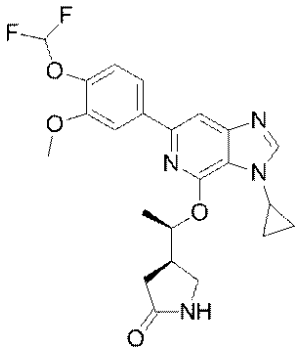


【１２６４】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（１０６．３ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、６５．０ｍｇ（５７．０％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．０８（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝１．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）．７．５８（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），４．９０－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝９Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝６．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８４－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，３Ｈ），１．１０－０．９９（ｍ，４Ｈ），ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{25}N_5O_2$：４１５．２；ｆｏｕｎｄ ４１６．２。

【１２６５】

【化３３３】

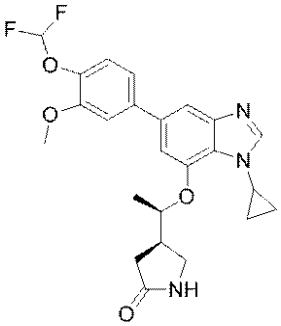


【１２６６】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ジフルオロメトキシ）－３－メトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（ピリジン－４－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに２－（４－（ジフルオロメトキシ）－３－メトキシフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１２３．３ｍｇ，０．４１１ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、５０．０ｍｇ（３９．８％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ジフルオロメトキシ）－３－メトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。
１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．８，　２．４Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５（ｓ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４Ｈｚ，　１Ｈ）．７．０７　（ｔ，　Ｊ　＝　７５Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５８　－　５．５０　（ｍ，　１Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　３．７２　－　３．６５　（ｍ，　１Ｈ），　３．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　９．５Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．８，　６．９Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８８　－　２．８１　（ｍ，　１Ｈ），　２．３４　－　２．２８　（ｍ，　２Ｈ），　１．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１１　－　０．９９　（ｍ，　４Ｈ），　ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{23}H_{24}F_{2}N_{4}O_{4}$：４５８．１８；　ｆｏｕｎｄ　４５９．０９。

【１２６７】

【化３３４】



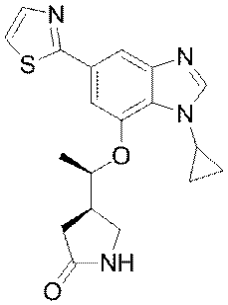
【１２６８】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４－（ジフルオロメトキシ）－３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（ＧＳ０６９７８３６）の調製：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの合成について先に記載されたようなＳｕｚｕｋｉカップリング反応手順によって、代わりに２－（４－（ジフルオロメトキシ）－３－メトキシフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１２３．６ｍｇ，０．４１２ｍｍｏｌ）を出発物質として使用して調製して、６０．０ｍｇ（４７．８％）の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４－（ジフルオロメトキシ）－３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（ＧＳ０６９７８３６）を得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８（ｓ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８，　１Ｈ），　７．２６　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４Ｈｚ，　１Ｈ）．７．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　７５Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　（ｓ，　１Ｈ），　４．８８　－　４．８２　（ｍ，

1H），3.92（s，3H），3.72－3.65（m，1H），3.38（t，J＝9.3Hz，1H），3.18（dd，J＝6.3，6.9Hz，1H），2.83－2.76（m，1H），2.39－2.21（m，2H），1.30（d，J＝6Hz，3H），1.15－0.99（m，4H），LCMS－ESI$^+$（m／z）：[M+H]$^+$ calcd for $C_{24}H_{25}F_2N_3O_4$：457.18；found 458.17。

【1269】

【化335】

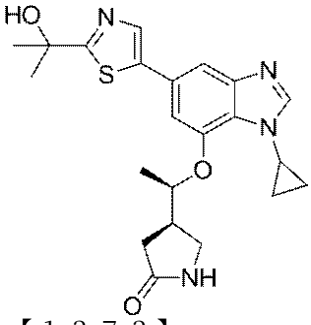


【1270】

（R）－4－（（R）－1－（（1－シクロプロピル－5－（チアゾール－2－イル）－1H－ベンゾ［d］イミダゾール－7－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－2－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（R）－4－（（R）－1－（（1－シクロプロピル－5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ベンゾ［d］イミダゾール－7－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－2－オン（300mg，0.729mmol）、2－ブロモ－4－クロロチアゾール（144.8mg，0.729mmol）、1，2－ジメトキシエタン（3mL）、1NのNa$_2$CO$_3$水溶液（2.41mL，2.41mmol）を添加し、この混合物にN$_2$を5分間吹き込み、その後、Pd（PPh$_3$）$_4$（84.3mg，0.073mmol）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中100℃で2.5時間加熱した。DCM（200mL）を添加し、そして得られた混合物を飽和NaHCO$_3$水溶液（20mL×4）、ブライン（20mL×1）で洗浄し、無水Na$_2$SO$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をISCOシリカゲルカラム（MeOH：DCM＝5：95）に通して、黄色固体16.4mg（収率6.1％）を得た。^{1}H NMR（300 MHz，DMSO－d$_6$）δ 8.18（s，1H），7.88（d，J＝3.3 Hz，1H），7.73（d，J＝3.3 Hz，1H），7.62－7.57（m，2H），7.45－7.42（m，1H），4.82（p，J＝5.9 Hz，1H），3.72（m，1H），3.45－3.36（m，1H），3.27－3.15（m，1H），2.90－2.74（m，1H），2.37－2.20（m，2H），1.34（d，J＝6.0 Hz，3H），1.16－1.09（m，2H），1.09－0.98（m，2H）ppm；MS 11H NMEMS（ESI＋）m／z 369（M＋H）。

【1271】

【化３３６】

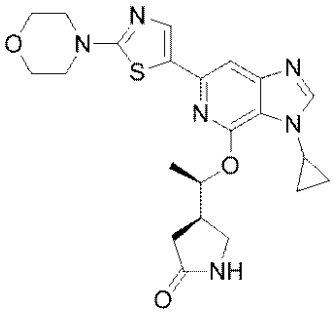


【１２７２】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２４３ｍｍｏｌ）、２－（５－ブロモチアゾール－２－イル）プロパン－２－オール（８０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（１．０８ｍＬ，１．０８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（２０．８ｍｇ，０．０１８ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体５１．５ｍｇ（収率３３．５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．１２ （ｓ， １Ｈ）， ８．０１ （ｓ， １Ｈ）， ７．６０ （ｓ， １Ｈ）， ７．４１ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０５ （ｍ， １Ｈ）， ５．９９ （ｓ， １Ｈ）， ４．８５ （ｍ， １Ｈ）， ３．６９ （ｍ， １Ｈ）， ３．４０ － ３．３５ （ｍ， １ Ｈ）， ３．２２ － ３．１６ （ｍ， １ Ｈ）， ２．８７ － ２．７５ （ｍ， １Ｈ）， ２．４０ － ２．２０ （ｍ， ２Ｈ）， １．５３ （ｓ， ６Ｈ）， １．３１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．１４ － １．０７ （ｍ， ２Ｈ）， １．０６ － ０．９７ （ｍ， ２Ｈ） ｐｐｍ； ＭＳ 11H NMEMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ４２７．１８ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１２７３】

【化３３７】



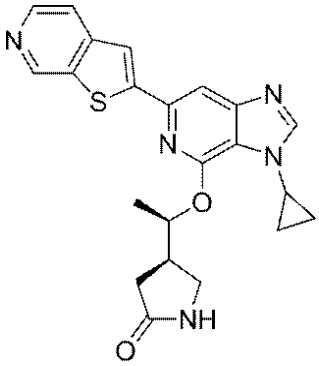
【１２７４】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２－モルホリノチアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イ

ル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１６５．５ｍｇ，０．４０１ｍｍｏｌ）、４－（５－ブロモチアゾール－２－イル）モルホリン（１２０ｍｇ，０．４８２ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（１．２０ｍＬ，１．２０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にＮ$_2$を５分間吹き込み、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２３．２ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、褐色固体２８．３ｍｇ（収率１５．５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．２５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），　５．３８　（ｐ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７６　－　３．６９　（ｍ，　４Ｈ），　３．６９　－　３．６０　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　（ｍ，　４Ｈ），　３．４０　－　３．３６　（ｍ，　１Ｈ），　３．２３　－　３．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．９３　－　２．７１　（ｍ，　１Ｈ），　２．３３　－　２．３０　（ｍ，　２Ｈ），　１．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１２　－　１．０９　（ｍ，　２Ｈ），　１．０９　－　１．０２　（ｍ，　２Ｈ）　ｐｐｍ；　ＭＳ　11H NMEMS　（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ　４５５．１８　（Ｍ　＋　Ｈ）。

【１２７５】

【化３３８】



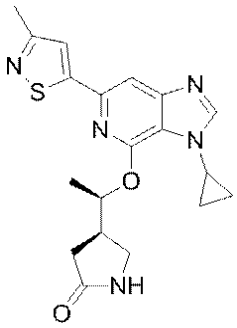
【１２７６】

（４Ｒ）－４－（（１Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２，３－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１６５．５ｍｇ，０．４０１ｍｍｏｌ）、２－ブロモチエノ［２，３－ｃ］ピリジン（１２８．９ｍｇ，０．６０２ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（１．２０ｍＬ，１．２０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にＮ$_2$を５分間吹き込み、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２３．２ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、褐色固体３７．４ｍｇ（収率２２．２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．２１　（ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３８　（ｓ，　１Ｈ），　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．５，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ

），７．５９（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｐ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１５（ｍ，２Ｈ），１．１２－１．００（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ４２０．１４（Ｍ＋Ｈ）。

【１２７７】

【化３３９】

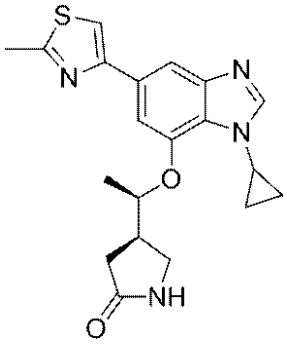


【１２７８】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メチルイソチアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１３３．６ｍｇ，０．３２４ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－３－メチルイソチアゾール（６９．２ｍｇ，０．３８９ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．９７ｍＬ，０．９７ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（１８．７ｍｇ，０．０１６ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、白色固体７．９ｍｇ（収率６．４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），５．４５－５．３２（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１４（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ３８４．８８（Ｍ＋Ｈ）。

【１２７９】

【化３４０】

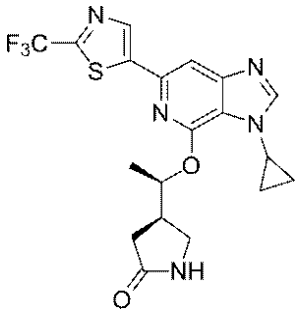


【１２８０】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－メチルチアゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２－メチルチアゾール（１０３．９ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、１ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（０．９６ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にＮ$_2$を５分間吹き込み、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３３．７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、白色固体９．０ｍｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．９４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７４　（ｐ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７２　（ｔｔ，　Ｊ　＝　７．２，　３．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４５　－　３．３５　（ｍ，　１Ｈ），　３．２３　－　３．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　（ｍ，　１Ｈ），　２．６０　（ｓ，　３Ｈ），　２．４３　－　２．１９　（ｍ，　２Ｈ），　１．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１１　（ｍ，　２Ｈ），　１．０８　－　０．９８　（ｍ，　２Ｈ）　ｐｐｍ；　ＭＳ　11H NMEMS　（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ　３８４．２４　（Ｍ　＋　Ｈ）。

【１２８１】

【化３４１】



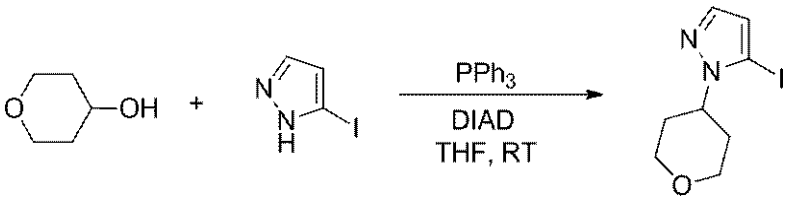
【１２８２】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリ

ジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１３３．６ｍｇ，０．３２４ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）チアゾール（９０．２ｍｇ，０．３８９ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．９７ｍＬ，０．９７ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（１８．７ｍｇ，０．０１６ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体２２．８ｍｇ（収率１６．１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．７４ （ｍ，１Ｈ），８．３８ （ｄ，Ｊ＝０．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｂｒｏａｄ ｓ，１Ｈ），５．４３ （ｐ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．７１ （ｍ，１Ｈ），３．４１ （ｍ，１Ｈ），３．２６ － ３．１８ （ｍ，１Ｈ），２．８２ － ２．８７ （ｍ，１Ｈ），２．３５ － ２．３１ （ｍ，２Ｈ），１．４２ （ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．１４ （ｍ，２Ｈ），１．１１ － ０．９８ （ｍ，２Ｈ） ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ４３８ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１２８３】

【化３４２】

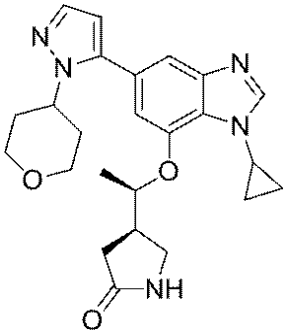


【１２８４】

５－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾールの調製：撹拌棒およびN_2用Ｔ字管を備え付けた丸底フラスコに、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（１．０５ｇ，１０．３１ｍｍｏｌ）、５－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（２．００ｇ，１０．３１ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３．３３ｇ，１２．６８ｍｍｏｌ）、（ｇ，ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２２．９ｍＬ）を添加し、その後、ＤＩＡＤ（２．７１ｇ，１３．４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で３時間撹拌した。この混合物から減圧下で大部分の溶媒を除去し、そして酢酸エチル（２００ｍＬ）を添加した。得られた溶液をH_2O（５０ｍＬ×１）、ブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、そしてNa_2SO_4で乾燥させた。その有機相を濾過し、そして減圧中で溶媒を除去し、そしてシリカゲルカラム（酢酸エチル：ヘキサン＝０：１００から１００：０）に通し、オフホワイトの固体を所望の生成物として得た。９２０ｍｇ（収率３２．１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．６３ － ７．４７ （ｍ，１Ｈ），６．６２ － ６．３８ （ｍ，１Ｈ），４．４８ （ｔｔ，Ｊ＝１１．４，４．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６ （ｄｄｔ，Ｊ＝１１．８，４．７，１．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．４９ （ｔｄ，Ｊ＝１２．０，２．１ Ｈｚ，２Ｈ），２．００ （ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，１２．０，１１．２，４．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．９０ － １．７１ （ｍ，２Ｈ） ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ２７９．３０ （Ｍ ＋Ｈ）。

【１２８５】

【化３４３】

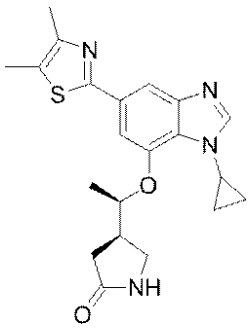


【１２８６】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、５－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール（９７．４ｍｇ，０．０．３５ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．８８ｍＬ，０．８８ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（１６．９ｍｇ，０．０１５ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、白色固体７２．６ｍｇ（収率５７．１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．１８ （ｓ， １Ｈ），７．５９ （ｂｒｏａｄ ｓ， １Ｈ），７．５３ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．８２ （ｂｒｏａｄ ｓ，１Ｈ），６．３１ （ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．７８ （ｐ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．５１ － ４．３４ （ｍ，１Ｈ），３．９８ － ３．８４ （ｍ，２Ｈ），３．７３ （ｄｄｄｄ，Ｊ ＝ ７．９，３．９，２．６，０．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．４３ － ３．３６ （ｍ，２Ｈ），３．３５ （ｍ，１Ｈ），３．２０ － ３．１２ （ｍ，１Ｈ），２．９３ － ２．７３ （ｍ，１Ｈ），２．４１ － ２．２４ （ｍ，２Ｈ），２．２５ － ２．０３ （ｍ，２Ｈ），１．９４ － １．６９ （ｍ，２Ｈ），１．３０ （ｄ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．１７ － １．０９ （ｍ，２Ｈ），１．０９ － ０．９７ （ｍ，２Ｈ） ｐｐｍ； ＭＳ 11H NMEMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ４３６．１６ （Ｍ ＋ Ｈ）。

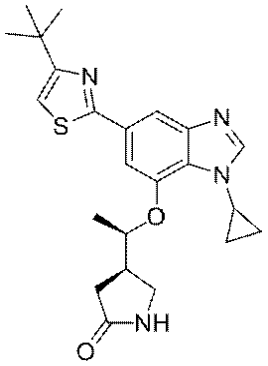
【１２８７】

【化３４４】



【１２８８】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－４，５－ジメチルチアゾール（１１２．１ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．７３ｍＬ，０．７３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（１４．０ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体５６．０ｍｇ（収率４８．４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１５（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｐ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．１６－１．０７（ｍ，２Ｈ），１．０７－０．９７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ ３９７．１４（Ｍ＋Ｈ）。

【１２８９】
【化３４５】

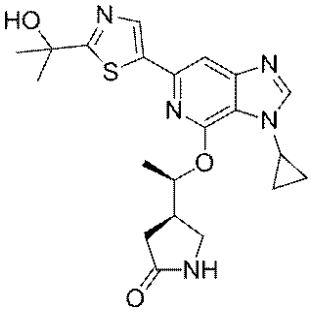


【１２９０】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）チアゾール－２－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）チアゾール（１２８．５ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．７３ｍＬ，０．７３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（１４．０ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無

水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体４４．５ｍｇ（収率３５．９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．５８　（ｍ，　１Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８１　（ｐ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７７　－　３．６５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４５　－　３．３５　（ｍ，　１Ｈ），　３．２５　－　３．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８９　－　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　２．４１　－　２．２０　（ｍ，　２Ｈ），　１．３５　－　１．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１６　－　１．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１．０８　－　０．９８　（ｍ，　２Ｈ）　ｐｐｍ；　ＭＳ　11H NMEMS　（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ　４２５．１６　（Ｍ　＋　Ｈ）。

【１２９１】

【化３４６】

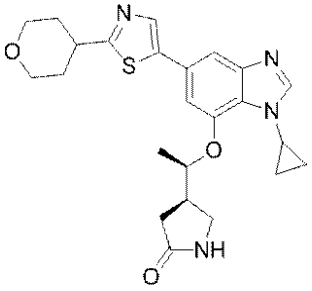


【１２９２】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１６７．０ｍｇ，０．４０５ｍｍｏｌ）、２－（５－ブロモチアゾール－２－イル）プロパン－２－オール（９０．０ｍｇ，０．４０５ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．５５ｍＬ，０．５５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（１０．６ｍｇ，０．００９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、褐色固体２６．１ｍｇ（収率１５．１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．５３　（ｂｒｏａｄ　ｓ，　１Ｈ），　５．９７　（ｓ，　１Ｈ），　５．５２　－　５．３６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　－　３．６４　（ｍ，　１Ｈ），　３．４６　－　３．３５　（ｍ，　１Ｈ），　３．２４　－　３．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９４　－　２．７５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３６　－　２．２８　（ｍ，　２Ｈ），　１．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１７　－　１．１０　（ｍ，　２Ｈ），　１．１０　－　０．９９　（ｍ，　２Ｈ）　ｐｐｍ；　ＭＳ　11H NMEMS　（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ　４２８．０６　（Ｍ　＋　Ｈ）。

【１２９３】

【化３４７】

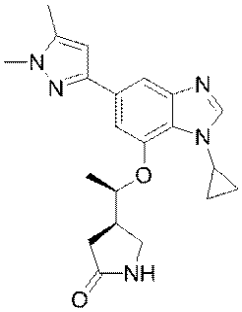


【１２９４】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２４３ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾール（６５．５ｍｇ，０．２６４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．６０ｍＬ，０．６０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（１１．６ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体５７．５ｍｇ（収率５２．３％）を得た。^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｐ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．１４－１．０６（ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９６（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ ４５３．０９（Ｍ＋Ｈ）。

【１２９５】

【化３４８】



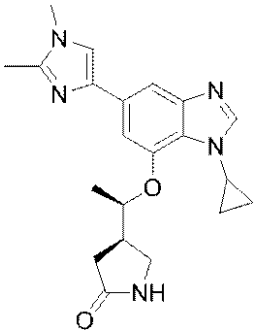
【１２９６】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－

４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、３－ヨード－１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール（１２９．６ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（０．９６ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にＮ$_2$を５分間吹き込み、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３３．７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体６９．２ｍｇ（収率６２．５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｂｒｏａｄ　ｓ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５０　（ｓ，　１Ｈ），　４．７５　（ｐ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．７２　－　３．６３　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４　－　３．３５　（ｍ，　１Ｈ），　３．２６　－　３．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９１　－　２．７１　（ｍ，　１Ｈ），　２．４１　－　２．２０　（ｍ，　２Ｈ），　２．２８　（ｓ，　３Ｈ），　１．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１３　－　１．０５　（ｍ，　２Ｈ），　１．０５　－　０．９５　（ｍ，　１Ｈ）　ｐｐｍ；　ＭＳ　11H NMEMS　（ＥＳＩ＋）　ｍ／ｚ　３８１．０１　（Ｍ　＋　Ｈ）。

【１２９７】

【化３４９】



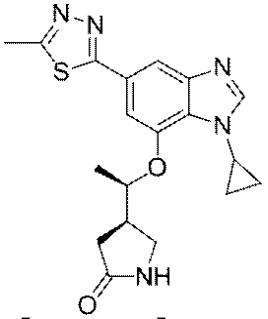
【１２９８】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（１０２．１ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（０．９６ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にＮ$_2$を５分間吹き込み、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３３．７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、白色固体１９．７ｍｇ（収率１７．８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４７　（ｓ，　１Ｈ

），７．４５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｍ，１Ｈ），４．７３（ｐ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１４－１．０４（ｍ，２Ｈ），１．０４－０．９３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ３８０．１２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２９９】

【化３５０】



【１３００】

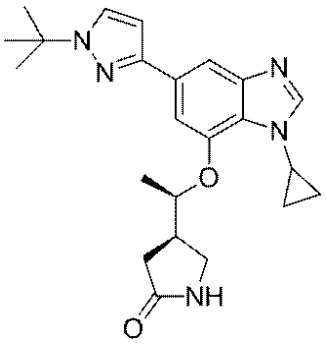
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－５－メチル－１，３，４－チアジアゾール（１０４．５ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．９６ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（３３．７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、明黄色固体５８．１ｍｇ（収率５１．９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．２２（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｂｒｏａｄ ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｐ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１９－１．０９（ｍ，２Ｈ），１．０６（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ３８４（Ｍ＋Ｈ）。

【１３０１】

１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾールの調製：撹拌棒およびN_2用Ｔ字管を備え付けた丸底フラスコに、３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（２．００ｇ，１０ｍｍｏｌ）、２－メチルプロパン－２－オール（７．６４ｇ，１０３ｍｍｏｌ）および濃硫酸（１．０８ｇ，１１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃で３時間加熱した。

【１３０２】

【化３５１】

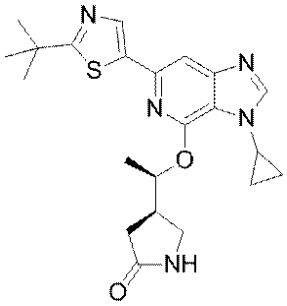


【１３０３】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（１４５．９ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．９６ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（３３．７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、黄色固体７１．６ｍｇ（収率６０．２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．０７ （ｓ，１Ｈ），７．８３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９ （ｂｒｏａｄ ｓ，２Ｈ），７．２７ （ｓ，１Ｈ），６．７１ （ｄ，Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．７８ （ｐ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．７０ （ｍ，１Ｈ），３．４６ － ３．３５ （ｍ，１Ｈ），３．２１ （ｍ，１Ｈ），２．８８ － ２．７２ （ｍ，１Ｈ），２．４１ － ２．２５ （ｍ，２Ｈ），１．５７ （ｓ，９Ｈ），１．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．１４ － １．０６ （ｍ，２Ｈ），１．０６ － ０．９５ （ｍ，２Ｈ） ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ４０８ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１３０４】

【化３５２】



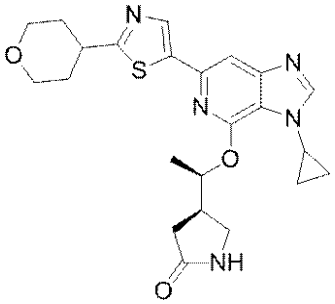
【１３０５】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）チアゾール－５－イル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチ

ル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１６７．０ｍｇ，０．４０５ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）チアゾール（１３３．８ｍｇ，０．６０８ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．５５ｍＬ，０．５５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（１０．６ｍｇ，０．００９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体９．８ｍｇ（収率５．７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．３０ （ｓ， １Ｈ）， ８．２４ （ｓ， １Ｈ）， ７．７７ （ｓ， １Ｈ）， ７．５６ （ｂｒｏａｄ ｓ， １Ｈ）， ５．４３ （ｍ， １Ｈ）， ３．７３ － ３．６３ （ｍ， １Ｈ）， ３．４７ － ３．３６ （ｍ， １Ｈ）， ３．２５ － ３．１４ （ｍ， １Ｈ）， ２．９３ － ２．７５ （ｍ， １Ｈ）， ２．３８ － ２．２８ （ｍ， ２Ｈ）， １．４１ （ｓ， ９Ｈ）， １．４０ － １．３９ （ｍ， ３Ｈ）， １．１７ － １．１０ （ｍ， ２Ｈ）， １．１０ － ０．９７ （ｍ， ２Ｈ） ｐｐｍ； ＭＳ 11H NMEMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ４２６．６１ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１３０６】

【化３５３】



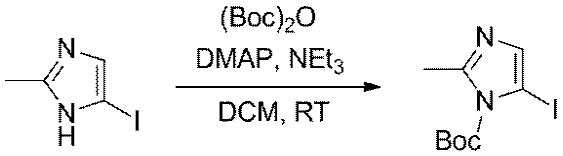
【１３０７】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１８２．８ｍｇ，０．４４３ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チアゾール（５０ｍｇ，０．２０１ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．６０ｍＬ，０．６０ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（１１．６ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、明黄色固体９．２ｍｇ（収率１０．１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．３１ （ｓ， １Ｈ）， ８．２８ （ｓ， １Ｈ）， ７．７９ （ｓ， １Ｈ）， ７．５７ （ｂｒｏａｄ ｓ， １Ｈ）， ５．４９ － ５．３５ （ｍ， １Ｈ）， ３．９４ （ｄｍ， Ｊ ＝ １１．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．７３ － ３．６３ （ｍ， １Ｈ）， ３．５２ － ３．４３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．４３ － ３．３６ （ｍ， １Ｈ）， ３．２

７－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１７－１．０９（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ４５４．６５（Ｍ＋Ｈ）。

【１３０８】

【化３５４】

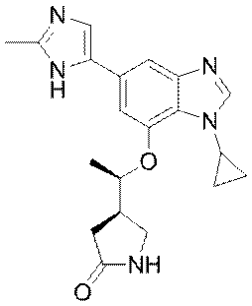


【１３０９】

５－ヨード－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製：撹拌棒およびN_2用Ｔ字管を備え付けた丸底フラスコに、５－ヨード－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１．００ｇ，４．８１ｍｍｏｌ）、ジ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．５７４ｇ，７．２１２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１１ｍＬ）、NEt_3（２．４３２ｇ，２４．０４ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（５８．７ｍｇ，０．４８１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間加熱した。水（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をH_2O（５０ｍＬ×１）、ブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、そしてNa_2SO_4で乾燥させた。その有機相を濾過し、そして減圧中で溶媒を除去し、そしてシリカゲルカラム（酢酸エチル：ヘキサン＝０：１００から１００：０）に通し、黄色油状物を所望の生成物として得た。１．２３ｇ（収率８３．０％）。

【１３１０】

【化３５５】



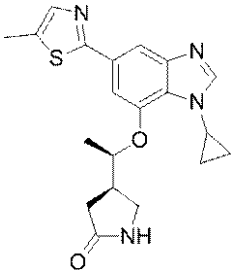
【１３１１】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２００ｍｇ，０．４８６ｍｍｏｌ）、５－ヨード－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９９．７ｍｇ，０．９７３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１．１ｍＬ）、水（０．８２ｍＬ）、K_3PO_4（３５５ｍｇ，１．６７３ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２７．５ｍｇ，０．０３９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で一晩加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、明

褐色固体１．１ｍｇ（収率０．６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １１．７１ （ｂｒｏａｄ ｓ， １Ｈ）， ８．００ （ｓ， １Ｈ）， ７．５９ （ｓ， １Ｈ）， ７．４９ （ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｓ， １Ｈ）， ７．２４ （ｓ， １Ｈ）， ４．８１ － ４．７０ （ｍ， １Ｈ）， ３．６６ （ｍ， １Ｈ）， ３．４７ － ３．３３ （ｍ， １Ｈ）， ３．１９ （ｍ， １Ｈ）， ２．８１ （ｍ， １Ｈ）， ２．３１ （ｓ， ３Ｈ）， ２．４２ － ２．２０ （ｍ， ２Ｈ）， １．３１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．１３ － １．０４ （ｍ， ２Ｈ）， １．０４ － ０．９３ （ｍ， ２Ｈ） ｐｐｍ； ＭＳ 11H NMEMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ３６６．５４ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１３１２】

【化３５６】

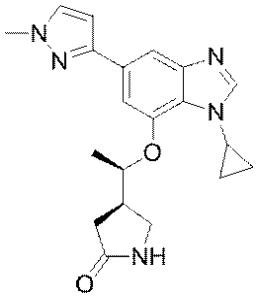


【１３１３】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－メチルチアゾール－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－５－メチルチアゾール（１０３．９ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、１ＮのＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液（０．９６ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にＮ$_{2}$を５分間吹き込み、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（３３．７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そしてマイクロ波中１４０℃で１５分間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体４２．２ｍｇ（収率３７．８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．１７ （ｓ， １Ｈ）， ７．６２ （ｄ， Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６０ （ｂｒｏａｄ ｓ， １Ｈ）， ７．５５ （ｍ， １Ｈ）， ７．３７ （ｄ， Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７９ （ｐ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．７８ － ３．６４ （ｍ， １Ｈ）， ３．４５ － ３．３５ （ｍ， １Ｈ）， ３．２４ － ３．１５ （ｍ， １Ｈ）， ２．９２ － ２．７２ （ｍ， １Ｈ）， ２．４８ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， ３Ｈ）， ２．４２ － ２．２１ （ｍ， ２Ｈ）， １．３３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．１６ － １．０７ （ｍ， ２Ｈ）， １．０６ － ０．９９ （ｍ， ２Ｈ） ｐｐｍ； ＭＳ 11H NMEMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ３８３．９０ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１３１４】

【化３５７】

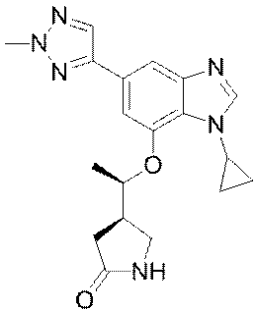


【１３１５】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１２１．４ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、１ＮのNa_2CO_3水溶液（０．９６ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にN_2を５分間吹き込み、その後、$Pd(PPh_3)_4$（３３．７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そして油浴中１００℃で２時間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、白色固体４０．５ｍｇ（収率３８．０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．０６ （ｓ，１Ｈ），７．７０ （ｄ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９ （ｂｒｏａｄ ｓ，１Ｈ），７．５６ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８ （ｂｒｏａｄ ｓ，１Ｈ），６．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．７７ （ｍ，１Ｈ），３．８８ （ｓ，３Ｈ），３．７４ － ３．６２ （ｍ，１Ｈ），３．４５ － ３．３５ （ｍ，１Ｈ），３．２４ － ３．１４ （ｍ，１Ｈ），２．８８ － ２．７５ （ｍ，１Ｈ），２．４２ － ２．２１ （ｍ，２Ｈ），１．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．１２ － １．０６ （ｍ，２Ｈ），１．０２ （ｍ，２Ｈ） ｐｐｍ； ＭＳ 11H NMEMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ３６６．３４ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１３１６】

【化３５８】



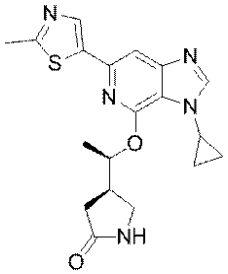
【１３１７】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－

７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール（９４．５ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、１ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（０．９６ｍＬ，０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にＮ$_2$を５分間吹き込み、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３３．７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そしてマイクロ波中１４０℃で１５分間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体８１．７ｍｇ（収率７６．４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．２５ （ｓ， １Ｈ）， ８．１１ （ｂｒｏａｄ ｓ， １Ｈ）， ７．６６ （ｓ， １Ｈ）， ７．６０ （ｂｒｏａｄ ｓ， １Ｈ），７．２７ （ｓ， １Ｈ）， ４．８０ （ｐ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ），４．１８ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７９ － ３．６０ （ｍ， １Ｈ）， ３．４６ － ３．３５ （ｍ， １Ｈ）， ３．２４ － ３．１４ （ｍ， １Ｈ）， ２．９２ － ２．７２ （ｍ， １Ｈ）， ２．５０ － ２．１９ （ｍ， ２Ｈ），１．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．１４ － １．０５ （ｍ， ２Ｈ）， １．０５ － ０．９６ （ｍ， ２Ｈ） ｐｐｍ； ＭＳ 11H NM EMS （ＥＳＩ＋） ｍ／ｚ ３６７ （Ｍ ＋ Ｈ）。

【１３１８】

【化３５９】



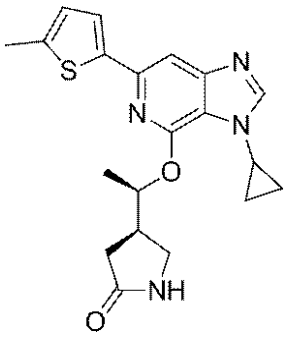
【１３１９】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２－メチルチアゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７４ｍｍｏｌ）、２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）チアゾール（１８４．９ｍｇ，０．８２１ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（１．１ｍＬ）、１ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（０．８２ｍＬ，０．８２ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にＮ$_2$を５分間吹き込み、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３１．６ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そしてマイクロ波中１４０℃で２０分間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体１５．３ｍｇ（収率１４．６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３１ （ｓ， １Ｈ）， ８．２１ （ｓ， １Ｈ）， ７．７７ （ｓ， １Ｈ）， ７．５７ （ｂｒｏａｄ ｓ， １Ｈ）， ５．４１ （ｐ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．７０ － ３．６５ （ｍ， １Ｈ）， ３．４４ － ３．３８ （ｍ， １Ｈ）， ３．２２ －３．１６ （ｍ， １Ｈ）， ２．９４ － ２．７５ （ｍ， １Ｈ）， ２．６５ （ｓ， ３Ｈ）， ２．３２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．６， ２．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．４０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，

３Ｈ），１．２０－１．１１（ｍ，２Ｈ），１．１０－１．０２（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ３８４（Ｍ＋Ｈ）。

【１３２０】

【化３６０】

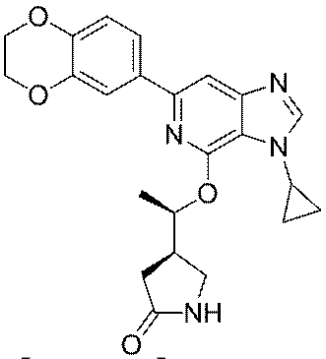


【１３２１】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－メチルチオフェン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：撹拌棒を備え付けたマイクロ波チューブに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７４ｍｍｏｌ）、（５－メチルチオフェン－２－イル）ボロン酸（７０．０ｍｇ，０．４９３ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（１．１ｍＬ）、１ＮのＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（０．５５ｍＬ，０．５５ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物にＮ$_2$を５分間吹き込み、その後、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３１．６ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）を添加した。このチューブを密封し、そしてマイクロ波中１５０℃で２０分間加熱した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、そして得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧中で除去した。得られた残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝５：９５）に通して、オフホワイトの固体５７．２ｍｇ（収率５４．６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．２５（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｂｒｏａｄ ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄｍ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．３６（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．１５－１．０９（ｍ，２Ｈ），１．０８－１．０１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ 11H NMEMS（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ３８３（Ｍ＋Ｈ）。

【１３２２】

【化３６１】

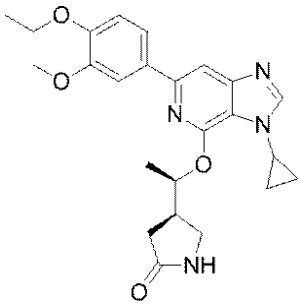


【１３２３】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：冷却器および磁気撹拌棒を備える２５ｍｌの３つ口フラスコに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）、２－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（９０ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（３２ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで排気してＮ２を充填することを３回行った。２ｍＬのＤＭＥおよび２Ｎの炭酸ナトリウム（０．４１ｍｌ，０．８２ｍｍｏｌ）をシリンジを介して添加し、そして１０５℃の油浴中で約２時間加熱し、この時点で、ＬＣ－ＭＳは完全な反応を示し、冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水を添加し、分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。クロマトグラフィー：ＩＳＣＯ　５０ｇ　Ｃ１８逆相０～３０％の水／アセトニトリル／０．１％ＴＦＡにより精製した。減圧下で部分的に濃縮し、ＥｔＯＡｃおよびｓａｔ．ａｑ．ｂｉｃａｒｂを添加し、分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、白色固体を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２３（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．４９（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，０．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｐ，１Ｈ），４．２５（ｓ，４Ｈ），３．６６（ｔｔ，Ｊ＝７．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１５－０．９５（ｍ，４Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］＝４２０．９。

【１３２４】

【化３６２】



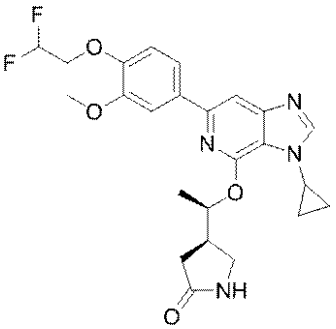
【１３２５】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－エトキシ－３－メトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：冷却器および磁気撹拌棒を備える２５ｍｌの３つ口フラスコに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）、（４－エトキシ－３－メトキシフェニル）ボロン酸（６４ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（３２ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで排気してＮ２を充填することを３回行った。２ｍＬのＤＭＥおよび２Ｎの炭酸ナトリウム（０．４１ｍｌ，０．８２ｍｍｏｌ）をシリンジを介して添加し、そして１０５℃の油浴中で約２時間加熱し、この時点で、ＬＣ－ＭＳは完全な反応を示した。冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水を添加し、分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。クロマトグラフィー：ＩＳＣＯ　５０ｇ　Ｃ１８逆相０～３０％の水／アセトニトリル／０．１％ＴＦＡにより精製した。減圧下で部分的に濃縮し、ＥｔＯＡｃおよびｓａｔ．ａｑ．ｂｉｃａｒｂを添加し、分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、白色固体を得た。

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO−d_6）δ 8.23（s, 1H）, 7.74（s, 1H）, 7.69 − 7.57（m, 2H）, 7.54（s, 1H）, 6.98（d, J = 8.3 Hz, 1H）, 5.53（p, J = 6.1 Hz, 1H）, 4.03（q, J = 7.0 Hz, 2H）, 3.84（s, 3H）, 3.66（td, J = 7.2, 6.7, 3.5 Hz, 1H）, 3.39（t, J = 9.0 Hz, 1H）, 3.20（dd, J = 9.5, 6.4 Hz, 1H）, 2.84（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 2.32（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 1.41（d, J = 6.1 Hz, 3H）, 1.32（t, J = 6.9 Hz, 3H）, 1.27 − 0.95（m, 5H）。[M+H] = 436.9。

【1326】

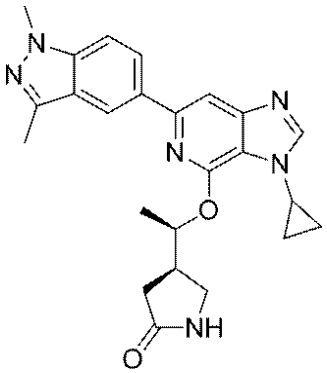
【化363】



【1327】

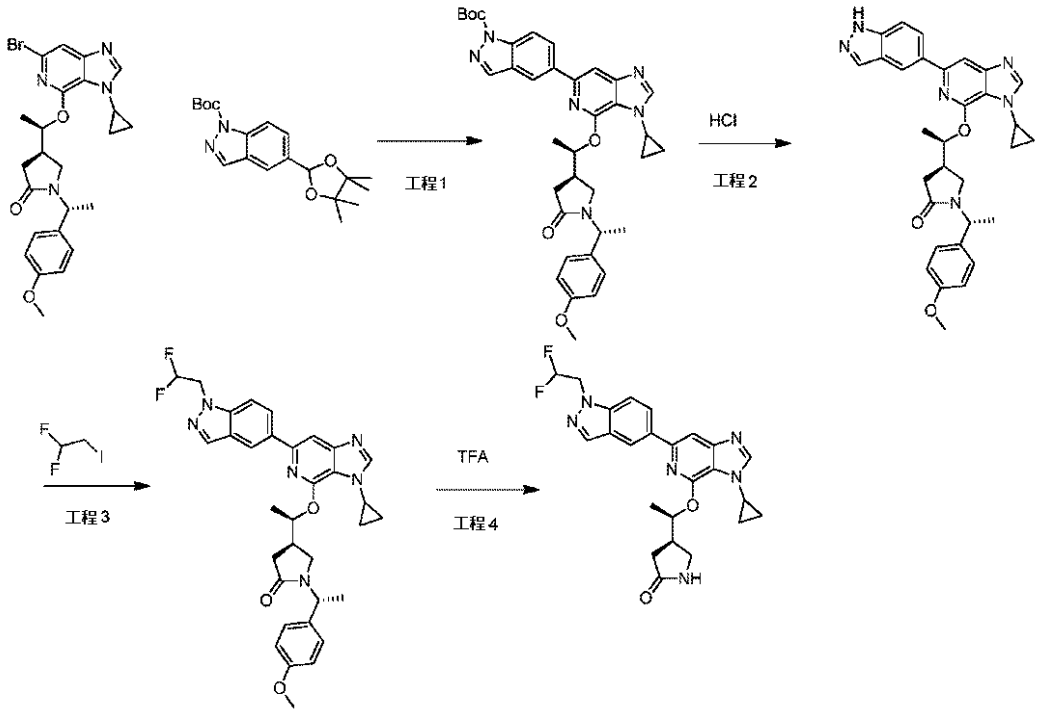
（R）−4−（（R）−1−（（3−シクロプロピル−6−（4−（2, 2−ジフルオロエトキシ）−3−メトキシフェニル）−3H−イミダゾ［4, 5−c］ピリジン−4−イル）オキシ）エチル）ピロリジン−2−オン：磁気撹拌棒および冷却器を備える50mLの3つ口フラスコに、（R）−4−（（R）−1−（（6−ブロモ−3−シクロプロピル−3H−イミダゾ［4, 5−c］ピリジン−4−イル）オキシ）エチル）ピロリジン−2−オン（125mg, 0.34mmol）、2−（4−（2, 2−ジフルオロエトキシ）−3−メトキシフェニル）−4, 4, 5, 5−テトラメチル−1, 3, 2−ジオキサボロラン（135mg, 0.43mmol）およびPd（PPh3）4（40mg, 0.027mmol）を入れた。排気して窒素を充填することを3回行った。2.5mLのDMEおよび2Nの炭酸ナトリウム（0.51ml, 1.03mmol）をシリンジを介して添加し、そして105℃の油浴中で約2時間加熱し、この時点で、LC−MSは、完全な反応を示した。冷却し、EtOAcおよび水を添加し、分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。クロマトグラフィー：ISCO 50g C18逆相0〜30%の水／アセトニトリル／0.1%TFAにより精製した。減圧下で部分的に濃縮し、EtOAcおよびsat. aq. bicarbを添加し、分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、白色固体を得た。^{1}H NMR（300 MHz, DMSO−d_6）δ 8.25（s, 1H）, 7.79（s, 1H）, 7.74 − 7.59（m, 2H）, 7.55（s, 1H）, 7.07（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 6.38（tt, J = 54.6, 3.6 Hz, 1H）, 5.53（p, J = 6.0 Hz, 1H）, 4.29（td, J = 14.5, 3.7 Hz, 2H）, 3.67（tt, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H）, 3.48 − 3.31（m, 1H）, 3.20（dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H）, 2.91 − 2.75（m, 1H）, 2.32（d, J = 8.6 Hz, 2H）, 1.41（d, J = 6.1 Hz, 3H）, 1.24 − 0.95（m, 5H）。[M+H] = 473.2。

【１３２８】
【化３６４】



【１３２９】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：冷却器および磁気撹拌棒を備える２５ｍｌの３つ口フラスコに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２０ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）、１，３－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（１１２ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（３２ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで排気してＮ２を充填することを３回行った。２ｍＬのＤＭＥおよび２Ｎの炭酸ナトリウム（０．４１ｍｌ，０．８２ｍｍｏｌ）をシリンジを介して添加し、そして１０５℃の油浴中で約２時間加熱し、この時点で、ＬＣ－ＭＳは、完全な反応を示した。冷却した。後処理：ＥｔＯＡｃ、水、ブライン、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。クロマトグラフィー：ＩＳＣＯ，２４ｇシリカＧｏｌｄ，０～６％のＭｅＯＨ／ＤＣＭにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．３６ （ｓ， １Ｈ），８．２４ （ｓ， １Ｈ），８．１９ － ８．０９ （ｍ， １Ｈ），７．８４ （ｓ， １Ｈ），７．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， ２Ｈ），５．５９ （ｐ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ），３．９５ （ｓ， ３Ｈ），３．６７ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．２， ５．４ Ｈｚ， １Ｈ），３．３９ （ｑ， Ｊ ＝ １０．７， １０．２ Ｈｚ， １Ｈ），３．２２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．７， ６．５ Ｈｚ， １Ｈ），２．８６ （ｑ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ），２．５１ （ｓ， ３Ｈ），２．３４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ３Ｈ），１．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ３Ｈ），１．２７ － ０．９６ （ｍ， ６Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］ ＝ ４３１．３。
【１３３０】

【化３６５】



【１３３１】

工程１。５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル：冷却器および磁気撹拌棒を備える１００ｍＬの３つ口フラスコに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（１５００ｍｇ，３ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２９２ｍｇ，３．７５ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（３４７ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）を添加し、排気してＮ２を充填することを３回行った。２０ｍＬのＤＭＥおよび２Ｎの炭酸ナトリウム（３．３ｍｌ，６．６ｍｍｏｌ）を添加し、１１０℃の油浴内で約１時間加熱し、この時点で、ＬＣ－ＭＳは、完全な反応を示した。冷却した。ＥｔＯＡｃおよび水を添加し、分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。カラム：２０ｇ固体ローダーを備えるＩＳＣＯ　４０ｇシリカを実施して所望の生成物を得た。ＮＭＲおよびＬＣ－ＭＳにより確認した。

【１３３２】

工程２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン：２５０ｍＬのＲＢＦに、工程１から得られた生成物（９３０ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）を入れ、そしてメタノール（１１ｍＬ）に溶解させ、次いで１，４－ジオキサン中４Ｍの塩化水素（１１ｍｌ，４４ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩撹拌した。減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃおよびｓａｔ．ａｑ．重炭酸塩を添加し、そして０．５時間撹拌した。分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、名称を記載した生成物７５０ｍｇ，９６％を得た。

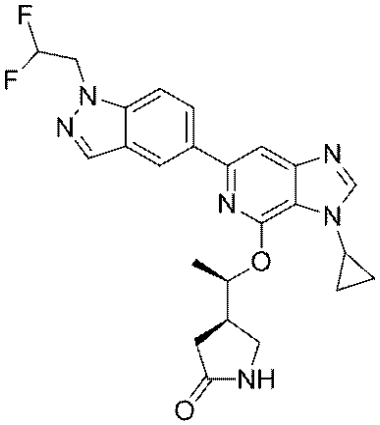
【１３３３】

工程３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］

ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン：乾燥させたフラスコに、Ｎ２下で、工程２から得た生成物（１５０ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）を入れ、そして２ｍＬのＤＭＦに溶解させた。ＮａＨ（油中６０％）（２２ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）を添加し、そして１０分間撹拌した。１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタン（０．０７４ｍｌ，０．８４ｍｍｏｌ）をシリンジを介して添加し、そして４時間撹拌した。水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、Ｎａ４ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。クロマトグラフィー：ＩＳＣＯ　２４ｇ　ＧＯＬＤシリカ，０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭにより精製して、名称を記載した生成物を得た。

【１３３４】

【化３６６】

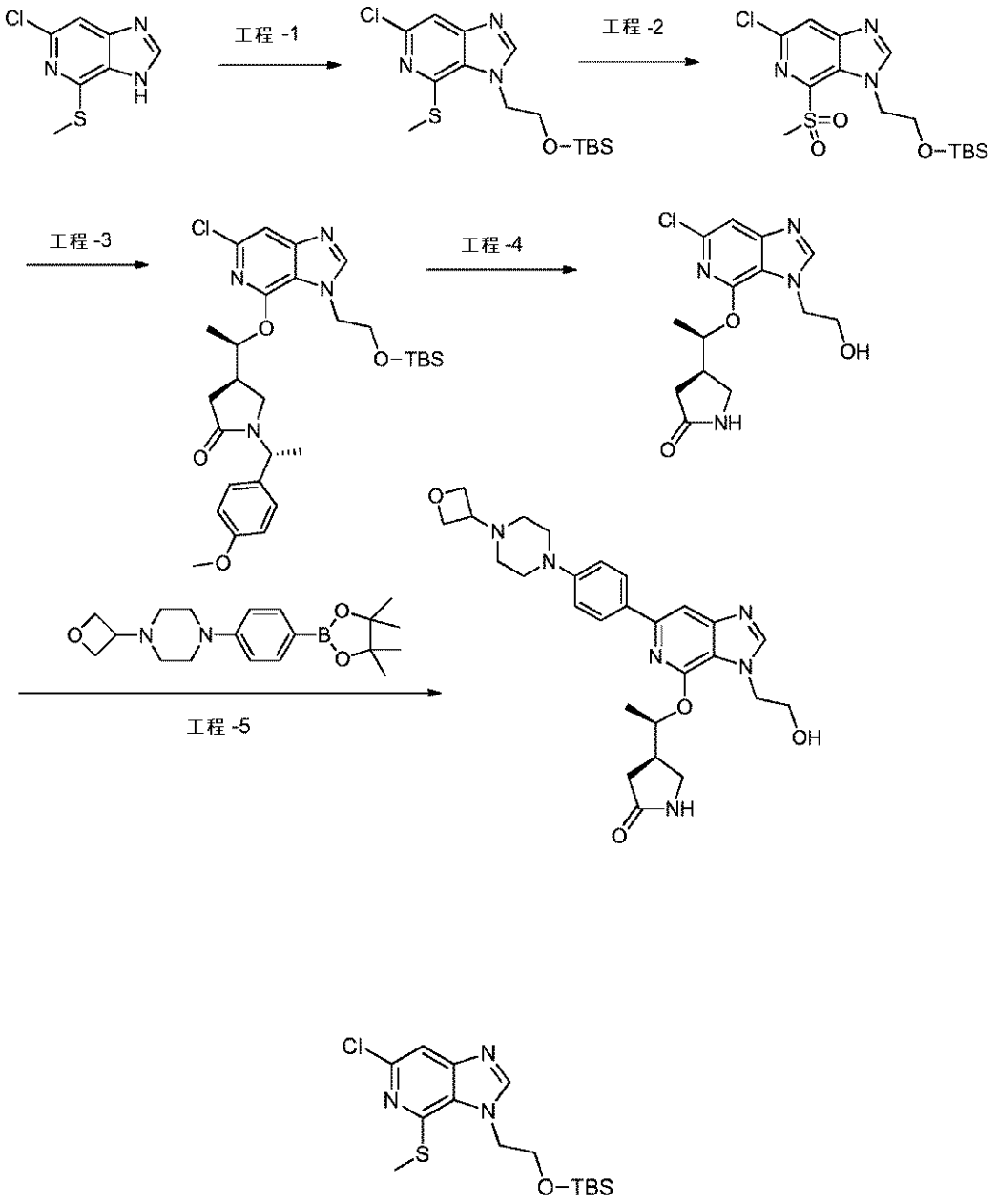


【１３３５】

工程４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：マイクロ波バイアルに、工程３から得た生成物（１００ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を入れ、そして１．５ｍＬのＴＦＡに溶解させた。マイクロ波反応器内１００℃で２０分間加熱した。減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃおよびｓａｔ．ａｑ．ｂｉｃａｒｂを添加し、１５分間撹拌し、分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、次いで減圧下で乾燥させて、名称を記載した生成物を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２７　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　６．６９　－　６．１７　（ｔｔ，　Ｊ＝　５５．３　Ｈｚ　１Ｈ），　５．６２　（ｐ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　１５．３，　３．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６９　（ｔｔ，　Ｊ　＝　７．４，　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．７，　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９５　－　２．７６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２７　－　０．９６　（ｍ，　５Ｈ）。［Ｍ＋Ｈ］　＝　４６７．０。

【１３３６】

【化３６７】

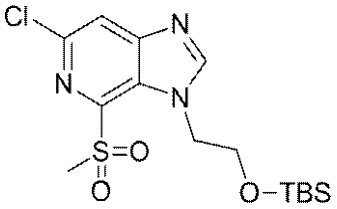


【１３３７】

工程１。３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン：６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（１．１ｇ，５．５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、そして（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．５ｇ，６．６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（５．４ｇ，１６．５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を１００℃で４５分間撹拌した。ヘキサンおよび酢酸エチルで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、所望の３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（３７３ｍｇ）（最初に溶出する）と、位置異性体生成物である１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンとの混合物（０．９４２ｍｇ）を得た。

【１３３８】

【化３６８】

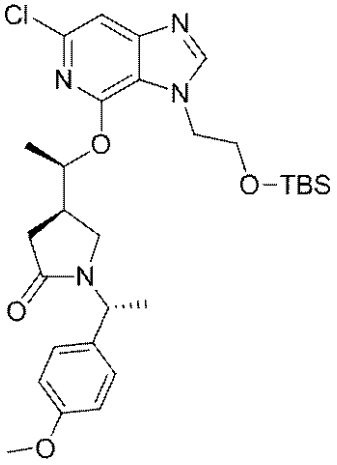


【１３３９】

工程２。３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン：３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－４－（メチルチオ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（３７３ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、ＭＣＰＢＡ（８８６ｍｇ，２．５ｍｍｏｌ，純度７５％）を２５℃で添加し、そして４時間撹拌した。ヘキサンおよび酢酸エチルで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンを得た。

【１３４０】

【化３６９】

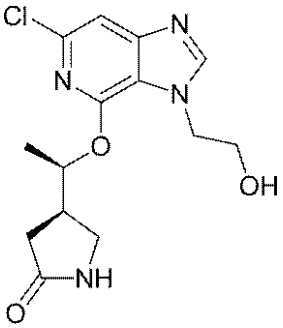


【１３４１】

工程３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（３２０ｍｇ，０．８２１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２５ｍＬ）に溶解させ、そしてナトリウムヘキサメチルジシラジド（１ｍＬ，１ＭのＴＨＦ）を２５℃で添加し、そして１５分間撹拌した。３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－４－（メチルスルホニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（２６０ｍｇ，０．９８５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を一晩撹拌した。ジクロロメタンおよびメタノールで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。

【１３４２】

【化３７０】

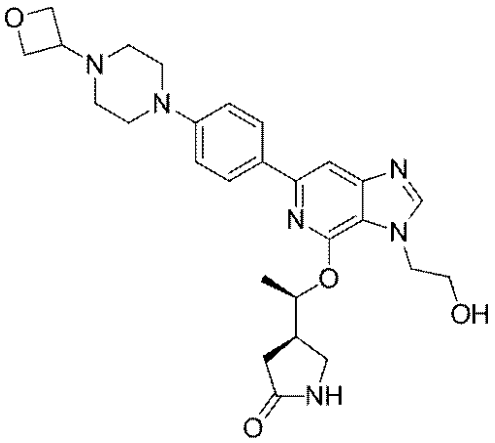


【１３４３】

工程４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－（２－ヒドロキシエチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（２５０ｍｇ，０．４３６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解させ、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を添加し、そして７０℃で２４時間加熱した。ジクロロメタンおよびメタノールで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－（２－ヒドロキシエチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。

【１３４４】

【化３７１】



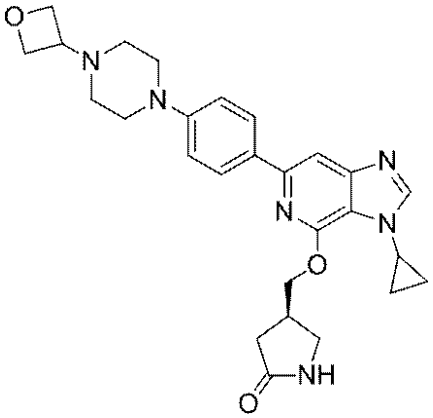
【１３４５】

工程５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（２－ヒドロキシエチル）－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：２５ｍＬの密封チューブ内で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－（２－ヒドロキシエチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（８５ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）、１－（オキセタン－３－イル）－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン（１０８．１２ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２５５ｍｇ，０．７８ｍｍｏｌ）、およびＰＥＰＰＳＩ”－ＩＰｒ触媒（２０ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、ジオキサン（４ｍｌ）および水（１ｍＬ）に溶解させた。そして１００℃で９０分間加熱した。ジクロロメタンおよびメタノールで溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、２８．１ｍｇの白色固体を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．２５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　－　７．９１　（ｍ，　２Ｈ），　７．７１　－　７．５７　（ｍ，　２Ｈ），　７．０５　－　６

．９５（ｍ，２Ｈ），５．８２－５．６４（ｍ，２Ｈ），４．６３－４．３４（ｍ，６Ｈ），３．６９（ｔｄ，Ｊ＝７．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．１２（ｍ，９Ｈ），２．９８（ｐ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５０－２．３２（ｍ，６Ｈ），２．２０（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．２７－０．９７（ｍ，６Ｈ）。ＥＳＩ ＭＳ ｍ／ｚ ５０７［Ｍ＋Ｈ］＋；ＨＰＬＣ，１．２４ｍｉｍ，９５．５％（ＡＵＣ）。

【１３４６】

【化３７２】



【１３４７】

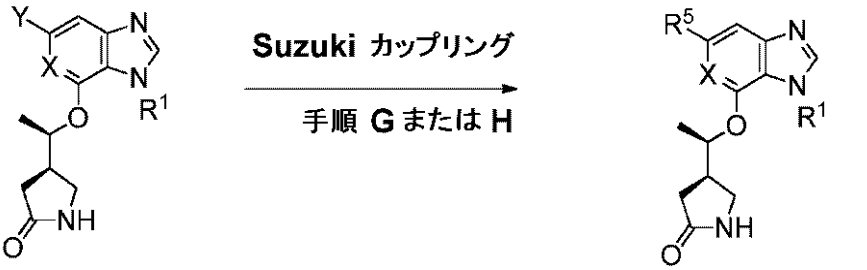
（Ｒ）－４－（（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－２－オンの調製：（Ｒ）－４－（（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－２－オン（５０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）、１－（オキセタン－３－イル）－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン（６３．２８ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１３７．１８ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）、およびＰＥＰＰＳＩ”－ＩＰｒ触媒（２０ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）をジオキサン（４ｍｌ）および水（１ｍＬ）に溶解させ、そして密封チューブ内１００℃で４５分間加熱した。次いで、反応物をシリカゲルで、０～３０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨでクロマトグラフィーで分離して、９４ｍｇの（Ｒ）－４－（（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－２－オン（６８ｍｇ，８４％）を黄色固体として得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０１－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．９５（ｍ，２Ｈ），５．８２－５．６４（ｍ，２Ｈ），４．６３－４．３４（ｍ，６Ｈ），３．６９（ｔｄ，Ｊ＝７．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．１２（ｍ，９Ｈ），２．９８（ｐ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５０－２．３２（ｍ，６Ｈ），２．２０（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．２７－０．９７（ｍ，６Ｈ）；ＥＳＩ ＭＳ ｍ／ｚ ４８９［Ｍ＋Ｈ］＋；ＨＰＬＣ，１．２４ｍｉｎ，９７．５％（ＡＵＣ）。

【１３４８】

実施例３Ｇ．０１～３Ｇ．３１および３Ｈ．０１～３Ｈ．１４の調製のための一般手順

【１３４９】

【化３７３】



中間体
2.06, 2.58, 2.62, 2.64,
2.71, 2.75または2.77

実施例 3G.01-3G31
および
実施例 3H.01-3H.14

【１３５０】

実施例３Ｇ．０１～３Ｇ．３１の調製のための一般手順Ｇ。

【１３５１】

適切なサイズの反応容器に、（特定されるような）ハロゲン化アリール中間体２．０６、２．５８、２．６２、２．６４、２．７１、または２．７７（１ｅｑ．）、ボロン酸またはエステル（１～２ｅｑ．）、炭酸セシウム（約３ｅｑ．）、およびＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒプレ触媒（約０．１ｅｑ．）を加えた。これらの試薬を２：１のＤＭＥ：水に溶解させた。排気してアルゴンで逆充填した後に、この撹拌混合物を１００℃で加熱した。一旦、この反応が完了したと判断されたら、反応混合物を室温まで冷却し、そして水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは逆相ＨＰＬＣにより精製して、実施例３Ｇ．０１～３Ｇ．３１を、以下の表３Ａに示すように、遊離塩基またはＴＦＡ塩として得た。

【１３５２】

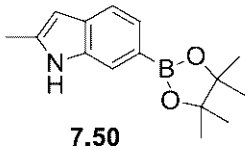
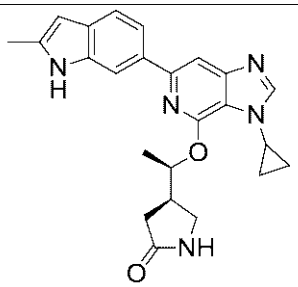
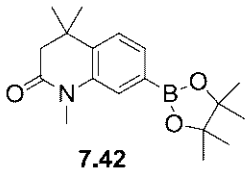
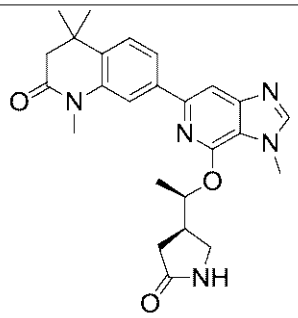
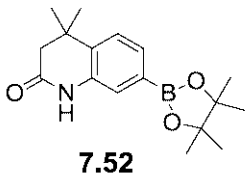
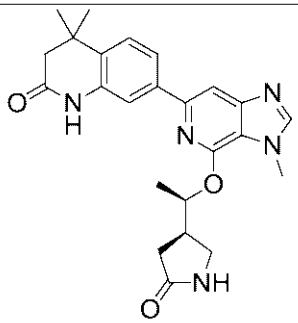
実施例３Ｈ．０１～３Ｈ．１４の調製のための一般手順Ｈ

適切なサイズの反応容器に、（特定されるような）ハロゲン化アリール中間体２．０６、２．５８、２．６２、２．６４、２．７１、または２．７７（１ｅｑ．）、ボロン酸またはエステル（１～３ｅｑ．）、K_3PO_4（３～４ｅｑ．）、およびビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２～１５ｍｏｌ％）を加えた。これらの試薬を、ＡｒまたはＮ$_2$下で１０：１の１，４－ジオキサン：水（制限試薬に関して約０．０５Ｍ）に溶解させた。この撹拌混合物を、この反応が完了したと判断されるまで、約１００～１１０℃まで加熱した（特定の場合において、さらなるボロン酸／エステル、塩基、および／またはプレ触媒を添加して、この反応を完了まで駆動した）。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして水およびブラインで希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは逆相ＨＰＬＣにより精製して、実施例３Ｈ．０１～３Ｈ．１４を、以下の表３Ａに示されるように、遊離塩基またはＴＦＡ塩として得た。

【１３５３】

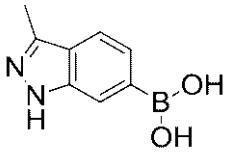
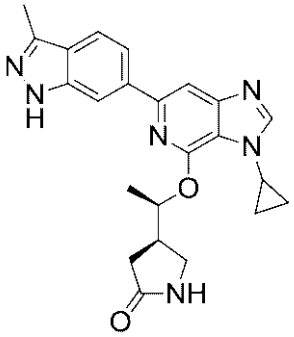
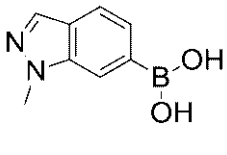
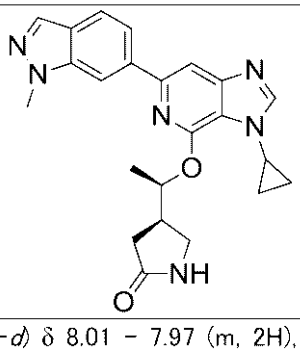
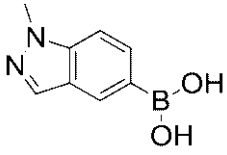
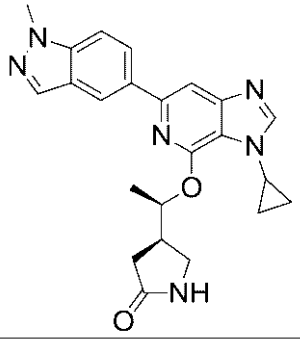
【表３Ａ－１】

表3A. 実施例3G.01～3G.31および3H.01～3H.14。

実施例番号	ハロゲン化アリール	ボロン酸/エステル	生成物/塩	LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): [M+H]$^+$
	プロトン NMR			
3H.01	2.71	 7.50		Calc: 416.2 Found: 416.1
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.36 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.24 – 6.17 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.86 – 5.75 (m, 1H), 3.62 – 3.46 (m, 2H), 3.39 (dd, *J* = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.62 – 2.47 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.18 – 1.03 (m, 4H).			
3H.02	2.06	 7.42		Calc: 448.2 Found: 448.2
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.72 – 5.65 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.61 – 2.44 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H).			
3H.03	2.06	 7.52		Calc: 434.22 Found: 434.29
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.86 – 5.75 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 17.3, 9.7 Hz, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 1.8 Hz, 6H).			

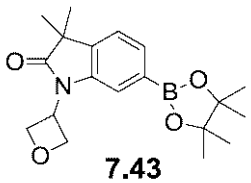
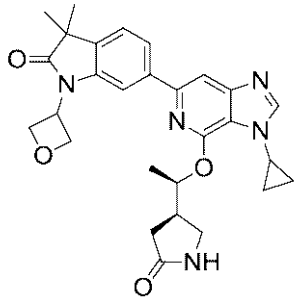
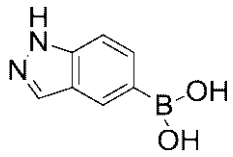
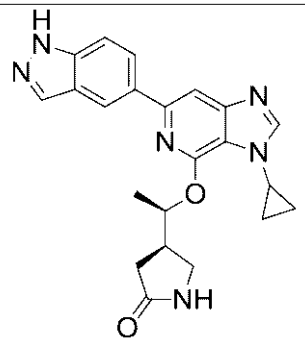
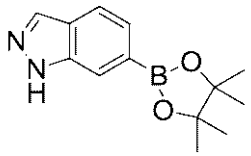
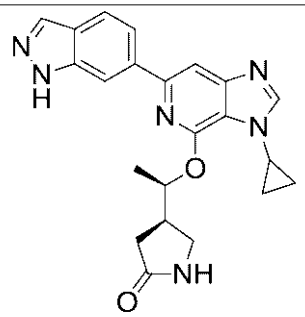
【１３５４】

【表３Ａ－２】

3H.04	2.71			Calc: 417.20 Found: 417.18
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.11 – 8.07 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86 – 5.77 (m, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.61 – 2.49 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.21 – 1.06 (m, 4H).			
3H.05	2.71			Calc: 417.20 Found: 417.26
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 5.87 – 5.76 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.69 – 3.57 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.67 – 2.50 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.25 – 1.08 (m, 4H).			
3H.06	2.71			Calc: 417.20 Found: 417.22
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.37 (s, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 5.88 – 5.80 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.68 – 3.54 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 17.1, 7.8 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 17.0, 9.5 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.24 – 1.06 (m, 4H).			

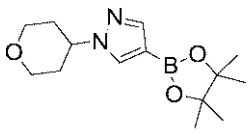
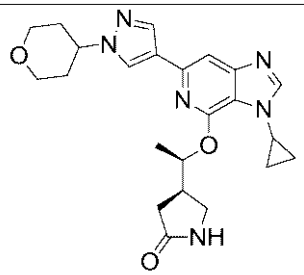
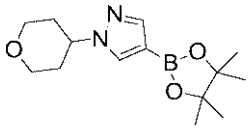
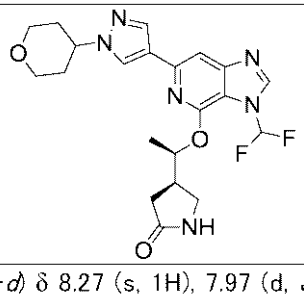
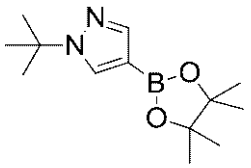
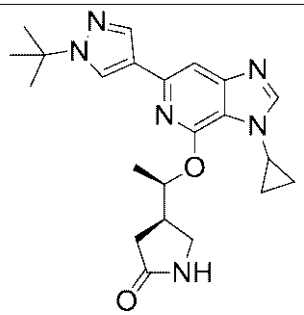
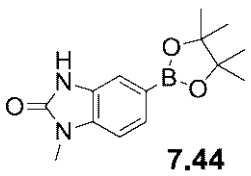
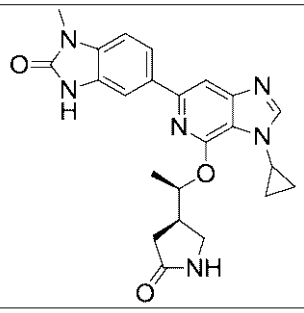
【１３５５】

【表３Ａ－３】

3H.07	2.71	 7.43		Calc: 502.24 Found: 502.41
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 2H), 5.73 - 5.63 (m, 1H), 5.33 - 5.20 (m, 2H), 5.15 - 5.04 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.45 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.24 - 1.01 (m, 4H).			
3H.08	2.71			Calc: 403.19 Found: 403.22
	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 8.50 - 8.40 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.89 - 5.80 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 10.1, 8.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 - 1.10 (m, 4H).			
3H.09	2.71			Calc: 403.19 Found: 403.18
	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 8.23 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.89 - 5.77 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 - 1.09 (m, 4H).			

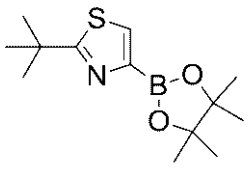
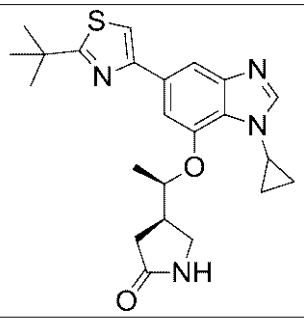
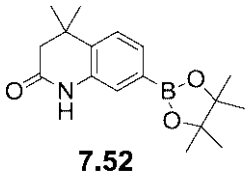
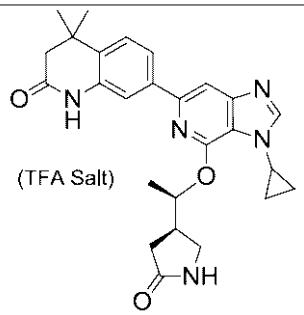
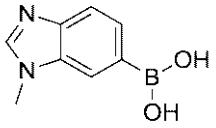
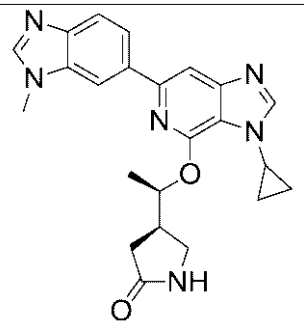
【１３５６】

【表３Ａ－４】

3H.10	2.71			Calc: 437.2 Found: 437.2
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.75 – 5.65 (m, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.65 – 3.49 (m, 4H), 3.41 (dd, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.62 – 2.46 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 4H), 1.47 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.20 – 1.03 (m, 4H).			
3H.11	2.64			Calc: 447.20 Found: 447.13
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 61.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.64 – 3.51 (m, 3H), 3.37 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.56 (dd, *J* = 17.2, 9.3 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 17.2, 7.3 Hz, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 4H), 1.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).			
3H.12	2.71			Calc: 409.23 Found: 409.27
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.61 – 2.47 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.46 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 – 1.03 (m, 4H).			
3H.13	2.71	 7.44		Calc: 433.20 Found: 433.28

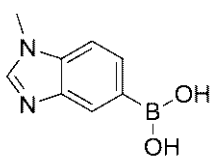
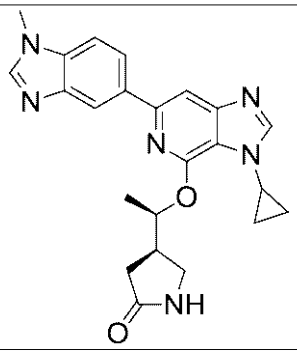
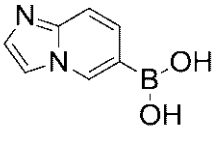
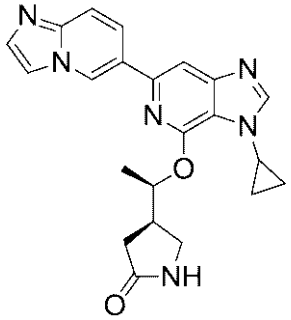
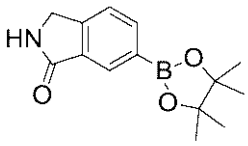
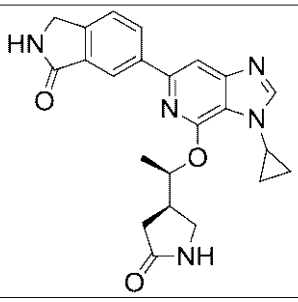
【１３５７】

【表３Ａ－５】

	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.99 (s, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 3H), 7.07 - 6.94 (m, 1H), 6.52 - 6.35 (m, 1H), 5.88 - 5.75 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 4H), 3.07 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 3H), 1.23 - 1.05 (m, 4H).			
3H.14	2.75			Calc: 425.2 Found: 425.1
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.13 - 1.04 (m, 4H).			
3G.01	2.71 7.52		 (TFA Salt)	Calc: 460.2 Found: 460.1
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.60 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.44 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.21 - 1.01 (m, 4H).			
3G.02	2.71			Calc: 417.20 Found: 417.26
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 - 8.20 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.81 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (tt, J = 6.3, 4.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 - 1.12 (m, 4H).			

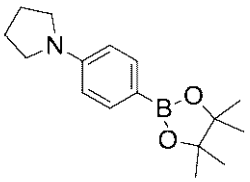
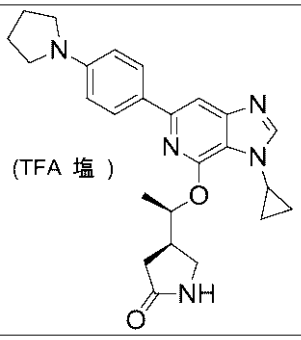
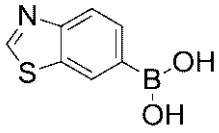
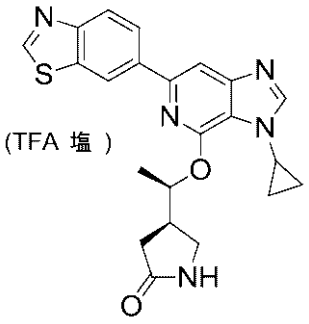
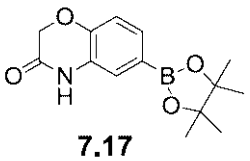
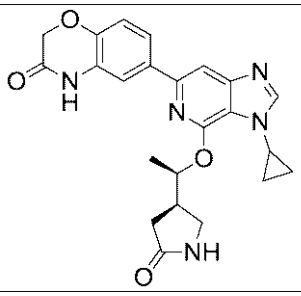
【１３５８】

【表３Ａ－６】

3G.03	2.71			Calc: 417.20 Found: 417.21
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 0H), 5.93 – 5.79 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 – 1.16 (m, 4H).			
3G.04	2.71			Calc: 403.20 Found: 403.30
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.94 – 5.76 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 1H), 2.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 – 1.11 (m, 4H).			
3G.05	2.71			Calc: 418.18 Found: 418.26
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (dq, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 5.95 – 5.83 (m, 1H), 4.52 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.83 – 3.71 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 10.1, 8.8 Hz, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 – 1.11 (m, 4H).			

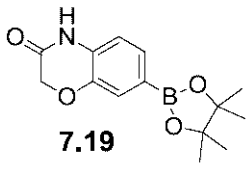
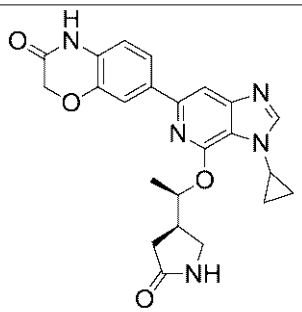
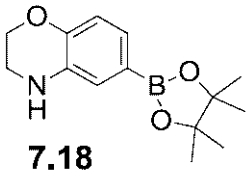
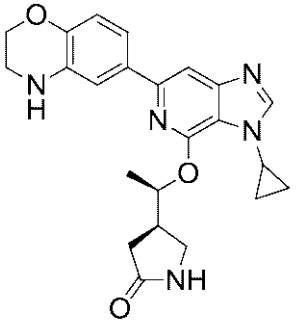
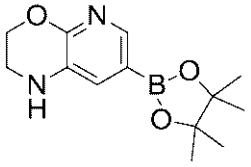
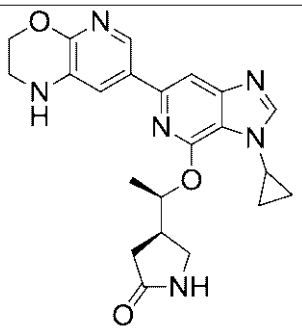
【１３５９】

【表３Ａ－７】

3G.06	2.71		 (TFA 塩)	Calc: 432.23 Found: 432.33
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.21 – 8.05 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.94 – 5.77 (m, 1H), 3.90 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 3H), 3.01 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.69 – 2.46 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 3H), 1.40 – 1.16 (m, 6H).			
3G.07	2.71		 (TFA 塩)	Calc: 420.14 Found: 420.25
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.27 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.97 – 5.82 (m, 1H), 3.82 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.54 – 3.39 (m, 1H), 3.03 (dt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 – 1.17 (m, 4H).			
3G.08	2.71	 7.17		Calc: 434.18 Found: 434.24
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.67 (dq, J = 4.1, 2.1 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.85 – 5.74 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 – 1.08 (m, 4H).			

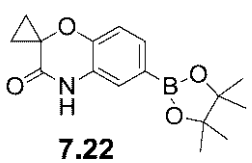
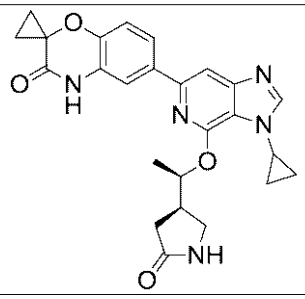
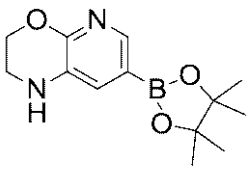
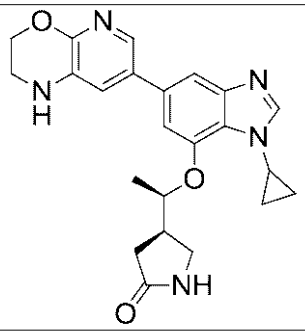
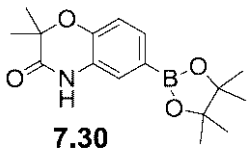
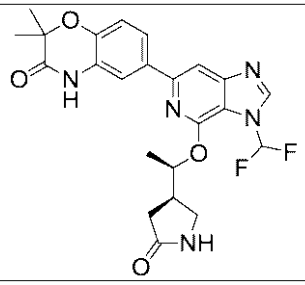
【１３６０】

【表３Ａ－８】

3G.09	2.71	 7.19		Calc: 434.18 Found: 434.26
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 5.83 – 5.73 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.79 – 3.68 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 10.1, 8.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 – 1.10 (m, 4H).			
3G.10	2.71	 7.18		Calc: 420.20 Found: 420.28
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84 – 5.74 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 3.71 (tt, J = 6.6, 4.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 2.98 (dtd, J = 13.7, 8.7, 5.3 Hz, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.24 – 1.09 (m, 4H).			
3G.11	2.71			Calc: 421.19 Found: 421.16
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.84 – 5.69 (m, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 2H), 3.73 (tt, J = 6.5, 4.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 3H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 – 1.11 (m, 4H).			

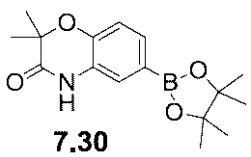
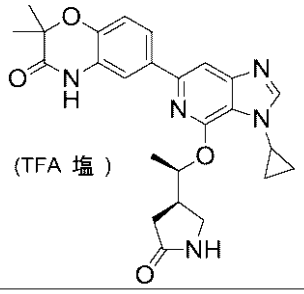
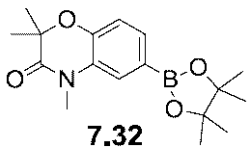
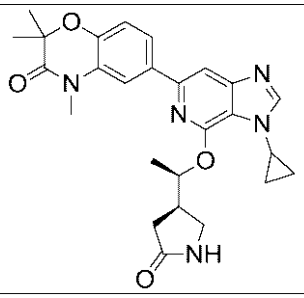
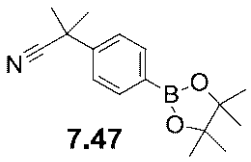
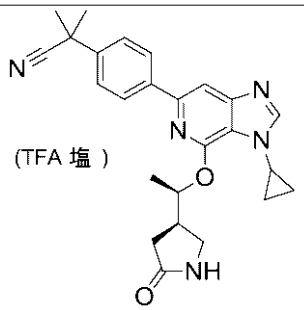
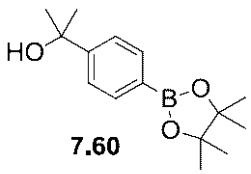
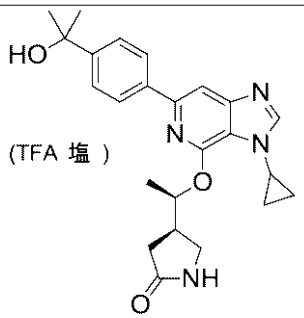
【１３６１】

【表３Ａ－９】

3G.12	2.71	 7.22		Calc: 460.19 Found: 460.30
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.86 – 5.76 (m, 1H), 3.73 (tt, J = 6.6, 4.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 3.07 – 2.93 (m, 1H), 2.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.26 – 1.21 (m, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 4H).			
3G.13	2.75			Calc: 420.20 Found: 420.30
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 4.87 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 2H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 3H), 2.97 (dtd, J = 14.4, 8.6, 5.9 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.20 – 1.08 (m, 4H).			
3G.14	2.64	 7.30		Calc: 472.17 Found: 472.13
	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.93 (t, J = 60.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.74 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.1, 8.6 Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.00 (qdd, J = 8.6, 6.4, 5.4 Hz, 1H), 2.63 – 2.47 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 9H).			

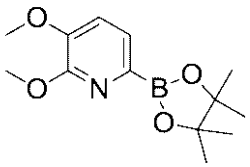
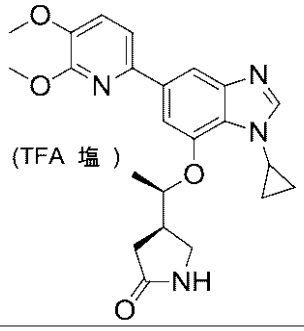
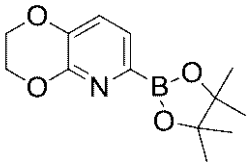
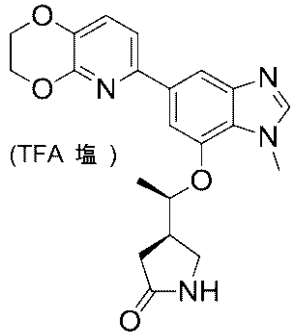
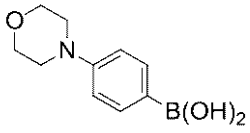
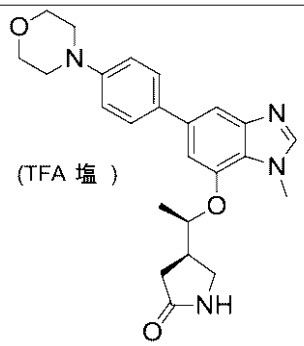
【１３６２】

【表３Ａ－１０】

3G.15	2.71	 7.30	 (TFA 塩)	Calc: 462.2 Found: 462.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.63-7.67 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (pent, J = 6.0 Hz, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.42 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 9H), 1.04-1.18 (m, 4H).			
3G.16	2.71	 7.32		Calc: 476.2 Found: 476.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.56 (pent, J = 6.4 Hz, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.84-2.87 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 2H), 1.40-1.42 (m, 9H), 1.03-1.12 (m, 4H).			
3G.17	2.71	 7.47	 (TFA 塩)	Calc: 430.2 Found: 430.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 5.58 (pent, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.40 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 1.04-1.15 (m, 4H).			
3G.18	2.71	 7.60	 (TFA 塩)	Calc: 421.2 Found: 421.1

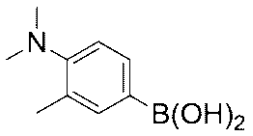
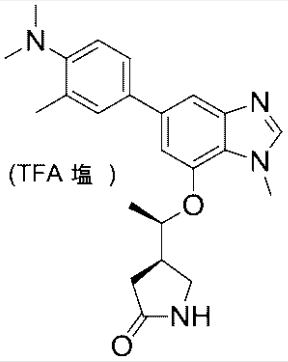
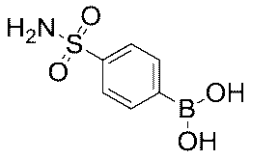
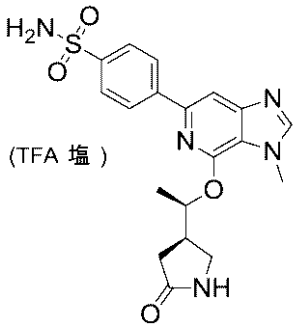
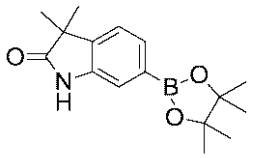
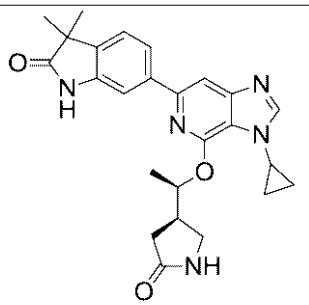
【１３６３】

【表３Ａ－１１】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.58 (pent, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.40 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H) 1.04-1.15 (m, 4H).			
3G.19	2.75		 (TFA 塩)	Calc: 423.2 Found: 423.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H),3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). 3.59-3.52 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.81 - 2.79 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.32 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.20-1.07 (m, 4H).			
3G.20	2.58		 (TFA 塩)	Calc: 395.2 Found: 395.1
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H); 7.84 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H); 2.23-2.19 (m, 1H), 1.35 (d, J = 5.6 Hz, 3H).			
3G.21	2.58		 (TFA 塩)	Calc: 421.2 Found: 421.1
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.31 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 5H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H).			

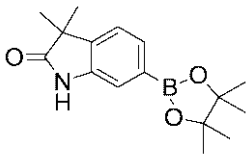
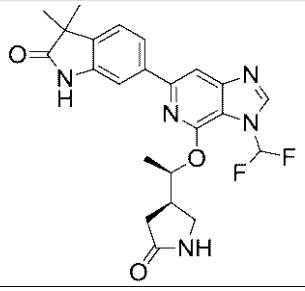
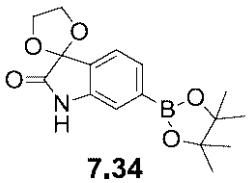
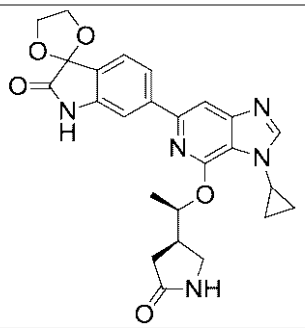
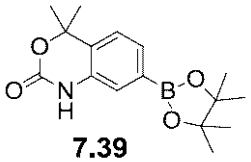
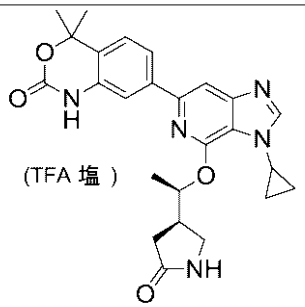
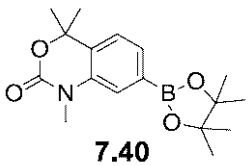
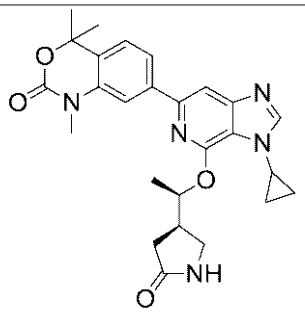
【１３６４】

【表３Ａ－１２】

3G.22	2.58		 (TFA 塩)	Calc: 393.2 Found: 393.1
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H); 7.60-7.54 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H).			
3G.23	2.06		 (TFA 塩)	Calc: 416.1 Found: 416.1
	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.10 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 5.81 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.30 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H).			
3G.24	2.71			Calc: 446.2 Found: 446.2
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.801 (s, 1H), 7.942 (s, 1H), 7.706 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.579 (s, 1H), 7.238 (s, 1H), 6.175 (s, 1H), 5.788 (m, 1H), 3.656-3.56 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.5 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.26-0.89 (m, 4H).			

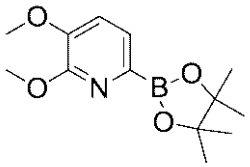
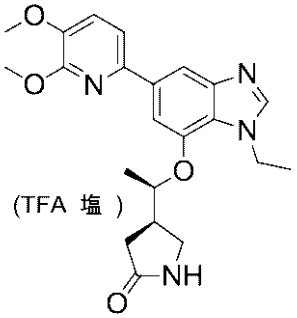
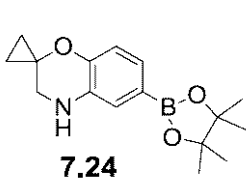
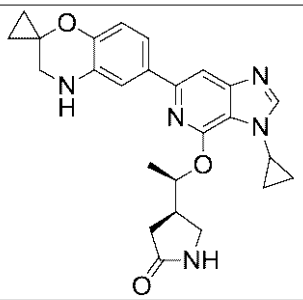
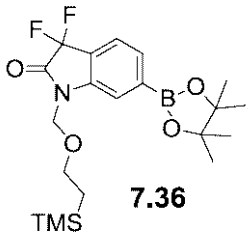
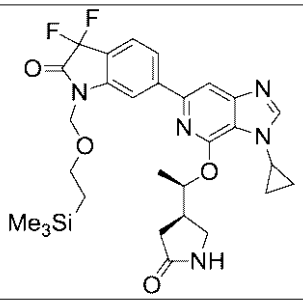
【１３６５】

【表３Ａ－１３】

3G.25	2.64			Calc: 456.18 Found: 456.05
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.769 (s, 1H), 8.313 (s, 1H), 7.784 (s, 1H), 7.653 (s, 1H), 7.578 (s, 1H), 6.395 (s, 1H), 5.762 (m, 1H), 3.606 (m, 1H), 3.409 (m, 1H), 2.999 (m, 1H), 2.615 (m, 1H), 2.514 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.513 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.432 (s, 6H).			
3G.26	2.71	 7.34		Calc: 476.19 Found: 476.14
	1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.26-1.1 (m, 4H).			
3G.27	2.71	 7.39	 (TFA 塩)	Calc: 462.21 Found: 462.21
	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.89 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (d, J =8.4 Hz, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.44 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.19 (m, 4H).			
3G.28	2.71	 7.40		Calc: 476.23 Found: 476.15

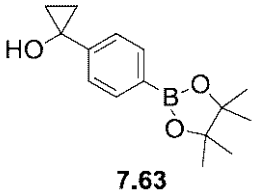
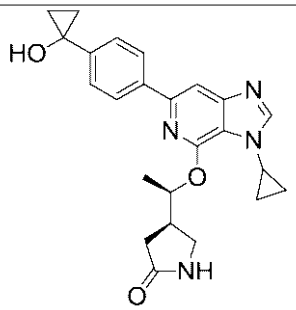
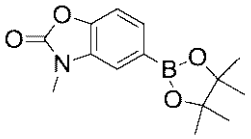
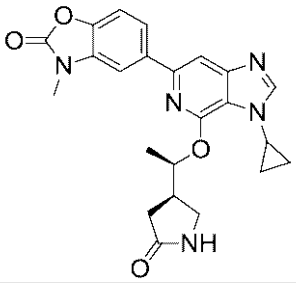
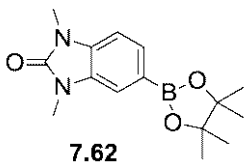
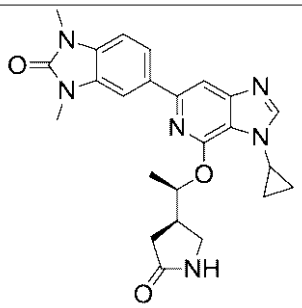
【１３６６】

【表３Ａ－１４】

	1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.98 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 - 1.08 (m, 4H).			
3G.29	2.77		 (TFA 塩)	Calc: 411.2 Found: 411.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H); 7.93 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H). 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H).			
3G.30	2.71	 7.24		Calc: 446.21 Found: 446.25
	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.88 - 5.72 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 2.98 (dtd, J = 13.8, 8.6, 5.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.21 - 1.09 (m, 4H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.79 - 0.69 (m, 2H).			
3G.31 GS 番号 なし	2.71	 7.36		Calc: 584.25 Found: 584.23

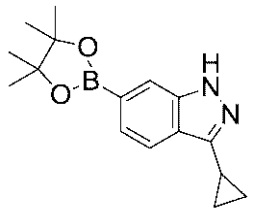
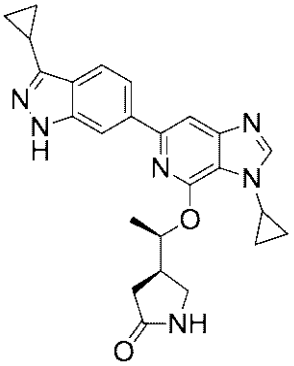
【１３６７】

【表３Ａ－１５】

3G.32	2.71	 7.63		Calc: 419.20 Found: 419.31
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 2H), 8.12 – 8.07 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.91 – 5.78 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 3.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.32 – 1.18 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).			
3H.01	2.71			Calc: 434.2 Found: 433.7
	1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 5.81 – 5.67 (m, 2H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.22 – 1.03 (m, 4H).			
3H.02	2.71	 7.62		Calc: 447.2 Found: 447.1
	1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.87 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.76 (qd, J = 6.2, 4.7 Hz, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.46 – 3.40 (m, 4H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.65 – 2.47 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 – 1.04 (m, 4H).			

【１３６８】

【表３Ａ－１６】

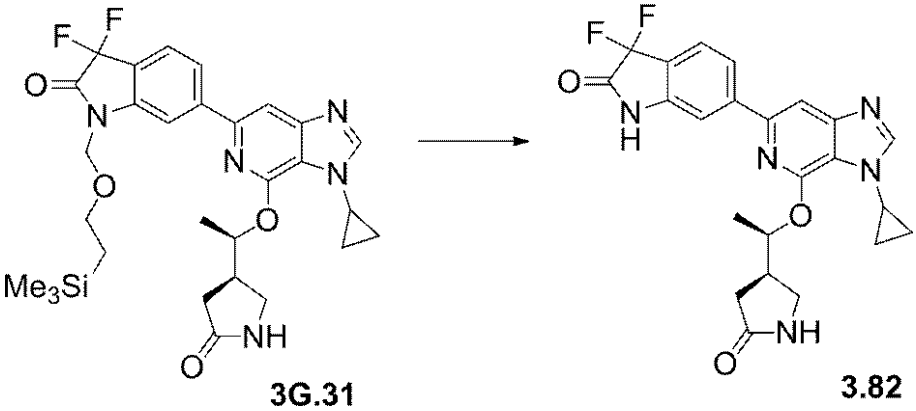
3H.03	2.71			Calc: 443.2 Found: 443.1
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 5.65 - 5.56 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.18 - 0.89 (m, 8H).			

【１３６９】

実施例３．８２。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，３－ジフルオロインドリン－２－オンの調製：

【１３７０】

【化３７４】



【１３７１】

ニートなＴＦＡ（２ｍＬ）に、６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，３－ジフルオロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）インドリン－２－オン３Ｇ．３１（７０ｍｇ）を添加した。この反応物を６０℃で一晩撹拌した後に、ＴＦＡを減圧中で除去した。その残渣をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解させ、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液（５ｍＬ）を添加した。６０℃で２時間撹拌した後に、この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄し、そして乾燥剤で乾燥させた。次いで、その溶媒を除去した。その残渣をｐｒｅｐ．ＨＰＬＣにより精製して、３５ｍｇの６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）インドリン－２－オン３．８２をＴＦＡ塩として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｍ，２Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），５．７４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ），１．３－１．０５（ｍ，４Ｈ）。

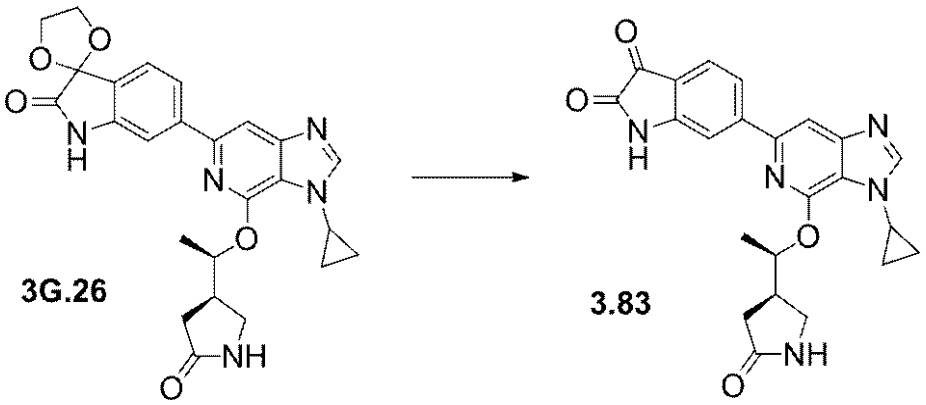
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{22}F_2N_5O_3$：４５４．１７；ｆｏｕｎｄ：４５４．１４。

【１３７２】

実施例３．８３。６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）インドリン－２，３－ジオンの調製：

【１３７３】

【化３７５】



【１３７４】

６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，３’－インドリン］－２’－オン３Ｇ．２６（２０ｍｇ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の溶液に、水性ＨＣｌ（３７％，１ｍＬ）を添加した。４時間還流した後に、その溶媒を除去し、そして酢酸エチルで抽出し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。乾燥させた後に、その溶媒を除去し、そしてその残渣をＤＣＭに溶解させ、そしてヘキサンの添加により、所望の生成物を沈殿させた。濾過および減圧乾燥の後に、６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）インドリン－２，３－ジオン３．８３（５ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．５（ｄ，Ｊ＝６ Ｈｚ，３Ｈ），１．３－０．８９（ｍ，４Ｈ）。

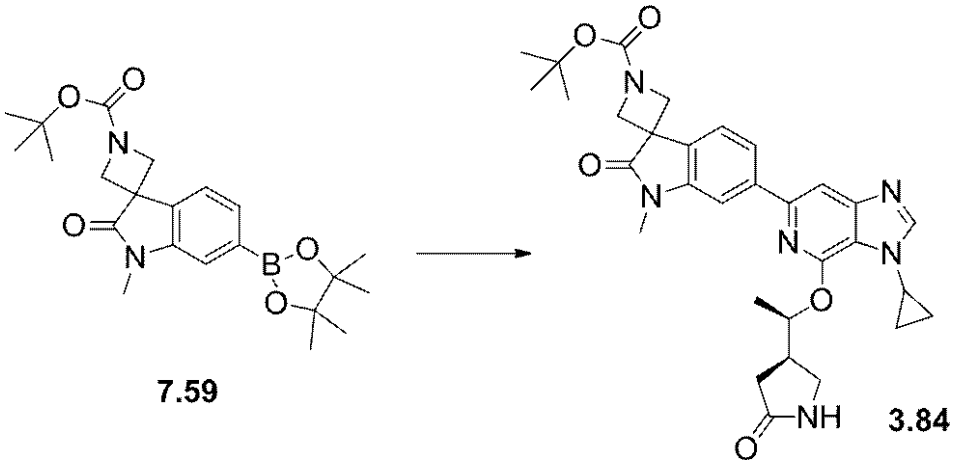
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{22}N_5O_4$：４３２．１７；ｆｏｕｎｄ：４３２．１９。

【１３７５】

実施例３．８４。６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－メチル－２’－オキソスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＧＳ番号なし）の調製

【１３７６】

【化３７６】



【１３７７】

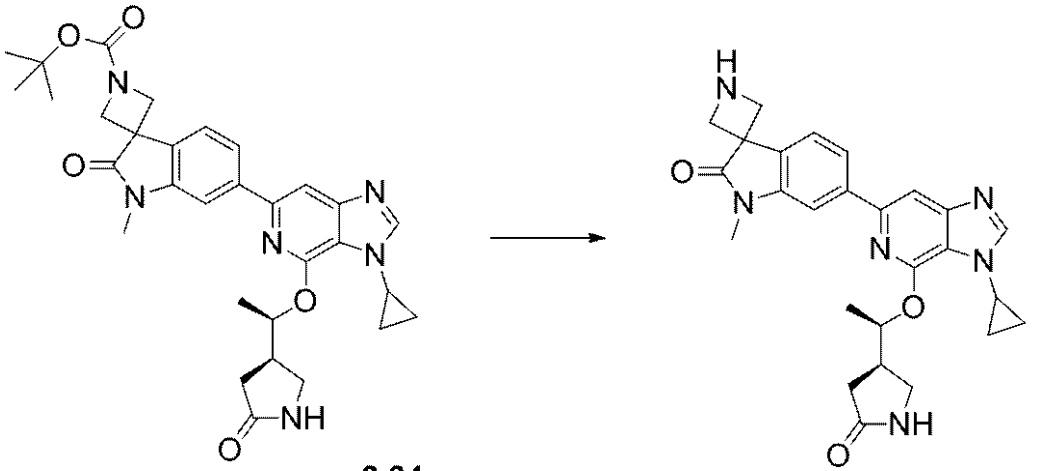
５ｍＬのマイクロ波バイアル内で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンと（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物２．７１（５０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）、１’－メチル－２’－オキソ－６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．５９（６８ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１４０ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）、およびＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（８．２ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を、ジメトキシエタン（１．８ｍＬ）および水（０．９ｍＬ）に溶解させた。排気してアルゴンで逆充填した後に、混合物をマイクロ波反応器内１００℃で９０分間加熱した。室温まで冷却した後に、反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％のメタノール／ジクロロメタン）により精製して、６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－メチル－２’－オキソスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル３．８４（５３ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{31}H_{37}N_6O_5$：５７３．２７；ｆｏｕｎｄ：５７３．２７。

【１３７８】

実施例３．８５。６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－メチルスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オンの調製

【１３７９】

【化３７７】



3.84 3.85

【１３８０】

ＴＦＡ（１．３ｍＬ）を、６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－メチル－２’－オキソスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル３．８４（５３ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中の溶液に添加した。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣を１．５ｍＬのメタノールに溶解させ、そしてＡｇｉｌｅｎｔ ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓＴＭ ＰＬ－HCO_3 ＭＰ樹脂中和カラム（メタノールで事前調整した）に装填した。カラムをメタノールで洗い、そして集めた液体を減圧下で濃縮して、６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－メチルスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン３．８５（９ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），５．８４－５．７０（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．５７（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．５１（ｄ，３Ｈ），１．２４－１．０７（ｍ，４Ｈ）。

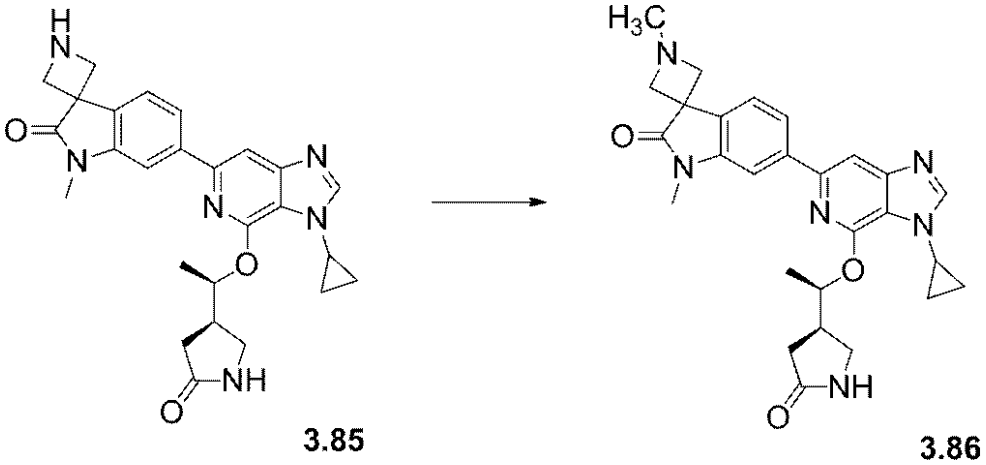
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{29}N_6O_3$：４７３．２２；ｆｏｕｎｄ：４７３．１２。

【１３８１】

実施例３．８６。６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１，１’－ジメチルスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オンの調製

【１３８２】

【化３７８】



3.85 3.86

【１３８３】

水中のホルムアルデヒド（３７％，０．０７ｍＬ，０．８９ｍｍｏｌ）を、６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１’－メチルスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン３．８５（４２ｍｇ，０．０８９ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（１．５ｍＬ）中の混合物に添加した。１５分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７８ｍｇ，０．３７ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、この反応混合物を水および酢酸エチルで希釈した。その相を分離し、そしてその水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～２０％のメタノール）により精製して、６’－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－１，１’－ジメチルスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－２’－オン３．８６を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝０．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｄｄ，Ｊ＝６．４，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１．７ Ｈｚ，５Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝６．４，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｓ，１Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．２７－１．０７（ｍ，４Ｈ）。

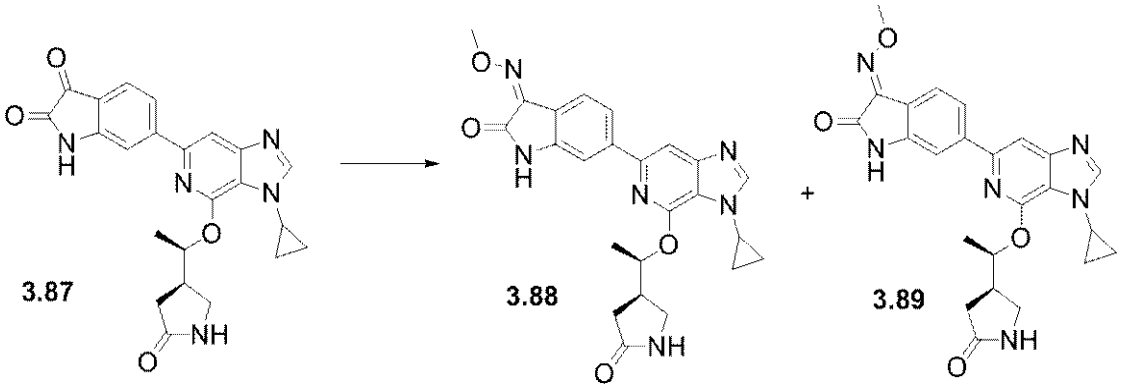
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{31}N_6O_3$：４８７．２４；ｆｏｕｎｄ：４８７．１４。

【１３８４】

実施例３．８８および３．８９。（Ｅ）－６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３－（メトキシイミノ）インドリン－２－オンおよび（Ｚ）－６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３－（メトキシイミノ）インドリン－２－オンの調製：

【１３８５】

【化３７９】



【１３８６】

粗製の６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）インドリン－２，３－ジオン３．８７（１５０ｍｇ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の溶液に、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（２９ｍｇ）および飽和重炭酸ナトリウム（２ｍＬ）を添加した。これを６０℃で２時間加熱した後に、その溶媒を除去し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣにより精製および分離して、１５ｍｇの早く溶出する異性体３．８８、および６ｍｇの２番目に溶出する異性体３．８９を得た。これらの生成物の幾何構造の位置を帰属しなかった。

【１３８７】

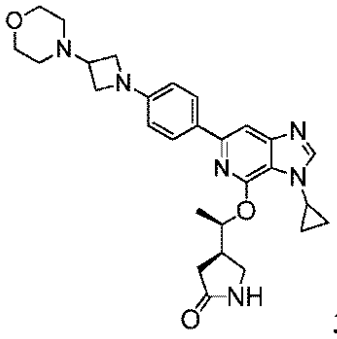
最初に溶出する異性体３．８８についての特徴付けデータ：
１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．４５ （ｂｒ．，２Ｈ），７．８９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７ （ｍ，１Ｈ），７．６６ （ｍ，１Ｈ），７．５６ （ｓ，１Ｈ），７．５３ （ｓ，１Ｈ），５．７ （ｍ，２Ｈ），４．２ （ｓ，３Ｈ），３．６９ （ｍ，１Ｈ），３．５５ （ｍ，１Ｈ），２．９３ （ｍ，１Ｈ），２．４９ （ｍ，２Ｈ），１．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ），１．２－１．１ （ｍ，４Ｈ
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{25}N_6O_4$： ４６１．１９； ｆｏｕｎｄ： ４６１．１６。

【１３８８】

２番目に溶出する異性体３．８９についての特徴付けデータ：
１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．７５ （ｂｒ．，１Ｈ），７．８９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５ （ｍ，１Ｈ），７．６７ （ｍ，２Ｈ），７．４９ （ｓ，１Ｈ），７．３ （ｄ，Ｊ ＝ ８ Ｈｚ，１Ｈ），５．７ （ｍ，２Ｈ），４．２２ （ｓ，３Ｈ），３．７６ （ｍ，１Ｈ），３．５４ （ｍ，１Ｈ），２．９ （ｍ，１Ｈ），２．４９ （ｍ，２Ｈ），１．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ），１．２－１．１ （ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{25}N_6O_4$： ４６１．１９； ｆｏｕｎｄ： ４６１．１６。

【１３８９】

【化３８０】



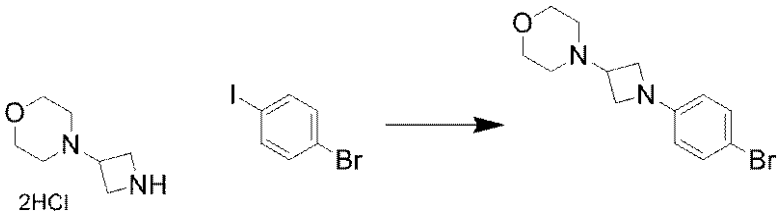
3.90

【１３９０】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（３－モルホリノアゼチジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１３９１】

【化３８１】



【１３９２】

工程－１。４－（１－（４－ブロモフェニル）アゼチジン－３－イル）モルホリンの調製。

【１３９３】

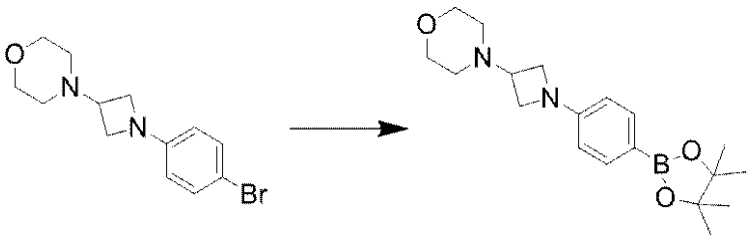
中間体７．１３について記載された手順に従って、１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（１７２．６１ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）および４－（アゼチジン－３－イル）モルホリン二塩酸塩（２５０ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）から出発して、５３０ｍｇの４－（１－（４－ブロモフェニル）アゼチジン－３－イル）モルホリンを合成した。

【１３９４】

工程－２。４－（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）アゼチジン－３－イル）モルホリンの調製。

【１３９５】

【化３８２】



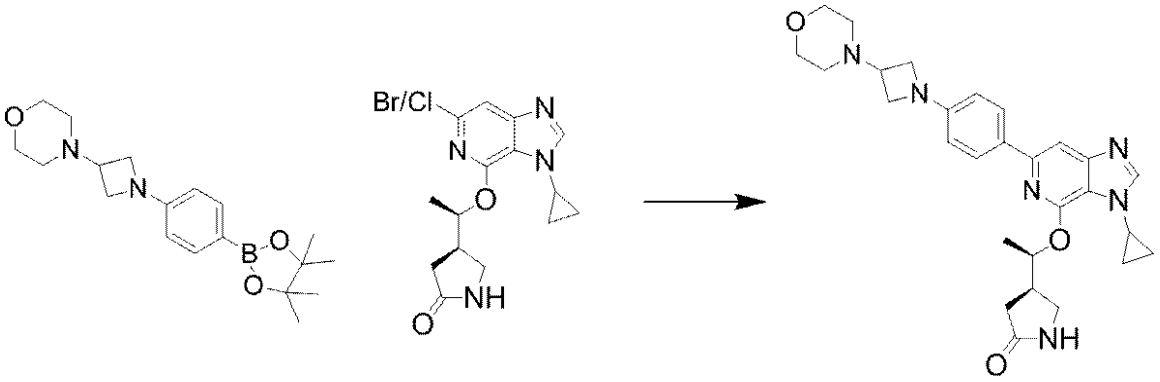
【１３９６】

中間体７．１７について記載された手順に従って、４－（１－（４－ブロモフェニル）アゼチジン－３－イル）モルホリンから出発して、２００ｍｇの４－（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）アゼチジン－３－イル）モルホリンを合成した。

【１３９７】

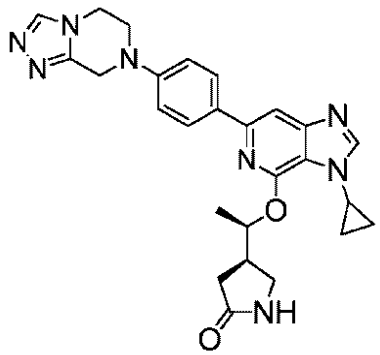
工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（３－モルホリノアゼチジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１３９８】
【化３８３】



【１３９９】
２～５ｍｌのマイクロ波バイアルで、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（８５ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）、４－（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）アゼチジン－３－イル）モルホリン（１００．１５ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２６．８９ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）、１Ｍの炭酸ナトリウム水溶液（０．７ｍｌ）をジオキサン（２．３ｍＬ）中で合わせ、そして窒素を吹き込んだ。この反応物を１５０Ｃで２０分間イリデート（ｉｒｒｉｄａｔｅｄ）した。この反応物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出し、有機物を合わせ、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（４．２ｍｇ，３．６％）を遊離塩基として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２０ （ｓ， １Ｈ），７．８９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， ２Ｈ），７．５６ （ｄ， Ｊ ＝ １１．１ Ｈｚ， ２Ｈ），６．４７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， ２Ｈ） ５．７５－５．５５ （ｍ， １Ｈ），３．６５－３．６１ （ｍ， ４Ｈ），３．５８ （ｔ， Ｊ ＝ ４．１ Ｈｚ， ２Ｈ），３．４０ （ｔ， １４．６５ Ｈｚ， １Ｈ），３．１５－３．４０ （ｍ， ２Ｈ），２．８５－２．７５ （ｍ， １Ｈ） ２．４１－２．３０ （ｍ， ６Ｈ），１．３９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ），１．１５－０．９５ （ｍ， ３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{28}H_{34}N_{6}O_{4}$： ５０３．６１； ｆｏｕｎｄ： ５０３．２１。

【１４００】
【化３８４】



3.91

【１４０１】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－

オンの調製。

【１４０２】

工程－１。７－（４－ブロモフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンの調製。

【１４０３】

【化３８５】

【１４０４】

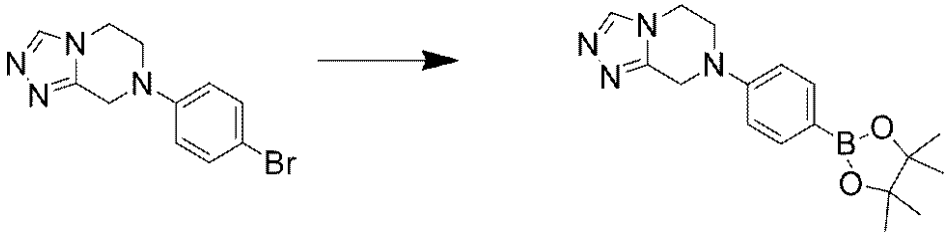
中間体７．１３について記載された手順に従って、１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（１１９６．３９ｍｇ，４．２３ｍｍｏｌ）および５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（５００ｍｇ，４．０３ｍｍｏｌ）から出発して、１１２４ｍｇの７－（４－ブロモフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを合成した。

【１４０５】

工程－２。７－（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）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンの調製

【１４０６】

【化３８６】



【１４０７】

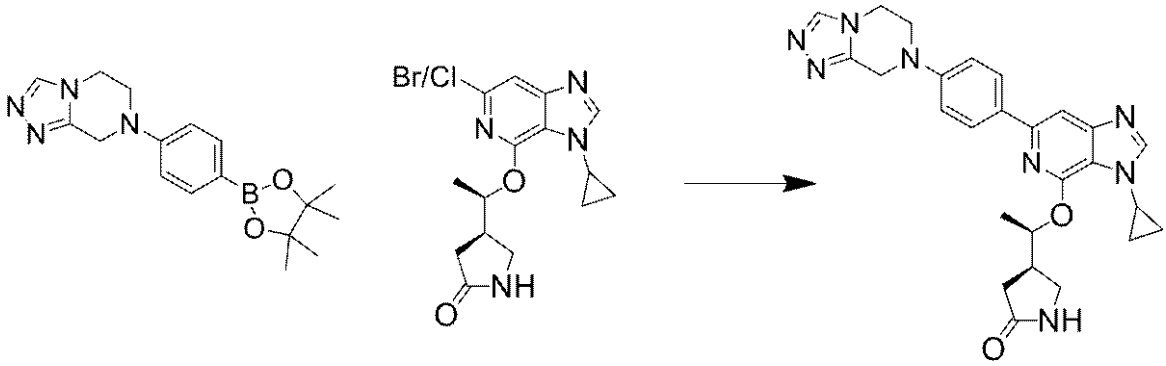
中間体７．１７について記載された手順に従って、７－（４－ブロモフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（２２０ｍｇ，０．７９ｍｍｏｌ）から出発して、２２０ｍｇの７－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを合成した。

【１４０８】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン

【１４０９】

【化３８７】



【１４１０】

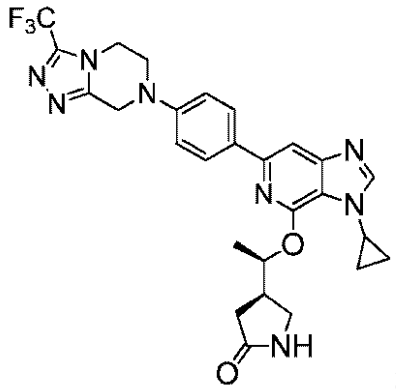
実施例３．９０について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）から出発して、４９．５ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．４６ （ｓ， １Ｈ）， ８．２２ （ｓ， １Ｈ）， ７．９４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．６６ （ｓ， １Ｈ）， ７．５５ （ｓ，１Ｈ）， ７．１３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ５．５６－５．５３ （ｍ， １Ｈ）， ４．６１ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１５ （ｔ， Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．７７ （ｔ， ４．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．６８－３．６５ （ｍ， １Ｈ）， ３．９３ （ｔ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ） ３．２０ （ｔ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ １Ｈ）， ２．８４－２．８２ （ｍ， １Ｈ）， ２．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．４０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．０１－０．９８ （ｍ， ３Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{26}H_{28}N_8O_2$： ４８５．５５； ｆｏｕｎｄ： ４８５．１８。

【１４１１】

【化３８８】



3.92

【１４１２】

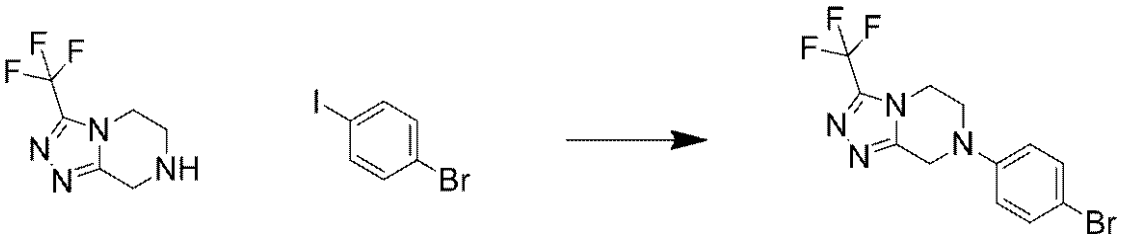
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（３－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１４１３】

工程－１。７－（４－ブロモフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンの調製。

【１４１４】

【化３８９】



【１４１５】

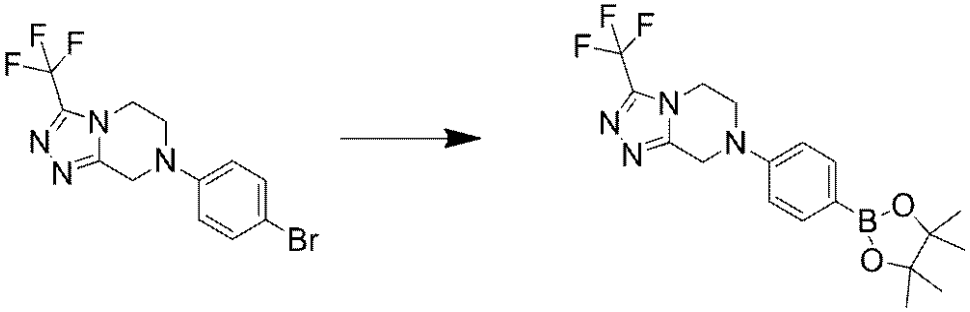
中間体７．１３について記載された手順に従って、１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（７７３ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）および３－（トリフルオロメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（５００ｍｇ，２．６ｍｍｏｌ）から出発して、２２０ｍｇの７－（４－ブロモフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを合成した。

【１４１６】

工程－２。７－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンの調製。

【１４１７】

【化３９０】



【１４１８】

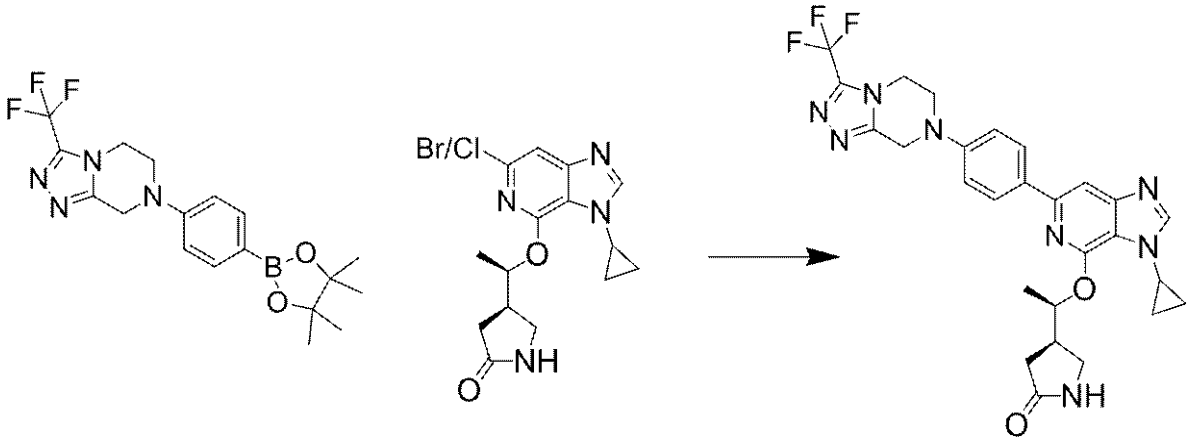
中間体７．１７について記載された手順に従って、７－（４－ブロモフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（２２０ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）で出発して、１７０ｍｇの７－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを合成した。

【１４１９】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（３－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン

【１４２０】

【化３９１】



【１４２１】

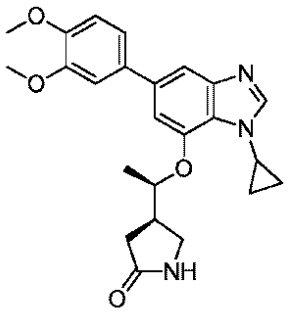
実施例３．９０について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）から出発して、５８．６ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（３－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２３ （ｓ， １Ｈ）， ７．９９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．６８ （ｓ， １Ｈ）， ７．５５ （ｓ，１Ｈ）， ７．１７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ５．５７－５．５１ （ｍ， １Ｈ）， ４．７３ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２７ （ｔ， Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．８５ （ｔ， ５．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．７０－３．６３ （ｍ， １Ｈ）， ３．９５ （ｔ， Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， １Ｈ） ３．２９－３．１７ （ｍ， １Ｈ）， ２．８７－２．７０ （ｍ， １Ｈ）， ２．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．３９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．１０－０．９８ （ｍ， ３Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{27}H_{27}N_8O_2$：５５３．５５；ｆｏｕｎｄ：５５２．９３。

【１４２２】

【化３９２】



3.93

【１４２３】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

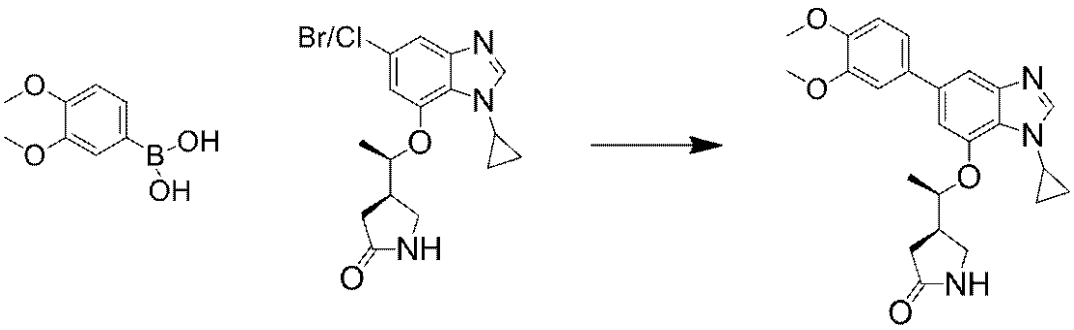
【１４２４】

工程－１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル

）ピロリジン－２－オンの調製。

【１４２５】

【化３９３】



【１４２６】

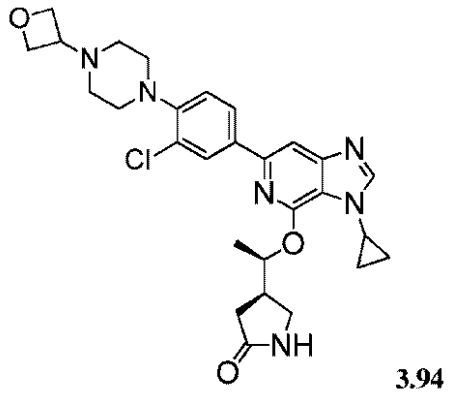
実施例３．９０について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）から出発して、３４．８ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝４９．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝５５．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．８６－４．８２（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ）２．３８－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ），１．０９－０．９８（ｍ，３Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{24}H_{27}N_3O_4$：４２２．４９；ｆｏｕｎｄ：４２２．９５。

【１４２７】

【化３９４】



3.94

【１４２８】

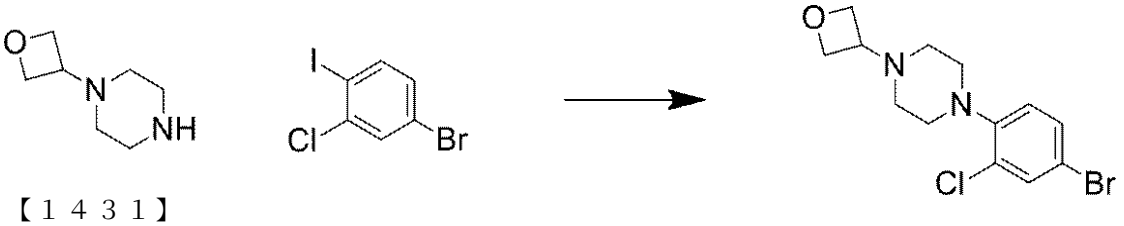
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－クロロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１４２９】

工程－１。１－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンの調製。

【１４３０】

【化３９５】



【１４３１】

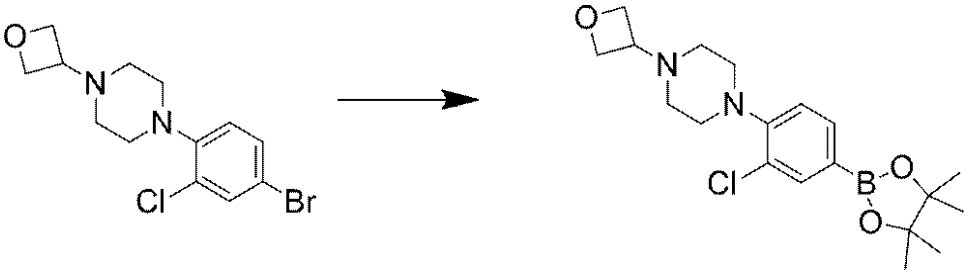
中間体７．１３について記載された手順に従って、４－ブロモ－２－クロロ－１－ヨードベンゼン（２１０８．９９ｍｇ，６．６５ｍｍｏｌ）および１－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（９００ｍｇ，６．３３ｍｍｏｌ）から出発して、１１８０ｍｇの１－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンを合成した。

【１４３２】

工程－２。１－（２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンの調製。

【１４３３】

【化３９６】



【１４３４】

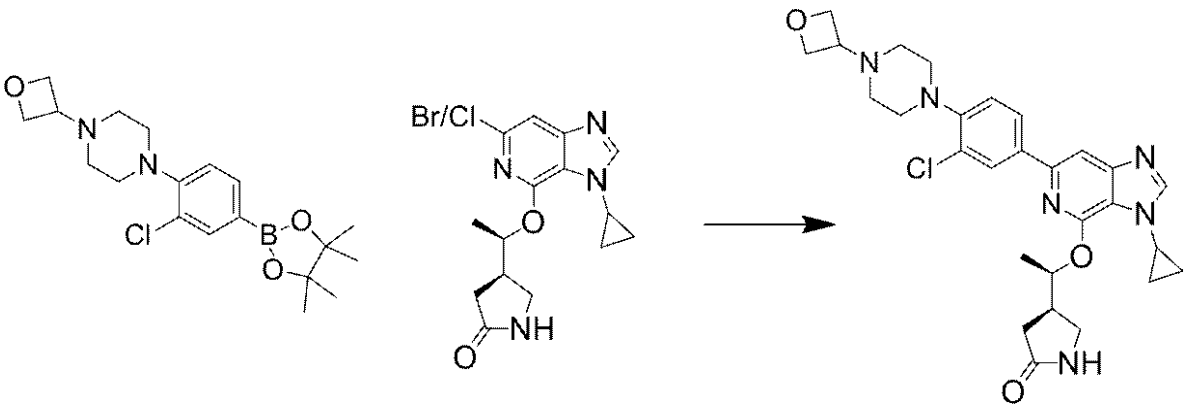
中間体７．１７について記載された手順に従って、１－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（５００ｍｇ，１．５１ｍｍｏｌ）で出発して、５２０ｍｇの１－（２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンを合成した。

【１４３５】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－クロロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１４３６】

【化３９７】



【１４３７】

実施例３．９０について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６

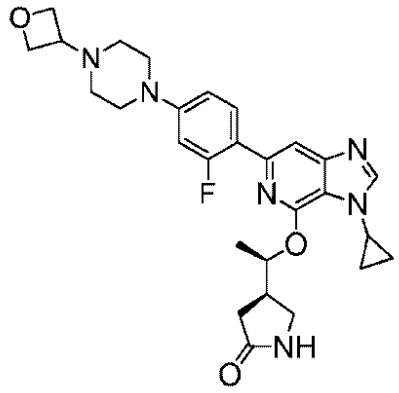
－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）から出発して、５．０ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－クロロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２６ （ｓ，１Ｈ），８．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７ （ｓ，１Ｈ） ７．５４ （ｓ，１Ｈ），７．２１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ １Ｈ），５．５５－５．５１ （ｍ，１Ｈ），４．５ （ｄｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１５ Ｈｚ，４Ｈ），３．６７－３．６６ （ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３６ （ｍ，１Ｈ） ３．１９ （ｔ，Ｊ ＝ ８ Ｈｚ，１Ｈ），３．０４ （ｓ，４Ｈ），２．８５－２．７０ （ｍ，１Ｈ）．２．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．３９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．１１－１．０４ （ｍ，４Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{28}H_{33}ClN_6O_3$：５３８．０５；ｆｏｕｎｄ：５３７．１５。

【１４３８】

【化３９８】



3.95

【１４３９】

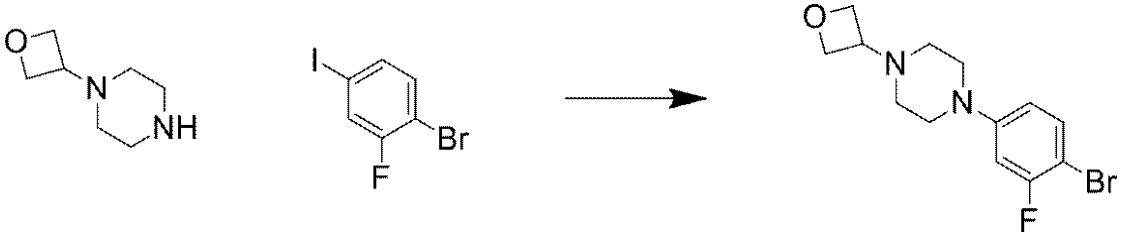
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１４４０】

工程－１。１－（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンの調製。

【１４４１】

【化３９９】



【１４４２】

中間体７．１３について記載された手順に従って、１－ブロモ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン（１９９９．６３ｍｇ，６．６５ｍｍｏｌ）および１－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（９００ｍｇ，６．３３ｍｍｏｌ）から出発して、１６５０ｍｇの１－

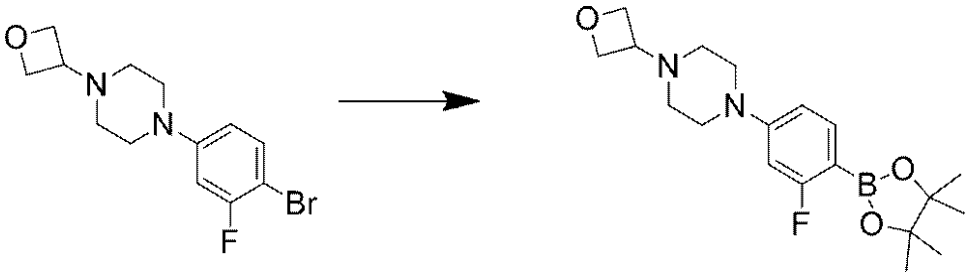
（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンを合成した。

【１４４３】

工程－２。１－（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）フェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンの調製。

【１４４４】

【化４００】



【１４４５】

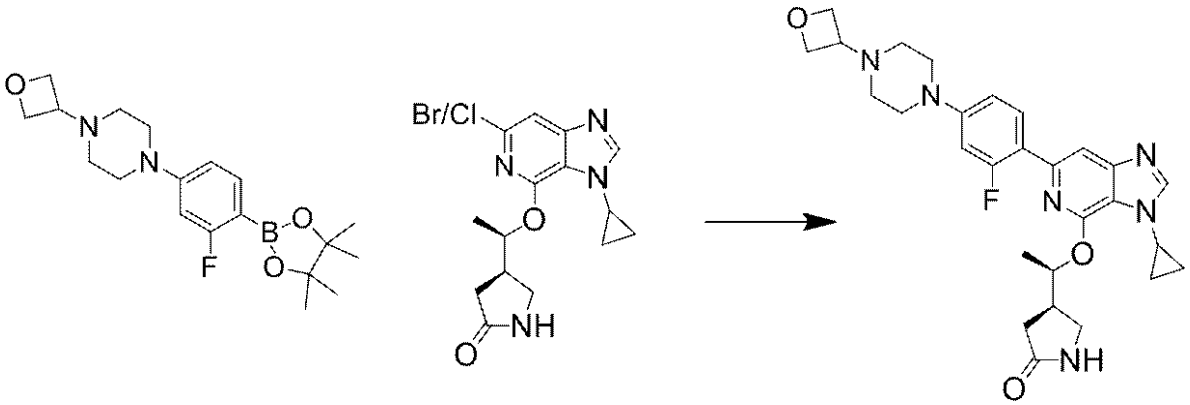
中間体７．１７について記載された手順に従って、１－（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（８００ｍｇ，２．５４ｍｍｏｌ）で開始して、３４０ｍｇの１－（３－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンを合成した。

【１４４６】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１４４７】

【化４０１】



【１４４８】

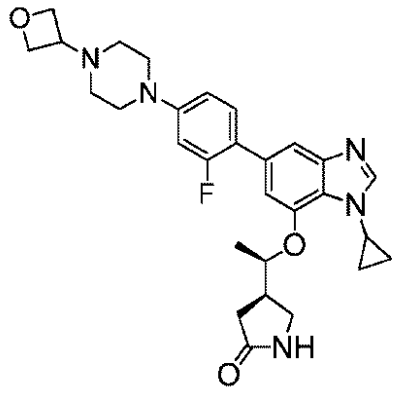
実施例３．９０について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）から出発して、５４．０ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（２－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２５ （ｓ，１Ｈ），８．８７ （ｔ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１３．３ Ｈｚ，２Ｈ），６．８８－６．７７ （ｍ，２Ｈ） ５．５１－５．４７ （ｍ，１Ｈ），５．０ （ｄｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ

，１５．８Ｈｚ，４Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，１Ｈ）３．２８（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，４Ｈ），３．２０－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７０（ｍ，１Ｈ）．３．３８（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，０．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．１１－１．００（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{28}H_{33}FN_6O_3$：５２１．６０；ｆｏｕｎｄ：５２１．１８。

【１４４９】

【化４０２】



3.96

【１４５０】

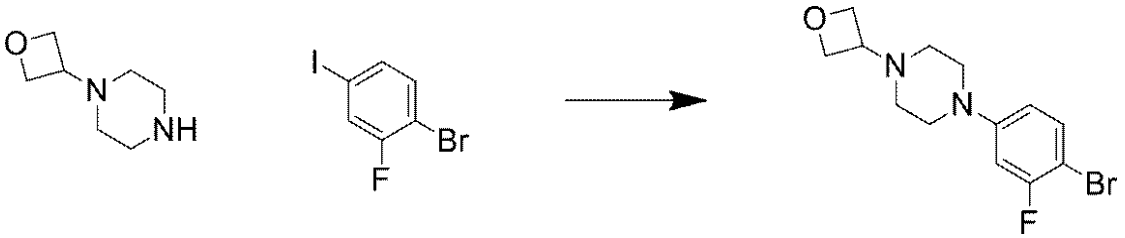
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１４５１】

工程－１。１－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンの調製。

【１４５２】

【化４０３】



【１４５３】

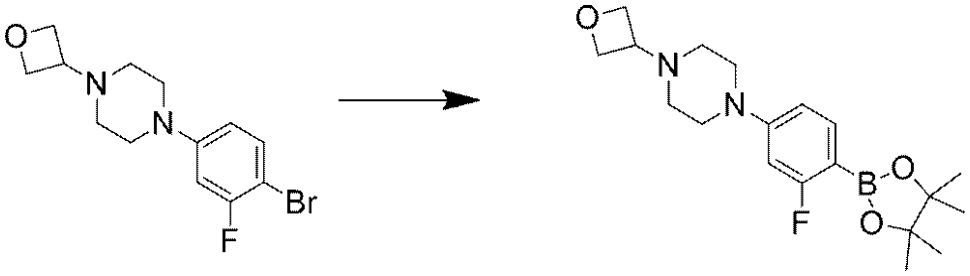
中間体７．１３について記載された手順に従って、１－ブロモ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン（１９９９．６３ｍｇ，６．６５ｍｍｏｌ）および１－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（９００ｍｇ，６．３３ｍｍｏｌ）から出発して、１６５０ｍｇの１－（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンを合成した。

【１４５４】

工程－２。１－（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）フェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンの調製。

【１４５５】

【化４０４】



【１４５６】

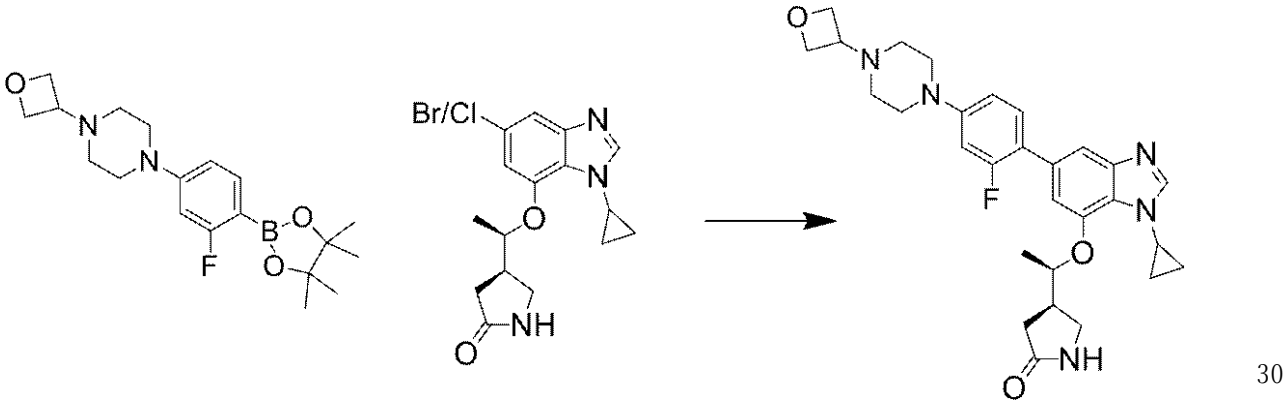
中間体７．１７について記載された手順に従って、１－（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（８００ｍｇ，２．５４ｍｍｏｌ）で開始して、３４０ｍｇの１－（３－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンを合成した。

【１４５７】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１４５８】

【化４０５】



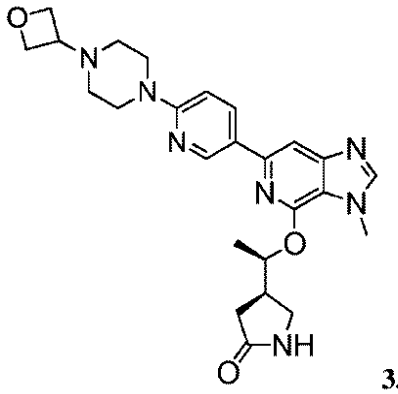
【１４５９】

実施例３．９０について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）から出発して、５８．６ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（２－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．０７（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝９．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．７９（ｍ，３Ｈ） ４．７４－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６．４ Ｈｚ，４Ｈ），３．７０－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．３３（ｍ，２Ｈ） ３．２３－３．１３（ｍ，５Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，４Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．０９－０．９８（ｍ，４Ｈ）。

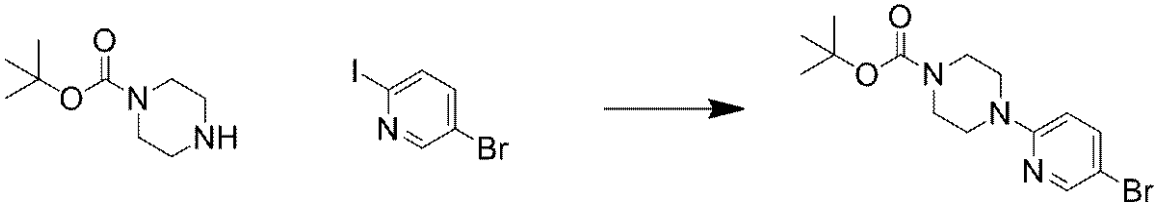
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{29}H_{33}FN_5O_3$：５２０．６１；ｆｏｕｎｄ：５２０．１１。

【１４６０】
【化４０６】

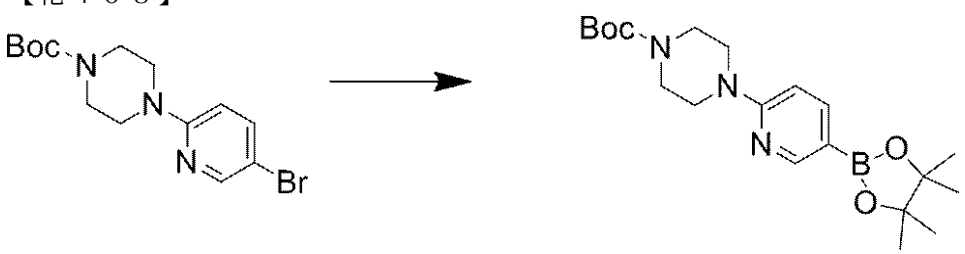


3.97

【１４６１】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。
【１４６２】
工程－１。４－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製。
【１４６３】
【化４０７】



【１４６４】
中間体７．１３について記載された手順に従って、５－ブロモ－２－ヨードピリジン（４００１．１４ｍｇ，１４．０９ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ－ピペラジン（２５００ｍｇ，１３．４２ｍｍｏｌ）から出発して、３６４０ｍｇの４－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。
【１４６５】
工程－２。４－（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－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製。
【１４６６】
【化４０８】



【１４６７】
中間体７．１７について記載された手順に従って、４－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０００ｍｇ，８．７７ｍｍｏｌ）で開始して、１６００ｍｇの４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－

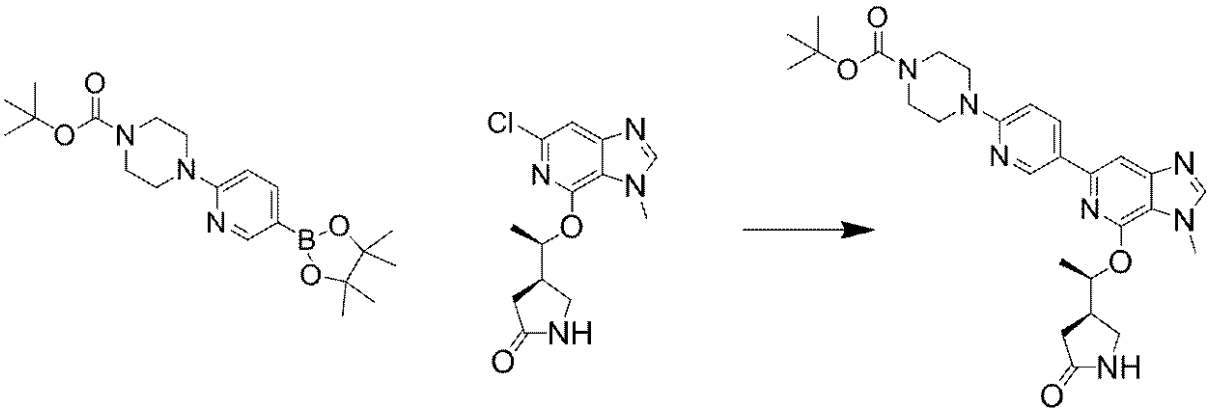
ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１４６８】

工程－３。４－（５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１４６９】

【化４０９】



【１４７０】

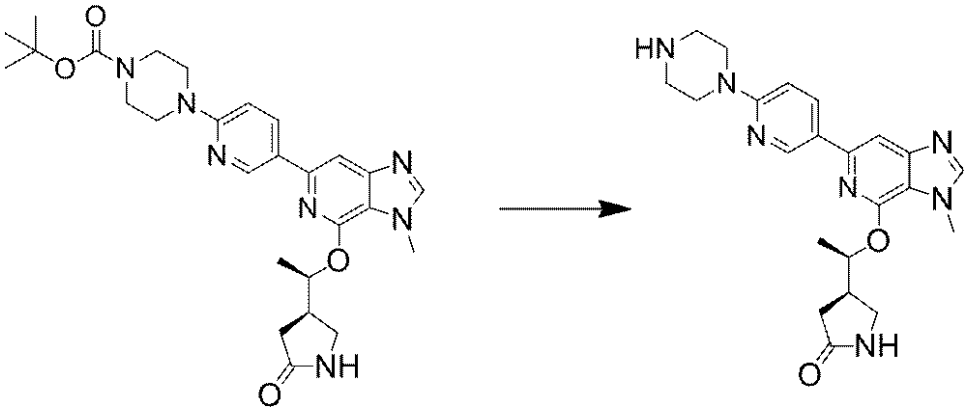
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１５０ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）、４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７７．３７ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）、三塩基リン酸カリウム（３２４ｍｇ，０．１．５３ｍｍｏｌ）、ビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１１．９２ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）を、水（０．７２ｍｌ）および１，４－ジオキサン（９ｍｌ）中で合わせた。この反応物を１００Ｃで９０分間撹拌した。この反応物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を遊離塩基として得た。

【１４７１】

工程－４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１４７２】

【化４１０】



【１４７３】

４－（５－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－

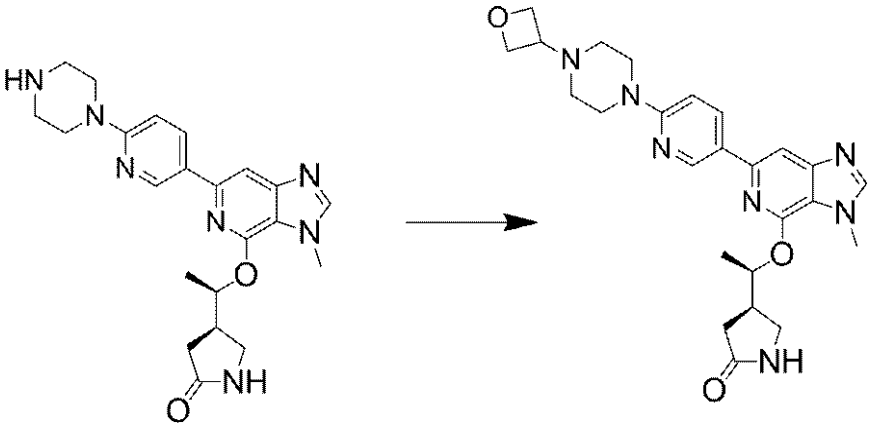
イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７６％，２６５ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ））をＴＦＡ（４．４ｍＬ）に溶解させ、そして室温で１５分間撹拌した。この反応物を０Ｃまで冷却し、ｓａｔｄ．重炭酸ナトリウムを使用して７のｐＨまで中和し、３０ｍＬのジクロロメタンで抽出して不純物を除去し、次いで２５％のメタノール／ジクロロメタン（３００ｍＬ）で抽出し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た（１３０ｍｇ，２工程について８０％）。

【１４７４】

工程－５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１４７５】

【化４１１】



【１４７６】

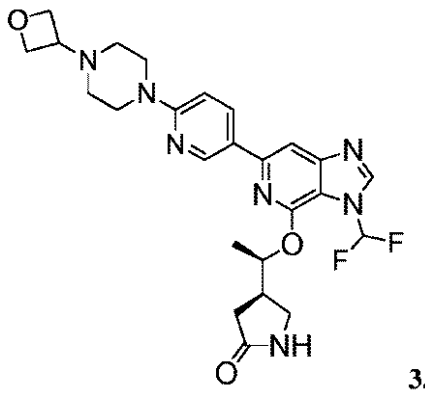
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１３０ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（７．７１ｍｌ）に溶解させ、その後、Ｈｕｎｉｇ塩基（０．０５ｍｌ，０．３１ｍｍｏｌ）、３－オキセタノン（０．２ｍｌ，３．０８ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２２８．７９ｍｇ，１．０８ｍｍｏｌ）を添加し、そして５０Ｃで９０分間撹拌した。この反応物を２５％のメタノール／ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た（３２．９ｍｇ，２２％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．８７ － ８．７９（ｍ， １Ｈ）， ８．２３ － ８．１２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．６７ （ｓ， １Ｈ）， ７．５４ （ｓ， １Ｈ）， ６．８７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８Ｈｚ， １Ｈ）， ５．５６ － ５．４５ （ｍ， １Ｈ）， ４．５０ （ｄｔ， Ｊ ＝ ２４．７， ６．２ Ｈｚ， ４Ｈ）， ３．９３ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５５ （ｔ， ５．３Ｈｚ， ４Ｈ）， ３．４３－３．２９ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．７， ６．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．８１－２．７０ （ｍ， １Ｈ）， ２．４５ － ２．１７ （ｍ， ６Ｈ）， １．３９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ３Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$： ４７８．５６； ｆｏｕｎｄ： ４７８．１９。

【１４７７】

【化４１２】



3.98

【１４７８】

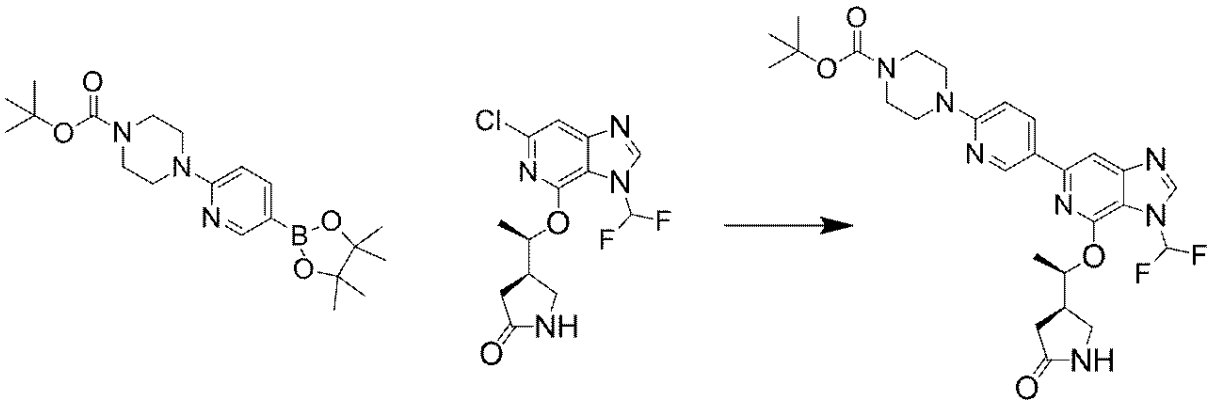
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１４７９】

工程－１。４－（５－（３－（ジフルオロメチル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１４８０】

【化４１３】



【１４８１】

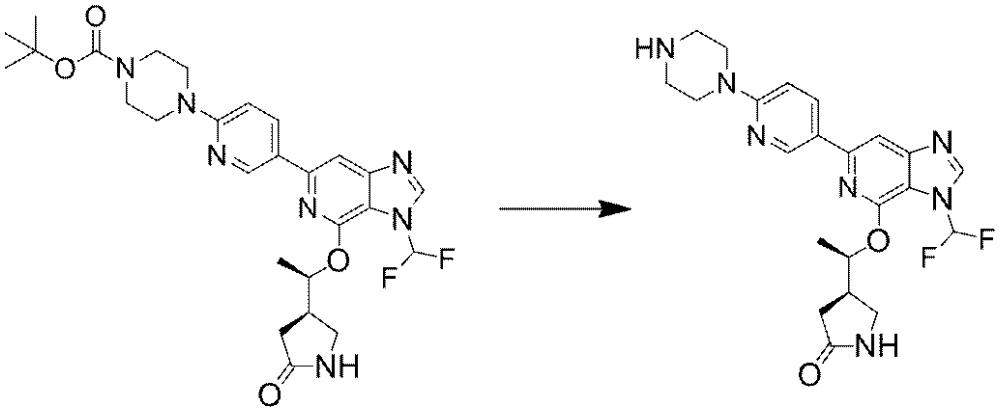
実施例３．９７の工程－３から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２００ｍｇ，０．６ｍｍｏｌ）、４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２９．６ｍｇ，０．８５ｍｍｏｌ）から出発して、４－（５－（３－（ジフルオロメチル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１４８２】

工程－２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１４８３】

【化４１４】



【１４８４】

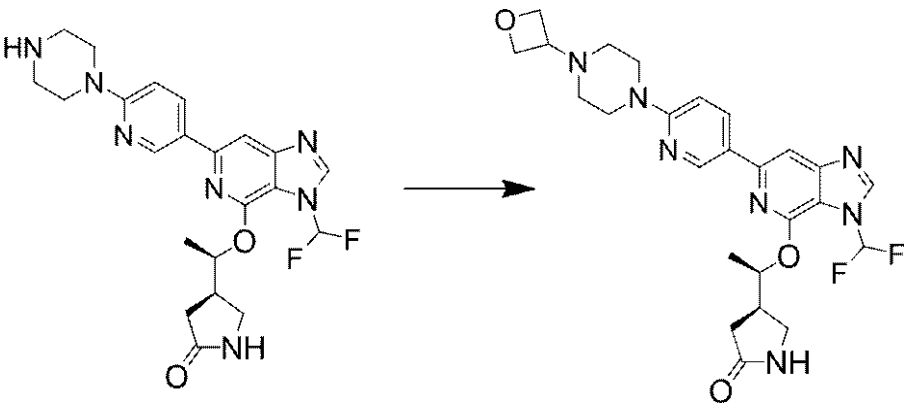
実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－（５－（３－（ジフルオロメチル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９０ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）から出発して、１００ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した（１３０ｍｇ，２工程について８０％）。

【１４８５】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１４８６】

【化４１５】



【１４８７】

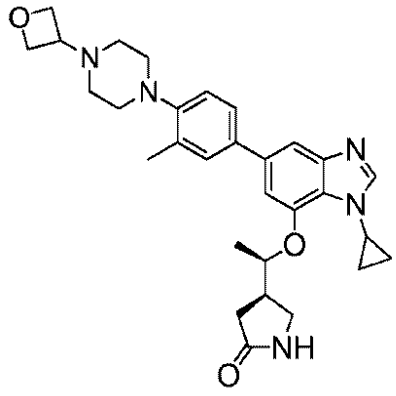
実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）から出発して、２９．８ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－（ジフルオロメチル）－６－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．５，　０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．７３　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　－　８．１４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｓ，　１Ｈ

），６．９５－６．８６（ｍ，１Ｈ），５．５２（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄｔ，Ｊ＝２４．５，６．３Ｈｚ，４Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝４．７３Ｈｚ，４Ｈ），３．４４－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．２２（ｍ，６Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{25}H_{29}F2N_{7}O_{3}$：５１４．５４；ｆｏｕｎｄ：５１５．１０。

【１４８８】

【化４１６】



3.99

【１４８９】

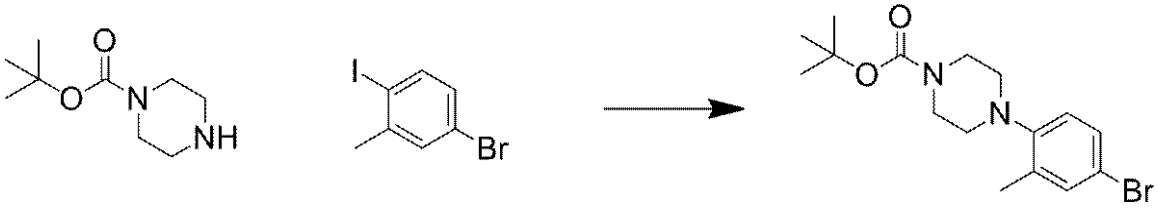
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－メチル－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１４９０】

工程－１。４－（４－ブロモ－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製。

【１４９１】

【化４１７】



【１４９２】

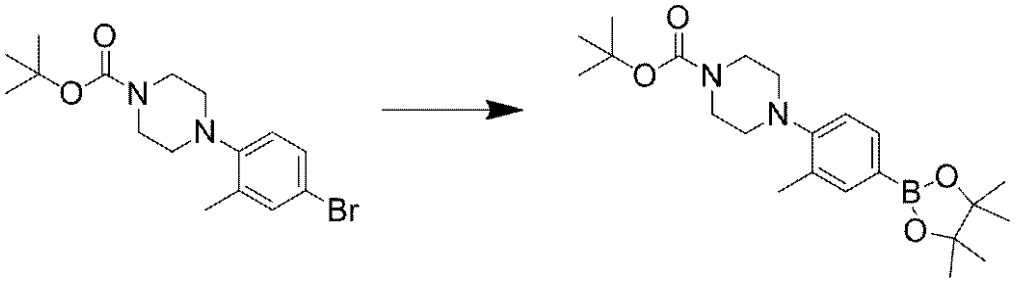
中間体７．１３について記載された手順に従って、４－ブロモ－１－ヨード－２－メチルベンゼン（４１８４．９ｍｇ，１４．０９ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ－ピペラジン（２５００ｍｇ，１３．４２ｍｍｏｌ）から出発して、４７６０ｍｇの４－（４－ブロモ－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１４９３】

工程－２。４－（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－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製。

【１４９４】

【化４１８】



【１４９５】

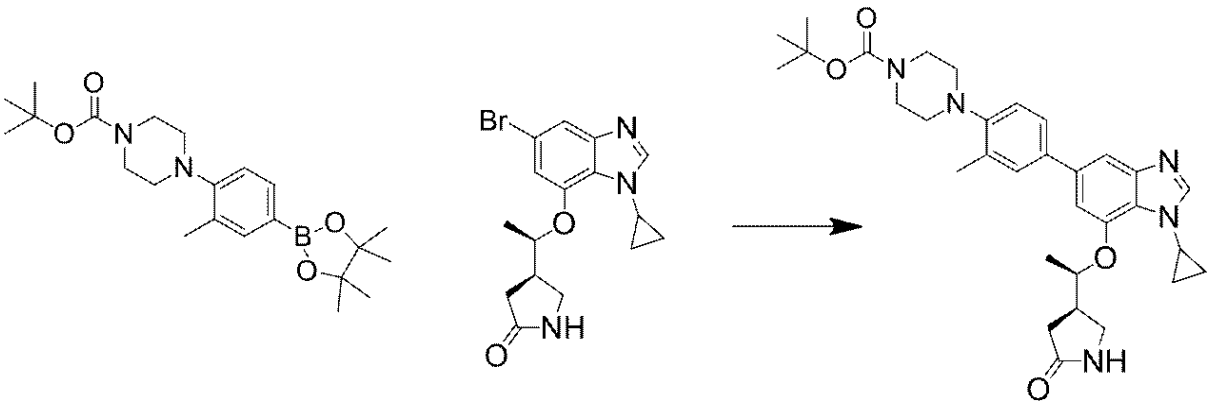
中間体７．１７について記載された手順に従って、４－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０００ｍｇ，８．７７ｍｍｏｌ）で開始して、１６００ｍｇの４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１４９６】

工程－３。４－（４－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１４９７】

【化４１９】



【１４９８】

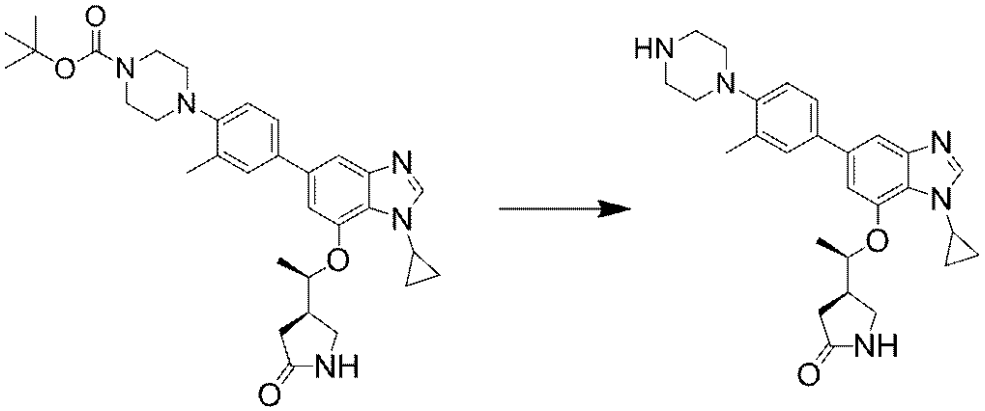
実施例３．９０の工程－３から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１９０ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）、４－（２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１９．７７ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）から出発して、２６０ｍｇの４－（４－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１４９９】

工程－４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５００】

【化４２０】



【１５０１】

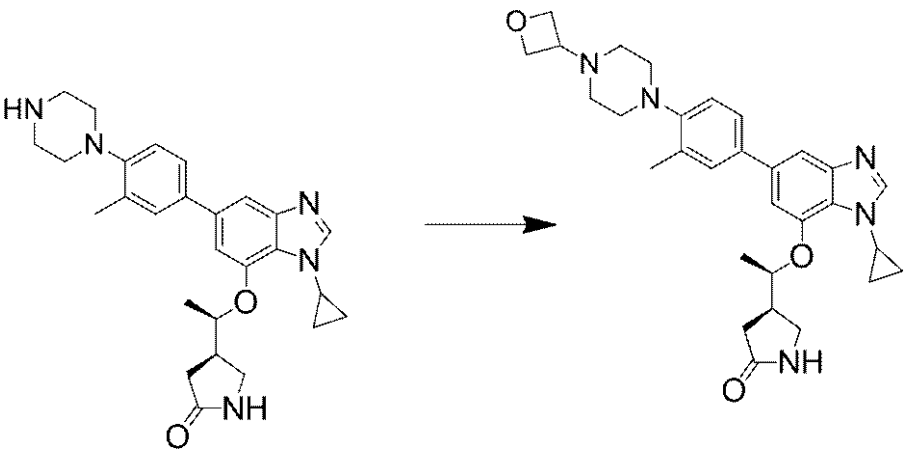
実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－（４－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９０ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）で出発して、１００ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

【１５０２】

工程－５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－メチル－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５０３】

【化４２１】



【１５０４】

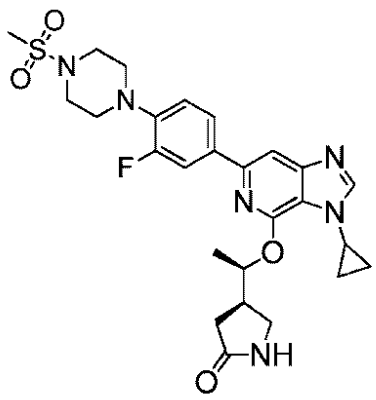
実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（９０ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）から出発して、３５．４ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－メチル－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．０５ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｓ，１Ｈ），７．５１ － ７．３９ （ｍ，２Ｈ），７．３４ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２ － ６．９６ （ｍ，２Ｈ），４．８３ （ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．５０ （ｄｔ，

Ｊ＝２６．３，６．３Ｈｚ，４Ｈ），３．６７（ｔｄ，Ｊ＝７．３，６．８，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８３（ｍ，５Ｈ），２．５０－２．２５（ｍ，９Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１２－０．９６（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{30}H_{37}N_5O_3$：５１６．６５；ｆｏｕｎｄ：５１６．１９。

【１５０５】

【化４２２】



3.100

【１５０６】

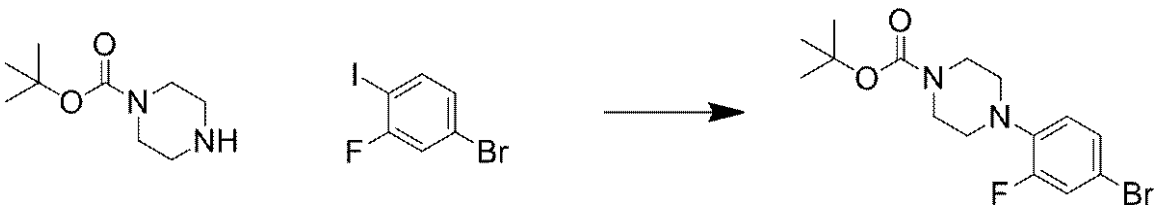
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１５０７】

工程－１。４－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製。

【１５０８】

【化４２３】



【１５０９】

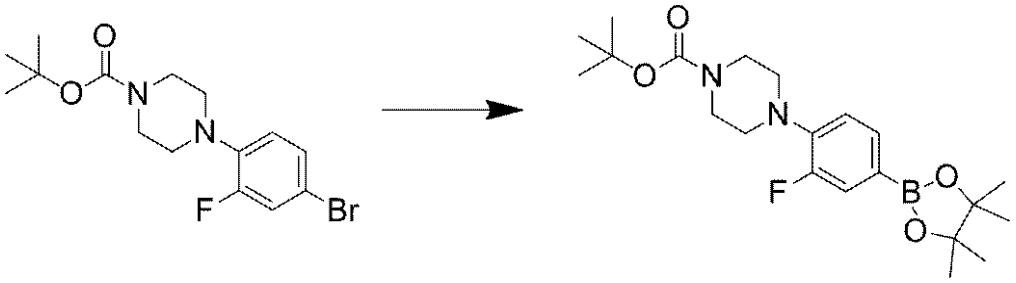
中間体７．１３について記載された手順に従って、４－ブロモ－２－フルオロ－１－ヨードベンゼン（４２４０．７７ｍｇ，１４．０９ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ－ピペラジン（２５００ｍｇ，１３．４２ｍｍｏｌ）から出発して、４８００ｍｇの４－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１５１０】

工程－２。４－（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製。

【１５１１】

【化４２４】



【１５１２】

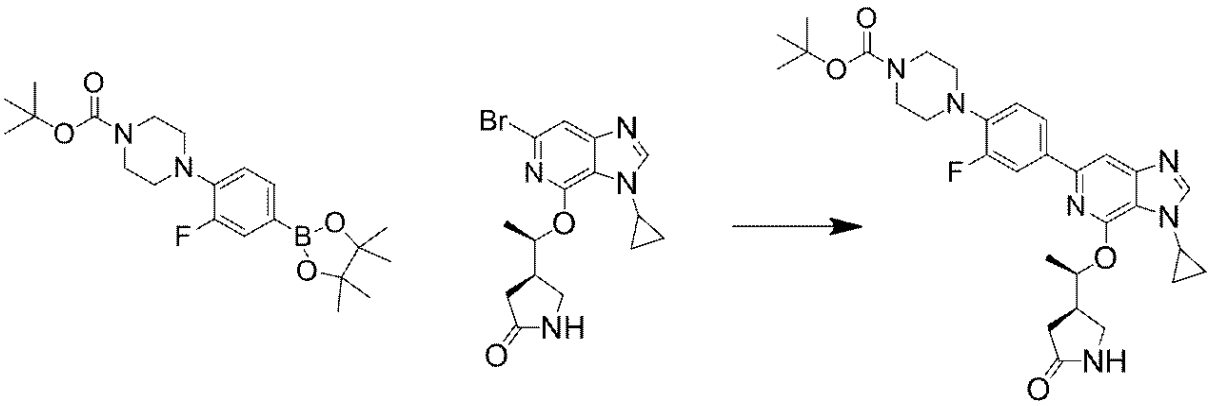
中間体７．１７について記載された手順に従って、４－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４００ｍｇ，６．６８ｍｍｏｌ）で開始して、２３６０ｍｇの４－（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１５１３】

工程－３。４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１５１４】

【化４２５】



【１５１５】

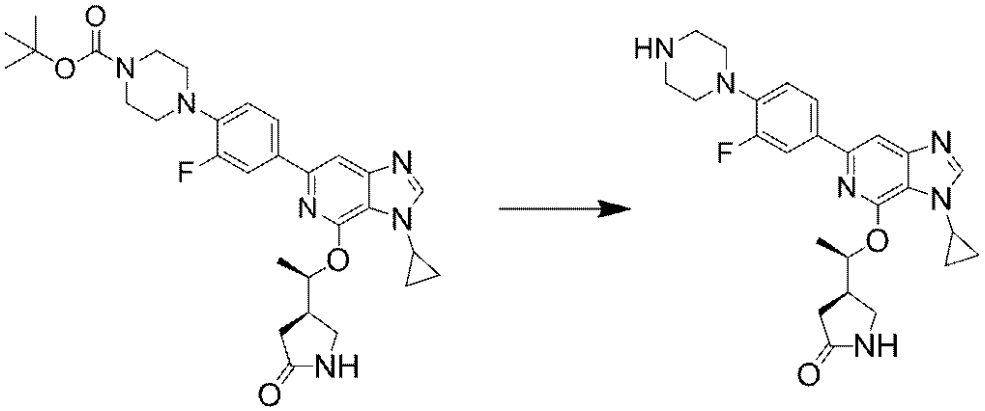
実施例３．９０の工程－３から得られる中間体について記載された手順に従って、合わせた（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（８５ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ（２１５ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）、４－（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９９ｍｇ，０．７４ｍｍｏｌ）から出発して、３２０ｍｇの４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１５１６】

工程－４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５１７】

【化４２６】



【１５１８】

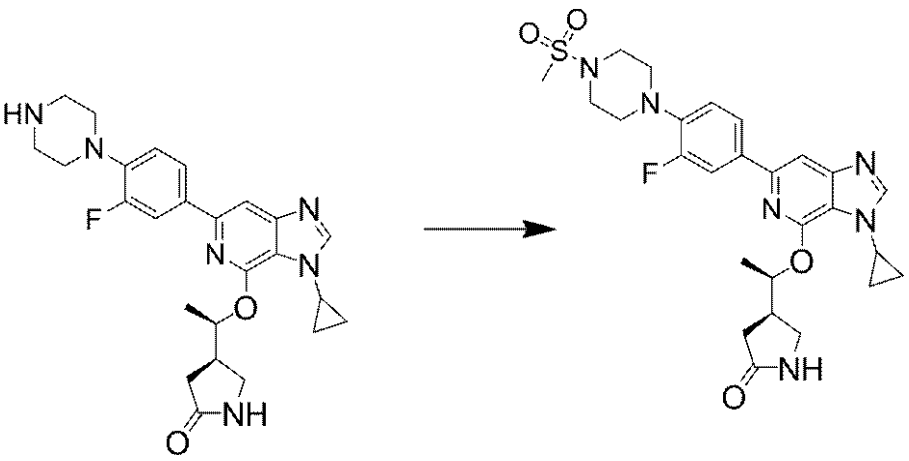
実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２０ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）で出発して、２００ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

【１５１９】

工程－５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５２０】

【化４２７】



【１５２１】

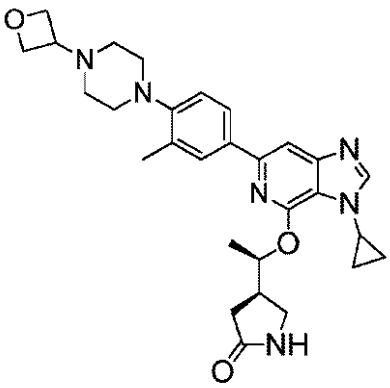
３．４５について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１３０ｍｇ，０．０００３ｍｍｏｌ）から出発して、５２ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２７ （ｓ，１Ｈ），７．９１ － ７．７４ （ｍ，３Ｈ），７．５５ （ｓ，１Ｈ），７．１２ （ｔ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．６１ － ５．５０ （ｍ，１Ｈ），３．６８ （ｄｄｔ，Ｊ ＝ １１．３，７．１，３．９ Ｈｚ，１Ｈ

），３．９９（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．１４（ｍ，５Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．９，８．８，４．９Ｈｚ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{26}H_{31}FN_6O_4$：５４３．６３；ｆｏｕｎｄ：５４４．４９。

【１５２２】

【化４２８】



3.101

【１５２３】

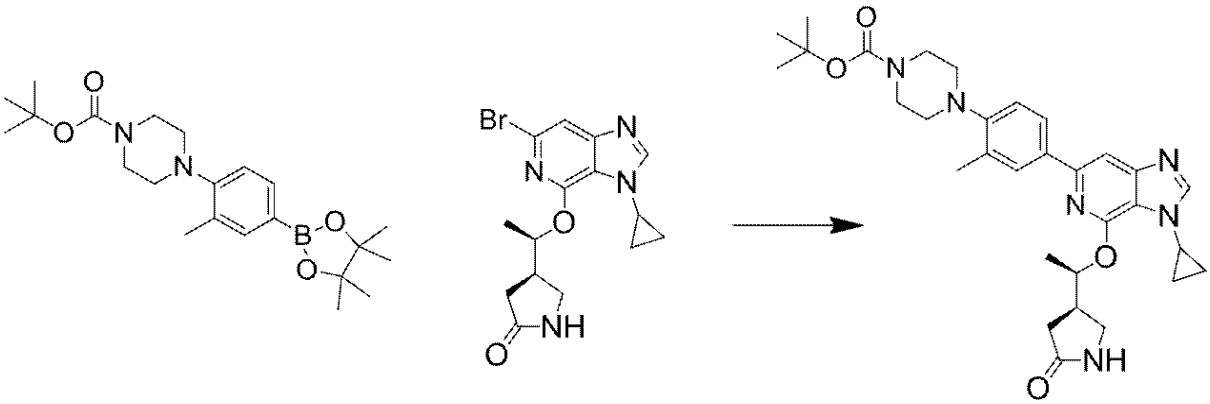
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メチル－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１５２４】

工程－１。４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１５２５】

【化４２９】



【１５２６】

実施例３．９０について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２４５ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）および４－（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）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８４．１６ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）（Ｂ１０）から出発して、２６０ｍｇの４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－カル

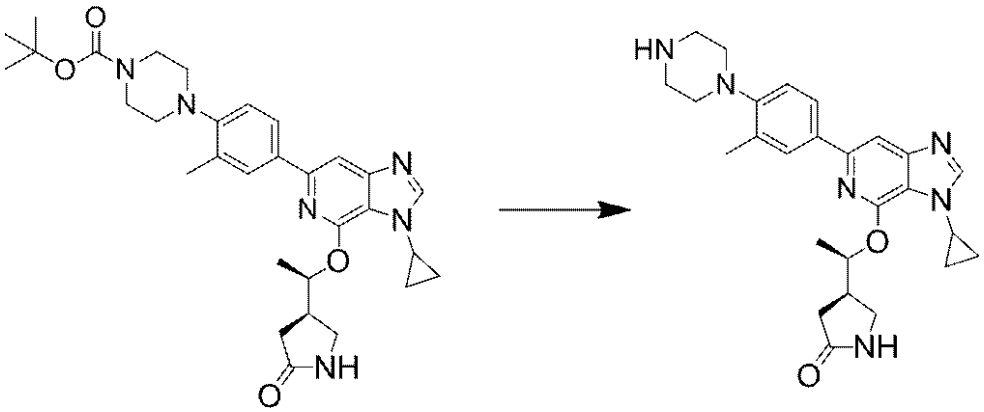
ボン酸ｔｅｒｔ－ブチル］。

【１５２７】

工程－２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５２８】

【化４３０】



【１５２９】

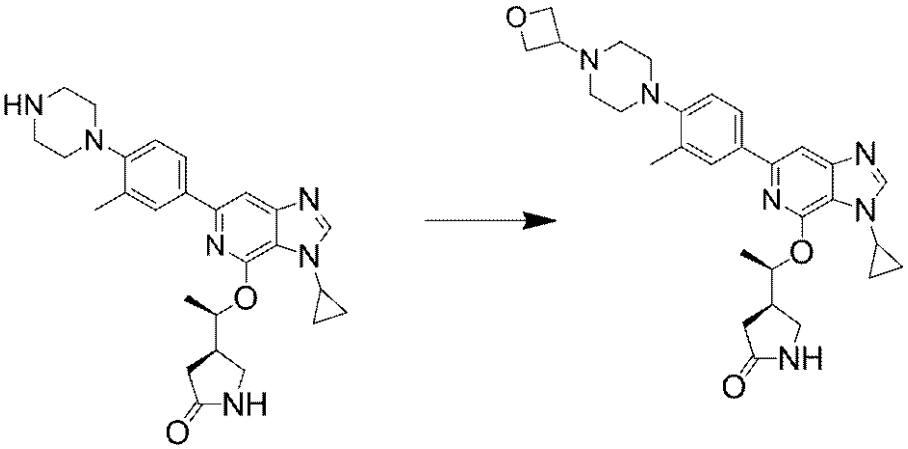
実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－メチルフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６０ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）で出発して、１６０ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メチル－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

【１５３０】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メチル－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５３１】

【化４３１】



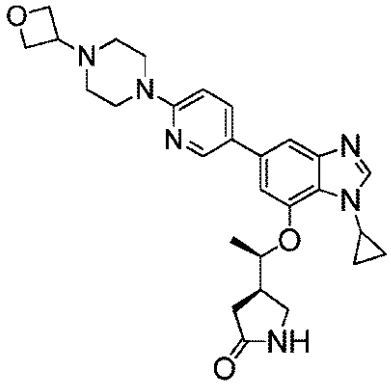
【１５３２】

実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－（ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（１１０ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）から出発して、２２ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メチル－４－（４－

（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２４ （ｓ，１Ｈ），７．９０ － ７．８０ （ｍ，２Ｈ），７．６７ （ｓ，１Ｈ），７．５５ （ｓ，１Ｈ），７．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０ － ５．５０ （ｍ，１Ｈ），４．５１ （ｄｔ，Ｊ ＝ ２５．９，６．３ Ｈｚ，４Ｈ），３．６６ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．０，３．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．５５ － ３．３７ （ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１７ （ｍ，１Ｈ）２．９５ － ２．７９ （ｍ，５Ｈ），２．４６ － ２．３０ （ｍ，９Ｈ），１．４０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．１６ － ０．９６ （ｍ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{29}$Ｈ$_{36}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$： ５１７．６３； ｆｏｕｎｄ： ５１７．２１。

【１５３３】

【化４３２】



3.102

【１５３４】

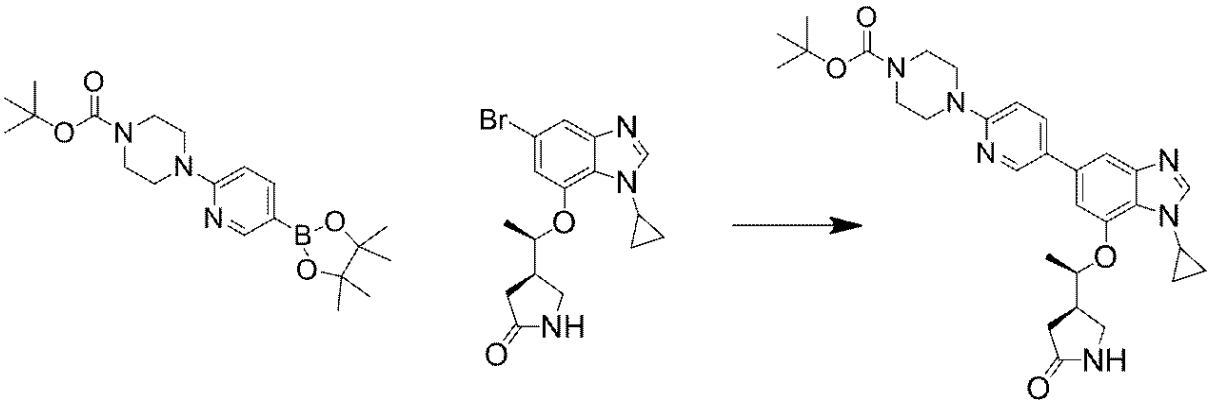
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１５３５】

工程－１。４－（５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１５３６】

【化４３３】



【１５３７】

実施例３．９０の工程－３から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミ

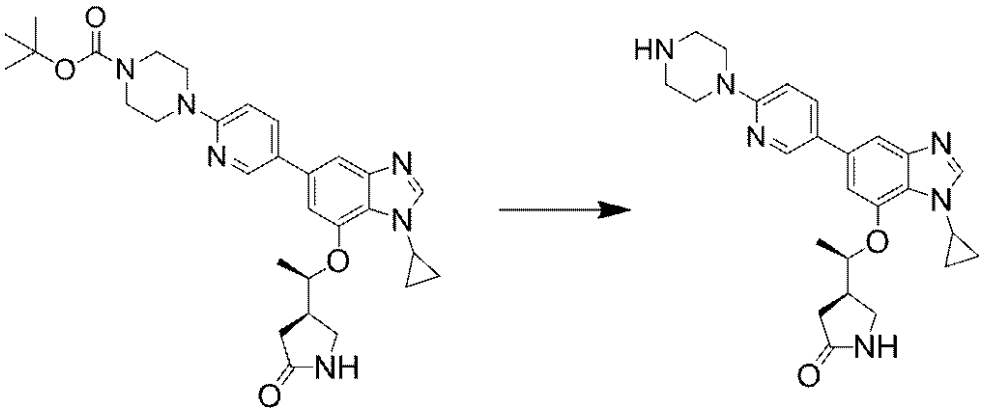
ダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２４５ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）、４－（２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８４．１６ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）（ＢＢ８）から出発して、２５０ｍｇの４－（５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１５３８】

工程－２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５３９】

【化４３４】



【１５４０】

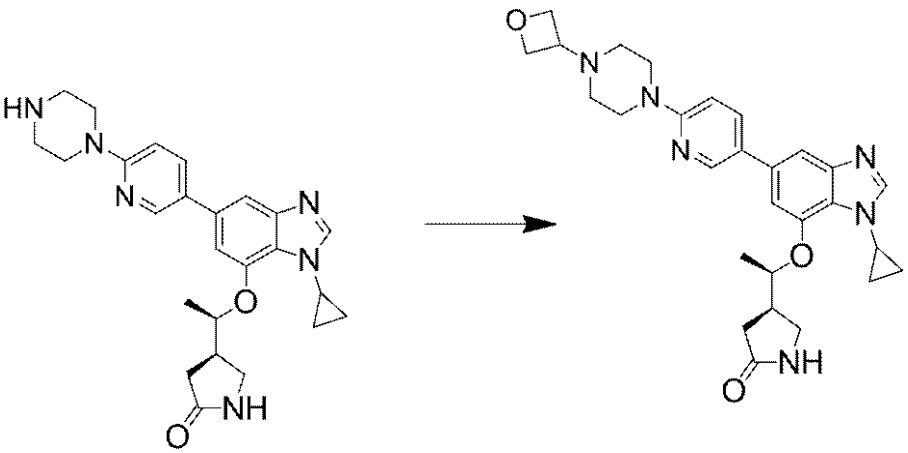
実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－（５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）で出発して、１５０ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

【１５４１】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

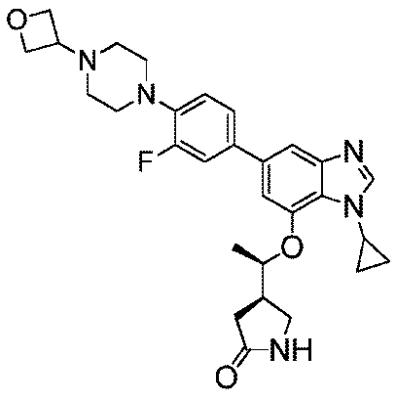
【１５４２】

【化４３５】



【１５４３】
実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１５０ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）から出発して、１４．１ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．４６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ２．６， ０．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０６ （ｓ， １Ｈ）， ７．８７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， ２．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５８ （ｓ， １Ｈ）， ７．３６ （ｄ， Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０２ （ｄ， Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９４ － ６．８４ （ｍ， １Ｈ）， ４．８５ （ｍ， １Ｈ）， ４．５１ （ｄｔ， Ｊ ＝ ２５．０， ６．３ Ｈｚ， ４Ｈ）， ３．７３ － ３．６１ （ｍ， １Ｈ）， ３．５０ － ３．１１ （ｍ， ６Ｈ）， ３．２０－３．１５ （ｍ，１Ｈ）， ２．８４ － ２．７２ （ｍ， １Ｈ）， ２．４９ － ２．１７ （ｍ， ６Ｈ）， １．２９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．１３ － ０．９４ （ｍ， ４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{29}$Ｈ$_{35}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$： ５０２．６２； ｆｏｕｎｄ： ５０３．２１。

【１５４４】
【化４３６】



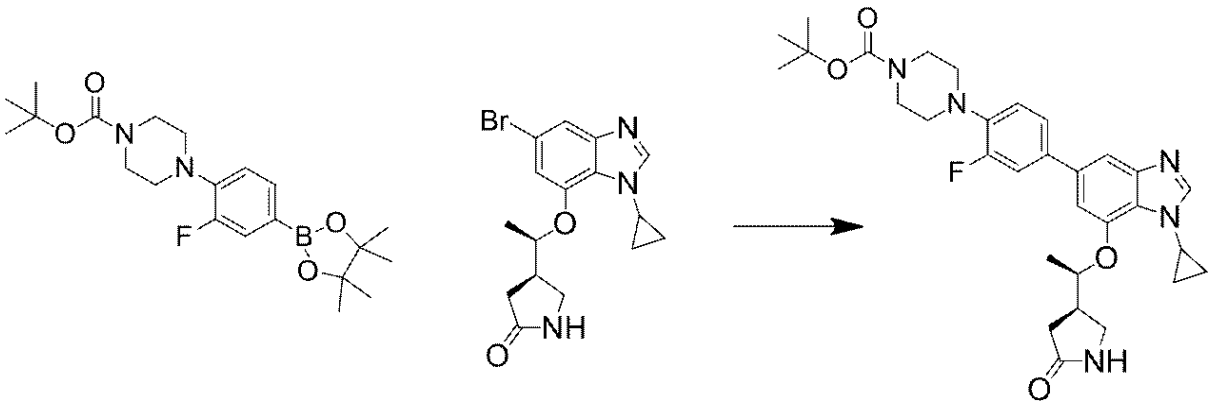
3.103

【１５４５】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１５４６】
３．９８
工程－１。４－（４－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１５４７】

【化４３７】



【１５４８】

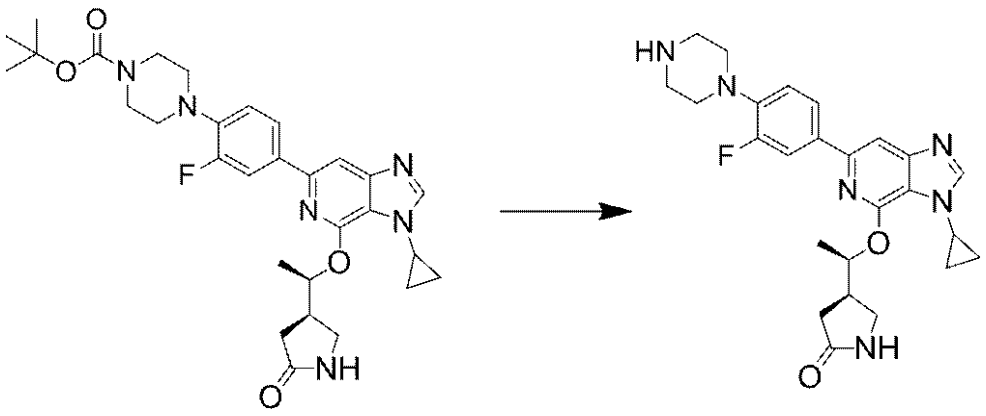
実施例３．１００の工程－３から得られる中間体について記載された手順に従って、合わせた（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－ブロモ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２５０ｍｇ，０．６９ｍｍｏｌ）および４－（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３４８．５９ｍｇ，０．８６ｍｍｏｌ）（Ｂ１１）から出発して、２５０ｍｇの４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１５４９】

工程－２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５５０】

【化４３８】



【１５５１】

実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－（４－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）で出発して、１５０ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

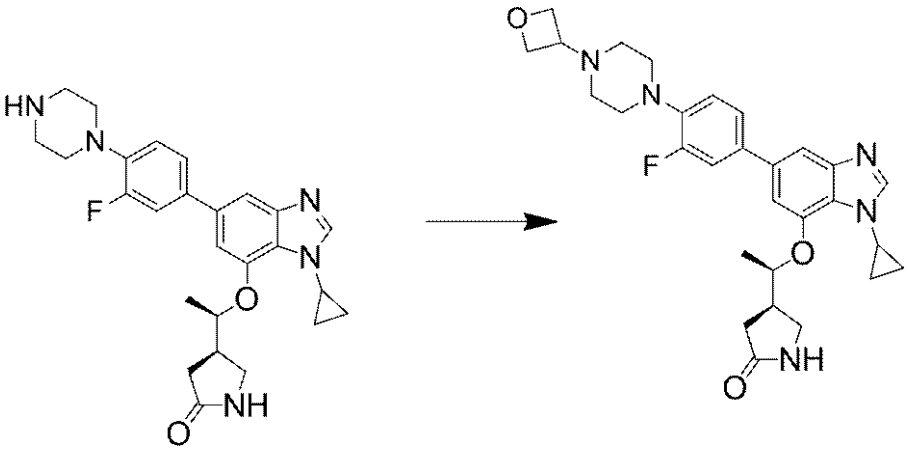
【１５５２】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベン

ゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５５３】

【化４３９】



【１５５４】

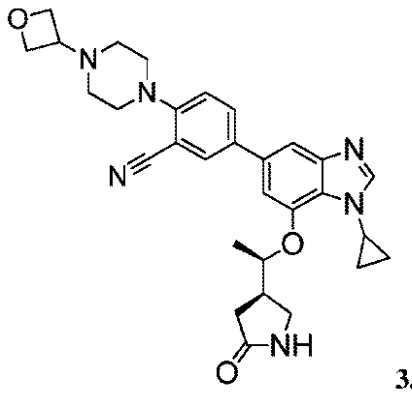
実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１５０ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）から出発して、１０８．１ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（３－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．０８ （ｓ， １Ｈ）， ７．６１ － ７．３７ （ｍ， ４Ｈ）， ７．１４ － ７．０１ （ｍ， ２Ｈ）， ４．８８ （ｍ， １Ｈ）， ４．５１ （ｄｔ， Ｊ ＝ ２８．８， ６．３ Ｈｚ， ４Ｈ）， ３．７５ － ３．６１ （ｍ， １Ｈ）， ３．５４ － ３．３３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１３ （ｔ， １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．０８ （ｔ， Ｊ ＝ ０．４ Ｈｚ， ４Ｈ）， ２．８３ － ２．７５ （ｍ， １Ｈ）， ２．４３ （ｔ， Ｊ ＝ ３．６ Ｈｚ， ４Ｈ）， ２．３８－２．２０ （ｍ， ２Ｈ）， １．２９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．１４ － ０．９２ （ｍ， ４Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{29}$Ｈ$_{34}$ＦＮ$_{5}$Ｏ$_{3}$： ５２０．６１； ｆｏｕｎｄ： ５２０．１９。

【１５５５】

【化４４０】



3.104

【１５５６】

５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－（４－（オキ

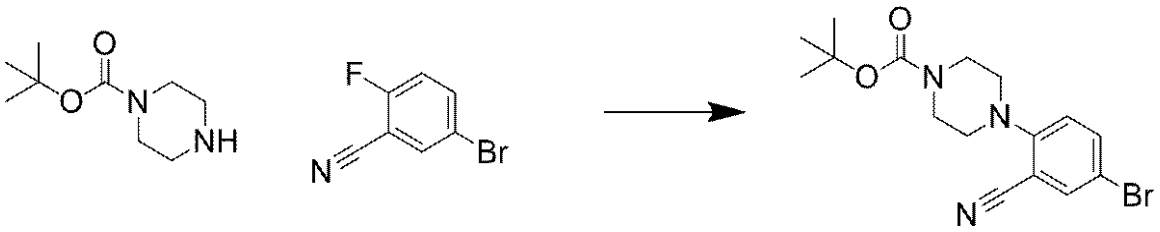
セタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルの調製。

【１５５７】

工程－１。４－（４－ブロモ－２－シアノフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製。

【１５５８】

【化４４１】



【１５５９】

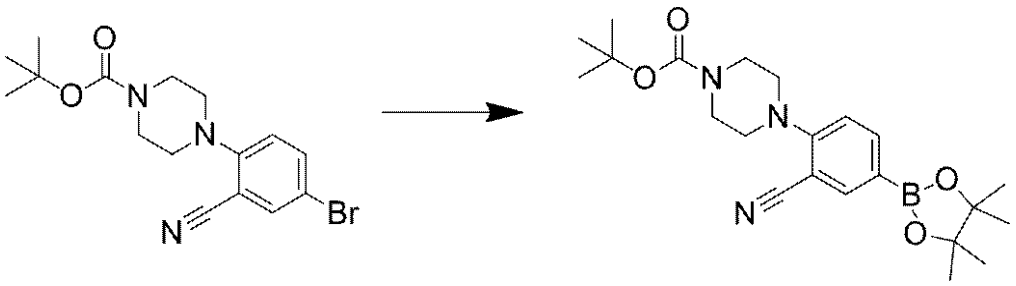
耐圧チューブ内で、５－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（２５００ｍｇ，１２．５ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４４４．４５ｍｇ，１３．１２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（５．２３ｍｌ，３７．５ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（１０ｍｌ）中で合わせ、そして１００Ｃで一晩還流させた。この混合物を冷却し、そして酢酸エチルと飽和水性重炭酸ナトリウムとの間で分配した。その有機相を、硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、そして濃縮した。その残渣を、シリカゲルでの５～６０％の酢酸エチル／ヘキサンでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、明褐色油状物である４－（４－ブロモ－２－シアノフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た（３６６０ｍｇ，８０％）。

【１５６０】

工程－２。４－（２－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１５６１】

【化４４２】



【１５６２】

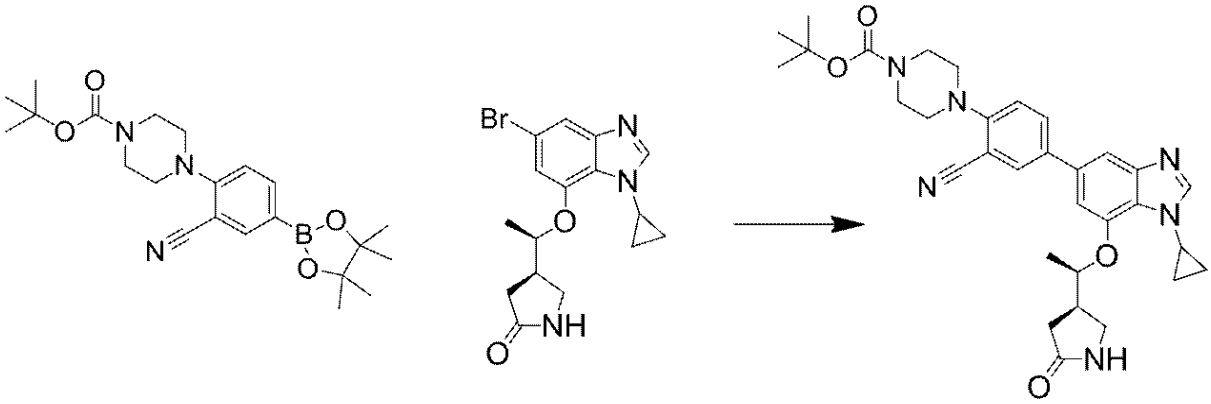
中間体７．１７について記載された手順に従って、４－（４－ブロモ－２－シアノフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５０ｍｇ，１．２３ｍｍｏｌ）で開始して、５００ｍｇの４－（２－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１５６３】

工程－３。４－（２－シアノ－４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１５６４】

【化４４３】



【１５６５】

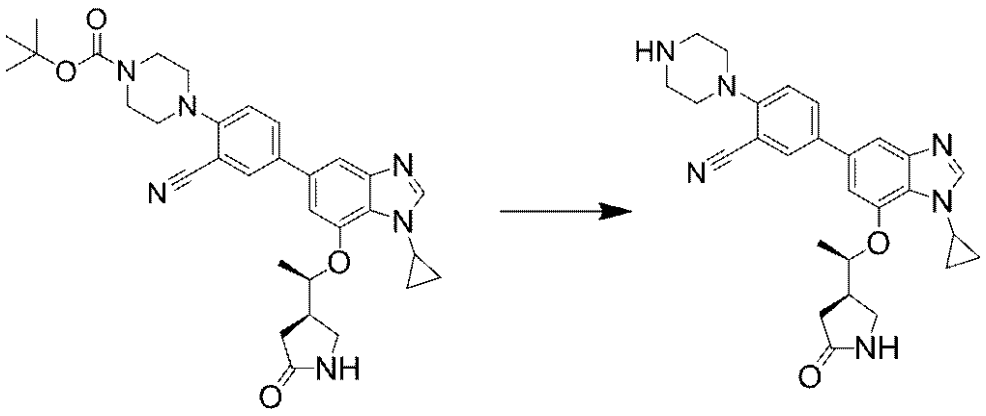
実施例３．９０の工程－３から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２１５ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）および４－（２－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５５．４８ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）から出発して、１６０ｍｇの４－（２－シアノ－４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１５６６】

工程－４。５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－（ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル。

【１５６７】

【化４４４】



【１５６８】

実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－（２－シアノ－４－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３０ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）で出発して、８０ｍｇの５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－（ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルを合成した。

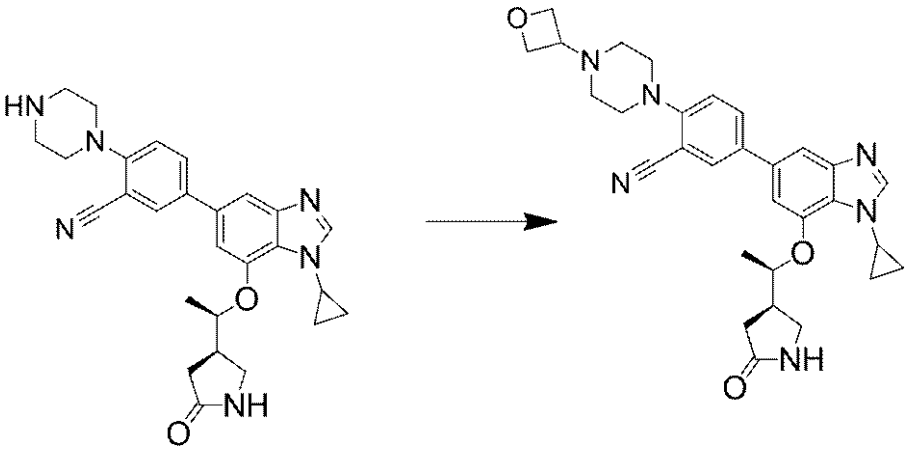
【１５６９】

工程－５。５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－（

４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル。

【１５７０】

【化４４５】



【１５７１】

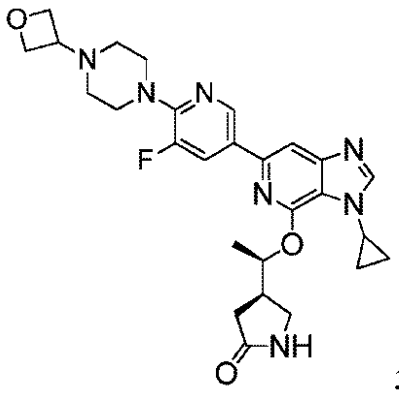
実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－（ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（１１０ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）から出発して、３３．３ｍｇの５－（１－シクロプロピル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），４．９４（ｑ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄｔ，Ｊ＝２８．７，６．３ Ｈｚ，４Ｈ），３．７７－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，５Ｈ），２．８１（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．１５－０．９５（ｍ，４Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{30}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$：５２７．６３；ｆｏｕｎｄ：５２７．２１。

【１５７２】

【化４４６】



3.105

【１５７３】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－フルオロ－６－（４

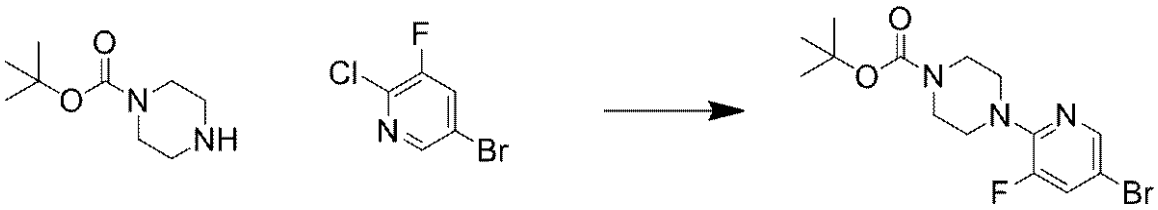
－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１５７４】

工程－１。４－（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製。

【１５７５】

【化４４７】



【１５７６】

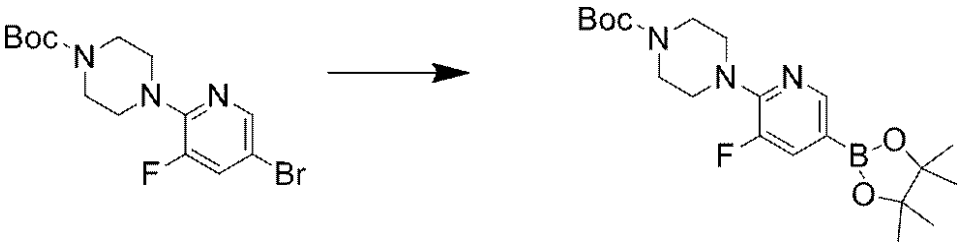
耐圧チューブ内で、５－ブロモ－２－クロロ－３－フルオロピリジン（７．８９ｍｌ，４９．９ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９２９３．４８ｍｇ，４９．９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８２７５．３３ｍｇ，５９．８８ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（４０ｍｌ）中で合わせ、そして１２０Ｃで一晩還流させた。この反応物を冷却し、エチルエーテル（１００ｍＬ）で希釈した。この溶液を水（４０ｍＬ×２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、乾燥させ、そして濃縮した。この反応物をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカで精製して、４－（５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た（５０００ｍｇ，２８％）。

【１５７７】

工程－２。４－（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）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製。

【１５７８】

【化４４８】



【１５７９】

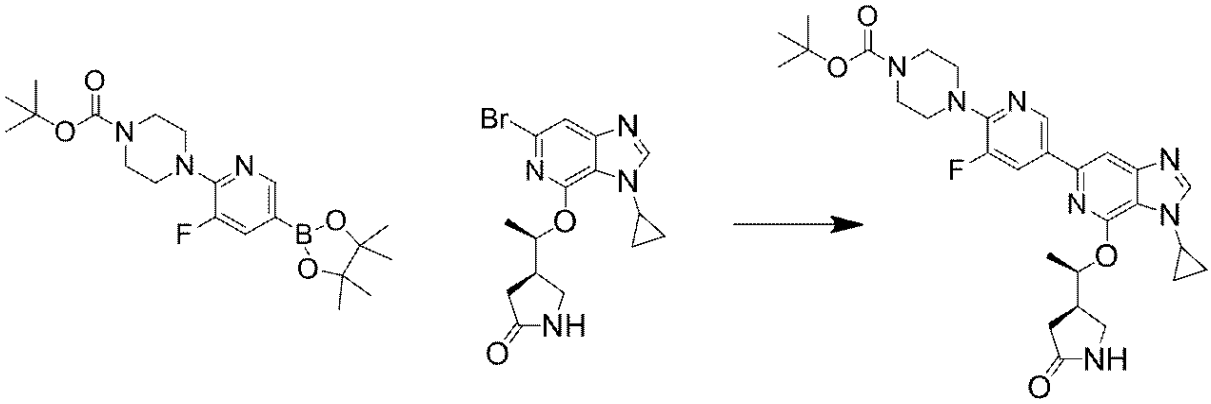
中間体７．１７について記載された手順に従って、４－（５－ブロモピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０００ｍｇ，８．７７ｍｍｏｌ）で開始して、１６００ｍｇの４－（３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１５８０】

工程－３。４－（５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１５８１】

【化４４９】



【１５８２】

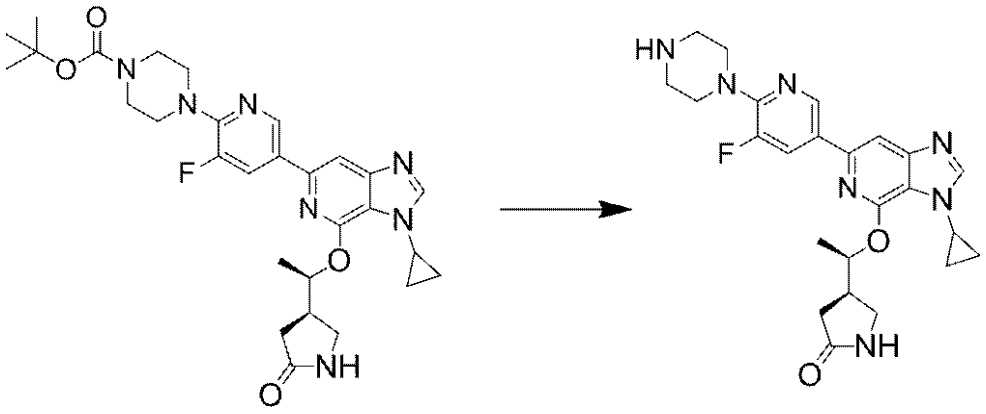
実施例２．５２について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２１５ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）、４－（３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８７．７１ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）で出発して、２３０ｍｇの４－（５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１５８３】

工程－４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－フルオロ－６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５８４】

【化４５０】



【１５８５】

実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－（５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）で出発して、１４０ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－フルオロ－６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

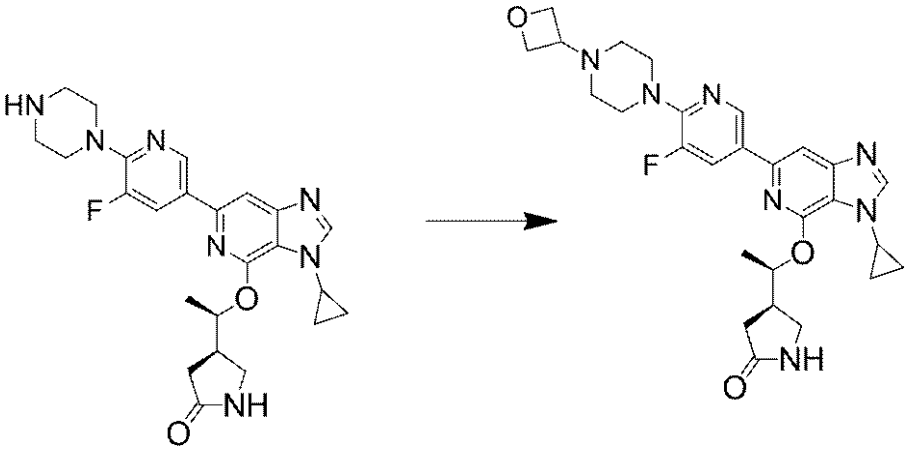
【１５８６】

工程－５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－フルオロ

－６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１５８７】

【化４５１】



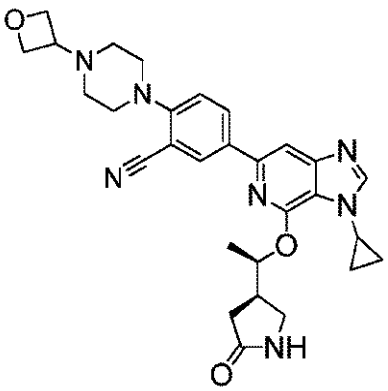
【１５８８】

実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－フルオロ－６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１４０ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）から出発して、８１ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－フルオロ－６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７８（ｔ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），５．６３－５．５３（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄｔ，Ｊ＝２４．８，６．３ Ｈｚ，４Ｈ），３．６９（ｔｔ，Ｊ＝７．２，３．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．２５（ｍ，６Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．２８（ｍ，７Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．１６－０．９７（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{32}$ＦＮ$_{7}$Ｏ$_{3}$：５２２．５９；ｆｏｕｎｄ：５２２．１４。

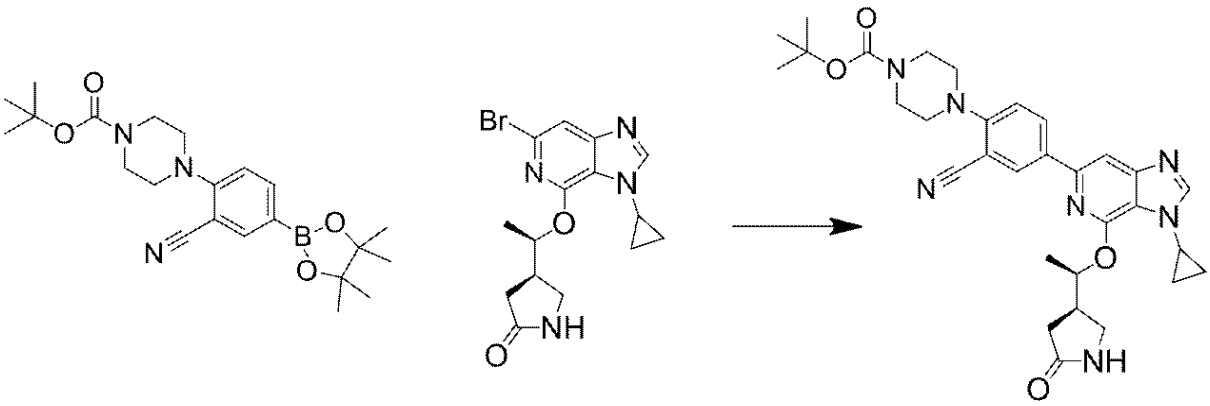
【１５８９】

【化４５２】

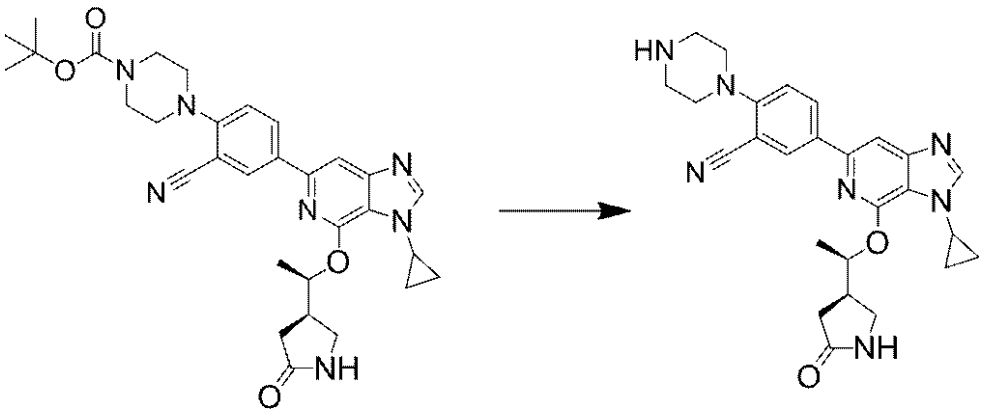


3.106

【１５９０】
５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルの調製。
【１５９１】
工程－１。４－（２－シアノ－４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。
【１５９２】
【化４５３】



【１５９３】
中間体２．５２について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２１５ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）、４－（２－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５５．４８ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）から出発して、１６０ｍｇの４－（２－シアノ－４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。
【１５９４】
工程－２。５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－（ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル。
【１５９５】
【化４５４】



【１５９６】
実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－

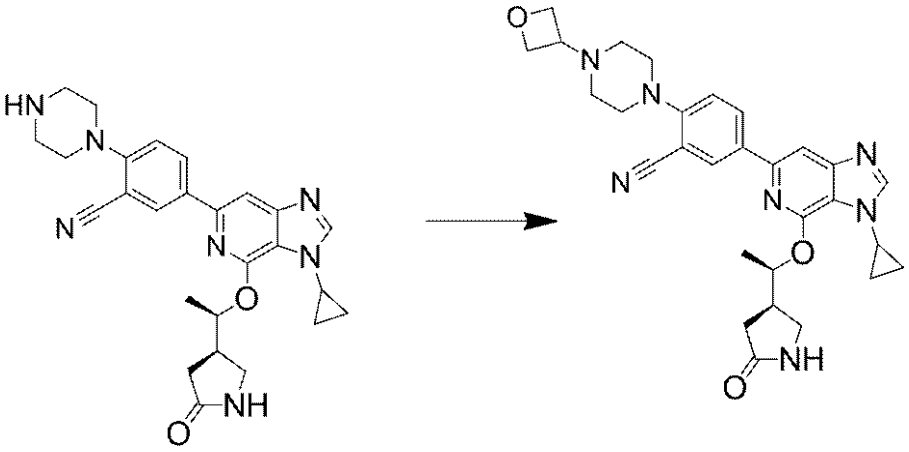
（２－シアノ－４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６０ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）で出発して、１１０ｍｇの５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－（ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルを合成した。

【１５９７】

工程－３。５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル。

【１５９８】

【化４５５】



【１５９９】

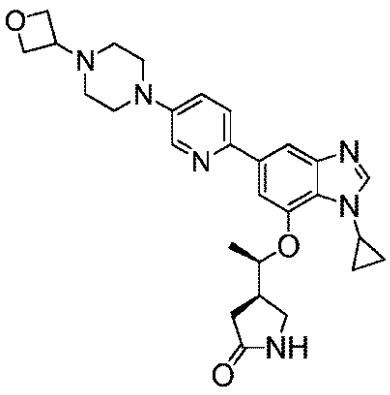
実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－（ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（１１０ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）から出発して、７０．１ｍｇの５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．４０ － ８．２６（ｍ，３Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．６３ － ５．５２（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄｔ，Ｊ ＝ ２８．３，６．３ Ｈｚ，４Ｈ），３．６９（ｔｄ，Ｊ ＝ ６．９，３．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．５６ － ３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．９２ － ２．８１（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．１８ － ０．９７（ｍ，４Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{29}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$：５２８．６２；ｆｏｕｎｄ：５２８．１４。

【１６００】

【化４５６】



3.107

【１６０１】

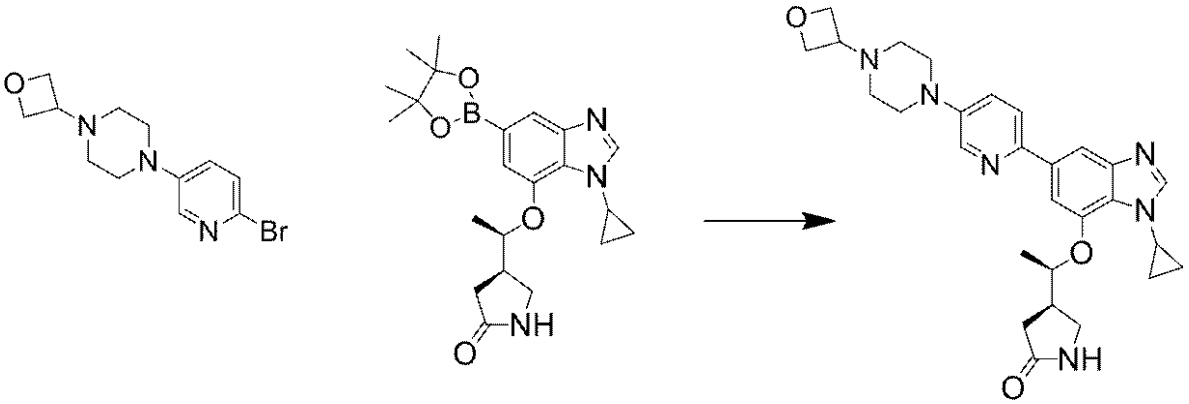
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１６０２】

工程－１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１６０３】

【化４５７】



【１６０４】

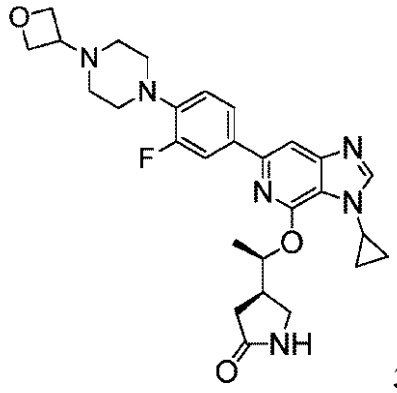
中間体２．５２について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１７２．４２ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）および１－（６－ブロモピリジン－３－イル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（１００．００ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）から出発して、４１．５ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．３７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８ （ｓ，１Ｈ），７．８６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３ － ７．５１ （ｍ，２Ｈ），７．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．９，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．７９ （ｍ，１Ｈ），４．５３ （ｄｔ，Ｊ ＝ ２８．６，６．３ Ｈｚ，４Ｈ），３．６９ （ｍ，１Ｈ），３．５３ － ３．３７ （ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１９ （ｍ，６Ｈ），２．８９ － ２．７７ （ｍ，１Ｈ），２．５０ － ２．４１ （ｍ，４Ｈ），２．３７

－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１４－０．９５（ｍ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{28}H_{34}N_6O_3$：５０３．６１；ｆｏｕｎｄ：５０３．２２。

【１６０５】

【化４５８】



3.108

【１６０６】

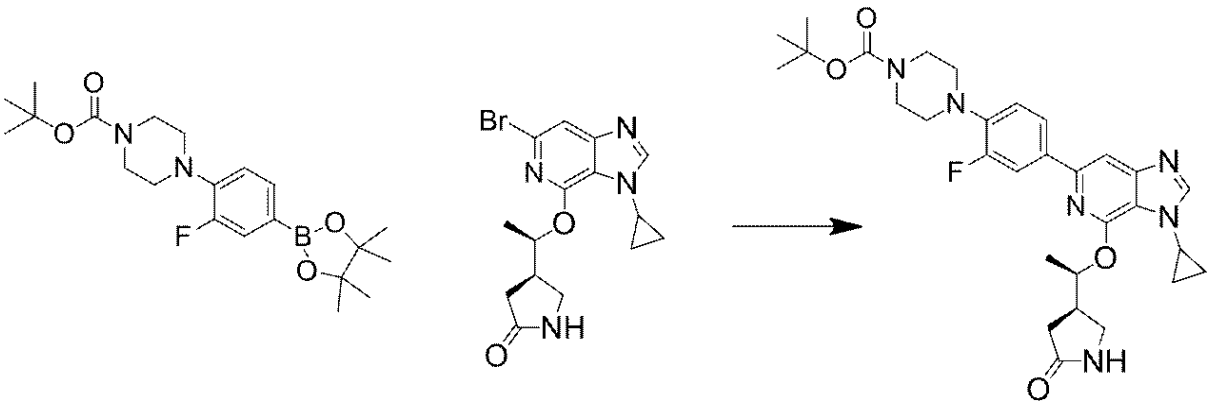
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１６０７】

工程－１。４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【１６０８】

【化４５９】



【１６０９】

中間体２．５２について記載された手順に従って、合わせた（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－シクロプロピル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２１５ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）および４－（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９８．９７ｍｇ，０．７４ｍｍｏｌ）から出発して、３２０の４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

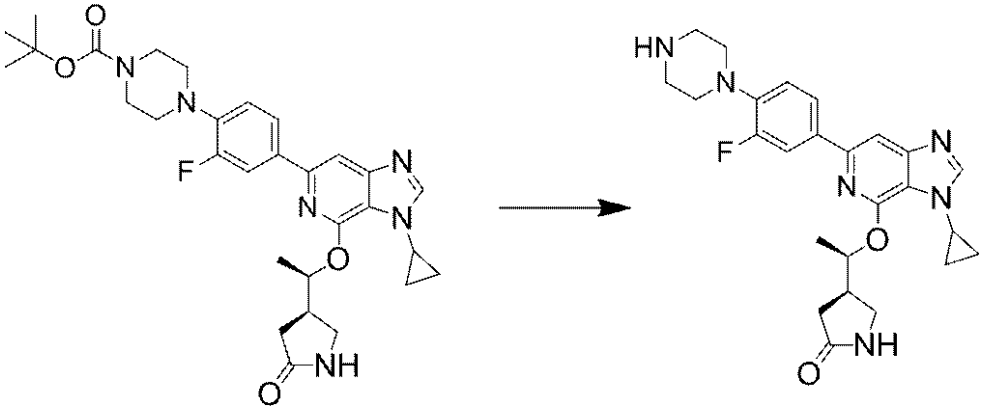
【１６１０】

工程－２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ

－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１６１１】

【化４６０】



【１６１２】

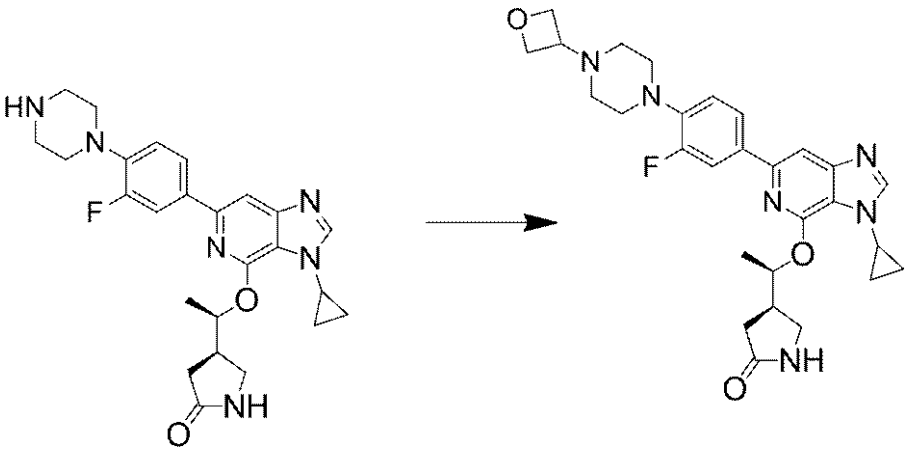
実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３２０ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）で出発して、２００ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

【１６１３】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１６１４】

【化４６１】



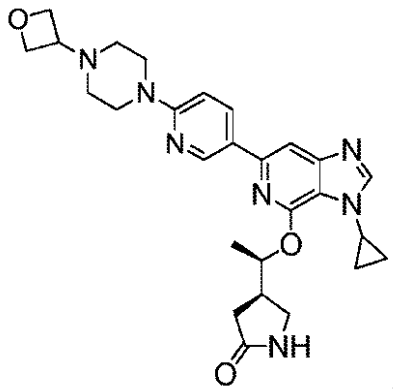
【１６１５】

実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（２００ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）から出発して、１０８．１ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－フルオロ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO−d_6）δ 8.27（d, J = 0.4 Hz, 1H）, 7.91 − 7.81（m, 3H）, 7.77（s, 1H）. 7.56（s, 1H）, 7.09（t, J = 9.0 Hz, 1H）, 5.62 − 5.51（m, 1H）, 4.52（dt, J = 28.3, 6.3 Hz, 4H）, 3.68（td, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H）, 3.53 − 3.30（m, 2H）, 3.31 − 3.15（m, 1H）, 3.10（dd, J = 6.2, 3.6 Hz, 4H）, 2.92 − 2.80（m, 1H）, 2.46 − 2.26（m, 6H）, 1.41（d, J = 6.2 Hz, 3H）, 1.17 − 0.99（m, 3H）。
LCMS−ESI$^+$（m／z）：[M+H]$^+$ calcd. for $C_{27}H_{33}FN_7O_3$：504.60；found：504.15。

【1616】

【化462】



3.109

【1617】

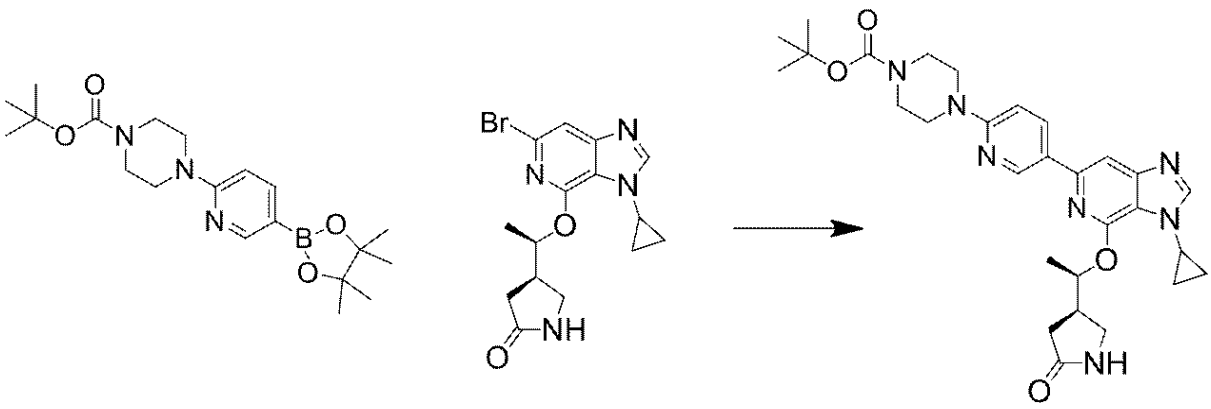
（R）−4−（（R）−1−（（3−シクロプロピル−6−（6−（4−（オキセタン−3−イル）ピペラジン−1−イル）ピリジン−3−イル）−3H−イミダゾ［4, 5−c］ピリジン−4−イル）オキシ）エチル）ピロリジン−2−オンの調製。

【1618】

工程−1。4−（5−（3−シクロプロピル−4−（（R）−1−（（R）−5−オキソピロリジン−3−イル）エトキシ）−3H−イミダゾ［4, 5−c］ピリジン−6−イル）ピリジン−2−イル）ピペラジン−1−カルボン酸tert−ブチル。

【1619】

【化463】



【1620】

中間体2.52について記載された手順に従って、（R）−4−（（R）−1−（（5−ブロモ−1−シクロプロピル−1H−ベンゾ［d］イミダゾール−7−イル）オキシ）エチル）ピロリジン−2−オン（250mg, 0.69mmol）、4−（2−メチル−

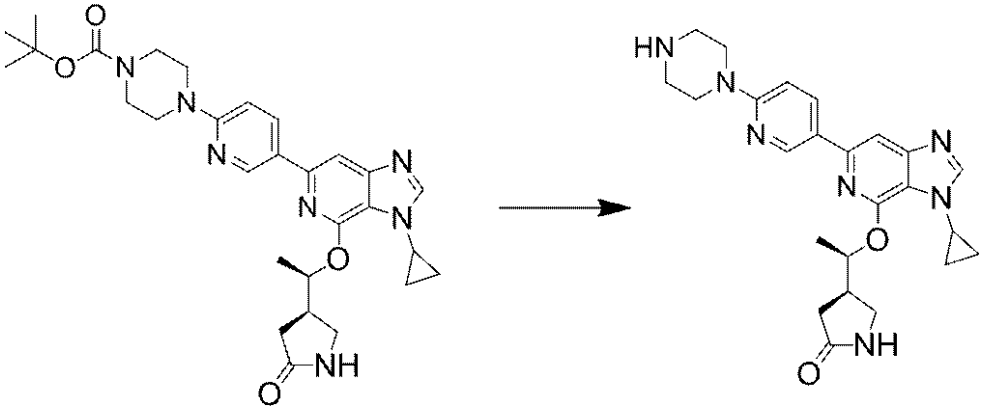
４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３３．１ｍｇ，０．８６ｍｍｏｌ）から出発して、３３０ｍｇの４－（５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを合成した。

【１６２１】

工程－２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１６２２】

【化４６４】



【１６２３】

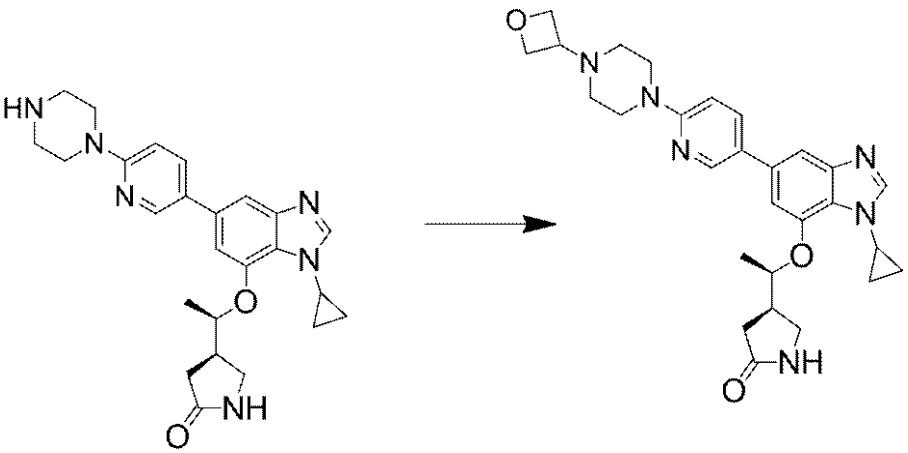
実施例３．９７の工程－４から得られる中間体について記載された手順に従って、４－（５－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３０ｍｇ，０．４６ｍｍｏｌ）で出発して、１８０ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１６２４】

工程－３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン。

【１６２５】

【化４６５】

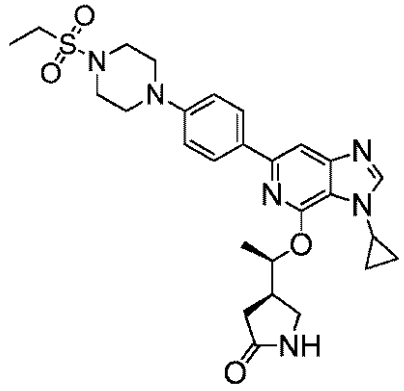


【１６２６】

実施例３．９７の工程－５から得られる中間体について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌから出発して、９８．４ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．８６ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２５ （ｓ， １Ｈ）， ８．２０ （ｄｄ， Ｊ ＝ ２．０， ７．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６９ （ｓ， １Ｈ）， ７．５６ （ｓ， １Ｈ）， ６．９０ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．５５ （ｑ， Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．５２ （ｄｔ， Ｊ ＝ ２４．６， ６．３ Ｈｚ， ４Ｈ）， ３．６９－３．６６ （ｍ， １Ｈ）， ３．５７ （ｔ， Ｊ ＝ ４．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．４６ － ３．３７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２４ － ３．１９ （ｍ， １Ｈ）， ２．８５－２．７２ （ｍ， １Ｈ）， ２．４３ － ２．３１ （ｍ， ６Ｈ）， １．４１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．１７ － ０．９８ （ｍ， ４Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ Ｃ$_{28}$Ｈ$_{33}$ＦＮ$_{6}$Ｏ$_{3}$： ５０３．６１； ｆｏｕｎｄ： ５０３．２２。

【１６２７】

【化４６６】



3.110

【１６２８】

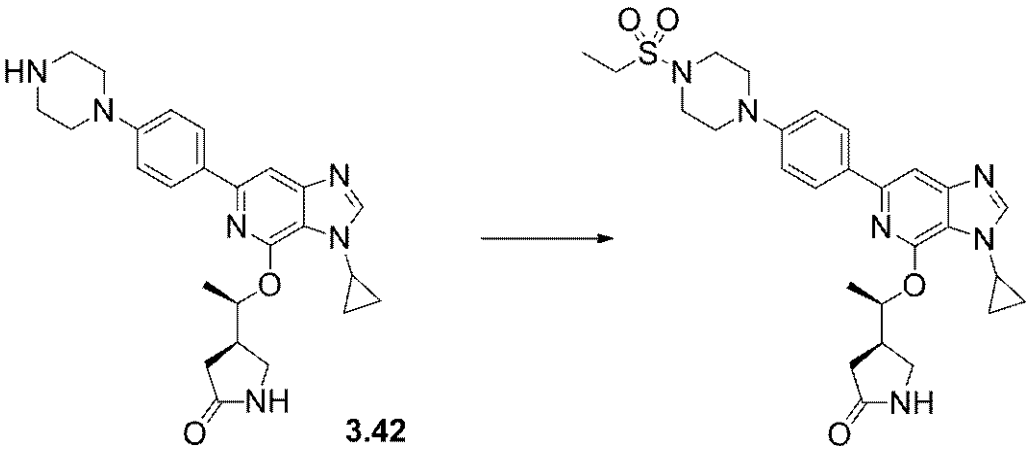
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１６２９】

工程－１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１６３０】

【化４６７】



【１６３１】

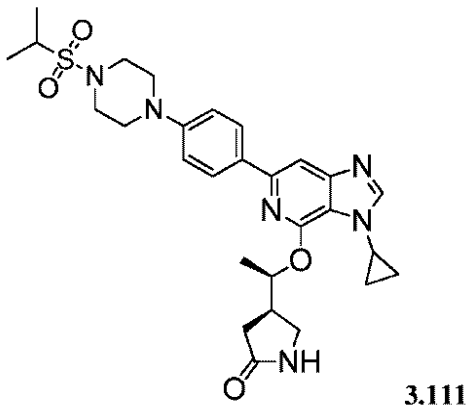
中間体３．４５について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）およびエタンスルホニルクロリド（０．０２ｍｌ，０．２５ｍｍｏｌ）から出発して、４９．３ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，２Ｈ），５．６１－５．５１（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．０４（ｍ，５Ｈ），２．８５（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．１６－１．００（ｍ，４Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_{6}$ＳＯ$_{4}$：５３９．６６；ｆｏｕｎｄ：５３８．９３。

【１６３２】

【化４６８】

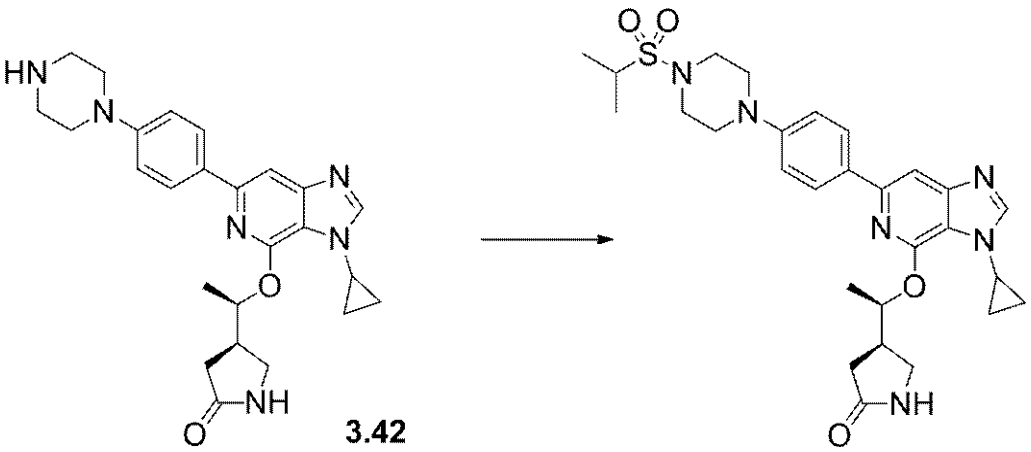


3.111

【１６３３】

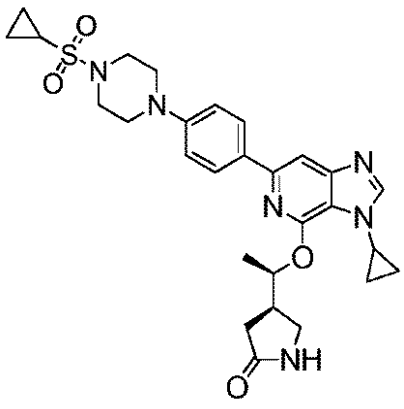
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（イソプロピルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１６３４】
工程－１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（イソプロピルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【１６３５】
【化４６９】



【１６３６】
中間体３．４５について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（９０ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）およびプロパン－２－スルホニルクロリド（０．０２ｍｌ，０．２２ｍｍｏｌ）から出発して、１６．６ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（イソプロピルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．２４（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．０８－６．９８（ｍ，２Ｈ），５．５５（ｑ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．０４（ｍ，８Ｈ），２．８６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．０，８．９，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．１８（ｍ，６Ｈ），１．２３－０．９７（ｍ，４Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{28}$Ｈ$_{36}$Ｎ$_{6}$ＳＯ$_{4}$：５５３．６９；ｆｏｕｎｄ：５５４．５０。
【１６３７】

【化４７０】



3.112

【１６３８】

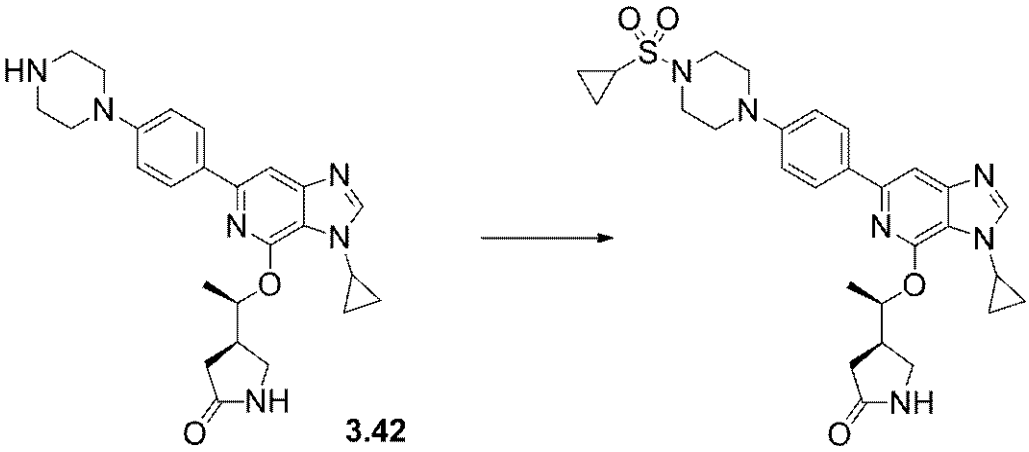
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（シクロプロピルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。

【１６３９】

工程－１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（シクロプロピルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１６４０】

【化４７１】



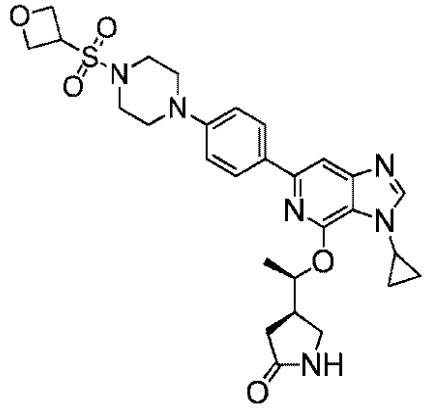
3.42

【１６４１】

中間体３．４５について記載された手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１８０ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）およびシクロプロパンスルホニルクロリド（０．０５ｍｌ，０．４４ｍｍｏｌ）から出発して、２５．３ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（シクロプロピルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。

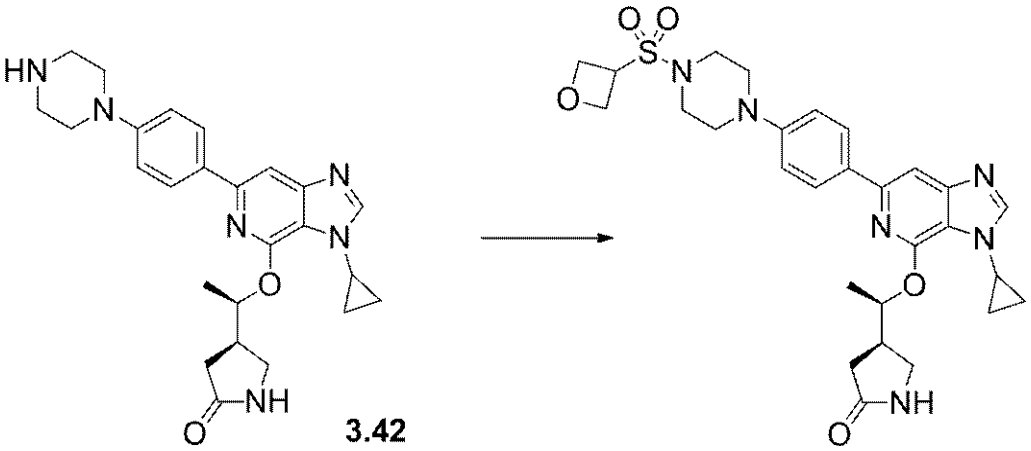
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２８ （ｓ，１Ｈ），７．９７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．６７ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｓ，１Ｈ），７．１０ － ７．００ （ｍ，２Ｈ），５．６２ － ５．５１ （ｍ，１Ｈ），３．７５ － ３．６２ （ｍ，１Ｈ），３．４４ － ３．１９ （ｍ，８Ｈ），２．８６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．６６ （ｔｔ，Ｊ ＝ ７．８，４．９ Ｈｚ，１

H），２．４８－２．３９（m，２H），２．３３（d，J＝８．５Hz，２H），１．４２（d，J＝６．２Hz，３H），１．１７－０．９１（m，８H）。
LCMS－ESI^{+}（m／z）：[M＋H]$^{+}$ calcd. for $C_{28}H_{34}N_6SO_4$：５５１．６２；found：５５０．８１。
【１６４２】
【化４７２】



3.113

【１６４３】
（R）－４－（（R）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３H－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。
【１６４４】
工程－１。実施例Ａ２４の調製。（R）－４－（（R）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３H－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製。
【１６４５】
【化４７３】



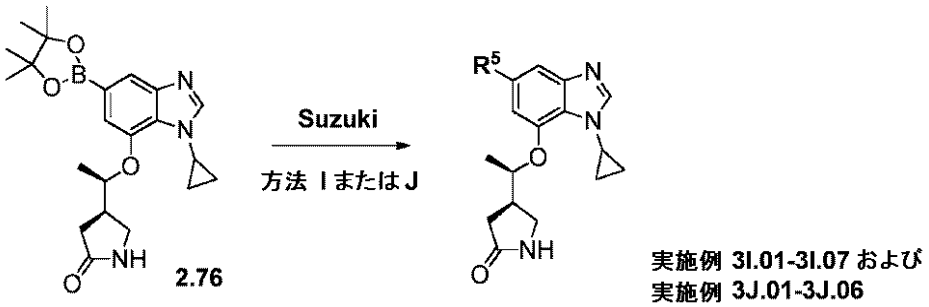
3.42

【１６４６】
中間体３．４５について記載された手順に従って、（R）－４－（（R）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３H－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（９０mg，０．２mmol）およびオキセタン－３－スルホニルクロリド（０．１２ml，０．８９mmol）から出発して、４２．４mgの（R）－４－（（R）－１－（（３－シクロプロピル－６－（４－（４－（オキセタン－３－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３H－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロ

リジン－２－オンを得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．２８ （ｓ， １Ｈ），７．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．６７ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｓ，１Ｈ），７．１０ － ７．２５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ，２Ｈ），５．６２ － ５．５１ （ｍ，１Ｈ），３．７５ － ３．６２ （ｍ，１Ｈ），３．４８ － ３．１５ （ｍ，７Ｈ），２．８６ （ｍ，１Ｈ），２．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ），１．４２ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．１７ － ０．９１ （ｍ，８Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ Ｃ$_{28}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_{6}$ＳＯ$_{5}$：５６７．６７；ｆｏｕｎｄ：５６６．８１。

【１６４７】
実施例３Ｉ．０１～３Ｉ．０７および３Ｊ．０１～３Ｊ．０６の調製のための一般手順

【１６４８】
【化４７４】



【１６４９】
実施例３Ｉ．０１～３Ｉ．０７の合成のための一般手順Ｉ
適切なサイズのバイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．７６（１ｅｑ．）、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリール（約１．１～３ｅｑ．）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１～１０ｍｏｌ％）、およびＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（約３ｅｑ．）を加えた。この容器をＡｒでパージし、そしてこれらの試薬を約１０：１（ｖ／ｖ）のジオキサン：水に溶解させた（制限試薬に関して約０．０５Ｍ）。この反応が完了したことがＨＰＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＴＬＣにより判断されるまで、得られた混合物を１００～１０５℃で撹拌した。この混合物を、ＥｔＯＡｃ、水およびブラインで希釈し、そしてその相を分離した。その水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、以下の表３Ｂの実施例３Ｉ．０１～３Ｉ．０７を得た。

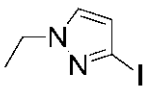
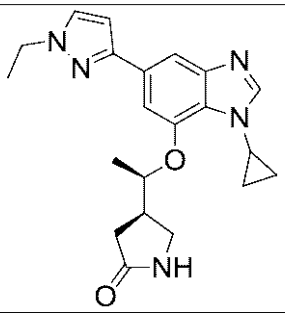
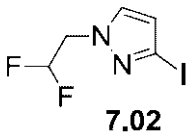
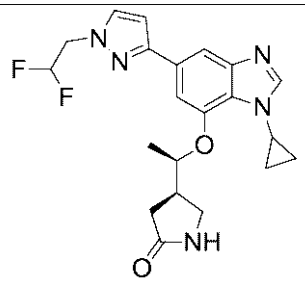
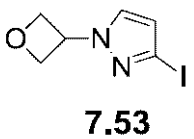
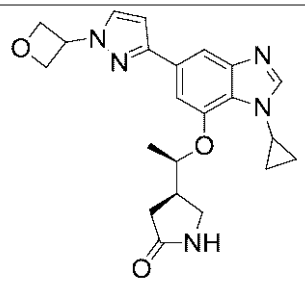
【１６５０】
実施例３Ｊ．０１～３Ｊ．０６の合成のための一般手順Ｊ
適切なサイズのバイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（１－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２．７６（１ｅｑ．）、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリール（約１．１～３ｅｑ．）、ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（１～１０ｍｏｌ％）、およびＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（約２～３ｅｑ．）を加えた。この容器を中性大気でパージし、そしてこれらの試薬を２：１（ｖ／ｖ）のＤＭＥ：水に溶解させた（制限試薬に関して約０．０３～０．０５Ｍ）。この反応が完了したことがＨＰＬＣ、ＬＣＭＳまたはＴＬＣにより判断されるまで、得られた混合物を８５～１００℃で撹拌した。この混合物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その

残渣をシリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣにより精製して、以下の表３Ｂの実施例３Ｊ．０１～３Ｊ．０６を得た。

【１６５１】

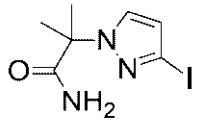
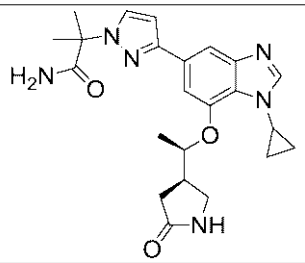
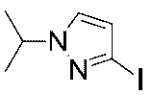
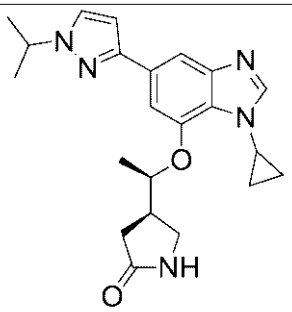
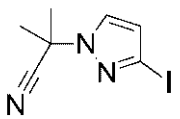
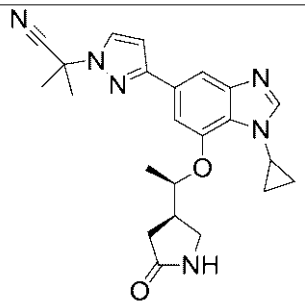
【表３Ｂ－１】

表 3B. 実施例 3I.01～3I.07 および実施例 3J.01～3J.06。

実施例番号	ボロン酸／エステル	ハロゲン化アリール	生成物/塩	LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$
	プロトン NMR			
3I.01	2.76			Calc: 380.21 Found: 380.33
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.86 – 4.78 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.58 – 2.46 (m, 2H), 1.54 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.15 – 1.03 (m, 4H).			
3I.02	2.76	 7.02		Calc: 416.19 Found: 416.21
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.58 – 6.55 (m, 1H), 6.30 – 5.90 (m, 2H), 4.79 – 4.66 (m, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 3.62 – 3.44 (m, 2H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 2.93 – 2.78 (m, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 3H), 1.13 – 0.94 (m, 4H).			
3I.03	2.76	 7.53		Calc: 408.20 Found: 408.32

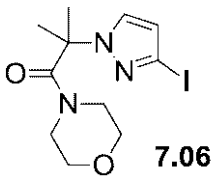
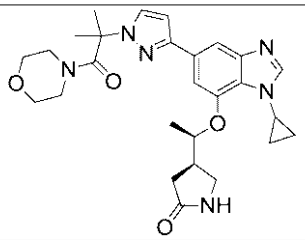
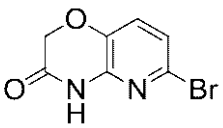
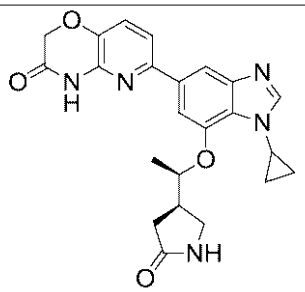
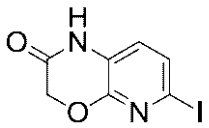
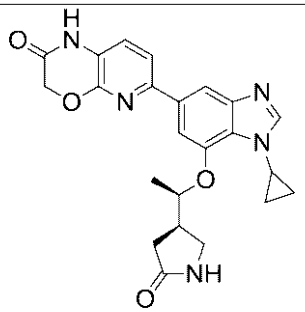
【１６５２】

【表３Ｂ－２】

	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.56 - 5.42 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 2H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.15 - 1.03 (m, 4H).			
3I.04	2.76	 7.05		Calc: 437.2 Found: 437.1
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.16 - 1.00 (m, 4H).			
3I.05	2.76	 7.01		Calc: 394.22 Found: 394.32
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.15 - 1.02 (m, 4H).			
3I.06	2.76	 7.07		Calc: 419.2 Found: 418.5
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.44 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.15 - 1.02 (m, 4H).			

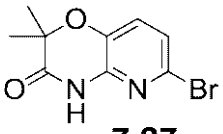
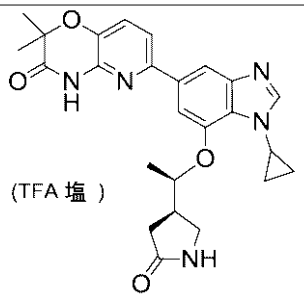
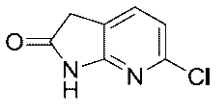
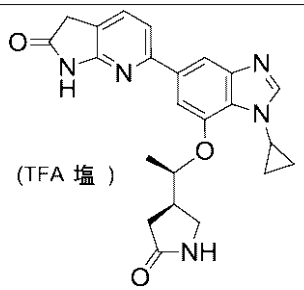
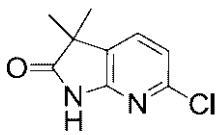
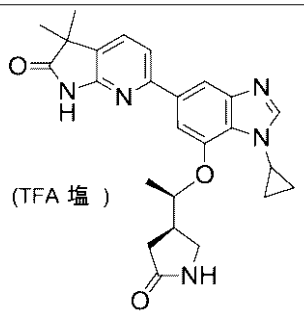
【１６５３】

【表３Ｂ－３】

3I.07	2.76	 7.06		Calc: 507.3 Found: 507.2
	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.84 – 4.72 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.88 – 2.82 (m, broad, 8H), 3.42 (dd, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.17 – 1.01 (m, 4H).			
3J.01	2.76			Calc: 434.18 Found: 434.31
	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 2.66 – 2.49 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.19 – 1.07 (m, 4H).			
3J.02	2.76			Calc: 434.18 Found: 434.33
	1H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.76 (ddd, J = 11.0, 6.4, 4.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.21 – 1.06 (m, 4H).			

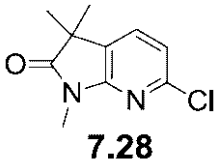
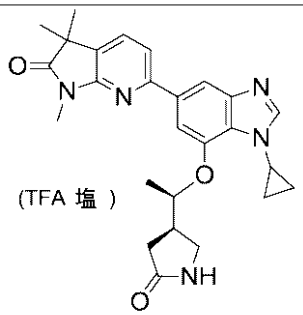
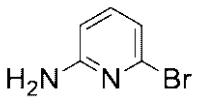
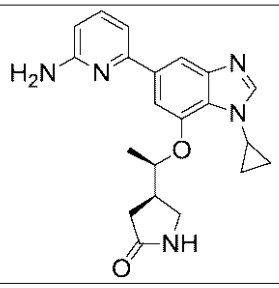
【１６５４】

【表３Ｂ－４】

3J.03	2.76	 **7.27**	 (TFA 塩)	Calc: 462.2 Found: 462.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.29 (s, 1H), 8.88 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.91 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.77 (m, 1H), 3.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.26-1.05 (m, 4H).			
3J.04	2.76		 (TFA 塩)	Calc: 418.2 Found: 418.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 9.16 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 4H), 4.99-4.92 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.43 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.44 - 2.21 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27-1.10 (m, 4H).			
3J.05	2.76	 **7.29**	 (TFA 塩)	Calc: 446.2 Found: 446.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 9.16 (bs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 3H), 4.96 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.46 - 2.20 (m, 2H), 1.42 - 1.03 (m, 13H).			

【１６５５】

【表３Ｂ－５】

3J.06	2.76	 7.28	 (TFA 塩)	Calc: 460.2 Found: 460.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 4.98 (p, J = 6.6, 6.1 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.43 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.44 - 2.22 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 9H), 1.30 - 1.05 (m, 4H).			
3J.07	2.76			Calc: 378.19 Found: 378.30
	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 4.89 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 10.1, 6.3 Hz, 1H), 2.98 (dtd, *J* = 14.4, 8.6, 5.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.23 - 1.07 (m, 4H).			

【１６５６】

工程３：５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－オール（３０ｍｇｓ，０．１２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の溶液に、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－５－オキソ－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－３－イル）エチル１．１７（６０ｍｇｓ，０．１９３ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（６９ｍｇｓ，０．２１２ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を９０℃で１時間加熱した。次いで、この反応混合物をエチルアセテートで希釈し、そして水（３回）、ブラインで洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、その後濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オンを得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。
ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{26}BrN_3O_2$ ａｓ $(M+H)^+$ ４５７．１。

【１６５７】

工程４：ＴＦＡ（３ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オンをマイクロ波反応器内１４０℃で３時間加熱した。次いで、この反応混合物を濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。ＬＣ／ＭＳ ｆｏｕｎｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{18}BrN_3O_2$ ａｓ $(M+H)^+$ ３５３．１。

【１６５８】

工程５：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ブロモ－１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（１２ｍｇ，０．

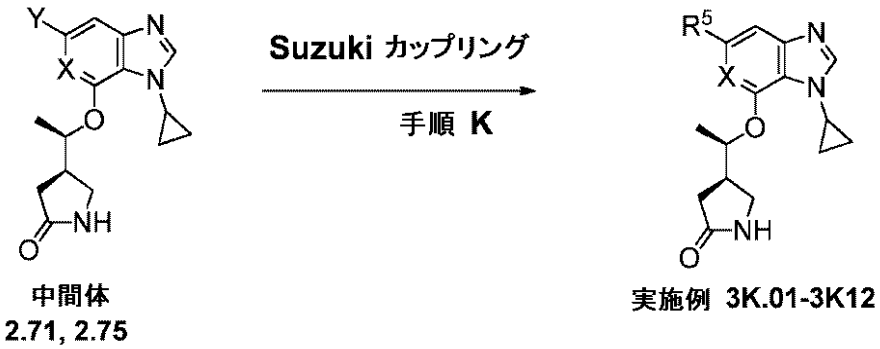
０３４ｍｍｏｌ）、２，３－ジメトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１８ｍｇ，０．０６８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３３ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）およびＰＥＰＰＳＩ”－ＩＰｒ触媒（３ｍｇ，０．００３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＥおよび水（１．５：０．７５，２．２５ｍＬ）を添加し、そしてこの反応混合物を１１０℃で１時間加熱した。次いで、この混合物を濃縮し、そして逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物３．３１をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ／ＭＳ　ｆｏｕｎｄ　ｆｏｒ　$C_{22}H_{26}N_4O_4$　ａｓ　$(M+H)^+$　４１１．２　^1H　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８４　（ｓ，１Ｈ），　７．６９－７．６２　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９３　（ｍ，　１Ｈ），　４．０１　（ｓ，　６Ｈ），　３．８２　（ｓ，　３Ｈ），　３．４２　（ｍ，１Ｈ），　３．１７　－　３．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６９－２．６３　（ｍ，　１Ｈ），　２．４８　（ｓ，　３Ｈ）；　２．４２　－　２．２３　（ｍ，　２Ｈ），　１．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【１６５９】

実施例３Ｋ．０１～３Ｋ．１２の調製のための一般手順。

【１６６０】

【化４７５】



中間体
2.71, 2.75

実施例 3K.01-3K12

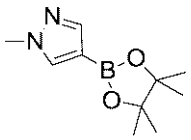
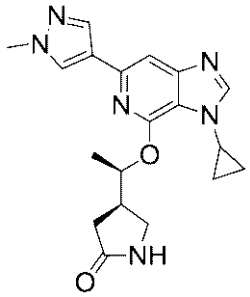
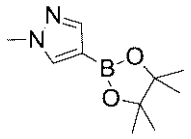
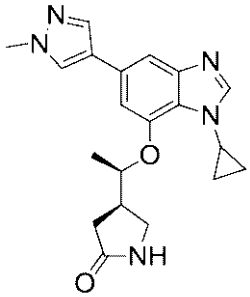
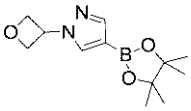
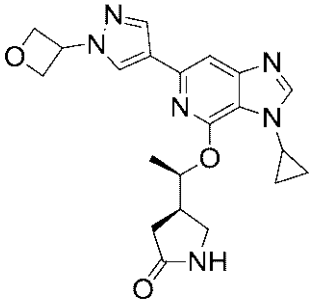
【１６６１】

適切なサイズの反応容器に、（特定されるような）ハロゲン化アリール中間体２．７１、２．７５、または２．７６（１ｅｑ．）、ボロン酸またはエステル（１～２ｅｑ．）、炭酸ナトリウム（約３ｅｑ．）、およびテトラキス－トリフェニルホスフィン－Ｐｄ（０）（約０．１ｅｑ．）を加えた。これらの試薬を２：１のＤＭＥ：水に溶解させた。排気して窒素で逆充填した後に、この撹拌混合物を１００℃で加熱した。一旦、この反応が完了したと判断されたら、反応混合物を、室温まで冷却し、そして水で希釈し、そして酢酸エチルまたは１０％のメタノール性ジクロロメタンのいずれかで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは逆相ＨＰＬＣにより精製して、実施例３Ｋ．０１～３Ｋ．１２を遊離塩基として、以下の表３Ａに示されるように得た。

【１６６２】

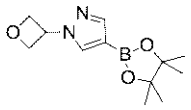
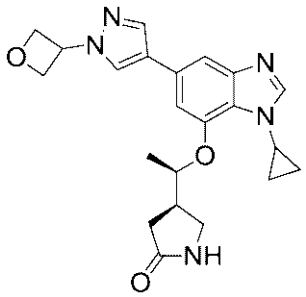
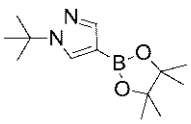
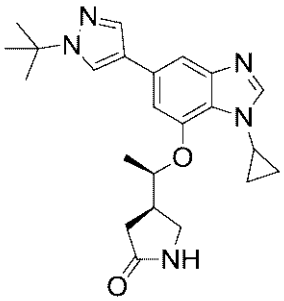
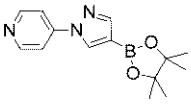
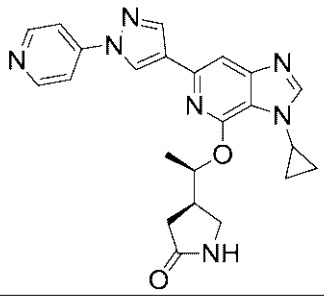
【表３Ａ－１】

表 3A

実施例番号	ピラゾール	ハロゲン化物	生成物	LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$
	プロトン NMR			
3K.01		2.71		Calc: 366.4 Found: 367.3
	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 – 8.10 (m, 2H), 7.93 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.80 – 5.68 (m, 1H), 5.60 – 5.45 (m, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 3.46 – 3.13 (m, 5H), 2.81 (dt, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.14 – 0.76 (m, 4H).			
3K.02		2.75		Calc: 365.4 Found: 366.2
	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 4.80 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 1H), 3.46 – 3.23 (m, 4H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 2.79 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.46 – 2.17 (m, 3H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.11 – 0.91 (m, 4H).			
3K.03		2.71		Calc: 408.5 Found: 409.3

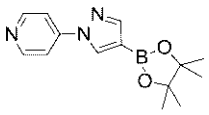
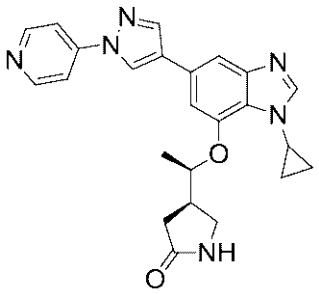
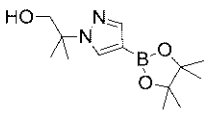
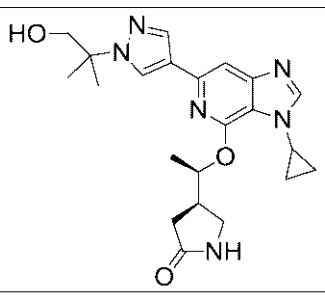
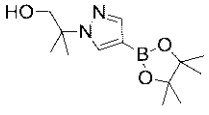
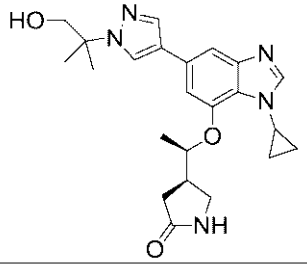
【１６６３】

【表３Ａ－２】

	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 5.70 - 5.51 (m, 2H), 4.94 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 3.66 (td, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.14 (m, 5H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.50 - 2.27 (m, 3H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.16 - 0.90 (m, 4H).			
3K.04		2.75		Calc: 407.5 Found: 408.4
	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.55 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.99 - 4.76 (m, 5H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.11 (m, 4H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.52 - 2.17 (m, 4H), 1.33 - 1.18 (m, 4H), 1.11 - 0.93 (m, 4H).			
3K.05		2.75		Calc: 407.5 Found: 409.5
	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.64 (td, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.28 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 1.09 - 0.92 (m, 4H).			
3K.06		2.71		Calc: 429.5 Found: 430.1

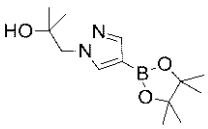
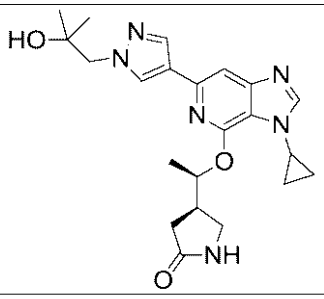
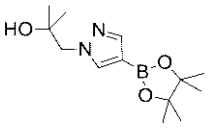
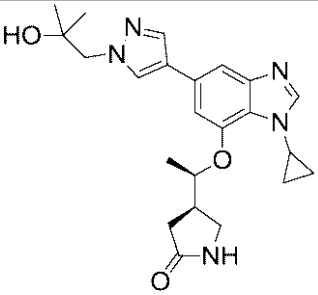
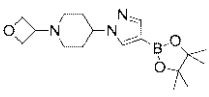
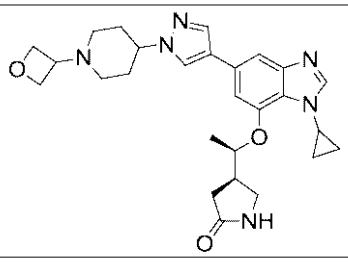
【１６６４】

【表３Ａ－３】

	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.42 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.72 - 5.61 (m, 1H), 3.69 (ddd, J = 7.4, 6.6, 3.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.15 (m, 13H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.66 - 2.27 (m, 7H), 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 - 0.98 (m, 4H).			
3K.07		2.75		Calc: 428.5 Found: 429.4
	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.42 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 4.87 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.70 (tt, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.15 (m, 3H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2.56 - 2.21 (m, 2H), 1.40 - 1.19 (m, 4H), 1.16 - 0.77 (m, 4H).			
3K.08		2.71		Calc: 424.5 Found: 425.2
	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 - 8.15 (m, 2H), 7.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 5.52 (dd, J = 6.3, 5.1 Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 17.4, 4.7 Hz, 3H), 3.46 - 3.13 (m, 6H), 2.82 (dt, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 - 0.94 (m, 4H).			
3K.09		2.75		Calc: 423.5 Found: 424.2

【１６６５】

【表３Ａ－４】

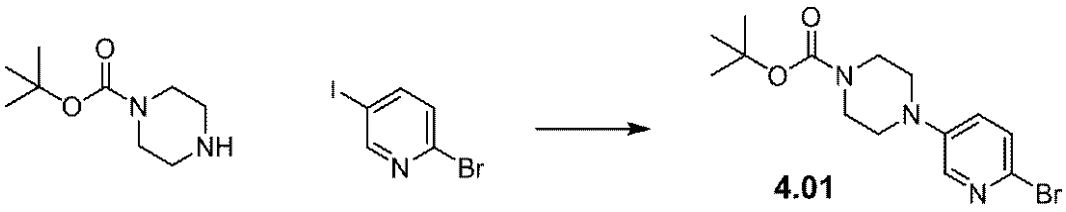
	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 1H), 7.89 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 4H), 3.41 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 1.48 (d, J = 13.1 Hz, 8H), 1.28 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 4H), 1.11 - 0.97 (m, 4H).			
3K.10		2.71		Calc: 424.5 Found: 425.2
	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.50 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.64 (tt, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.21 (s, 7H), 1.12 - 0.96 (m, 10H).			
3K.11		2.75		Calc: 423.5 Found: 424.7
	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.84 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.67 (tt, J = 7.0, 4.0 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 2.81 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.19 (m, 2H), 1.30 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.14 - 0.92 (m, 10H).			
3K.12		2.75		Calc: 490.6 Found: 491.2

【１６６６】

【表３Ａ－５】

	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.47 (dtd, J = 31.0, 6.3, 3.3 Hz, 7H), 4.11 (s, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 3H), 3.16 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 8.4, 7.5 Hz, 5H), 2.41 - 2.16 (m, 3H), 1.96 (dt, J = 16.2, 9.0 Hz, 11H), 1.33 - 1.18 (m, 4H), 1.09 - 0.90 (m, 4H).

【１６６７】
実施例４．０１。４－（６－ブロモピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【１６６８】
【化４７６】



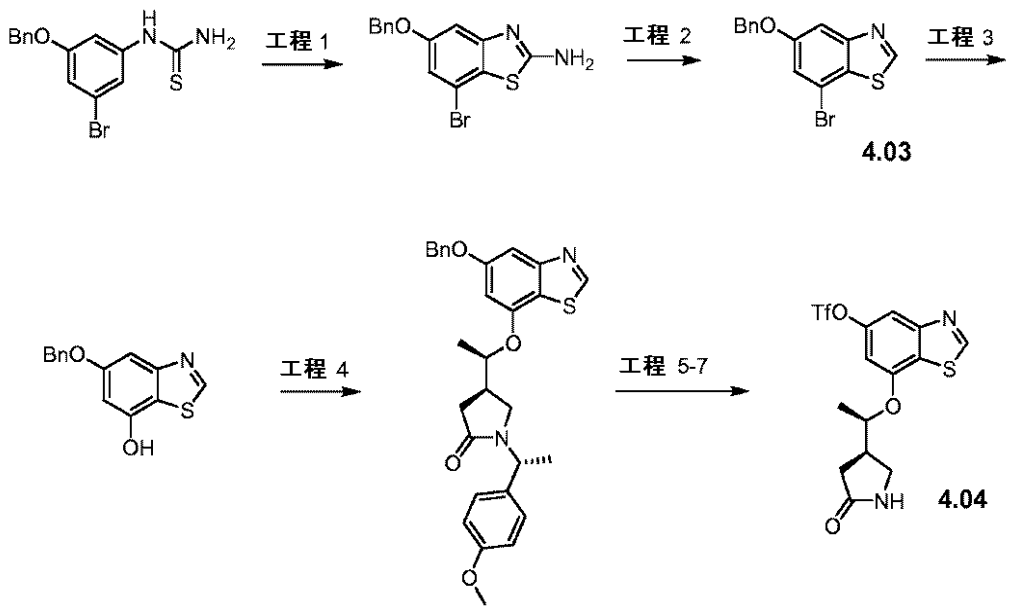
4.01

【１６６９】
２－ブロモ－５－ヨードピリジン（３．００ｇ，１０．６ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．７１ｇ，９．２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３３７ｍｇ，０．３６８ｍｍｏｌ）、およびＸａｎｔＰｈｏｓ（６４０ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）を$PhCH_3$（９０ｍＬ）に溶解させた。得られた混合物を室温で２４時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（１５０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４－（６－ブロモピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．０１）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{21}BrN_3O_2$：３４２．０８；ｆｏｕｎｄ：３４２．１５。
【１６７０】
実施例４．０２。３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾールの調製
【１６７１】
【化４７７】

4.02

【１６７２】
３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（２５０ｍｇ，１．２９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の溶液として、ＮａＨＭＤＳの１．０ＭのＴＨＦ溶液（１．５ｍＬ，１．５ｍｍｏｌ）（これは、氷水浴内で予め冷却しておいた）に添加した。さらなるＤＭＦ（２×０．３５ｍＬ）を使用して、完全な移動を確実にした。２－ヨードプロパンを一度に添加し、そしてこの反応混合物を室温まで温めた。３．５時間後、この反応混合物を、飽和水性NH_4Cl（５ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、およびＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール（４．０２）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_6H_{10}IN_2$：２３６．９９；ｆｏｕｎｄ：２３６．９４。
【１６７３】
実施例４．０４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキシベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【１６７４】

【化４７８】



【１６７５】

工程１：１－（３－（ベンジルオキシ）－５－ブロモフェニル）チオ尿素（ＷＯ２０１２／０４５１２４Ａ１に記載されるように調製した）（２．０７ｇ，６．１４ｍｍｏｌ）をＣＨＣｌ$_3$（８５ｍＬ）に懸濁させた。この混合物を、Ａｒ下で－７８℃まで冷却した。臭素（０．３３ｍＬ，６．４ｍｍｏｌ）を、ＣＨＣｌ$_3$（２０ｍＬ）中の溶液として、シリンジポンプを介して１５分間かけて滴下により添加し、５ｍＬのＣＨＣｌ$_3$ですすいだ。この混合物を室温まで温めた。室温で５分後、この溶液を加熱還流し、そして１．２５時間撹拌した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、そして水（７５ｍＬ）、２８％の水性ＮＨ$_4$ＯＨ（１５ｍＬ）、およびＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、４．０２Ａを得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{14}$Ｈ$_{12}$ＢｒＮ$_2$ＯＳ：３３４．９９；ｆｏｕｎｄ：３３５．１１。

【１６７６】

工程２：先の工程から得られた粗製の４．０２Ａ（２．０２ｇ，６．０ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）に懸濁させた。ｔ－ＢｕＯＮＯ（１．７ｍＬ，１３ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を９０℃まで加熱した。５分後、得られた混合物を、室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）および水（１００ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して粗製残渣にし、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、５－（ベンジルオキシ）－７－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール（４．０３）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{14}$Ｈ$_{11}$ＢｒＮＯＳ：３２０．０；ｆｏｕｎｄ ３２０．１。

【１６７７】

工程３：５－（ベンジルオキシ）－７－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール（０．６５ｇ，２．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（９５ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）、および２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル（１８０ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（７．２ｍＬ）に溶解させた。水性２ＭのＫＯＨ（３ｍＬ，６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を９０℃まで加熱した。３５分後、この混合物を室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、水（１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で希釈した。その水相を３Ｍの水性ＨＣｌ（３ｍＬ，９ｍｍｏｌ）で酸性にした。その相を分離し、そしてその有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフ

ィー（ヘキサン中１０～６０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、５－（ベンジルオキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－オール４．０３Ｂを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{12}NO_2S$：２５８．１；ｆｏｕｎｄ ２５７．８。

【１６７８】

工程４：５－（ベンジルオキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－オール（４２０ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（６０７ｍｇ，２．３１ｍｍｏｌ）、およびPPh_3（６１５ｍｇ，２．３５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５ｍｌ）に溶解させた。ＤＥＡＤ（０．３６ｍＬ，２．３０ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を４０℃まで加熱した。１７時間後、さらなる（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（１０５ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）、PPh_3（１１０ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）およびＤＥＡＤ（０．０６０ｍＬ，０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をさらに１．５時間撹拌し、次いでシリカゲル上に直接濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中７０から１００％のＥｔＯＡｃ）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（ベンジルオキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン４．０３Ｃを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{31}N_2O_4S$：５０３．２；ｆｏｕｎｄ ５０３．２。

【１６７９】

工程５：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（ベンジルオキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（５００ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）をＡｒ下でＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解させ、そして得られた溶液を、－７８℃まで冷却した。BBr_3の１．０Ｍの溶液（１０ｍＬ，１０ｍｍｏｌ）を５分間かけて滴下により添加し、そして得られた混合物を室温まで温めた。さらに４５分後、この反応混合物を氷水浴内で冷却し、そしてＭｅＯＨ（４ｍＬ．９９ｍｍｏｌ）を２分間かけて添加した。Et_3N（５．６ｍＬ，４０ｍｍｏｌ）を添加し、その後、Et_2NH（０．２５ｍＬ，２．４ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を室温まで温めた。さらに３０分間撹拌した後に、この反応混合物を濃縮し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解させ、そして再度濃縮した。得られた濃縮物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と水（７５ｍＬ）との間で分配し、そしてその相を分離した。その水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出し、そして合わせた有機相を、０．２Ｍの水性ＨＣｌ（３０ｍＬ）とブライン（３０ｍＬ）との混合物、その後、飽和水性$NaHCO_3$（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）との混合物で洗浄した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキシベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－ヒドロキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンを得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{23}N_2O_4S$：３９９．１；ｆｏｕｎｄ ３９９．２。

【１６８０】

工程６：先の工程から得られた粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキシベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－ヒドロキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（約１ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（１０ｍＬ，１３０ｍｍｏｌ）に溶解させ、そして得られた溶液を６５℃まで加熱した。１５時間後、さらなるＴＦＡ（５ｍＬ，６５ｍｍｏｌ）を添加すると、その反応温度は７０℃まで上昇した。さらに２時間後、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）、飽和水性$NaHCO_3$（３０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキ

シベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{13}H_{15}N_2O_3S$： ２７９．１； ｆｏｕｎｄ ２７９．１。

【１６８１】

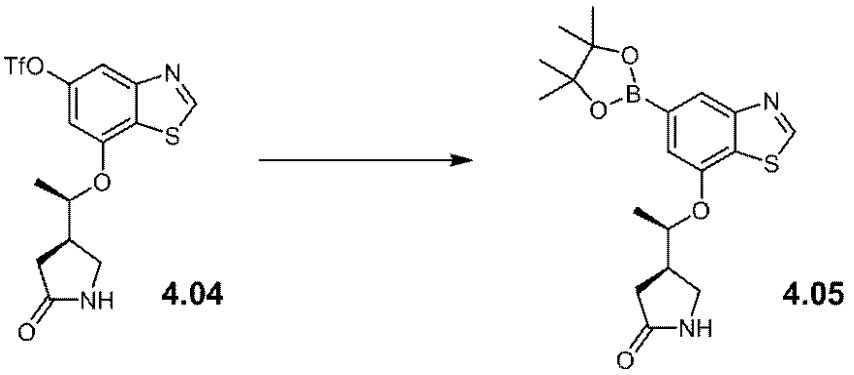
工程７：先の工程から得られた粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキシベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（約１ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）に溶解させた。Et_3N（０．５６ｍＬ，４ｍｍｏｌ）を添加し、その後、$PhN(Tf)_2$（０．５７ｇ，１．６ｍｍｏｌ）を添加した。３時間撹拌した後に、この反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）、０．２Ｍの水性ＨＣｌ（３０ｍＬ）、およびブライン（２０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその有機相を、飽和水性$NaHCO_3$とブライン（４０ｍＬ）との１：１の混合物で洗浄した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中２０から１００％のアセトン）により精製して、トリフルオロメタンスルホン酸７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（４．０４）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{14}F_3N_2O_5S_2$： ４１１．０； ｆｏｕｎｄ ４１１．３。

【１６８２】

実施例４．０５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－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）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１６８３】

【化４７９】



【１６８４】

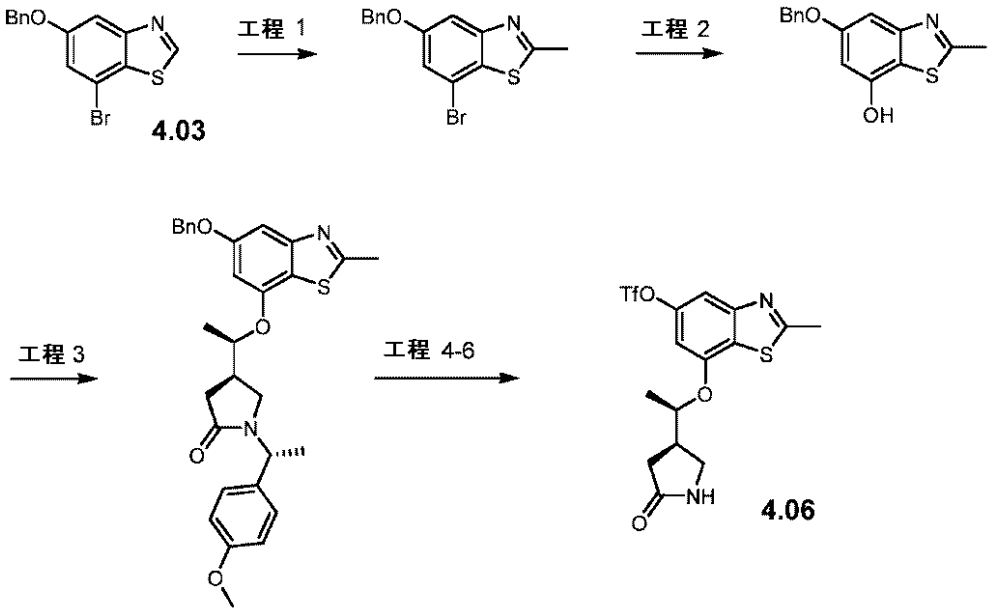
トリフルオロメタンスルホン酸７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（４．０４）（２７０ｍｇ，０．６６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２９０ｍｇ，１．１４ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２４５ｍｇ，２．５ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（２７ｍｇ，０．０３３ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（６．５ｍＬ）に溶解させ、そして得られた混合物を１１０℃まで加熱した。２時間後、この反応混合物を、室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中５０から１００％のアセトン）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－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）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．０５）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{26}BN_2O_4S$： ３８９．２； ｆｏｕｎｄ： ３８９．２。

【１６８５】

実施例４．０６。トリフルオロメタンスルホン酸２－メチル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルの調製

【１６８６】

【化４８０】



【１６８７】

工程１：ＬｉＨＭＤＳの１．０ＭのＴＨＦ溶液（３．０ｍＬ，３．０ｍｍｏｌ）をＡｒ下でＴＨＦ（２０ｍＬ）中に希釈し、そして得られた溶液を、－７８℃まで冷却した。５－（ベンジルオキシ）－７－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール（４．０３）（８０７ｍｇ，２．５２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の溶液として２分間かけて添加し、さらなるＴＨＦ（３×２ｍＬ）で洗浄した。得られた混合物を３０分間撹拌し、そしてＭｅＩ（０．４７ｍＬ，７．６ｍｍｏｌ）を一度に添加した。さらに１０分間撹拌した後に、この混合物をこの冷却浴から外し、そして室温まで温めた。室温で１．２５時間後、この反応物を、飽和水性NH_4Cl（５０ｍＬ）、水（１５ｍＬ）、およびＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、５－（ベンジルオキシ）－７－ブロモ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール４．０３Ｄを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{13}BrNOS$：３３４．０；ｆｏｕｎｄ：３３４．０。

【１６８８】

工程２：５－（ベンジルオキシ）－７－ブロモ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール４．０３Ｄ（５６０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７７ｍｇ，０．０８４ｍｍｏｌ）、および２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル（１４２ｍｇ，０．３３５ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（６ｍＬ）に溶解させた。水性２ＭのＫＯＨ（２．５ｍＬ，５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を９０℃まで加熱した。１時間後、この混合物を、室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）、および水（３０ｍＬ）で希釈した。その水相を３Ｍの水性ＨＣｌ（１．８ｍＬ，５．４ｍｍｏｌ）で酸性にした。その相を分離し、そしてその有機相を飽和水性$NaHCO_3$（３０ｍＬ）で洗浄した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～５５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、５－（ベンジルオキシ）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－オール４．０３Ｅを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／

ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{14}NO_2S$： ２７２．１； ｆｏｕｎｄ ２７２．１。

【１６８９】

工程３：５－（ベンジルオキシ）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－オール４．０３Ｅ（４２０ｍｇ，１．５５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０５（５３０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）、およびPPh_3（５２０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍｌ）に溶解させた。ＤＥＡＤ（０．３１ｍＬ，２．０ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を４０℃まで加熱した。１．２５時間後、さらなる（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０５（８０ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）、PPh_3（８０ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）およびＤＥＡＤ（０．０５０ｍＬ，０．３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をさらに４５分間撹拌し、次いでシリカゲル上に直接濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１０から２５から３０％のアセトン）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（ベンジルオキシ）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン４．０３Ｆを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{30}H_{33}N_2O_4S$： ５１７．２； ｆｏｕｎｄ ５１７．１。

【１６９０】

工程４：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（ベンジルオキシ）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン４．０３Ｆ（４９０ｍｇ，０．９５ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下でＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解させた。この溶液を、－７８℃まで冷却し、そしてＤＣＭ中１．０ＭのBBr_3の溶液（７．１ｍＬ，７．１ｍｍｏｌ）を１分間かけて添加した。得られた混合物を室温まで温め、そしてさらに４５分間撹拌した。次いで、この混合物を氷水浴内で冷却し、そしてＭｅＯＨ（４．６ｍＬ，１１０ｍｍｏｌ）を１分間かけて添加した。次いで、Et_3N（４．１ｍＬ，２９ｍｍｏｌ）およびEt_2NH（０．３１ｍＬ，３．０ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物をこの冷却浴から外した。さらに１５分後、この混合物を濃縮し、そしてその粗製残渣をＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に溶解させ、そして濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）との間で分配した。その相を分離し、そしてその有機相を、水（２５ｍＬ）と、３Ｍの水性ＨＣｌ（７．５ｍＬ）と、ブライン（２５ｍＬ）との混合物で洗浄した。その有機相を飽和水性$NaHCO_3$（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）との混合物で洗浄し、そしてNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキシ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－ヒドロキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンを得、これをさらに精製せずに使用した。

【１６９１】

工程５：工程４から得られた粗製生成物をＴＦＡ（１０ｍＬ，１３０ｍｍｏｌ）に溶解させた。得られた溶液を７０℃まで加熱した。１７時間撹拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そして得られた残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解させ、そしてブラインと飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）との１：１の混合物で洗浄した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキシ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを得、これをさらに精製せずに使用した。

【１６９２】

工程６：上記粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキシ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンをＭｅＣＮ（１０ｍ

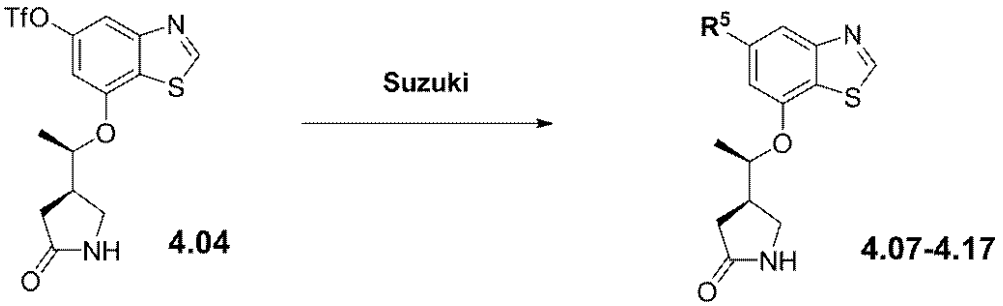
Ｌ）に溶解させ、そしてＥｔ$_3$Ｎ（０．５５ｍＬ，３．９ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＰｈＮ（Ｔｆ）$_2$（５５７ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１．７５時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で希釈した。その水相を３Ｍの水性ＨＣｌ（１．５ｍＬ）で酸性にした。その相を分離し、そしてその有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１５～６５％のアセトン）により精製して、トリフルオロメタンスルホン酸２－メチル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（４．０６）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{15}$Ｈ$_{16}$Ｆ$_3$Ｎ$_2$Ｏ$_5$Ｓ$_2$：４２５．１；ｆｏｕｎｄ：４２４．８。

【１６９３】

実施例４．０７～４．１７の合成のための一般手順４Ａ

【１６９４】

【化４８１】



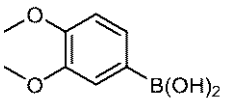
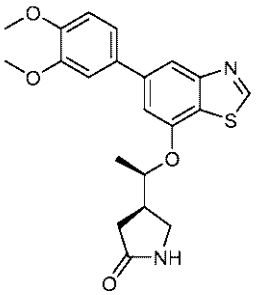
【１６９５】

適切なサイズのバイアルに、トリフルオロメタンスルホン酸７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（４．０４）（１ｅｑ．）、ボロン酸またはピナコールエステル（約２ｅｑ．）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（３～１５ｍｏｌ％）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル（ＸＰｈｏｓ）（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$に対して２～３ｅｑ．）、およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（約３ｅｑ．）を添加した。この容器をＡｒでパージし、そしてこれらの試薬をＴＨＦ（トリフレートに対して約２５体積）および水（７５～１００ｅｑ．）に溶解させた。この反応が完了したことがＨＰＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＴＬＣにより判断されるまで、得られた混合物を６５℃で撹拌した。不完全な転換が観察された特定の場合には、さらなるボロン酸／エステル、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、およびＸＰｈｏｓを添加した。この混合物を、ＥｔＯＡｃ、水およびブラインで希釈し、そしてその相を分離した。その水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、以下の表Ｂに要約される実施例４．０７～４．１７を得た。

【１６９６】

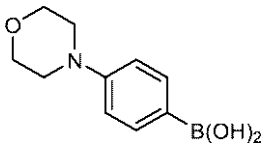
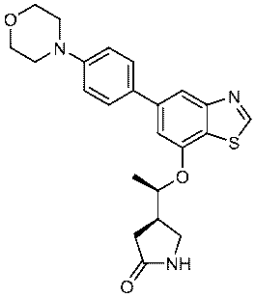
【表４Ｂ－１】

表 B.

実施例番号	ボロン酸/エステル	生成物	LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ
4.07			Calc: 399.1 Found: 399.0	9.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.68 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

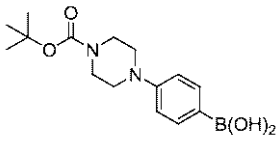
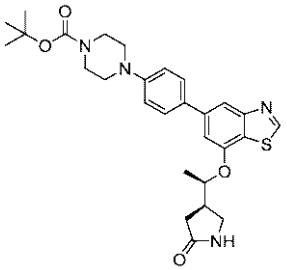
【１６９７】

【表４Ｂ－２】

4.08			Calc: 424.2 Found: 424.1	8.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 7.09 – 6.96 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 4.75 – 4.61 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 4H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 3.29 – 3.17 (m, 4H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.65 – 2.41 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

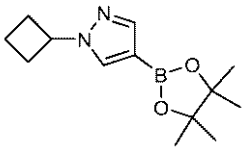
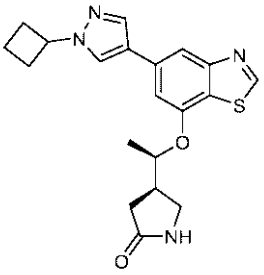
【１６９８】

【表４Ｂ－３】

4.09			Calc: 523.2 Found: 522.9	8.97 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 4H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 4H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.62 – 2.42 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

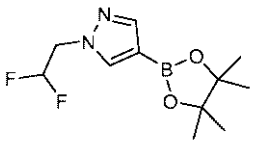
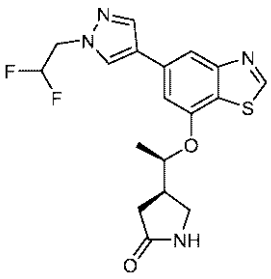
【１６９９】

【表４Ｂ－４】

4.10			**Calc:** 383.2 **Found:** 383.2	8.96 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.91 – 4.74 (m, 1H), 4.71 – 4.59 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 2.97 – 2.82 (m, 1H), 2.70 – 2.39 (m, 6H), 2.03 – 1.80 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

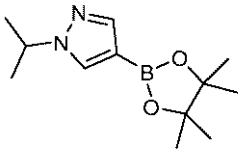
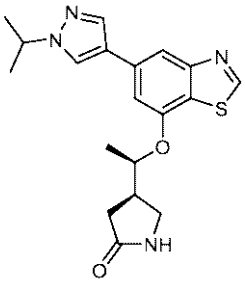
【１７００】

【表４Ｂ－５】

4.11			Calc: 393.1 Found: 393.2	8.99 (s, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.32 – 5.98 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.71 – 4.62 (m, 1H), 4.53 (td, *J* = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.42 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

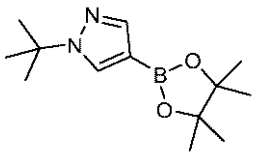
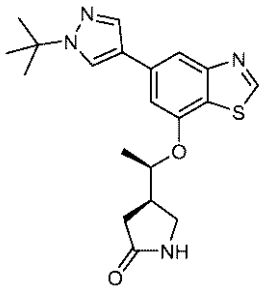
【１７０１】

【表４Ｂ－６】

4.12			**Calc:** 371.2 **Found:** 370.9	8.96 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.56 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.82 (m, 1H), 2.62 – 2.42 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

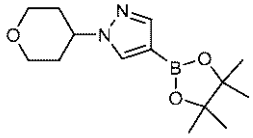
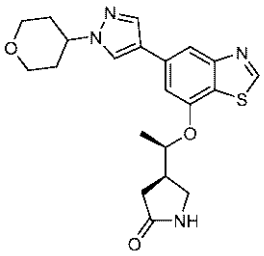
【１７０２】

【表４Ｂ－７】

4.13			**Calc:** 385.2 **Found:** 385.1	8.96 (s, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 1H), 2.61 – 2.43 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

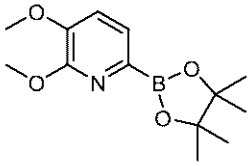
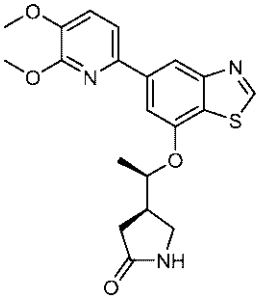
【１７０３】

【表４Ｂ－８】

4.14			**Calc:** 413.16 **Found:** 413.29	9.03 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.67 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.53 – 4.37 (m, 1H), 4.22 – 4.08 (m, 2H), 3.66 – 3.50 (m, 3H), 3.37 (dd, *J* = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.66 – 2.43 (m, 2H), 2.29 – 2.01 (m, 4H), 1.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)

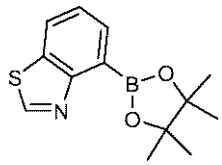
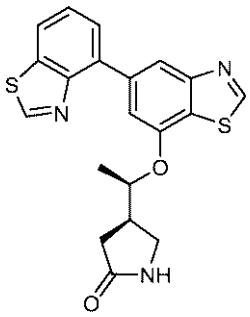
【１７０４】

【表４Ｂ－９】

4.15			Calc: 400.1 Found: 400.4	8.99 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.62 – 2.45 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

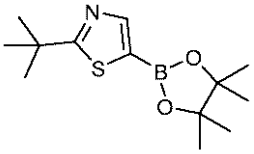
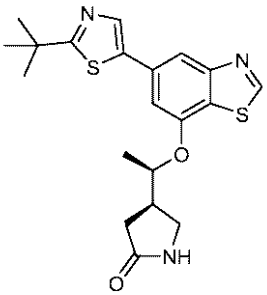
【１７０５】

【表４Ｂ－１０】

4.16			Calc: 396.1 Found: 396.1	9.03 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 3.01 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.42 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

【１７０６】

【表４Ｂ－１１】

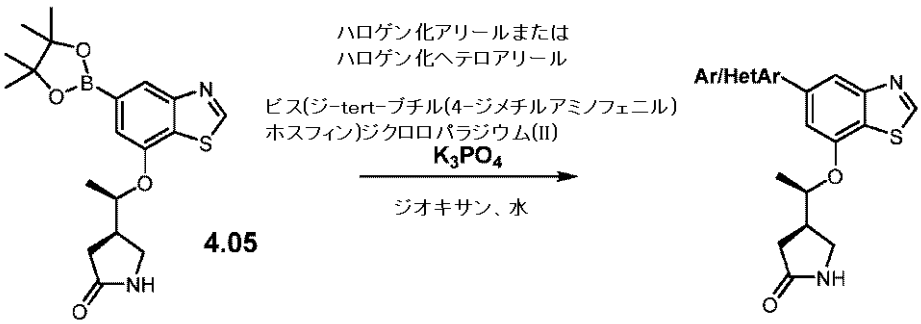
4.17			Calc: 402.1 Found: 401.9	8.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.82 (m, 1H), 2.64 – 2.39 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

【１７０７】

実施例４．１８～４．２１の合成のための一般手順４Ｂ

【１７０８】

【化４８２】



【１７０９】

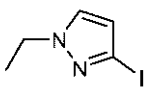
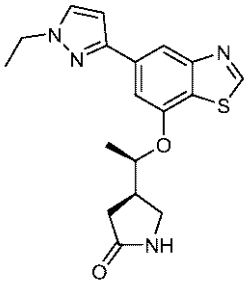
適切なサイズのバイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．０５）（１ｅｑ．）、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリール（約１．３～２ｅｑ．）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３～１０ｍｏｌ％）、およびK_3PO_4（約３ｅｑ．）を添加した。この容器をＡｒでパージし、そしてこれらの試薬をジオキサン（ボロン酸エステルに対して約３０～４０体積）および水（７５～１００ｅｑ．）に溶解させた。この反応が完了したことがＨＰＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＴＬＣにより判断されるまで、得られた混合物を１００℃で撹拌した。この混合物を、ＥｔＯＡｃ、水およびブラインで希釈し、そしてその相を分離した。その水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮

した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、以下の表Ｃの実施例４．１８～４．２１を得た。

【１７１０】

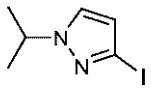
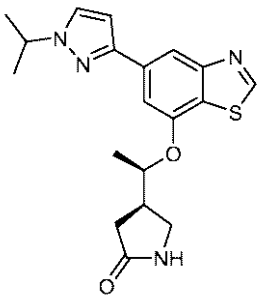
【表４Ｃ－１】

表 C.

実施例番号	ハロゲン化アリール/ハロゲン化ヘテロアリール	生成物	LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ
4.18			Calc: 357.14 Found: 357.15	8.96 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.40 (m, 2H), 1.55 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

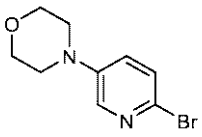
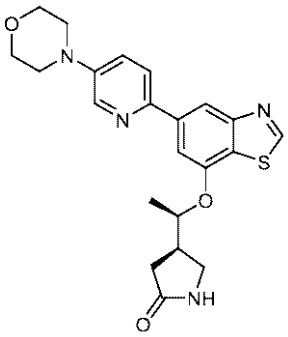
【１７１１】

【表４Ｃ－２】

4.19	 4.02		Calc: 371.15 Found: 371.12	8.96 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.81 – 4.71 (m, 1H), 4.58 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.61 – 2.42 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.43 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

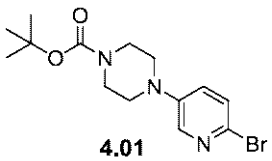
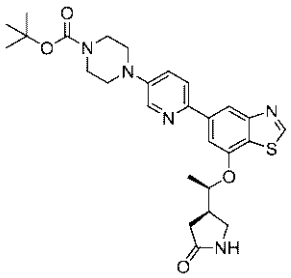
【１７１２】

【表４Ｃ－３】

4.20	 (WO2007/116922 に記載されるように調製)		Calc: 425.2 Found: 425.1	8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.89 – 4.76 (m, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 4H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 4H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.62 – 2.43 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

【１７１３】

【表４Ｃ－４】

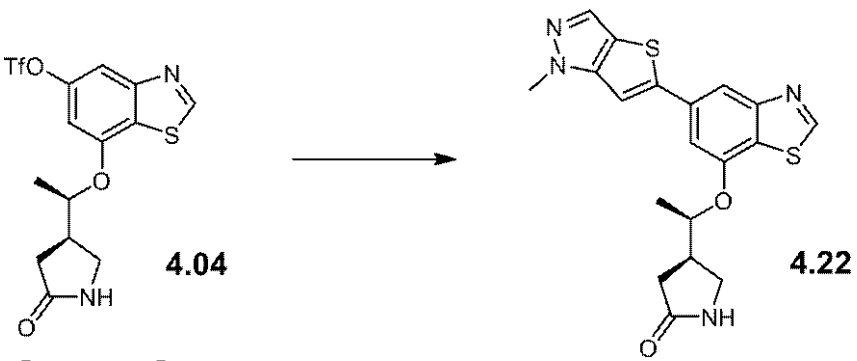
4.21	 4.01		Calc: 524.2 Found: 524.2	8.98 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 4H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 4H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

【１７１４】

実施例４．２２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７１５】

【化４８３】



【１７１６】

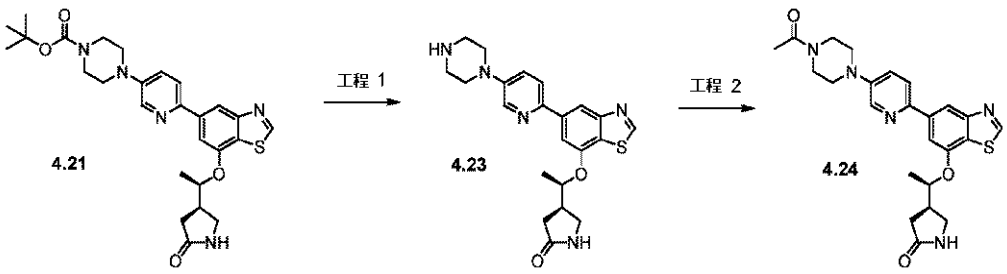
トリフルオロメタンスルホン酸７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（４．０４）（２５．５ｍｇ，０．０６２ｍｍｏｌ）、１－メチル－５－（トリブチルスタンニル）－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール（ＷＯ２０１２／１７７７１４およびＵＳ２０１２／０４３２７６に記載されるプロトコルに従って調製した）（３５ｍｇ，０．０８２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．６ｍＬ）に溶解させ、そしてＣｓＦ（２４ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２．７ｍｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８．４ｍｇ，０．００７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応容器をＡｒでフラッシュし、そしてこの混合物を４５℃まで加熱した。１６時間後、この反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）で希釈し、そしてその相を分離した。その水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出し、そして合わせた有機相を水（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０から１５％のＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物（４．２２）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{19}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_4$Ｏ$_2$Ｓ$_2$：３９９．１；ｆｏｕｎｄ：３９８．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．０１（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．７６－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，９．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７１７】

実施例４．２４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７１８】

【化４８４】



【１７１９】

工程１：４－（６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．２１）（１５７ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（５ｍＬ，６５ｍｍｏｌ）に溶解させ、そしてこの反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、この混合物を濃縮し、そして得られた粗製残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解させ、そしてＤＣＭ（５ｍＬ）、その後、ＴＨＦ（５ｍＬ）から濃縮した。得られた粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．２３）のＴＦＡ塩をさらに精製せずに使用した。

【１７２０】

工程２：上記から得た粗製の塩の一部分（０．０６ｍｍｏｌ）をＤＣＭに溶解させ、そしてＥｔ$_3$Ｎ（０．０６０ｍＬ，０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、その後、Ａｃ$_2$Ｏ（６．

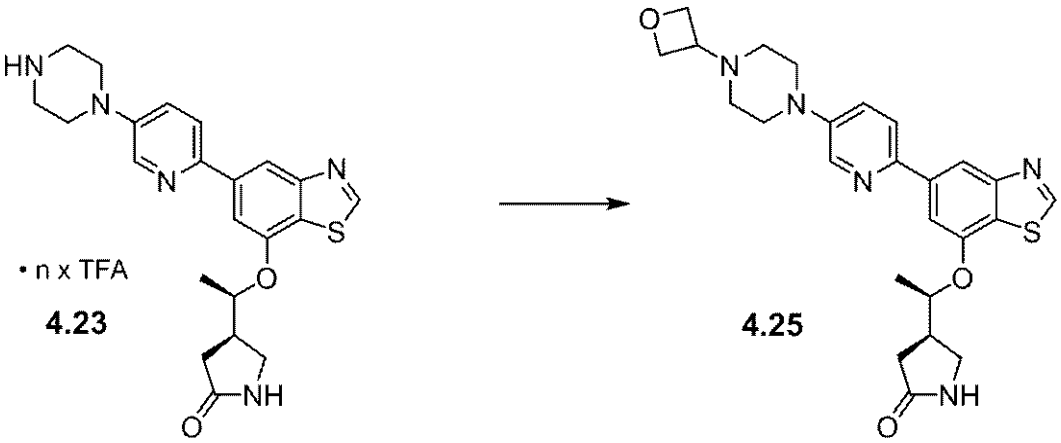
５μＬ，０．０７０ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を２時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）と水（１ｍＬ）との間で分配した。その水相を０．２Ｍの水性ＨＣｌで酸性にした。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（４×１．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して粗製残渣にし、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（４．２４）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{28}N_5O_3S$：４６６．２；ｆｏｕｎｄ：４６６．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．７６（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．２２（ｍ，５Ｈ），２．９９－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７２１】

実施例４．２５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７２２】

【化４８５】



【１７２３】

上記（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．２３）の粗製ＴＦＡ塩（０．０６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解させ、そしてiPr_2NEt（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ）を添加し、その後、オキセタン－３－オン（１２μＬ，０．２１ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５５ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を４０℃で１．５時間撹拌し、そして水（１ｍＬ）、飽和水性$NaHCO_3$（１ｍＬ）、およびＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（３×１．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．２５）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{30}N_5O_3S$：４８０．２；ｆｏｕｎｄ：４７９．８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．００－

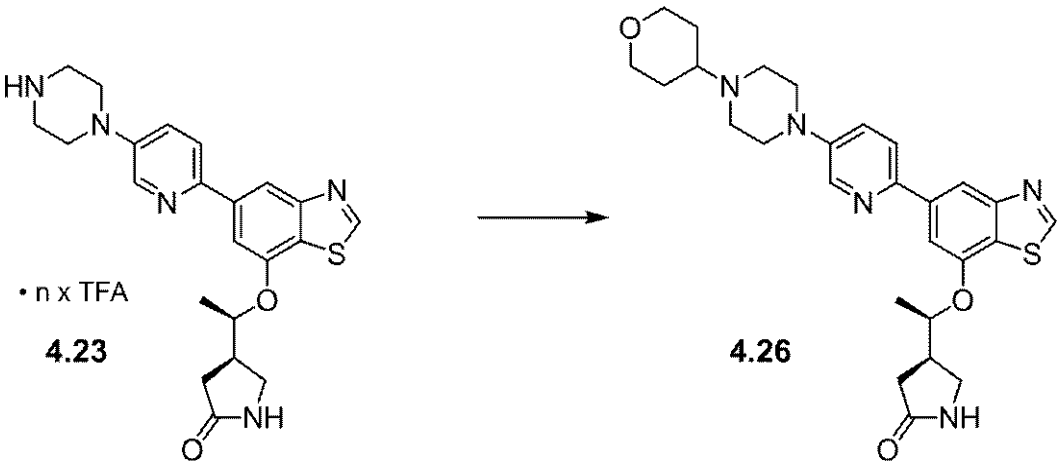
８．９５（ｍ，１Ｈ），８．４３－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，３．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｓ，１Ｈ），４．８９－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６３（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３０（ｍ，５Ｈ），３．０１－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．４１（ｍ，６Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，３Ｈ）。

【１７２４】

実施例４．２６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７２５】

【化４８６】



【１７２６】

上記（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．２３）の粗製ＴＦＡ塩（０．０６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解させ、そしてiPr_2NEt（２１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン（２８μＬ，０．３０ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を５０℃で１８時間撹拌し、そして水（１ｍＬ）、５％の水性Na_2CO_3（２ｍＬ）、およびＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（４×１．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（５－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．２６）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{34}N_5O_3S$：５０８．２４；ｆｏｕｎｄ：５０８．４１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．３６（ｍ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３５（ｍ，３Ｈ），３．３４－３．２９（ｍ，４Ｈ），２．９７－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．４３（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５６（ｍ，

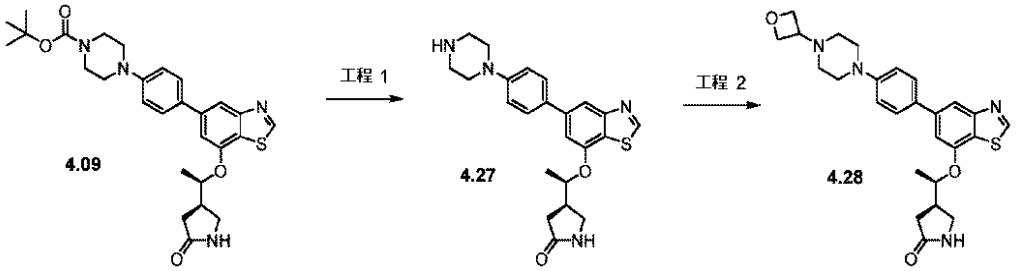
２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７２７】

実施例４．２８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７２８】

【化４８７】



【１７２９】

工程１：４－（４－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９２ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（３ｍＬ，３９ｍｍｏｌ）に溶解させ、そしてこの反応混合物を室温で４５時間撹拌した。次いで、この混合物を濃縮し、そして得られた粗製残渣をＤＣＭと$PhCH_3$との混合物に溶解させ、そしてこの混合物から濃縮した。得られた粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．２７）のＴＦＡ塩をさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{26}N_5O_2S$：４２４．２；ｆｏｕｎｄ：４２３．４。

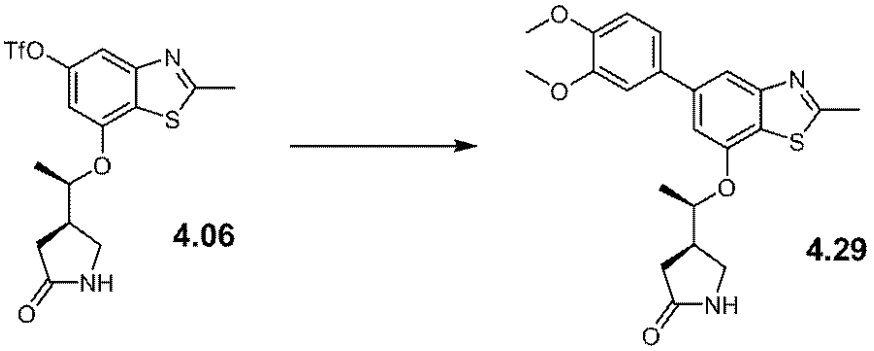
【１７３０】

工程２：粗製のＴＦＡ塩４．２７（０．０５８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解させ、そしてiPr_2NEt（１０μＬ，０．０５７ｍｍｏｌ）を添加し、その後、オキセタン－３－オン（１２μＬ，０．２１ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５５ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を５０℃で２時間撹拌し、そして水（２ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（３×１．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．２８）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{31}N_4O_3S$：４７９．２；ｆｏｕｎｄ：４７９．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．９７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，３Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．７６－４．６１（ｍ，５Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．２７（ｍ，５Ｈ），２．９９－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．４２（ｍ，６Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７３１】

実施例４．２９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

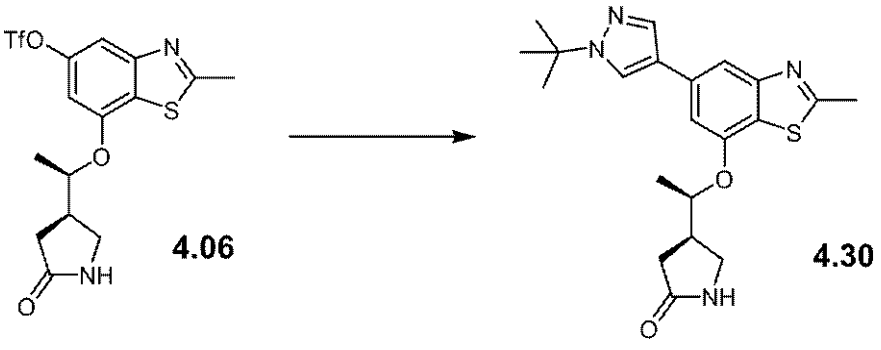
【１７３２】
【化４８８】



【１７３３】
トリフルオロメタンスルホン酸２－メチル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（４．０６）（３２ｍｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）、３，４－ジメトキシフェニルボロン酸（２７ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．５ｍｇ，０．００２ｍｍｏｌ）、およびリン酸カリウム（５３ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）および水（０．１１ｍＬ）に溶解させた。この撹拌混合物を１００℃まで加熱した。４時間後、この反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）、水（１ｍＬ）、およびブライン（１ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（４×１．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．２９）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{25}N_2O_4S$：４１３．２；ｆｏｕｎｄ：４１３．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．７６（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．０２（ｓ，１Ｈ），４．６８－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．５９－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７３４】
実施例４．３０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７３５】
【化４８９】



【１７３６】

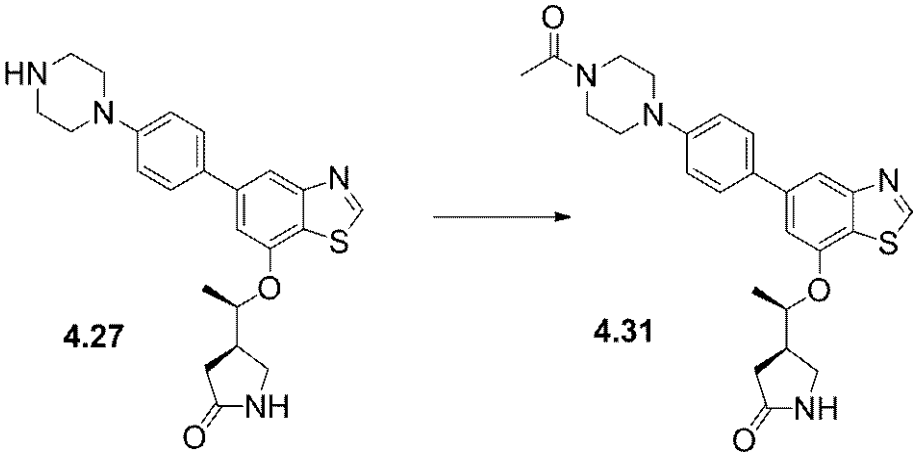
表題化合物４．３０を、トリフルオロメタンスルホン酸２－メチル－７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル４．０６から、実施例４．２９に記載される様式と類似の様式で、１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールをボロン酸エステルカップリングパートナーとして使用して調製した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{27}N_4O_2S$：３９９．２；ｆｏｕｎｄ：３９９．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．８１（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｓ，１Ｈ），４．６７－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．５９－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７３７】

実施例４．３１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７３８】

【化４９０】



【１７３９】

４．２７の粗製ＴＦＡ塩（０．０５８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に懸濁させ、そしてEt_3N（６０μＬ，０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、その後、無水酢酸（６．５μＬ，０．０６９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を４時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃと水との間で分配した。その水層を水性ＨＣｌで酸性にした。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．３１）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．９８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．０７－６．９９（ｍ，３Ｈ），５．９７（ｓ，１Ｈ），４．７２－４．６１（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．９８－２．８４（ｍ，１Ｈ

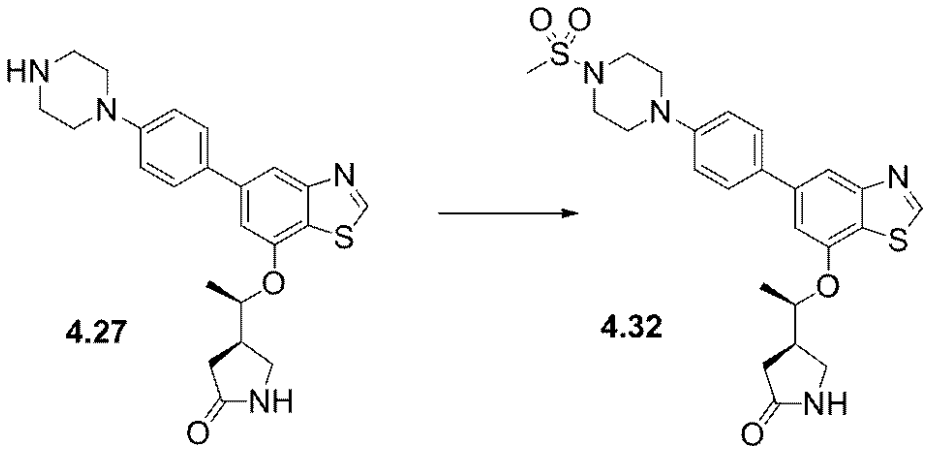
），２．５６（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{29}N_4O_3S$：４６５．２；ｆｏｕｎｄ：４６５．３。

【１７４０】

実施例４．３２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７４１】

【化４９１】



【１７４２】

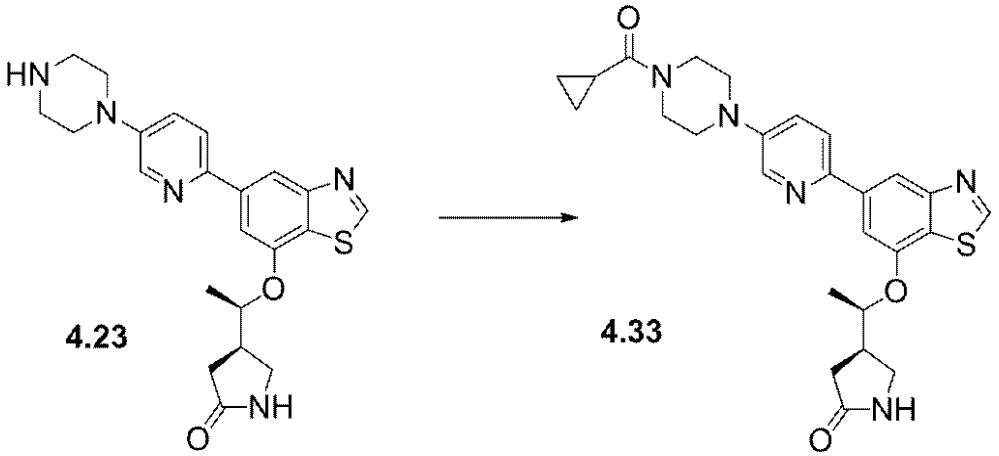
４．２７の粗製ＴＦＡ塩（０．０８８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に懸濁させ、そしてＥｔ$_3$Ｎ（１２０μＬ，０．８８ｍｍｏｌ）を添加し、その後、メタンスルホン酸無水物（２０ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃと水との間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．３２）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．９８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．００（ｍ，３Ｈ），６．１０（ｓ，１Ｈ），４．７５－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３９（ｍ，４Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，５Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{29}N_4O_4S_2$：５０１．２；ｆｏｕｎｄ：５０１．４。

【１７４３】

実施例４．３３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（シクロプロパンカルボニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７４４】

【化４９２】



【１７４５】

シクロプロパンカルボン酸（９．６μＬ，０．１２ｍｍｏｌ）を、ｉＰｒ$_2$ＮＥｔ（３０μＬ，０．１７ｍｍｏｌ）と一緒にＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させた。この混合物にＨＡＴＵ（４６ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、４．２３の粗製ＴＦＡ塩（０．０６ｍｍｏｌ）およびｉＰｒ$_2$ＮＥｔ（５０μＬ，０．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の混合物を添加した。さらなるＤＭＦ（２×０．２５ｍＬ）を使用して、完全な移動を確実にした。１．５時間後、この反応混合物を、ＥｔＯＡｃと、水と、ｓａｔ．ａｑ．ＮａＨＣＯ$_3$との間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（シクロプロパンカルボニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．３３）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．９８ （ｓ，１Ｈ），８．３９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２ （ｓ，１Ｈ），７．３１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．８５ （ｓ，１Ｈ），４．８６ － ４．７６ （ｍ，１Ｈ），３．９６ － ３．７５ （ｍ，４Ｈ），３．５９ － ３．５０ （ｍ，１Ｈ），３．４１ － ３．２１ （ｍ，５Ｈ），２．９９ － ２．８３ （ｍ，１Ｈ），２．６２ － ２．３９ （ｍ，２Ｈ），１．８３ － １．７３ （ｍ，１Ｈ），１．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．０７ － ０．９８ （ｍ，２Ｈ），０．８７ － ０．７６ （ｍ，２Ｈ）。

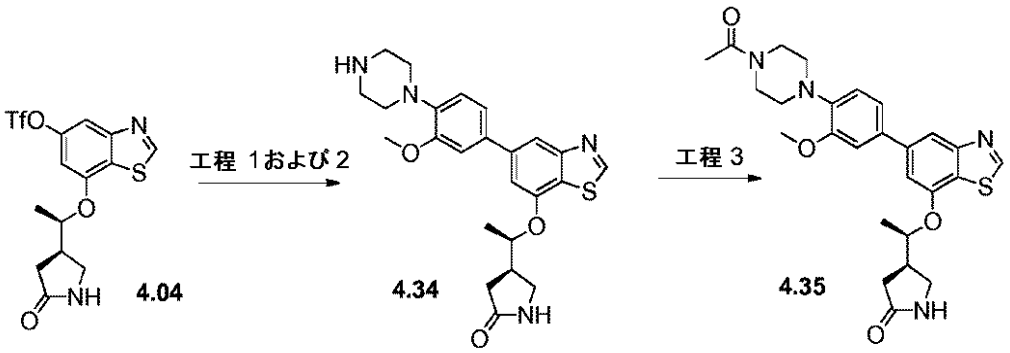
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{26}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓ：４９２．２；ｆｏｕｎｄ：４９２．４。

【１７４６】

実施例４．３５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７４７】

【化４９３】



【１７４８】

工程１：トリフルオロメタンスルホン酸７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（４．０４）（１００．７ｍｇ，０．２４５ｍｍｏｌ）、４－（２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０８（１４４ｍｇ，０．３４４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２．８ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル（１２ｍｇ，，０．０２５ｍｍｏｌ）、およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（１５５ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下でＴＨＦ（３．６ｍＬ）に溶解させた。水（０．３６ｍＬ）を添加し、そして得られた撹拌混合物を６５℃まで加熱した。１．２５時間後、この反応混合物を冷却し、そしてＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４－（２－メトキシ－４－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{29}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$Ｓ：５５３．３；ｆｏｕｎｄ：５５２．８。

【１７４９】

工程２：４－（２－メトキシ－４－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（４ｍＬ）に溶解させた。この反応物を１．７５時間撹拌し、そして減圧中で濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．３４）のＴＦＡ塩を粗製油状物として得、さらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_4$Ｏ$_3$Ｓ：４５３．２；ｆｏｕｎｄ：４５２．９。

【１７５０】

工程３：４．３４の粗製ＴＦＡ塩（０．０７２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に懸濁させ、そしてＥｔ$_3$Ｎ（７２μＬ，０．５１ｍｍｏｌ）を添加し、その後、無水酢酸（８．２μＬ，０．０８６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１．５時間撹拌し、そしてＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．３５）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．００ （ｓ，１Ｈ

), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.2 - 6.95 (br, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 - 3.64 (m, 4H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.03 (m, 4H), 3.01 - 2.84 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 17.1, 9.1 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 17.2, 7.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

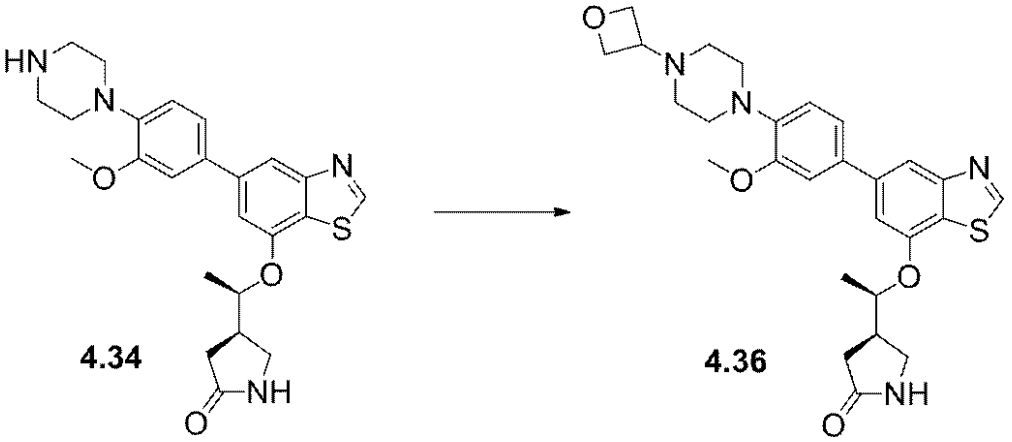
LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ calcd for $C_{26}H_{31}N_4O_4S$: 495.2; found: 495.1。

【1751】

実施例4.36。(R)-4-((R)-1-((5-(3-メトキシ-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オンの調製

【1752】

【化494】



【1753】

実施例4.25について記載された手順を使用して、(R)-4-((R)-1-((5-(3-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン4.34のTFA塩で開始して、(R)-4-((R)-1-((5-(3-メトキシ-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン4.36を調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.99 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.78 - 4.61 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 4H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 5H), 2.49 (dd, J = 17.2, 7.9 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

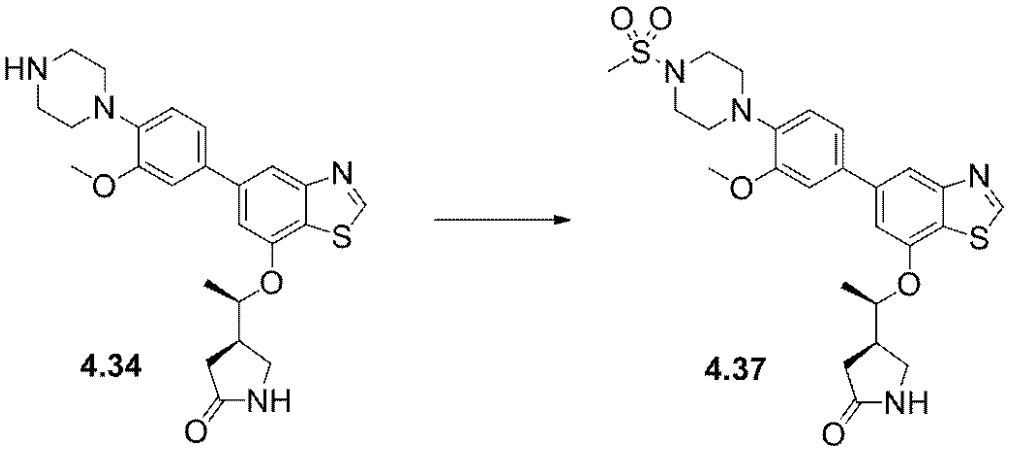
LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ calcd for $C_{27}H_{33}N_4O_4S$: 509.2; found: 509.3。

【1754】

実施例４．３７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７５５】

【化４９５】



【１７５６】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．３７を、実施例４．３２について記載された手順と類似の手順を使用して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．３４の粗製ＴＦＡ塩で開始して調製した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．９９ （ｓ，１Ｈ），７．９４ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２ － ７．１７ （ｍ，１Ｈ），７．１５ （ｄ，Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７ － ６．９９ （ｍ，２Ｈ），６．１４ （ｓ，１Ｈ），４．７３ － ４．６０ （ｍ，１Ｈ），３．９６ （ｓ，３Ｈ），３．６２ － ３．５１ （ｍ，１Ｈ），３．５１ － ３．４０ （ｍ，４Ｈ），３．３５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．２８ － ３．１９ （ｍ，４Ｈ），２．９７ － ２．８６ （ｍ，１Ｈ），２．８３ （ｓ，３Ｈ），２．６３ － ２．４１ （ｍ，２Ｈ），１．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

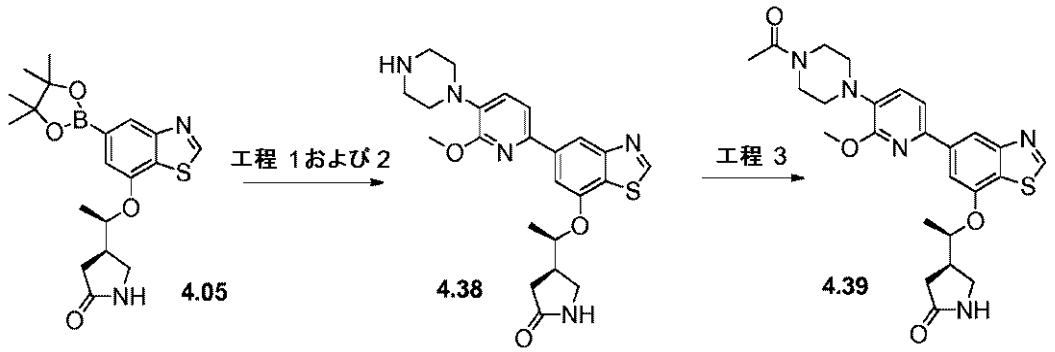
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{31}N_4O_5S_2$：５３１．２；ｆｏｕｎｄ：５３１．１。

【１７５７】

実施例４．３９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－６－メトキシピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７５８】

【化４９６】



【１７５９】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－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）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．０５）（４３ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）、４－（６－クロロ－２－メトキシピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１０（５０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（７０．５ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）、およびビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．８ｍｇ，０．００３ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（１．６ｍＬ）および水（０．１６ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物を１００℃で１．５時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣を精製して、４－（２－メトキシ－６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{36}N_5O_5S$： ５５４．２； ｆｏｕｎｄ： ５５４．５。

【１７６０】

工程２：４－（２－メトキシ－６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５５．７ｍｇ，０．１０１ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解させた。この反応物を１．７５時間撹拌し、そして減圧中で濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－メトキシ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．３８）のＴＦＡ塩を粗製油状物として得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{28}N_5O_3S$： ４５４．２； ｆｏｕｎｄ： ４５３．９。

【１７６１】

工程３：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－６－メトキシピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．３９を、実施例４．３１について記載された手順と類似の手順を使用して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－メトキシ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．３８のＴＦＡ塩で開始して調製した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．９８ （ｓ， １Ｈ），８．３５ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．６４ （ｓ， １Ｈ），７．４２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．１８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），５．９５ （ｓ， １Ｈ），４．７６ － ４．６６ （ｍ， １Ｈ），４．１４ （ｓ， ３Ｈ），３．８８ － ３．７７ （ｍ，２Ｈ），３．７３ － ３．６３ （ｍ， ２Ｈ），３．６０ － ３．５１ （ｍ

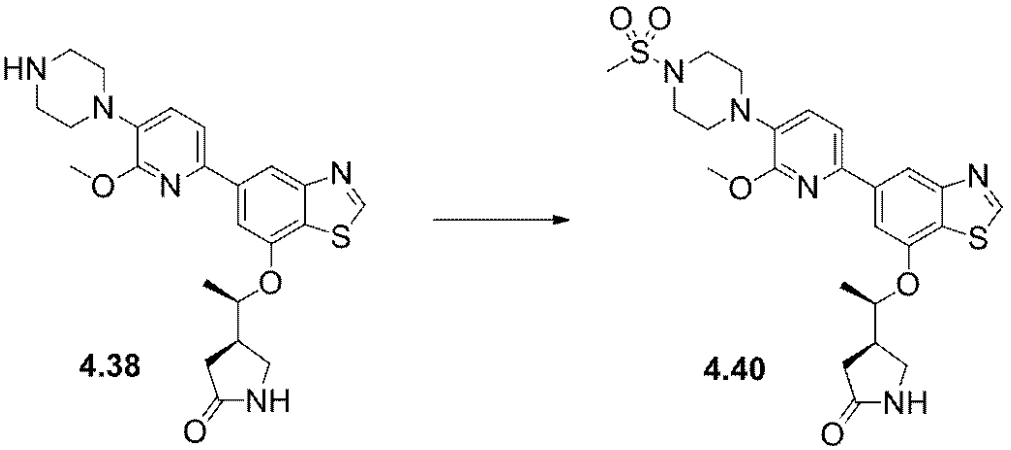
，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，４Ｈ），３．００－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{30}N_5O_4S$：４９６．２；ｆｏｕｎｄ：４９６．１。

【１７６２】

実施例４．４０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－メトキシ－５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７６３】

【化４９７】



【１７６４】

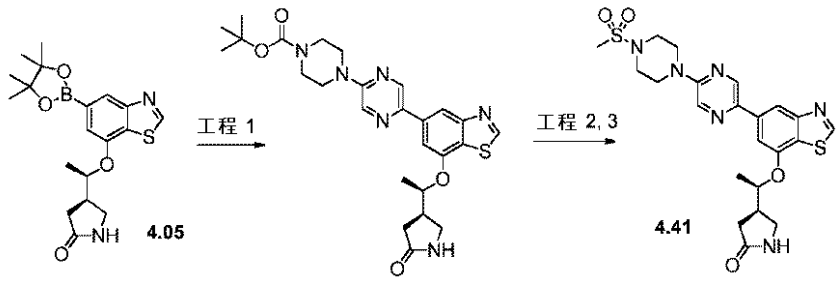
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－メトキシ－５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．４０を、実施例４．３２について記載された手順と類似の手順によって、４．３８の粗製ＴＦＡ塩で開始して調製した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），４．７８－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，４Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{30}N_5O_5S_2$：５３２．２；ｆｏｕｎｄ：５３１．９。

【１７６５】

実施例４．４１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７６６】

【化４９８】



【１７６７】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－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）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．０５（４０ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）、４－（５－ヨードピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１１（４８ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（６５．６ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）、およびビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．３ｍｇ，０．００２ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）および水（０．１５ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物を１００℃で４０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、４－（５－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{33}N_6O_4S$：５２５．２；ｆｏｕｎｄ：５２４．９。

【１７６８】

工程２：４－（５－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３４ｍｇ，０．０６５ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２．５ｍＬ）に溶解させた。２．５時間撹拌した後に、この反応混合物を濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンのＴＦＡ塩を得、これをその後の工程で直接使用した。

【１７６９】

工程３：工程２から得た（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの粗製ＴＦＡ塩をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解させた。Et_3N（０．１ｍＬ，０．７２ｍｍｏｌ）を添加し、その後、メタンスルホン酸無水物（１５．７ｍｇ，０．０９０ｍｍｏｌ）を添加した。１時間撹拌した後に、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により直接精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．４１を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．０１（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），４．８６－４．７５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，４Ｈ），３．６１－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３２（ｍ，５Ｈ），２．９９－

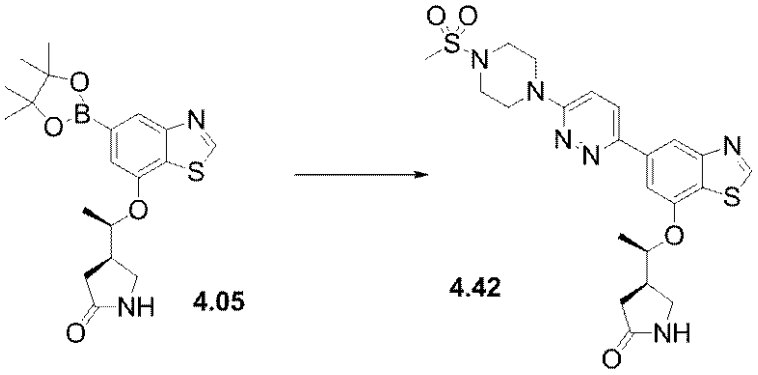
２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．６３－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{27}N_6O_4S_2$：５０３．２；ｆｏｕｎｄ：５０２．６。

【１７７０】

実施例４．４２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７７１】

【化４９９】



【１７７２】

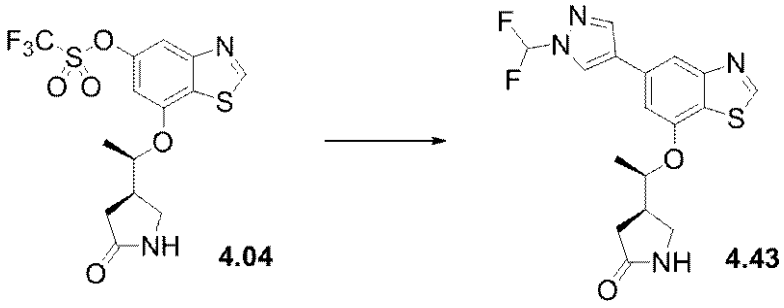
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．４２を、実施例４．４１について使用した手順と類似の３工程手順によって、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．０５および４－（６－ヨードピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１２で開始して調製した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．０２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８６（ｍ，４Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，４Ｈ），３．３８－３．２９（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．４１（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{27}N_6O_4S_2$：５０３．２；ｆｏｕｎｄ：５０２．９。

【１７７３】

実施例４．４３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７７４】

【化５００】



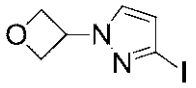
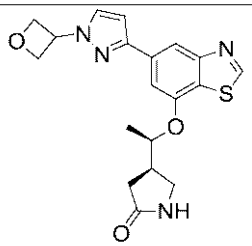
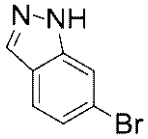
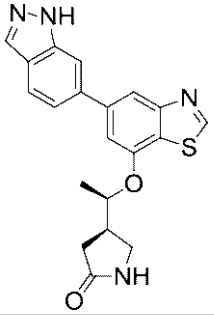
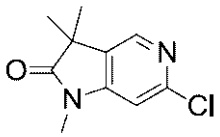
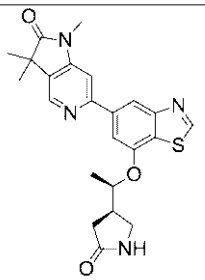
【１７７５】

手順４Ａに従って、トリフルオロメタンスルホン酸７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル４．０４および１－（ジフルオロメチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールから出発して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．４３を合成した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．０２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝６０．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｓ，１Ｈ），４．７４－４．６３（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{17}F_2N_4O_2S$：３７９．１；ｆｏｕｎｄ：３７９．１。

【１７７６】

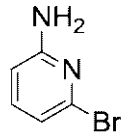
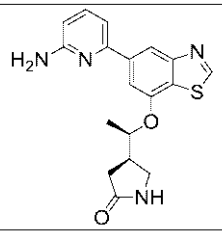
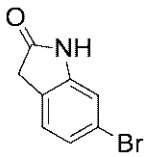
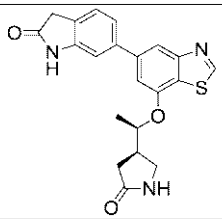
【表５Ｃ－１】

表 C: (R)-4-((R)-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)ベンゾ[d]チアゾール-7-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン 4.05 で開始して一般方法 4B を使用して調製したアナログ 4.44～4.48

実施例番号	ハロゲン化アリール	生成物/塩	LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$
	プロトン NMR		
4.44	 7.53		Calc: 385.1 Found: 385.0
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.98 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.58 - 5.48 (m, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 2H), 5.12 - 5.06 (m, 2H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.44 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H)		
4.45			Calc: 379.1 Found: 379.1
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.37 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.67 - 2.45 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H)		
4.46	 7.41		Calc: 437.2 Found: 436.8

【１７７７】

【表５Ｃ－２】

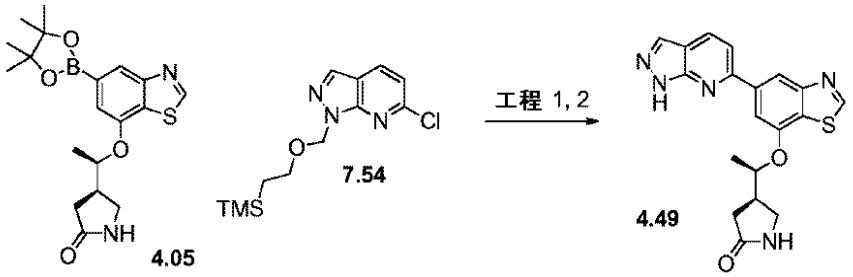
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.02 (s, 1H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 3H).		
4.47			Calc: 355.1 Found: 354.8
	(400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.98 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.83 - 4.64 (m, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.34 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).		
4.48			Calc: 394.2 Found: 394.2
	(400 MHz, メタノール-d4) δ 9.23 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 3H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 17.2, 9.2 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 17.2, 7.5 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.1 Hz, 3H).		

【１７７８】

実施例４．４９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７７９】

【化５０１】



【１７８０】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－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）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．０５）（２０ｍｇ，０．０５２ｍｍｏｌ）、中間体７．５４（２２ｍｇ，０．０７７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４０ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）、およびビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１ｍｇ，０．００１ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（０．９ｍＬ）および水（０．０９ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１００℃まで加熱した。１時間後、この反応混合物をＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフ

ィー（ヘキサン中４０～１００％のアセトン）により精製して、主要な生成物を得、これをその後の工程で直接使用した。

【１７８１】

工程２：上記から得た主要な生成物をＴＦＡ（２ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物を１．２５時間撹拌し、そして減圧中で濃縮した。その粗製残渣をＭｅＯＨに溶解させ、そしてＡｇｉｌｅｎｔ　Ｓｔｒａｔｏｓｐｈｅｒｅｓ　ＰＬ－HCO_3樹脂カートリッジで濾過して、粗製残渣を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）による精製により、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．４９）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　９．０５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．０６　（ｓ，　１Ｈ），　４．９６　－　４．８３　（ｍ，　１Ｈ），　３．６３　－　３．５１　（ｍ，　１Ｈ），　３．３８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．７，　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０１　－　２．８４　（ｍ，　１Ｈ），　２．６５　－　２．４８　（ｍ，　２Ｈ），　１．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

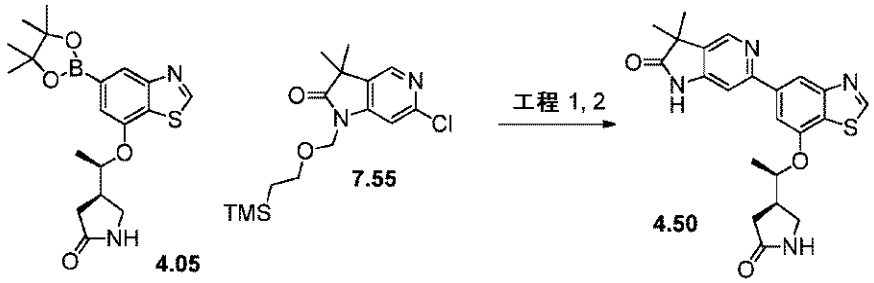
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{19}H_{18}N_5O_2S$：　３８０．１；　ｆｏｕｎｄ：　３７９．９。

【１７８２】

実施例４．５０。３，３－ジメチル－６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンの調製

【１７８３】

【化５０２】



【１７８４】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－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）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（４．０５）（２６ｍｇ，０．０６７ｍｍｏｌ）、中間体７．５５（３１ｍｇ，０．０９４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４８ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）、およびビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．１ｍｇ，０．００２ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（１．１ｍＬ）および水（０．１１ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１００℃まで加熱した。完了したら、この反応混合物をＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、主要な生成物を得、これをその後の工程で直接使用した。

【１７８５】

工程２：上記から得た主要な生成物をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物を２．５時間撹拌し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製の固体に、５％の水性Na_2CO_3を添加した。ＬＣ／ＭＳによりホルムアルデヒドヘミアミナールが観察されなく

なるまで、この混合物を室温で激しく撹拌した。この混合物をＤＣＭで希釈し、そしてその相を分離した。その水相をＥｔＯＡｃで抽出し、そして合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、３，３－ジメチル－６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（４．５０）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ９．９２ （ｓ， １Ｈ）， ９．０６ （ｓ， １Ｈ）， ８．４２ （ｓ， １Ｈ）， ８．２２ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７３ （ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｓ， １Ｈ）， ６．４２ （ｓ， １Ｈ）， ４．８７ － ４．７６ （ｍ， １Ｈ）， ３．６２ － ３．５３ （ｍ， １Ｈ）， ３．３７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．７， ６．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．００ － ２．８４ （ｍ， １Ｈ）， ２．５８ （ｄｄ， Ｊ ＝ １７．２， ９．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．５１ （ｄｄ， Ｊ ＝ １７．２， ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， １．４９ （ｓ， ３Ｈ）， １．４９ （ｓ， ３Ｈ）， １．４４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ３Ｈ）。

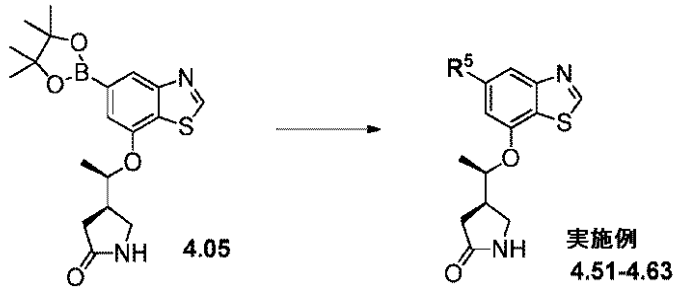
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{23}N_4O_3S$： ４２３．１５； ｆｏｕｎｄ： ４２３．３３。

【１７８６】

実施例４．５１～４．６３の調製のための一般手順４Ｃ

【１７８７】

【化５０３】



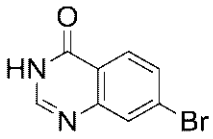
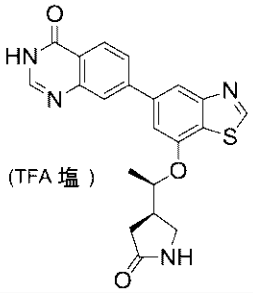
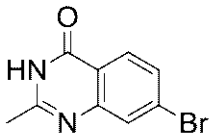
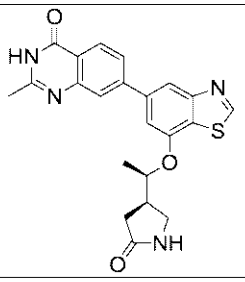
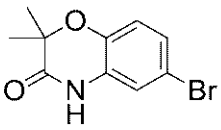
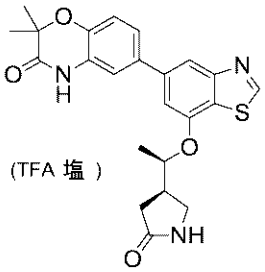
【１７８８】

不活性雰囲気下で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－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）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン４．０５（１ｅｑｕｉｖ）、ハロゲン化アリール（１．２～３ｅｑｕｉｖ）、炭酸セシウム（３ｅｑｕｉｖ）、およびＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（０．０１～０．１ｅｑｕｉｖ）を、２：１のＤＭＥ：水に溶解させた。この反応が完了したと判断されるまで、この撹拌混合物を８５～１００℃まで加熱した。次いで、この反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは逆相ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ：水の勾配＋ＴＦＡ改質剤）により精製して、実施例４．５１～４．６３を、以下の表Ｄに示されるように、遊離塩基またはＴＦＡ塩として得た。

【１７８９】

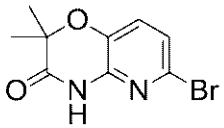
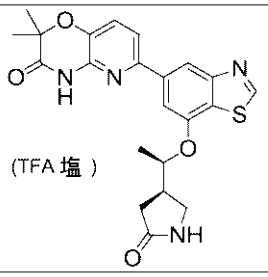
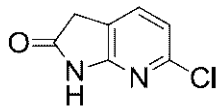
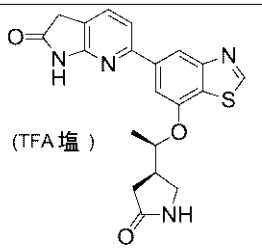
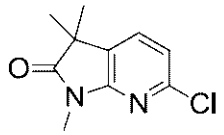
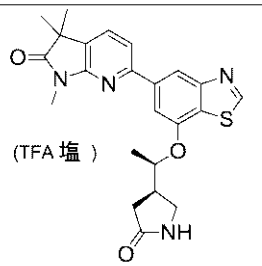
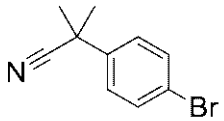
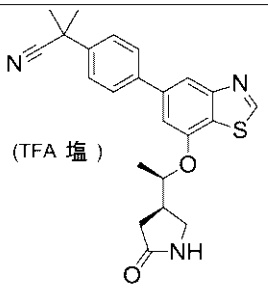
【表５Ｄ－１】

表 D.

実施例番号	ハロゲン化アリール	生成物/塩	LCMS-ESI$^+$ (m/z): $[M+H]^+$
	プロトン NMR		
4.51		 (TFA 塩)	Calc: 407.11 Found: 407.23
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 - 7.92 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 4.95 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.1, 8.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 2.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.40 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H).		
4.52	 7.26		Calc: 421.13 Found: 421.30
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 - 7.86 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.62 - 2.32 (m, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 3H), 1.28 (s, 3H).		
4.53		 (TFA 塩)	Calc: 438.1 Found: 438.0
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.66 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.86 (pent, J = 6.0 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.79 (m, 1H), 2.26 - 2.32 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 8.0, 16.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 3H).		

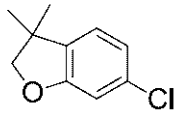
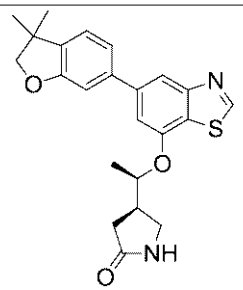
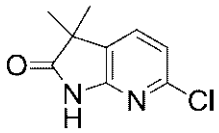
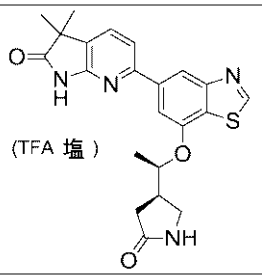
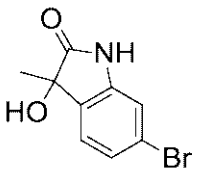
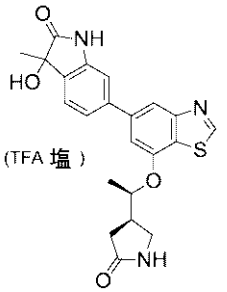
【１７９０】

【表５Ｄ－２】

4.54	 4.27	 (TFA 塩)	Calc: 439.1 Found: 439.1
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.29 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (pent, J = 6.0 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H), 2.75 - 2.81 (m, 1H), 2.28 - 2.34 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 8.0, 16.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H).		
4.55		 (TFA 塩)	Calc: 395.1 Found: 395.0
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 4.83 (pent, J = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.37 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 6.4, 9.6 Hz, 1H), 2.75 - 2.80 (m, 1H), 2.16 - 2.34 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H).		
4.56	 7.28	 (TFA 塩)	Calc: 437.2 Found: 437.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.40 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.79-7.82 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 4.87 (pent, J = 6.0 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 1H), 2.75 - 2.80 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 9.2, 16.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 7.6, 16.8 Hz, 1H), 1.32-1.34 (m, 9H).		
4.57		 (TFA 塩)	Calc: 406.2 Found: 406.1

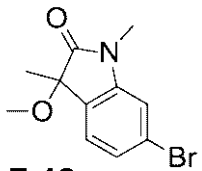
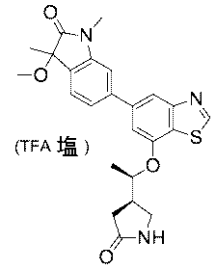
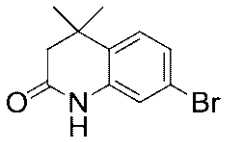
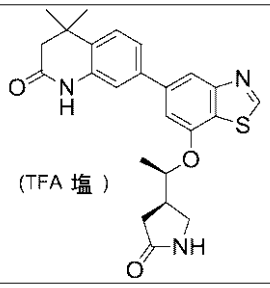
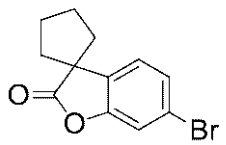
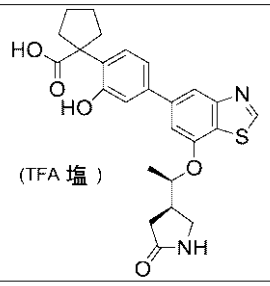
【１７９１】

【表５Ｄ－３】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 6.8, 10.0 Hz, 1H), 2.74 - 2.79 (m, 1H), 2.30 (dd, J = 9.2, 16.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 8.0, 16.8 Hz, 1H), 1.73 (s, 6H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 3H).		
4.58	 **7.48**		Calc: 409.2 Found: 409.1
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.37 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 4.90 (pent, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.78 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 9.2, 16.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 8.0, 16.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).		
4.59	 **7.29**	 (TFA 塩)	Calc: 423.1 Found: 423.1
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.82 (pent, J = 6.0 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 6.4, 9.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.80 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 9.6, 16.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 7.6, 16.8 Hz, 1H), 1.29-1.32 (m, 9H).		
4.60	 **7.45**	 (TFA 塩) (ジアステレオマー混合物)	Calc: 424.1 Found: 424.0
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 3.37 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.37 - 2.12 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H).		

【１７９２】

【表５Ｄ－４】

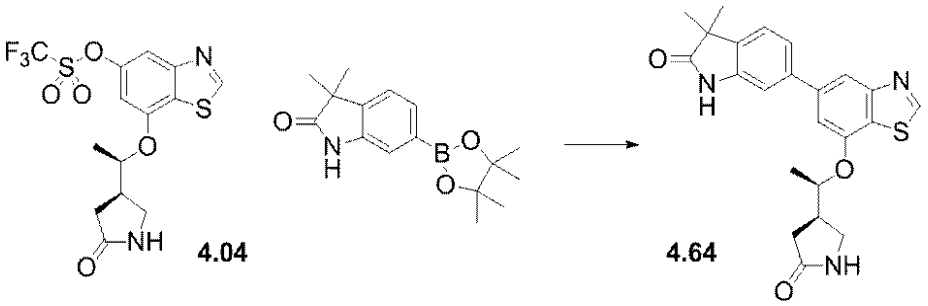
4.61	 7.46	 (TFA 塩) (ジアステレオマー混合物)	Calc: 452.2 Found: 452.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 4.93 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.32 (d, J = 5.8 Hz, 3H).		
4.62		 (TFA 塩)	Calc: 436.2 Found: 436.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.17 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.85 (p, J = 6.2, 5.8 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.35-2.16 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H).		
4.63	 7.51	 (TFA 塩)	Calc: 467.2 Found: 467.0
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.72 (bs, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 3.37 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 3H), 2.19 (dd, J = 16.8, 7.9 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.55 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 3H).		

【１７９３】

実施例４．６４。３，３－ジメチル－６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）インドリン－２－オンの調製

【１７９４】

【化５０４】



【１７９５】

一般手順４Ｃに従って、３，３－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２－オンをボロン酸エステル成分として使用し（１ｅｑ．）、そしてトリフルオロメタンスルホン酸７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル４．０４（１ｅｑ．）を擬ハロゲン化アリール成分として使用して、３，３－ジメチル－６－（７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）インドリン－２－オン４．６４を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．６１４ （ｓ，１Ｈ），８．９８２ （ｓ，１Ｈ），７．９４２ （ｓ，１Ｈ），７．２７４ （ｍ，３Ｈ），７．０６１ （ｓ，１Ｈ），６．８２５ （ｓ，１Ｈ），４．７０６ （ｍ，１Ｈ），３．５８５ （ｍ，１Ｈ），３．３９９ （ｍ，１Ｈ），２．９１ （ｍ，１Ｈ），２．５５ （ｍ，２Ｈ），１．４３４ （ｓ，６Ｈ），１．３４ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，３Ｈ）。

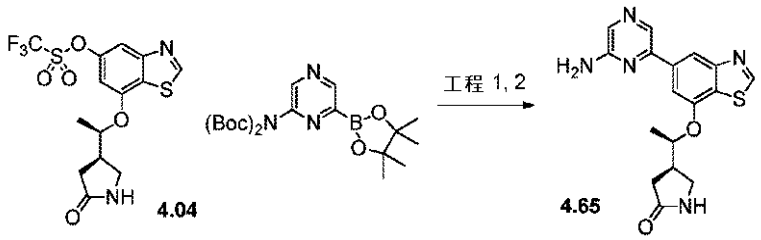
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{24}N_3O_3S$： ４２２．２； ｆｏｕｎｄ： ４２２．２。

【１７９６】

実施例４．６５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－アミノピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１７９７】

【化５０５】



【１７９８】

工程１：一般手順４Ｃに従って、２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－（６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル））ピラジンをボロン酸エステル成分として使用し（１．５ｅｑ．）、そしてトリフルオロメタンスルホン酸７－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（１ｅｑ．）を擬ハロゲン化アリール成分として使用して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－アミノピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを調製し、そして精製せずに使用した。

【１７９９】

工程２：工程１から得た粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－アミノピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンを、１０：１のＤＣＭ：ＴＦＡに溶解させた。３時間撹拌した後に、この反応混合

物を濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ：水の勾配，ＴＦＡ改質）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（５－（６－アミノピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンをそのＴＦＡ塩として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．３９ （ｓ， １Ｈ）， ８．４５ （ｓ， １Ｈ）， ８．３２ （ｓ， １Ｈ）， ７．８７ （ｓ， １Ｈ）， ７．７０ （ｓ， １Ｈ）， ７．５７ （ｓ， １Ｈ）， ６．８０ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ４．８４ （ｐｅｎｔ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．３６ （ｔ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．１１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ６．８， １０．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．７２－２．８２ （ｍ， １Ｈ）， ２．３０ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．６， １６．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．１９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， １６．８ Ｈｚ， １Ｈ）， １．３１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ３Ｈ）。

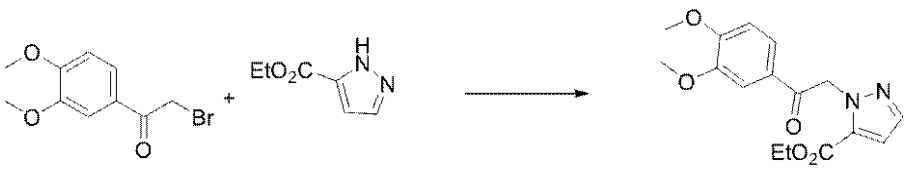
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{18}N_5O_2S$： ３５６．１； ｆｏｕｎｄ： ３５６．１。

【１８００】

実施例５．０１。１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチルの調製

【１８０１】

【化５０６】



5.01

【１８０２】

２－ブロモ－１－（３，４－ジメトキシフェニル）エタノン（１．９５ｇ，７．５３ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（１．２２ｇ，８．７２ｍｍｏｌ）のアセトン（３６ｍＬ）中の混合物に、室温で炭酸カリウム（１．２８ｇ，９．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を一晩激しく撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、そして４：１の水／ブラインで洗浄した。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～６０％の酢酸エチル）により精製して、１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．０１を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．６４－７．６０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５１ （ｄ， Ｊ ＝ ４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９６－６．９２ （ｍ， ２Ｈ）， ６．０１ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２７ （ｑ， Ｊ ＝ ８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．９７ （ｓ， ３Ｈ）， ３．９２ （ｓ， ３Ｈ）， １．３０ （ｔ， Ｊ ＝ ８ Ｈｚ， ３Ｈ）。

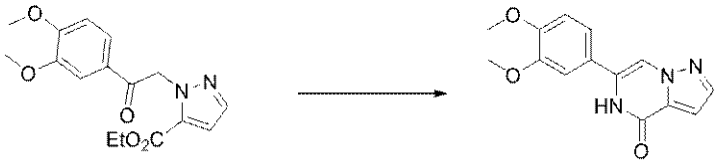
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{19}N_2O_5$： ３１９．１２； ｆｏｕｎｄ： ３１９．０５。

【１８０３】

実施例５．０２。６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オンの調製

【１８０４】

【化５０７】



5.01 5.02

【１８０５】

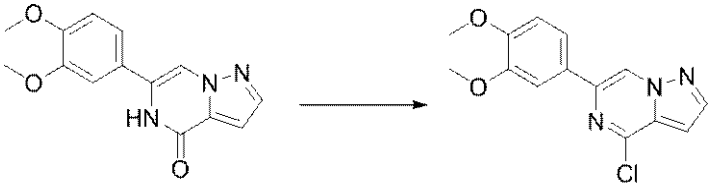
酢酸アンモニウム（４．１６ｇ，５４．０ｍｍｏｌ）を、１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．０１（１９５ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）の酢酸（５．４ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。混合物を１１０℃で一晩加熱した。さらに９００ｍｇの酢酸アンモニウムを添加し、そして混合物を１１０℃で３．５時間加熱し、次いで室温まで冷却した。酢酸を濃縮し、そして残渣を酢酸エチルに溶解させ、そして１：１の水／飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で洗浄した。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を１：１のブライン／飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．０２を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{14}$Ｈ$_{14}$Ｎ$_3$Ｏ$_3$：２７２．１０；ｆｏｕｎｄ：２７２．１４。

【１８０６】

実施例５．０３。４－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジンの調製

【１８０７】

【化５０８】



5.02 5.03

【１８０８】

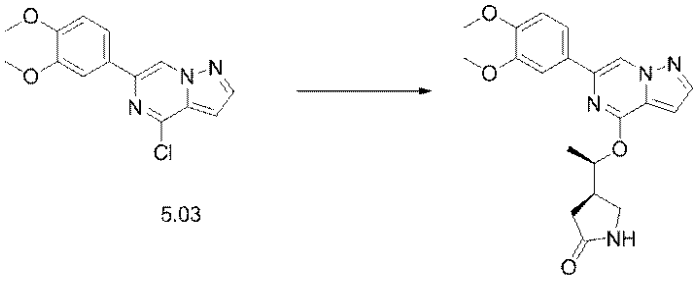
６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．０２（７４ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）をオキシ塩化リン（１．４ｍＬ，１５ｍｍｏｌ）に溶解させ、そして混合物を９５℃で２時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を、激しく撹拌している水（１５ｍＬ）に、内部温度を監視しながら、この内部温度を４５℃未満に維持する速度で、ピペットで注意深く添加した。反応フラスコを１５ｍＬの酢酸エチルで洗浄し、そして水性混合物に添加して、完全な移動を確実にした。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を１：１のブライン／飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、４－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン５．０３を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{14}$Ｈ$_{13}$ＣｌＮ$_3$Ｏ$_2$：２９０．０６；ｆｏｕｎｄ：２９０．１０。

【１８０９】

実施例５．０４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１８１０】

【化５０９】



5.03

5.04

【１８１１】

ＴＨＦ中１Ｍのナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドの溶液（０．１８ｍＬ，０．１８ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オン１．１８（２２．９ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に室温で添加すると、白色沈殿物が形成された。８分後、４－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン５．０３（３４ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．１ｍＬ）中の溶液をアルゴン下で添加した。暗褐色溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を、水、ブラインおよび酢酸エチルの添加によりクエンチし、そして層を分離した。水性物質を酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機層を５０％のブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．０４を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ CD_3OD）δ ８．６２（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．８０－５．５７（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

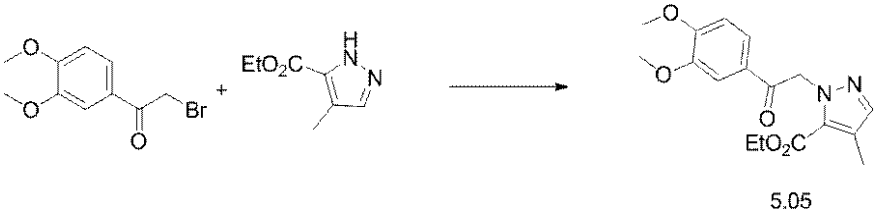
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{23}N_4O_4$：３８３．１６；ｆｏｕｎｄ：３８３．０３。

【１８１２】

実施例５．０５。１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル

【１８１３】

【化５１０】

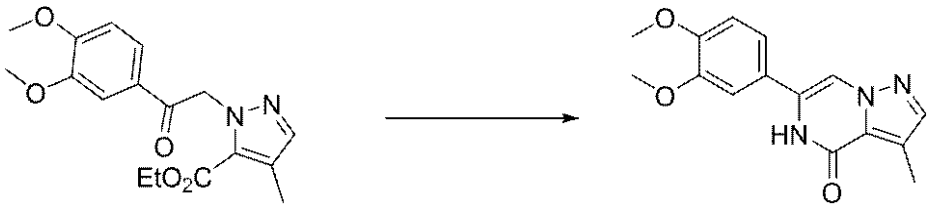


5.05

【１８１４】

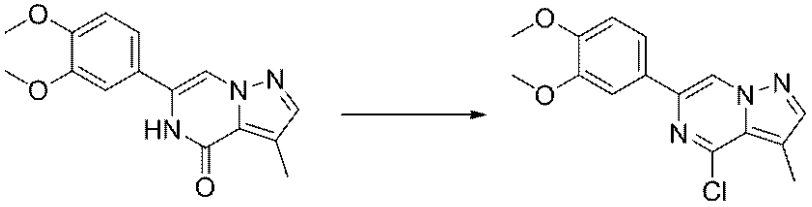
実施例５．０１の手順に従って、２－ブロモ－１－（３，４－ジメトキシフェニル）エタノン（１．０２ｇ，３．９２ｍｍｏｌ）および４－メチルピラゾール－３－カルボン酸エチル（６３７ｍｇ，４．１３ｍｍｏｌ）で開始して、１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチ

ル５．０５を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{21}N_2O_5$： ３３３．１４； ｆｏｕｎｄ： ３３３．０９。
【１８１５】
実施例５．０６。６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オンの調製
【１８１６】
【化５１１】



5.05 5.06

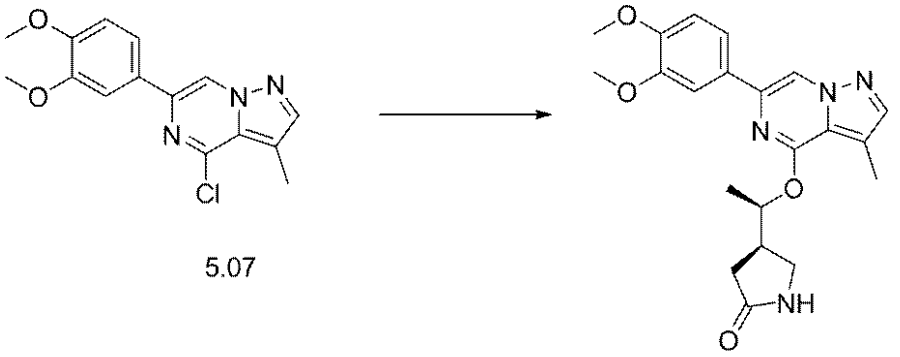
【１８１７】
実施例５．０２の手順に従って、１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．０５（９３ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）で開始して、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．０６（７８ｍｇ）を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{16}N_3O_3$： ２８６．１１； ｆｏｕｎｄ： ２８６．１５。
【１８１８】
実施例５．０７。４－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジンの調製
【１８１９】
【化５１２】



5.06 5.07

【１８２０】
実施例５．０３の手順に従って、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．０６（７８ｍｇ，０．２７３ｍｍｏｌ）で開始して、４－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン５．０７　を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{15}ClN_3O_2$： ３０４．０８； ｆｏｕｎｄ： ３０４．１３。
【１８２１】
実施例５．０８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【１８２２】

【化５１３】



5.07

5.08

【１８２３】

実施例５．０４の手順に従って、４－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン５．０７（５８ｍｇ，０．１９１ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．０８を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．４８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｑ，Ｊ＝４．４，２．１ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄｔ，Ｊ＝１１．９，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝９．３，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．６２－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，３Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

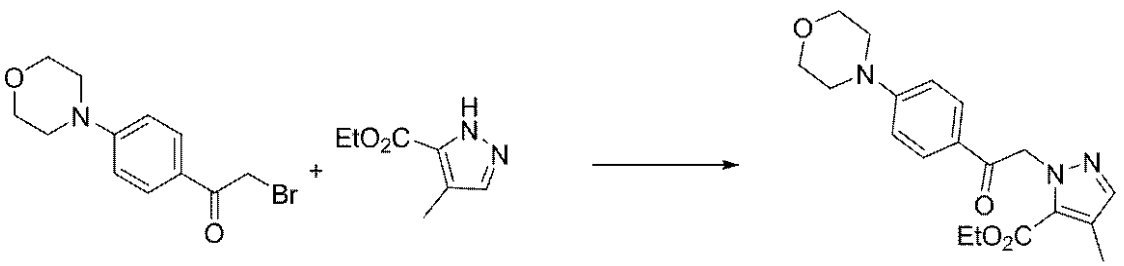
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$：３９７．１８；ｆｏｕｎｄ：３９７．０３。

【１８２４】

実施例５．０９。４－メチル－１－（２－（４－モルホリノフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチルの調製

【１８２５】

【化５１４】



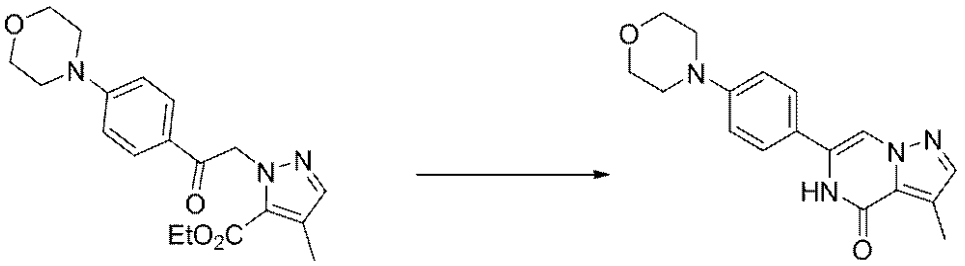
5.09

【１８２６】

実施例５．０１の手順に従って、２－ブロモ－１－（４－モルホリノフェニル）エタノン（１．４５ｇ，５．１２ｍｍｏｌ）および４－メチルピラゾール－３－カルボン酸エチル（８３７ｍｇ，５．４３ｍｍｏｌ）で開始して、４－メチル－１－（２－（４－モルホリノフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．０９を合成した。

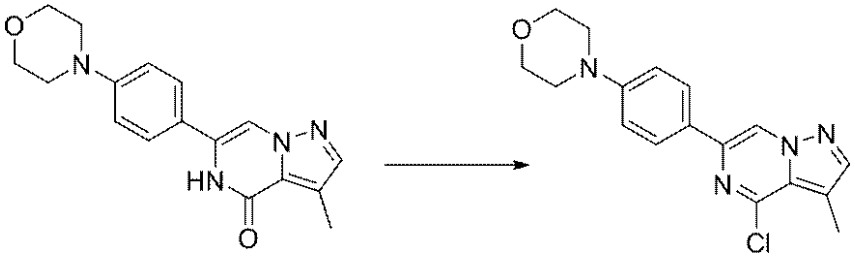
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{20}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$：３５８．１７；ｆｏｕｎｄ：３５８．１５。

【１８２７】
実施例５．１０。３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オンの調製
【１８２８】
【化５１５】



5.09　　5.10

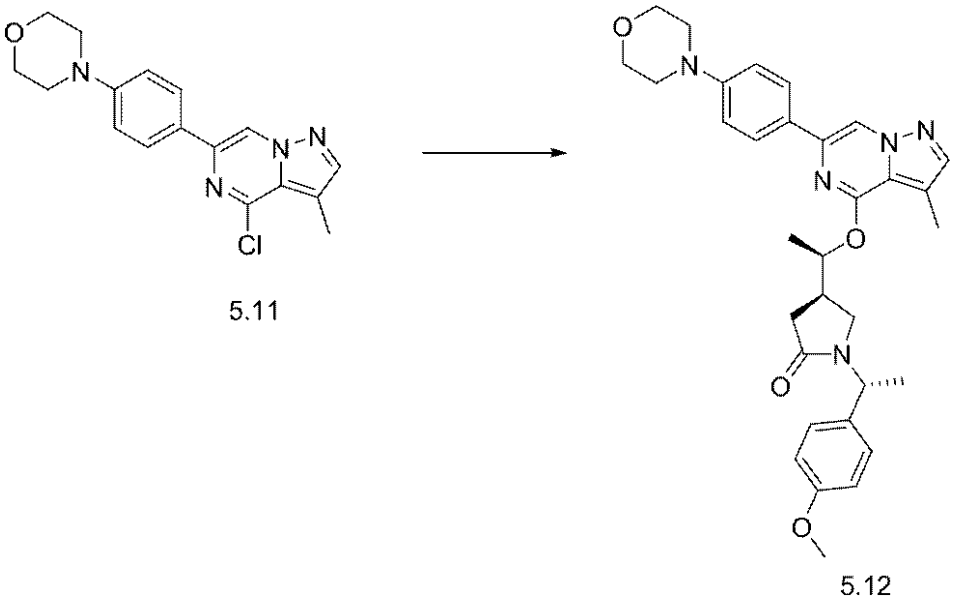
【１８２９】
実施例５．０２の手順に従って、４－メチル－１－（２－（４－モルホリノフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．０９（９６ｍｇ，０．２６９ｍｍｏｌ）で開始して、３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．１０を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{17}H_{19}N_4O_2$：　３１１．１４；　ｆｏｕｎｄ：　３１１．１９。
【１８３０】
実施例５．１１。４－（４－（４－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）モルホリンの調製
【１８３１】
【化５１６】



5.10　　5.11

【１８３２】
実施例５．０３の手順に従って、３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．１０（４５ｍｇ，０．１４５ｍｍｏｌ）で開始して、４－（４－（４－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）モルホリン５．１１を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{17}H_{18}ClN_4O$：　３２９．１１；　ｆｏｕｎｄ：　３２９．１７。
【１８３３】
実施例５．１２。（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【１８３４】

【化５１７】



【１８３５】

ＴＨＦ中１Ｍのカリウムｔｅｒｔブトキシドの溶液（０．１０ｍＬ，０．１０ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（２７ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。１５分後、４－（４－（４－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）モルホリン５．１１（２０ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．２ｍＬ）中の溶液をアルゴン下で添加した。９０分後、さらに１４ｍｇの（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４および０．０５ｍＬのＴＨＦ中１Ｍのカリウムｔｅｒｔブトキシドを添加した。５時間後、混合物をｓａｔ．NH_4Cl（ａｑ）の添加によりクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を１：１の水／ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．１２を得、これをさらに精製せずに使用した。

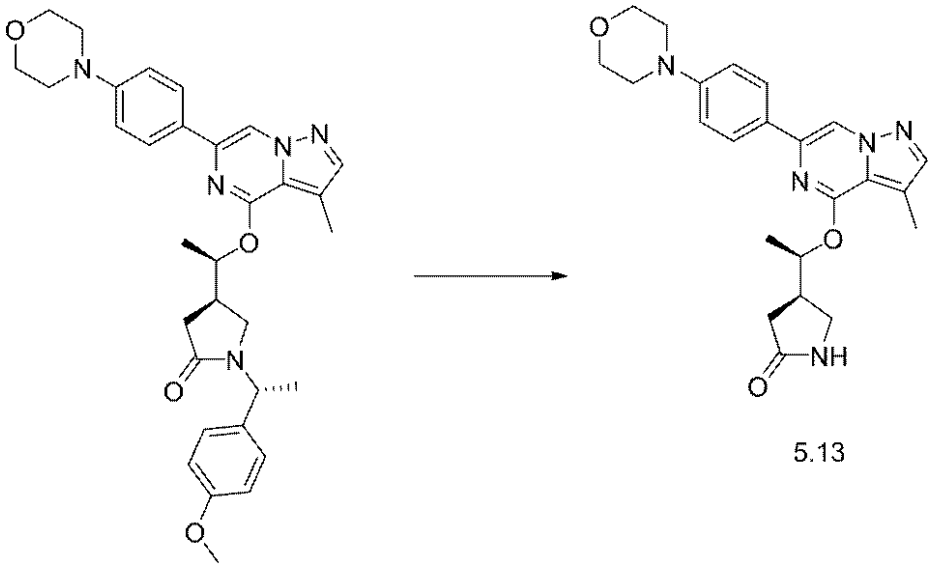
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{32}H_{38}IN_5O_4$：５５６．２８；ｆｏｕｎｄ：５５６．２８。

【１８３６】

実施例５．１３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１８３７】

【化５１８】



5.12 5.13

【１８３８】

（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．１２（３４ｍｇ，０．０６１ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（１．５ｍＬ）に溶解させ、そして混合物を６０℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を減圧下で濃縮し、そして得られたフィルムを酢酸エチルに溶解させ、そして飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄した。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を１：１のブライン／飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１５％のメタノール）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．１３を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）δ　８．４１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０９　－８．０２　（ｍ，　２Ｈ），　８．０２　－　７．９４　（ｍ，　３Ｈ），　７．７７　（ｓ，　１Ｈ），　５．６３　－　５．５５　（ｍ，　１Ｈ），　４．５１　－　４．３３　（ｍ，　４Ｈ），　３．６５　－　３．５３　（ｍ，　５Ｈ），　３．４２　－　３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．０３－２．９１　（ｍ，　１Ｈ），　２．６３　－　２．４５　（ｍ，　２Ｈ），　２．４５　（ｓ，　３Ｈ），　１．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。

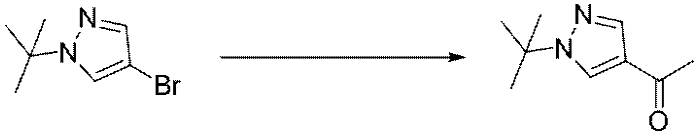
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{23}H_{28}N_5O_3$：　４２２．２１；　ｆｏｕｎｄ：　４２２．０７。

【１８３９】

実施例５．１４。１－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノンの調製

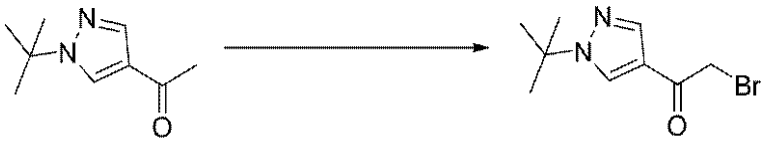
【１８４０】

【化５１９】



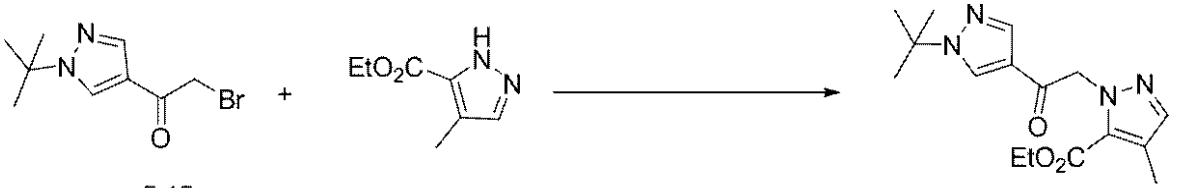
5.14

【１８４１】
４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール（９７３ｍｇ，４．７９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（９．５ｍｌ）中の溶液を、アルゴン下で－７８℃まで冷却した。次いで、ヘキサン中のｎ－ＢｕＬｉの溶液（１．６Ｍ，３．２ｍＬ，５．１２ｍｍｏｌ）を５分間かけて滴下により添加し、そして反応混合物を－７８℃で８０分間撹拌した。Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（０．５５ｍｌ，５．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中の溶液を滴下により添加し、そして混合物を０℃まで温めた。４時間後、反応混合物をNH_4Cl（ａｑ）（１０ｍＬ）の添加によりクエンチし、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を５０％のブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル）により精製して、１－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノン５．１４を得た。
１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．０１（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｓ，９Ｈ）。
【１８４２】
実施例５．１５。２－ブロモ－１－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノンの調製
【１８４３】
【化５２０】



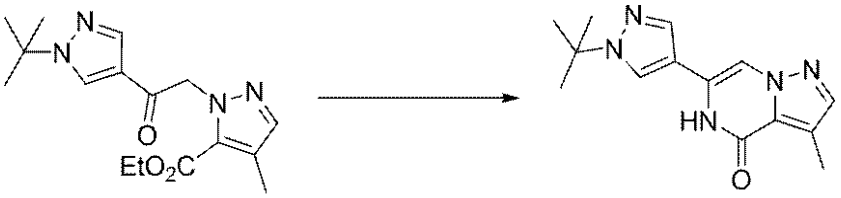
5.14　　5.15

【１８４４】
三臭化ピリジニウム（９３０ｍｇ，２．８９ｍｍｏｌ）を、１－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノン５．１４（４７８ｍｇ，２．８８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（９．８ｍＬ）および無水エタノール（２．５ｍＬ）中の溶液にゆっくりと添加した。混合物を室温で２４時間撹拌した。
【１８４５】
さらに４５ｍｇの三臭化ピリジニウムを添加した。さらに７時間後、混合物を３５ｍＬの水の添加によりクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出し、合わせた有機物を５０％のブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、２－ブロモ－１－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノン５．１５を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。
１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．１１（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），１．６２（ｓ，９Ｈ）。
【１８４６】
実施例５．１６。１－（２－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－オキソエチル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチルの調製
【１８４７】
【化５２１】



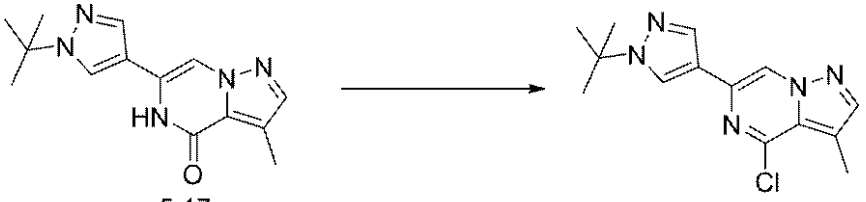
5.15　　5.16

【１８４８】
実施例５．０１の手順に従って、２－ブロモ－１－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノン５．１５（７１５ｍｇ，純度９４％，２．７４ｍｍｏｌ）および４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（４８８ｍｇ，３．１７ｍｍｏｌ）で開始して、１－（２－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－オキソエチル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．１６を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{23}N_4O_3$：３１９．１７；ｆｏｕｎｄ：３１９．１０。
【１８４９】
実施例５．１７。６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オンの調製
【１８５０】
【化５２２】



5.16　　5.17

【１８５１】
実施例５．０２の手順に従って、１－（２－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－オキソエチル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．１６（７７ｍｇ，０．２２７ｍｍｏｌ）で開始して、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．１７を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{18}N_5O$：２７２．１４；ｆｏｕｎｄ：２７２．００。
【１８５２】
実施例５．１８。６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジンの調製
【１８５３】
【化５２３】



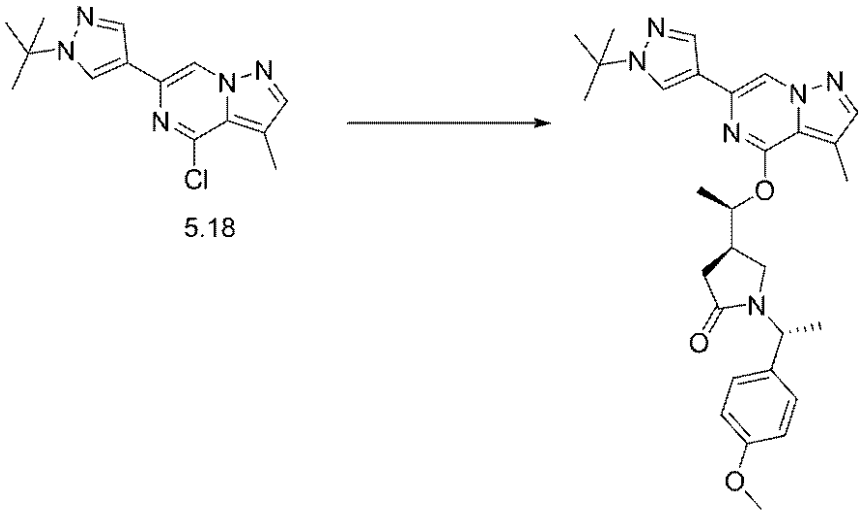
5.17　　5.18

【１８５４】
実施例５．０３の手順に従って、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．１７（４７ｍｇ，０．１７２ｍｍｏｌ）で開始して、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン５．１８を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{17}ClN_5$：２９０．１１；ｆｏｕｎｄ：２８９．９４。
【１８５５】
実施例５．１９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－

ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１８５６】

【化５２４】



5.18

5.19

【１８５７】

実施例５．１２の手順に従って、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン５．１８（５０ｍｇ，０．１７２ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０４（７９ｍｇ，０．３００ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．１９を合成した。

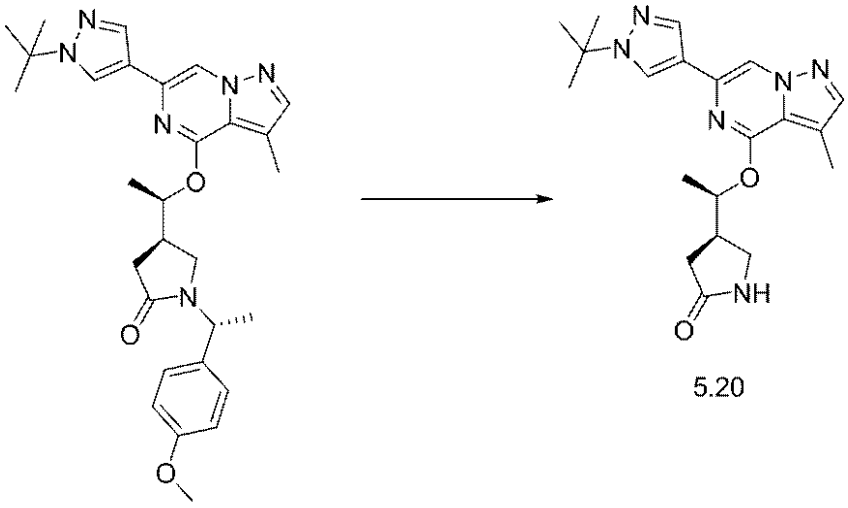
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{37}lN_6O_3$：５１７．２８；ｆｏｕｎｄ：５１７．０８。

【１８５８】

実施例５．２０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１８５９】

【化５２５】



【１８６０】

実施例５．１３の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．１９（６５ｍｇ，０．１２６ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．２０を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．７５－５．５９（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，３Ｈ），１．６３（ｓ，９Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

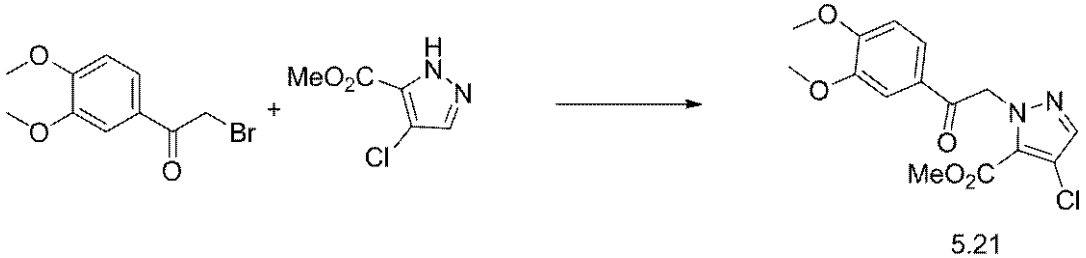
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{27}N_6O_2$：３８３．２１；ｆｏｕｎｄ：３８３．１１。

【１８６１】

実施例５．２１。４－クロロ－１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチルの調製

【１８６２】

【化５２６】



【１８６３】

実施例５．０１の手順に従って、２－ブロモ－１－（３，４－ジメトキシフェニル）エタノン（１．２０ｇ，４．６３ｍｍｏｌ）および４－クロロ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸メチル（８５５ｍｇ，５．３３ｍｍｏｌ）で開始して、４－クロロ－１－（２－

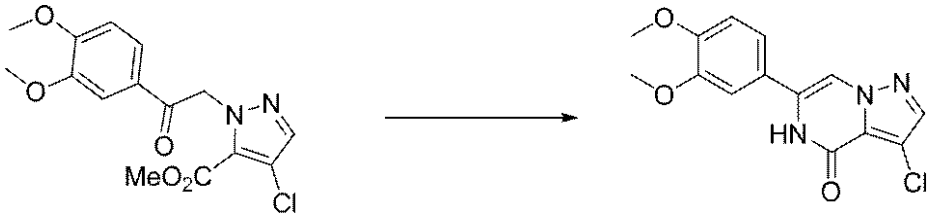
（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸メチル５．２１を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{16}ClN_2O_5$：３３９．０７；ｆｏｕｎｄ：３３９．０３。

【１８６４】

実施例５．２２。３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オンの調製

【１８６５】

【化５２７】



5.21　　5.22

【１８６６】

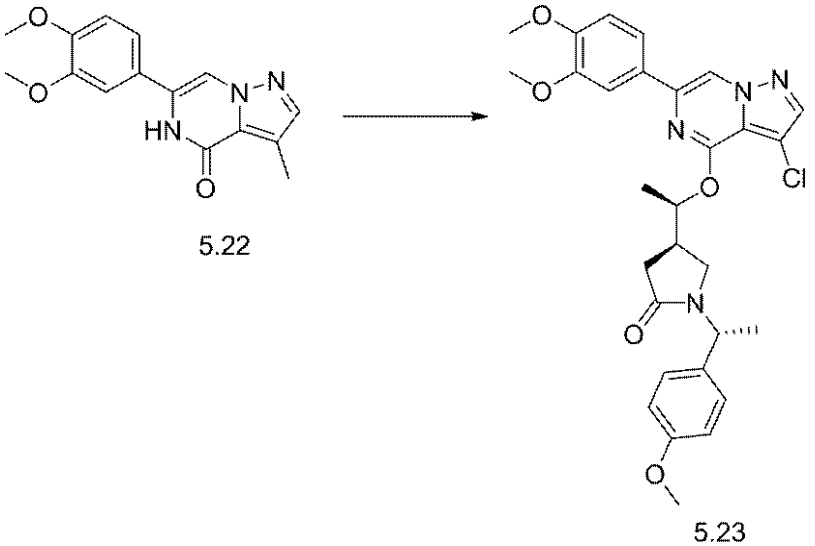
実施例５．０２の手順に従って、４－クロロ－１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸メチル５．２１（１１０ｍｇ，０．３３１ｍｍｏｌ）で開始して、３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．２２を合成した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{13}ClN_3O_3$：３０６．０６；ｆｏｕｎｄ：３０６．１２。

【１８６７】

実施例５．２３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１８６８】

【化５２８】



5.22　　5.23

【１８６９】

３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．２２（８８ｍｇ，０．２８８ｍｍｏｌ）、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチル１．３０（１２９ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（１４４ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の混合物を、９０℃で６時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出

した。合わせた有機層を５０％のブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．２３を得た。

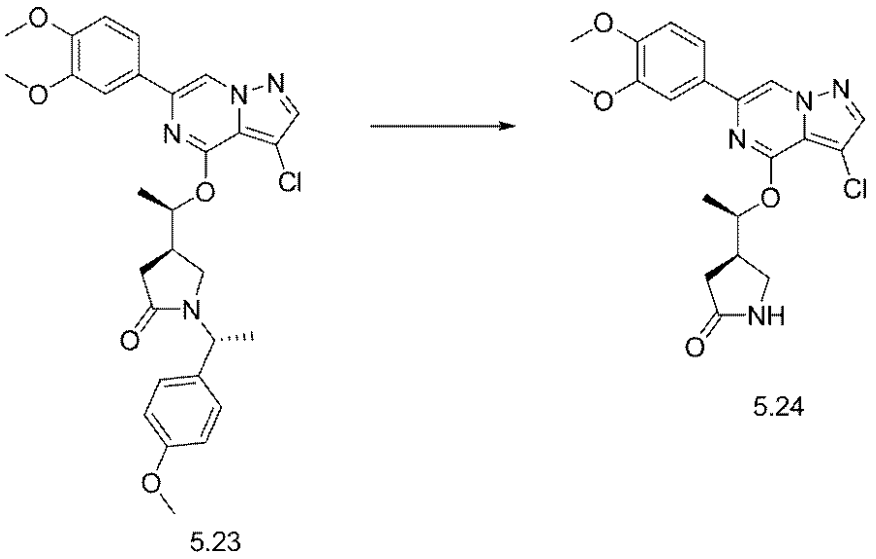
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{32}ClN_4O_5$： ５５１．２０； ｆｏｕｎｄ： ５５０．８８。

【１８７０】

実施例５．２４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１８７１】

【化５２９】



【１８７２】

実施例５．１３の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．２３（３０ｍｇ，０．０５４ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－クロロ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．２４を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ８．５８ （ｓ，１Ｈ），７．９３ （ｓ，１Ｈ），７．６７ － ７．５４ （ｍ，２Ｈ），７．０４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．６９ － ５．５６ （ｍ，１Ｈ），３．９２ （ｓ，３Ｈ），３．８８ （ｓ，３Ｈ），３．６０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．０，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．３７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．０８ － ２．９３ （ｍ，１Ｈ），２．６６ － ２．５０ （ｍ，２Ｈ），１．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

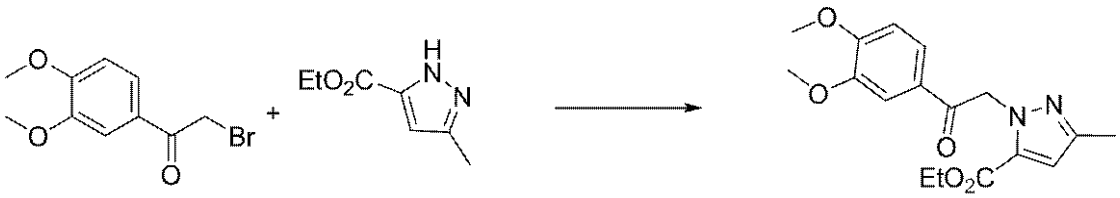
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{22}ClN_4O_4$： ４１７．１３； ｆｏｕｎｄ： ４１６．９７。

【１８７３】

実施例５．２５。１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチルの調製

【１８７４】

【化５３０】



5.25

【１８７５】

実施例５．０１の手順に従って、２－ブロモ－１－（３，４－ジメトキシフェニル）エタノン（１．１９ｇ，４．５９ｍｍｏｌ）およびエチル－３－メチルピラゾール－５－カルボキシレート（８２０ｍｇ，５．３２ｍｍｏｌ）で開始して、１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．２５を合成した。

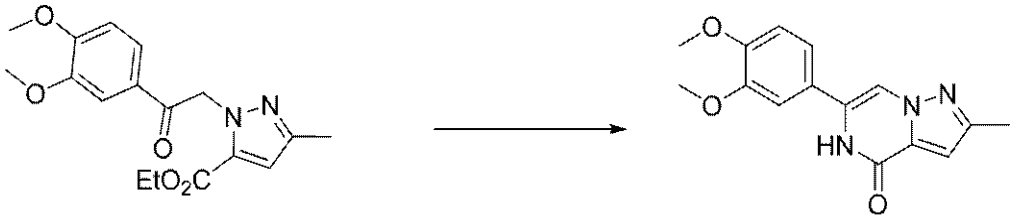
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{17}H_{21}N_2O_5$：　３３３．１４；　ｆｏｕｎｄ：　３３３．１４。

【１８７６】

実施例５．２６。６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オンの調製

【１８７７】

【化５３１】



5.25　　5.26

【１８７８】

実施例５．０２の手順に従って、１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．２５（３１６ｍｇ，０．９５１ｍｍｏｌ）で開始して、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．２６を合成した。

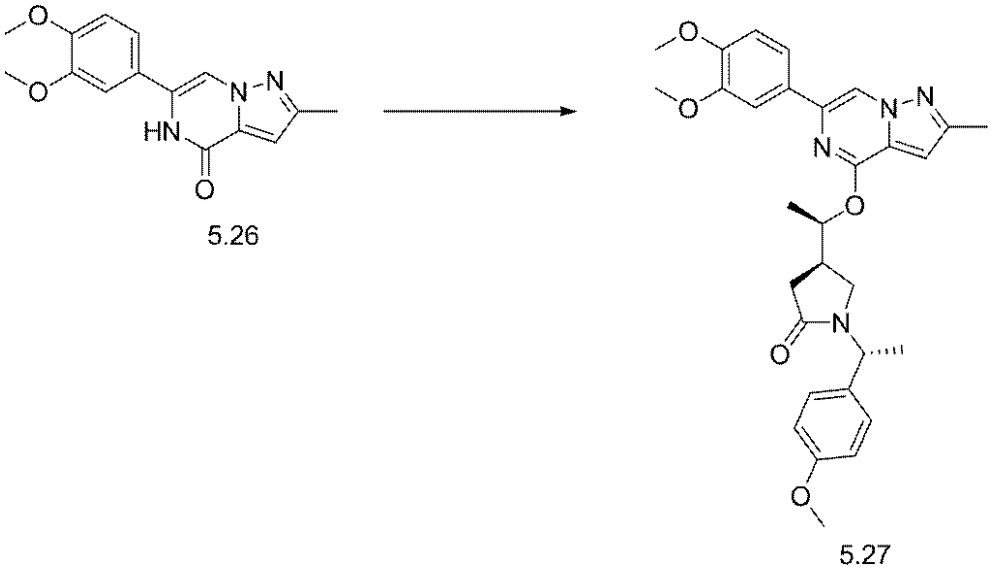
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{15}H_{16}N_3O_3$：　２８６．１１；　ｆｏｕｎｄ：　２８６．１４。

【１８７９】

実施例５．２７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１８８０】

【化５３２】



【１８８１】

実施例５．２３の手順に従って、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．２６（８０ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）およびメタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチル１．３０（１２４ｍｇ，０．３６３ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．２７を合成した。

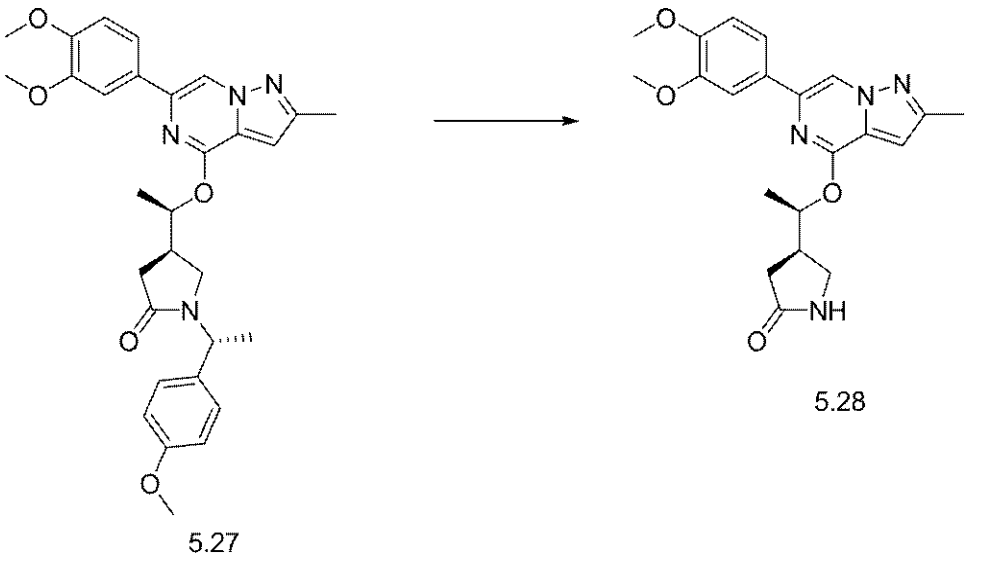
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{30}H_{35}N_4O_5$：５３１．２５；ｆｏｕｎｄ：５３１．００。

【１８８２】

実施例５．２８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１８８３】

【化５３３】



【１８８４】

実施例５．１３の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメト

キシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．２７（４５ｍｇ，０．０８５ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．２８を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．４７（ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２ － ７．５３（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．６２ － ６．５３（ｍ，１Ｈ），５．７１ － ５．５９（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝ １０．２，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８ － ３．３２（ｍ，１Ｈ），３．０２ － ２．９０（ｍ，１Ｈ），２．６０ － ２．４８（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

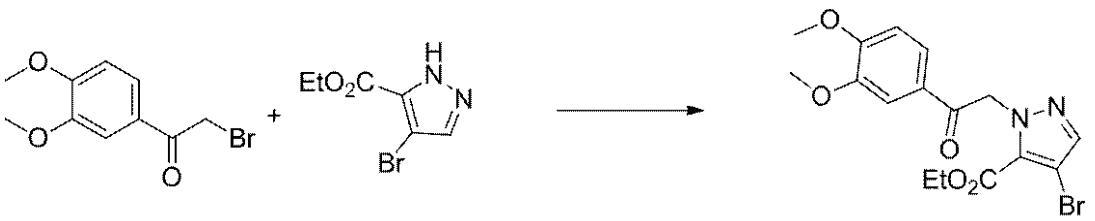
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{25}N_4O_4$：３９７．１８；ｆｏｕｎｄ：３９７．０６。

【１８８５】

実施例５．２９。４－ブロモ－１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチルの調製

【１８８６】

【化５３４】



5.29

【１８８７】

実施例５．０１の手順に従って、２－ブロモ－１－（３，４－ジメトキシフェニル）エタノン（９９９ｍｇ，３．８６ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル（９９５ｍｇ，４．５４ｍｍｏｌ）で開始して、４－ブロモ－１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．２９（１４３ｍｇ）を合成した。

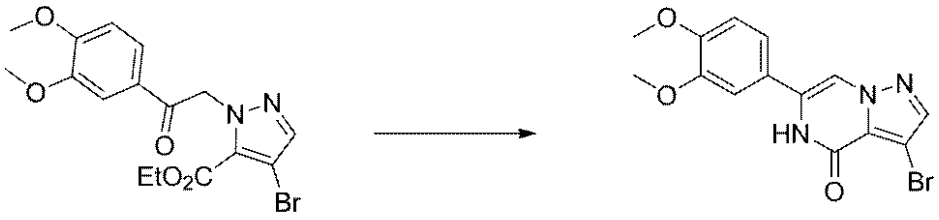
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{18}BrN_2O_5$：３９７．０３；ｆｏｕｎｄ：３９６．９９。

【１８８８】

実施例５．３０。３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オンの調製：

【１８８９】

【化５３５】



5.29　　5.30

【１８９０】

実施例５．０２の手順に従って、４－ブロモ－１－（２－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸エチル５．２９（９２ｍ

ｇ，０．２３１ｍｍｏｌ）で開始して、３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．３０（６１ｍｇ）を合成した。

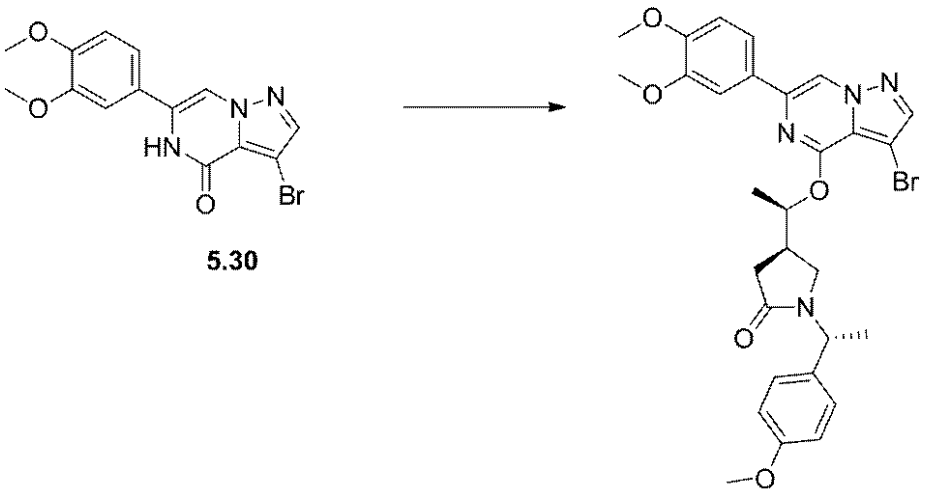
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{13}BrN_3O_3$：３５０．０１；ｆｏｕｎｄ：３５０．１５。

【１８９１】

実施例５．３１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

【１８９２】

【化５３６】



【１８９３】

実施例５．１２および５．１２の手順に従って、３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン５．３０（６１ｍｇ，０．１７５ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．３１を合成した（６０ｍｇ）。

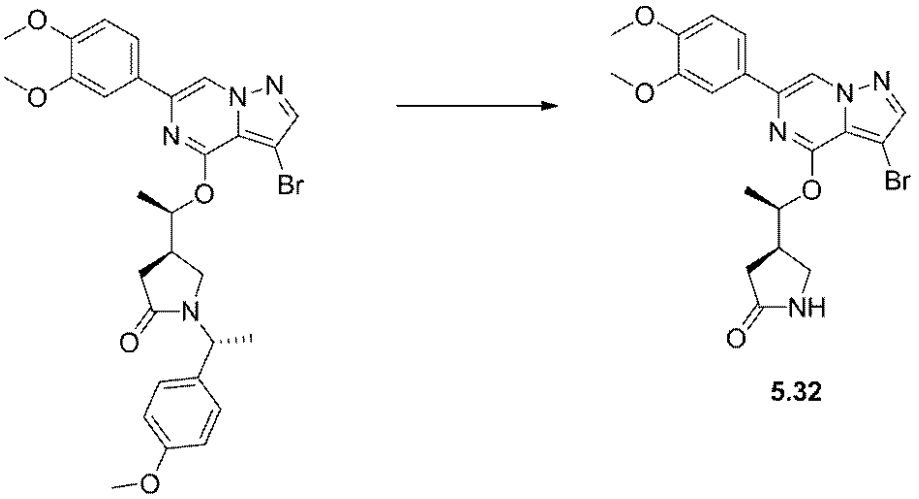
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{32}BrN_4O_5$：５９５．１５；ｆｏｕｎｄ：５９４．６５。

【１８９４】

実施例５．３２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

【１８９５】

【化５３７】



5.31 5.32

【１８９６】

実施例５．１３の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．３１（４１ｍｇ，０．０６９ｍｍｏｌ）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．３２を合成した（６．５ｍｇ）。

1Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ８．６３ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．０５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．６２ （ｓ，１Ｈ），３．９３ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，３Ｈ），３．８８ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，３Ｈ），３．６０ （ｔ，Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．４２ － ３．３６ （ｍ，１Ｈ），３．０４ －２．９６ （ｍ，１Ｈ），２．７４ － ２．５２ （ｍ，２Ｈ），１．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{20}$Ｈ$_{22}$ＢｒＮ$_4$Ｏ$_4$：４６１．０７；ｆｏｕｎｄ：４６０．７６。

【１８９７】

実施例５．３３。２－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラジンの調製

【１８９８】

【化５３８】

5.33

【１８９９】

水素化ナトリウム（６０％，３００ｍｇ，７．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の冷混合物に、０℃でベンジルアルコール（０．７５ｍＬ，７．２４ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。３０分後、２，６－ジクロロピラジン（９９９ｍｇ，６．７１ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物を室温まで温め、そして一晩撹拌した。ｓａｔ．ＮＨ$_4$Ｃｌ$_{(aq)}$でクエンチした後に、混合物を酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機物を水、次いでブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、２－（ベ

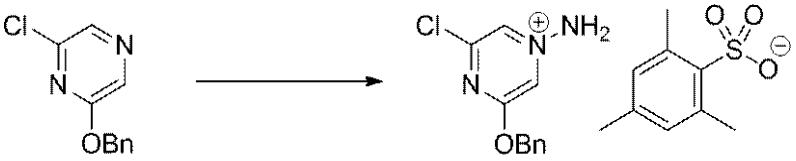
ンジルオキシ）－６－クロロピラジン５．３３（１．４５ｇ）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。
１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．１７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ３．７， ０．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．５０ － ７．４４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４４ － ７．３３ （ｍ， ３Ｈ）， ５．３９ （ｓ， ２Ｈ）。

【１９００】

実施例５．３４。２，４，６－トリメチルベンゼンスルホン酸１－アミノ－３－（ベンジルオキシ）－５－クロロピラジン－１－イウムの調製

【１９０１】

【化５３９】



5.33 5.34

【１９０２】

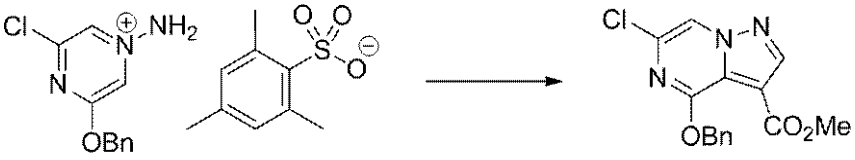
２－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラジン５．３３（５５９ｍｇ，２．５３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１２ｍＬ）中の溶液を、アルゴン下で０℃まで冷却した。Ｏ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（６４４ｍｇ，２．９９ｍｍｏｌ，Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃ．Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．２００９，１３，２６３－２６７に報告される手順と類似の手順を使用して調製した）を添加し、さらなるＤＣＭ（２ｍＬ）で洗浄し、そして混合物を室温まで温めた。７２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホン酸１－アミノ－３－（ベンジルオキシ）－５－クロロピラジン－１－イウム５．３４を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{11}$Ｈ$_{11}$ＣｌＮ$_3$Ｏ： ２３６．０６； ｆｏｕｎｄ： ２３６．０８。

【１９０３】

実施例５．３５。４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボン酸メチルの調製

【１９０４】

【化５４０】

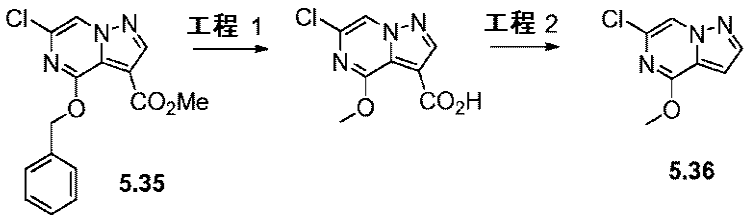


5.34 5.35

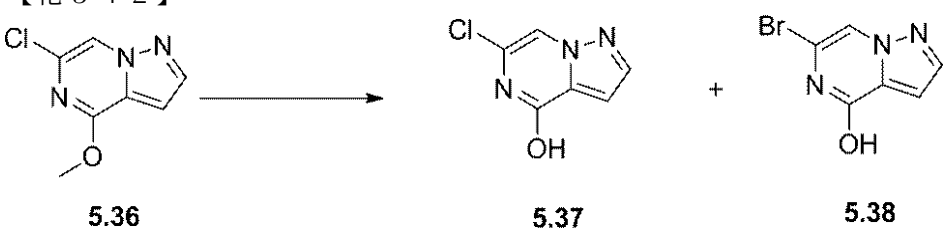
【１９０５】

炭酸カリウム（４５７ｍｇ，３．３１ｍｍｏｌ）を、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホン酸１－アミノ－３－（ベンジルオキシ）－５－クロロピラジン－１－イウム５．３４（９９２ｍｇ，２．２８ｍｍｏｌ）およびプロピオール酸メチル（０．２４ｍＬ，２．６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１１ｍＬ）中の混合物に室温で添加した。一晩撹拌した後に、反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を５０％のブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボン酸メチル５．３５（３２０ｍｇ）を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{15}$Ｈ$_{13}$ＣｌＮ$_3$Ｏ$_3$： ３１８．０６； ｆｏｕｎｄ： ３１８．００。

【１９０６】
実施例５．３６。６－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピラジンの調製
【１９０７】
【化５４１】



【１９０８】
工程１：４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボン酸メチル（５．３５）（８９４ｍｇ，２．８１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（７．５ｍＬ）、水（２．５ｍＬ）、およびＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）に懸濁させた。３０℃で５時間撹拌した後に、ＨＰＬＣは、１つの主要な生成物を示した。この反応混合物を水性ＨＣｌで酸性にし、そして水と、ＥｔＯＡｃと、２－Ｍｅ－ＴＨＦとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相を、ＥｔＯＡｃと２－Ｍｅ－ＴＨＦとの混合物で３回抽出した。合わせた有機相を濃縮して、粗製の６－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボン酸を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_8H_7ClN_3O_3$：　２２８．０；　ｆｏｕｎｄ：　２２８．１。
【１９０９】
工程２：上記から得た粗製の６－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボン酸（６１１ｍｇ，２．６８ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸パラジウム（ＩＩ）（４０１ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）と一緒に、ＤＭＦ（２４ｍＬ）に溶解させた。ＤＭＳＯ（１．６ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ，２６ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を１１０℃まで加熱した。２．５時間撹拌した後に、この反応混合物を冷却し、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてＥｔＯＡｃと、飽和水性$NaHCO_3$と、水との間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、そしてNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その濃縮物をシリカゲル（ヘキサン中５～３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、６－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン５．３６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_7H_7ClN_3O$：　１８４．０；　ｆｏｕｎｄ：　１８４．２。
【１９１０】
実施例５．３７および５．３８。６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オールおよび６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オールの調製
【１９１１】
【化５４２】



【１９１２】
耐圧バイアル内で、水中のＨＢｒ（０．２５ｍＬ，４．６ｍｍｏｌ）を、６－クロロ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン５．３６（１１７ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）の酢酸（７ｍＬ）中の溶液に添加した。溶液を密封バイアル内で６０℃で加熱した。３．５時間後、反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルとｓａｔ水性$NaHCO_3$

との間で注意深く分配した。気泡が観察され、そしてｐＨが７より高くなるまで、固体のＮａＨＣＯ$_3$を添加した。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を１：１のブライン／ｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_{3(aq)}$で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オール５．３７と６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オール５．３８との混合物（１２２ｍｇ）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【１９１３】

６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オール５．３７：ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_6$Ｈ$_5$ＣｌＮ$_3$Ｏ：１７０．００；ｆｏｕｎｄ：１６９．９７。

【１９１４】

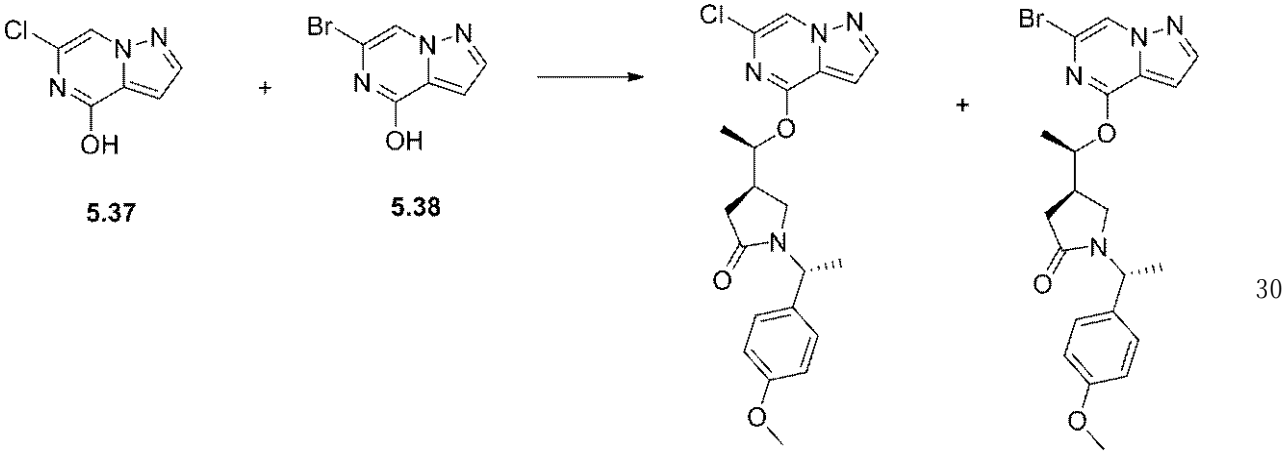
６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オール５．３８：ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_6$Ｈ$_5$ＢｒＮ$_3$Ｏ：２１３．９５；ｆｏｕｎｄ：２１３．９７。

【１９１５】

実施例５．３９および５．４０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンおよび（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９１６】

【化５４３】



5.37　　5.38　　5.39　　5.40

【１９１７】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オール５．３７と６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オール５．３８との混合物（１２２ｍｇ）、炭酸セシウム（３０４ｍｇ，０．９３ｍｍｏｌ）、およびメタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチル１．３０（３２８ｍｇ，０．９６ｍｍｏｌ）を９０℃で加熱した。５時間後、さらに１０２ｍｇのメシレート１．３０を添加した。さらに３時間後、２６ｍｇのメシレート１．３０および３０ｍｇのＣｓ$_2$ＣＯ$_3$を添加し、そして混合物を一晩撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を５０％のブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．３９と（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－

（（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．４０との混合物（１２９ｍｇ）を得た。

【１９１８】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．３９のＬＣ／ＭＳ：

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{21}H_{24}ClN_4O_3$：　４１５．１５；　ｆｏｕｎｄ：　４１４．９２。

【１９１９】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．４０のＬＣ／ＭＳ：

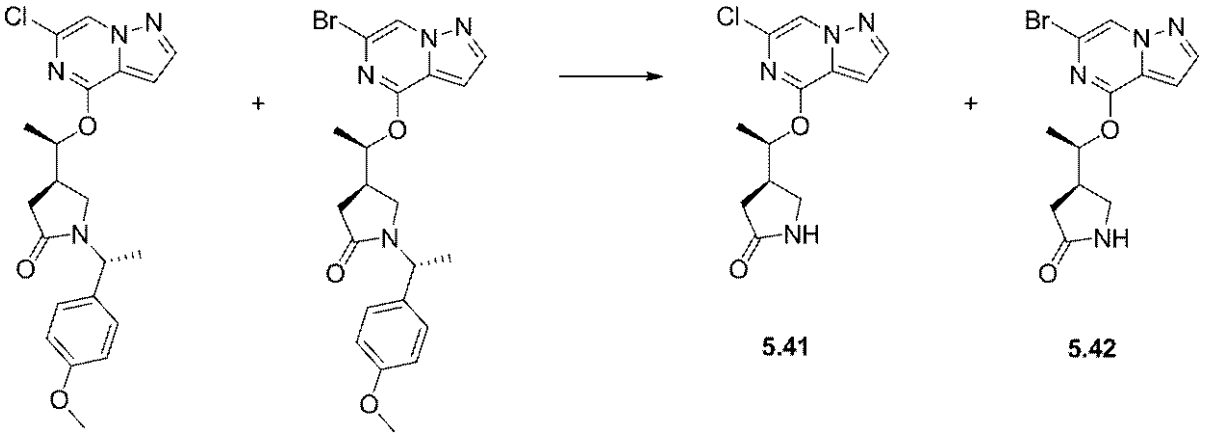
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{21}H_{24}BrN_4O_3$：　４５９．１０；　ｆｏｕｎｄ：　４５８．８６。

【１９２０】

実施例５．４１および５．４２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンおよび（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９２１】

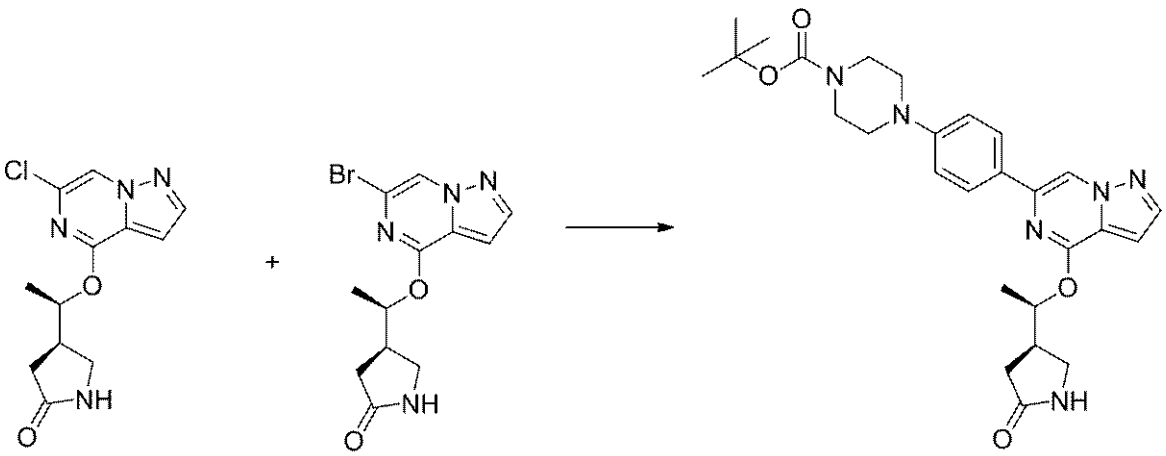
【化５４４】



【１９２２】

ＴＦＡ（５ｍＬ）中の、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．３９と（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．４０との混合物（１１１ｍｇ）を６０℃で２４時間加熱した。室温まで冷却した後に、残渣を２５ｍＬの酢酸エチルに溶解させ、そして１５ｍＬのｓａｔ水性$NaHCO_3$で洗浄した。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を１：１のブライン／ｓａｔ　$NaHCO_3$（ａｑ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４１と（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４２との混合物（７５ｍｇ）を得、これをさらに精製せずに使用した。

【１９２３】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４１：
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{12}H_{14}ClN_4O_2$：　２８１．０７；　ｆｏｕｎｄ：　２８１．０１。
【１９２４】
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４２：
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{12}H_{14}BrN_4O_2$：　３２５．０２；　ｆｏｕｎｄ：　３２５．０３。
【１９２５】
実施例５．４３。４－（４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【１９２６】
【化５４５】



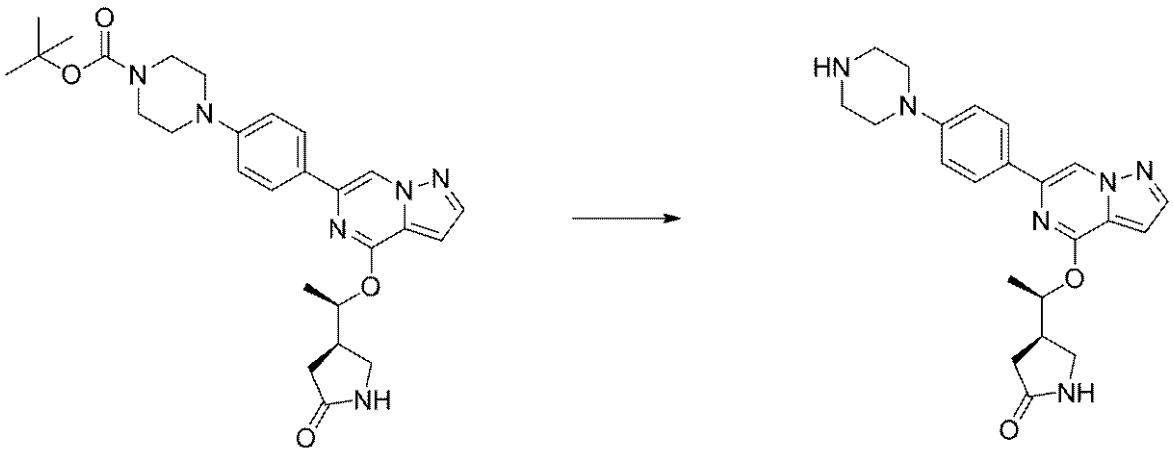
5.41　　5.42　　5.43

【１９２７】
５ｍＬのマイクロ波バイアル内で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４１と（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４２との混合物（３７．６ｍｇ）、４－（４－Ｎ－Ｂｏｃ－ピペラジノ）フェニルボロン酸（６４ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１３８ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）、およびＰｅｐｐｓｉ－ＩＰｒ触媒（１２ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）を、ジメトキシエタン（１．８ｍＬ）および水（０．９ｍＬ）に溶解させた。排気してアルゴンで逆充填した後に、混合物をマイクロ波反応器内１００℃で７０分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～７％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）により精製して、４－（４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル５．４３を得た（５２．２ｍｇ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{27}H_{35}N_6O_4$：　５０７．２６；　ｆｏｕｎｄ：　５０７．０４。
【１９２８】
実施例５．４４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン

－２－オンの調製

【１９２９】

【化５４６】



5.43 5.44

【１９３０】

４－（４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル５．４３（５１ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（４ｍＬ，５２．２３ｍｍｏｌ）に溶解させ、そして混合物を室温で撹拌した。４時間後、反応混合物を濃縮し、そしてトルエンと共沸して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４４をトリフルオロ酢酸塩として得た（４１ｍｇ）。

１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ８．５７ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．７，３．２ Ｈｚ，３Ｈ），７．１２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ，２Ｈ），６．８１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．４，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．６８ （ｔ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．６０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５３ － ３．４５ （ｍ，４Ｈ），３．４２ － ３．３７ （ｍ，４Ｈ），３．３７ － ３．３２ （ｍ，１Ｈ），３．０２ － ２．９２ （ｍ，１Ｈ），２．６２ － ２．４２ （ｍ，２Ｈ），１．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

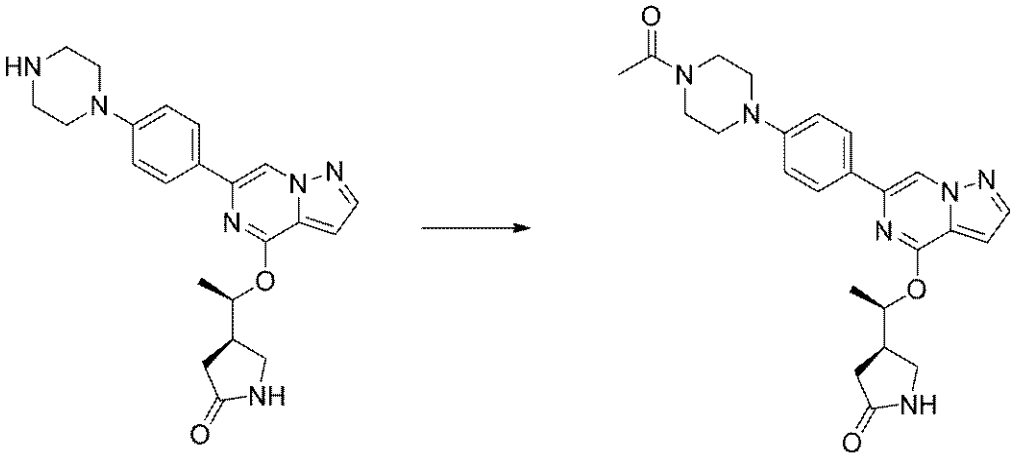
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{27}N_6O_2$： ４０７．２１； ｆｏｕｎｄ： ４０７．１７。

【１９３１】

実施例５．４５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９３２】

【化５４７】



5.44 5.45

【１９３３】

無水酢酸（５μｌ，０．０５ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩５．４４（２２．３８ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０５ｍＬ，０．３３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．８ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。９０分後、反応混合物をシリカゲルに直接装填し、そして精製して（０～８％のメタノール／ジクロロメタン）、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４５（１７．１ｍｇ）を得た。

１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ８．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１ － ７．８６ （ｍ，３Ｈ），７．１４ － ７．０３ （ｍ，２Ｈ），６．８０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．４，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．６９ （ｐ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １５．９，６．４，４．１ Ｈｚ，４Ｈ），３．５９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８ － ３．３３ （ｍ，１Ｈ），３．３２ － ３．２７ （ｍ，２Ｈ），３．２５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．３，４．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．０３ － ２．９０ （ｍ，１Ｈ），２．６１ － ２．４２ （ｍ，２Ｈ），２．１６ （ｓ，３Ｈ），１．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

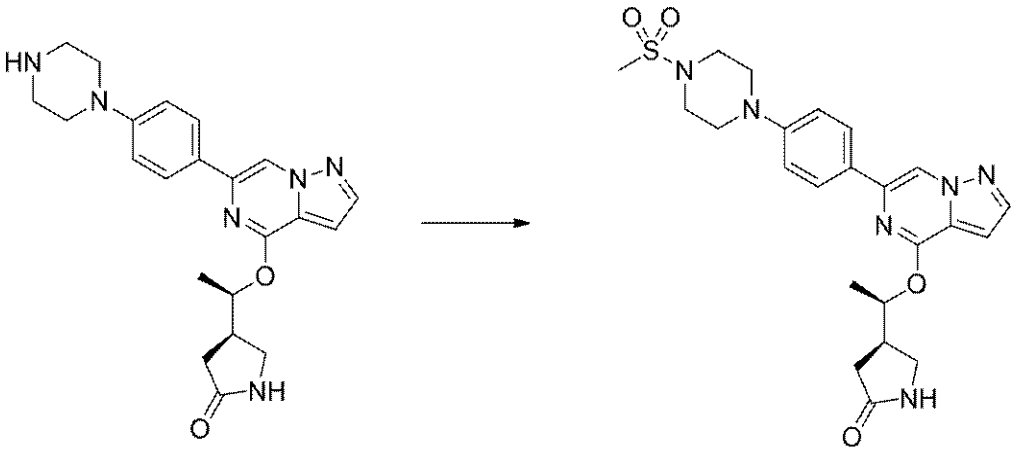
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{24}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_6$Ｏ$_3$：４４９．２２；ｆｏｕｎｄ：４４９．１８。

【１９３４】

実施例５．４６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９３５】

【化５４８】



5.44 5.46

【１９３６】

メタンスルホン酸無水物（９．３ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩５．４４（２２．３８ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０５ｍＬ，０．３６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．８ｍＬ）中の溶液に添加した。２時間後、反応混合物をシリカゲルに直接装填し、そして精製して（０～８％のメタノール／ジクロロメタン）、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４６（１９．２ｍｇ）を得た。

１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ８．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９ － ７．８８ （ｍ，３Ｈ），７．１２ － ７．０３ （ｍ，２Ｈ），６．８０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．４，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．７５ － ５．６４ （ｍ，１Ｈ），３．５９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．４１ － ３．３３ （ｍ，９Ｈ），３．０３ － ２．９１ （ｍ，１Ｈ），２．８９ （ｓ，３Ｈ），２．６１ － ２．４２ （ｍ，２Ｈ），１．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ）。

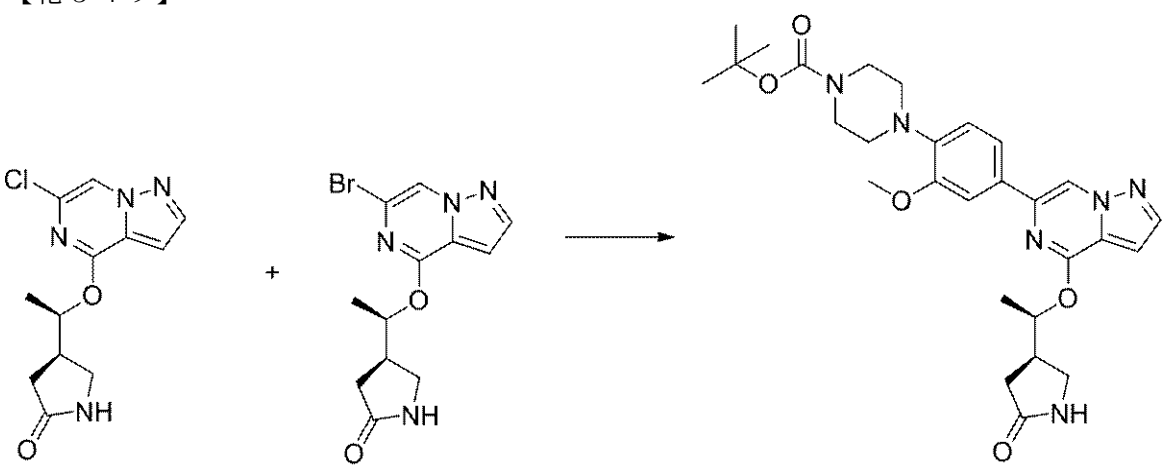
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{29}N_6O_4S$： ４８５．１９； ｆｏｕｎｄ： ４８５．１６。

【１９３７】

実施例５．４７。４－（２－メトキシ－４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【１９３８】

【化５４９】



5.41 5.42 5.47

【１９３９】

実施例５．４３の手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４１と（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４２との混合物（３７．６２ｍｇ）および４－（２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０８（７１ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）で開始して、４－（２－メトキシ－４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル５．４７（５１ｍｇ）を合成した。

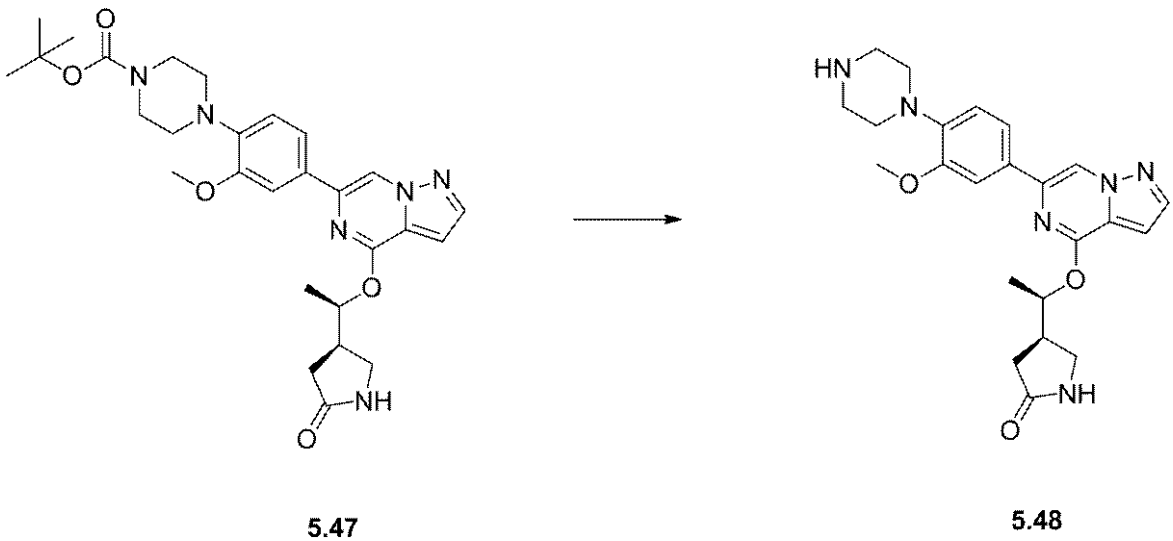
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{37}N_6O_5$：５３７．２７；ｆｏｕｎｄ：５３７．１５。

【１９４０】

実施例５．４８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９４１】

【化５５０】



5.47 5.48

【１９４２】

４－（２－メトキシ－４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３

－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル５．４７（５１ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（４ｍＬ，５２．２３ｍｍｏｌ）に溶解させ、そして混合物を室温で撹拌した。４時間後、反応混合物を濃縮し、そしてトルエンと共沸して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４８をトリフルオロ酢酸塩として得た（４０ｍｇ）。

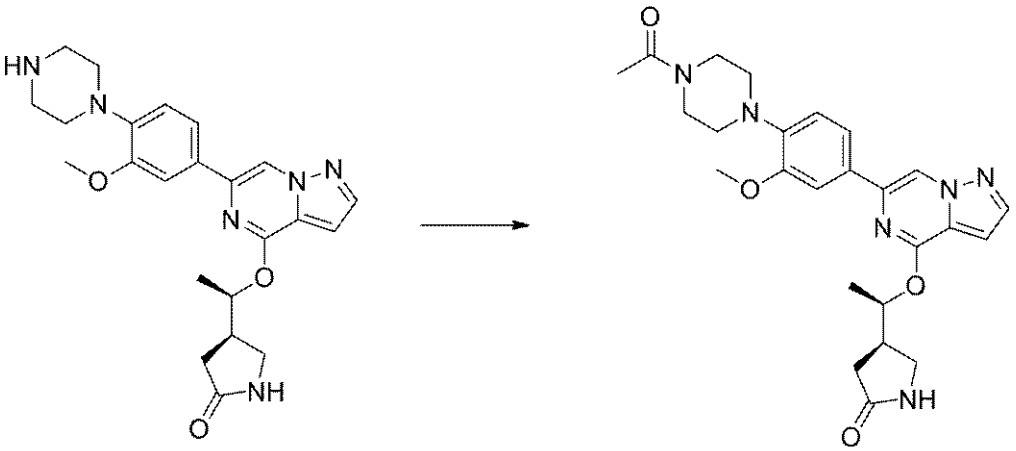
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{29}N_6O_3$：４３７．２２；ｆｏｕｎｄ：４３７．１８。

【１９４３】

実施例５．４９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９４４】

【化５５１】



5.48　　5.49

【１９４５】

無水酢酸（５μＬ，０．０５ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩５．４８（２２．４ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０５ｍｌ，０．３３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．８ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。２時間後、反応混合物をシリカに直接装填し、そして精製して（０～８％のメタノール／ジクロロメタン）、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．４９（１５．９ｍｇ）を得た。

１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．６４（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝２．３，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｐ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｄｔ，Ｊ＝１７．８，５．１ Ｈｚ，４Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０４（ｍ，４Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{31}N$

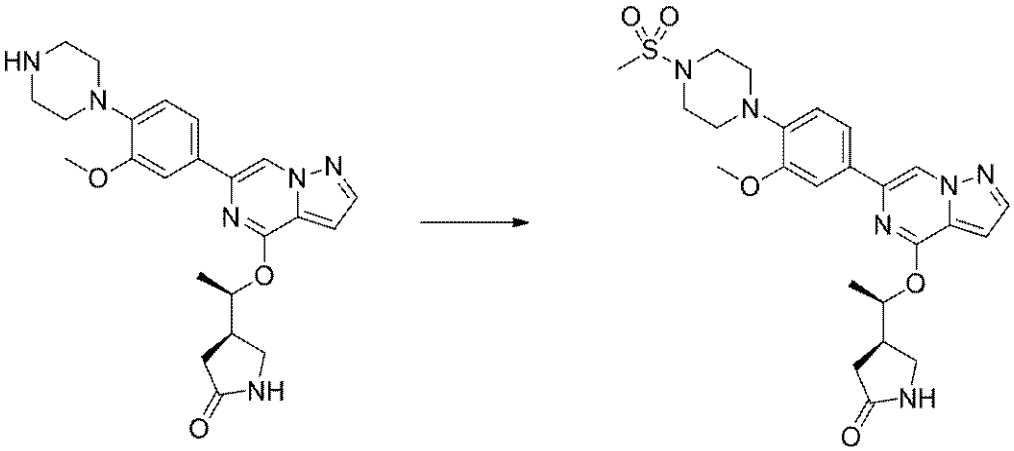
$_{6}O_{4}$：４７９．２３；ｆｏｕｎｄ：４７９．２４。

【１９４６】

実施例５．５０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９４７】

【化５５２】



5.48　　5.50

【１９４８】

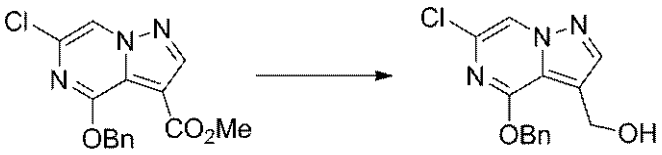
メタンスルホン酸無水物（９．５ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩５．４８（２２．４ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０５ｍＬ，０．３６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．８ｍＬ）中の溶液に添加した。２時間後、反応混合物をシリカに直接装填し、そして精製して（０～８％のメタノール／ジクロロメタン）、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．５０（１９ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）δ ８．６５（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝２．３，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｑ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝６．３，３．５ Ｈｚ，４Ｈ），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝６．２，３．６ Ｈｚ，４Ｈ），３．０６－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．４１（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９４９】

実施例５．５１。（４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）メタノールの調製

【１９５０】

【化５５３】



5.35 5.51

【１９５１】

４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボン酸メチル５．３５（４２７ｍｇ，１．３４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液を、アルゴン下で０℃まで冷却した。次いで、水素化アルミニウムリチウムのＴＨＦ中の溶液（１Ｍ，１．５２ｍＬ，１．５２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、そして混合物を室温まで温め、そして１８時間撹拌した。混合物をエーテルで希釈し、そして０℃まで冷却した。次いで、これを０．０６０ｍＬの水、０．０６０ｍＬの１５％のＮａＯＨ（ａｑ）、および０．１８ｍＬの水の添加によりクエンチし、そして室温まで温めた。１５分後、$MgSO_4$を添加し、そして混合物を２０分間撹拌した。混合物を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、（４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）メタノール５．５１（１４３ｍｇ）を得た。

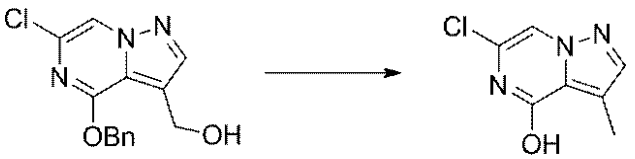
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{13}ClN_3O_2$：２９０．０６；ｆｏｕｎｄ：２９０．０５。

【１９５２】

実施例５．５２。６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オールの調製

【１９５３】

【化５５４】



5.51 5.52

【１９５４】

トリエチルシラン（０．２ｍｌ，１．２５ｍｍｏｌ）を、（４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）メタノール５．５１（１４２ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３ｍＬ）中の溶液にゆっくりと添加した。１９時間後、さらに０．４ｍＬのトリエチルシランを添加し、そして混合物を６０℃で４．５時間加熱した。混合物を、室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭに溶解させ、そしてｓａｔ．$NaHCO_{3(aq)}$で洗浄した。水層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オール５．５２（９０ｍｇ）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

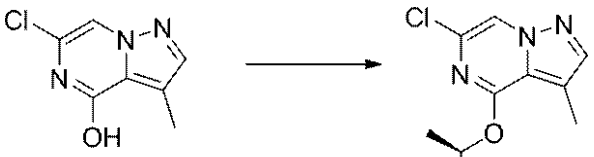
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_7H_7ClN_3O$：１８４．０２；ｆｏｕｎｄ：１８４．００。

【１９５５】

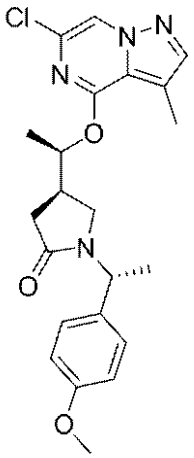
実施例５．５３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９５６】

【化５５５】



5.52



5.53

【１９５７】

６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－オール５．５２（４８ｍｇ，０．２６２ｍｍｏｌ）、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチル１．３０（１３５ｍｇ，０．３９４ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（１３６ｍｇ，０．４１７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の混合物を９０℃で加熱した。５時間後、反応混合物を、室温まで冷却し、水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を５０％のブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．５３（３７ｍｇ）を得た。

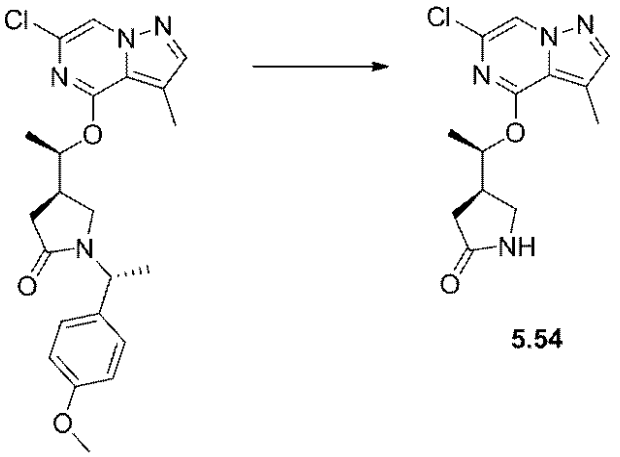
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{26}ClN_4O_3$：４２９．１６；ｆｏｕｎｄ：４２８．８７。

【１９５８】

実施例５．５４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９５９】

【化５５６】



5.54

5.53

【１９６０】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジ

ン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン５．５３（３１ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）を１．５ｍＬのＴＦＡに溶解させ、そして混合物を６０℃で加熱した。１７時間後、反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、そしてｓａｔ　ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$で洗浄した。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を１：１のｓａｔ．ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$／ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．５４（２１ｍｇ）を得、これをさらに精製せずに使用した。

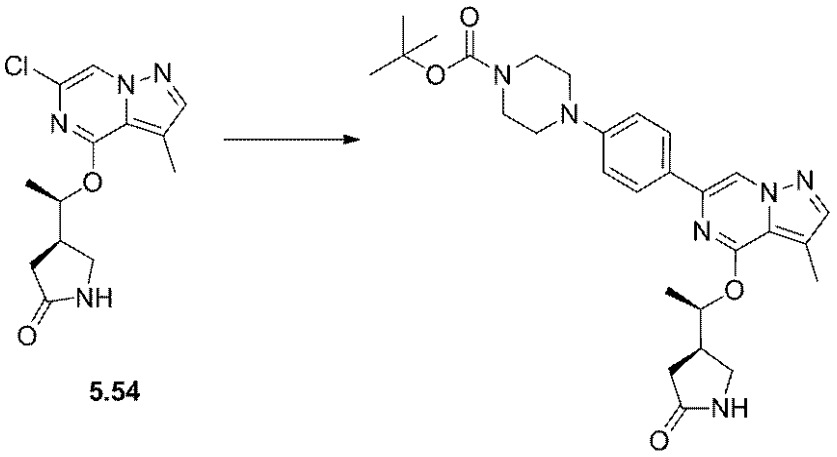
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{13}$Ｈ$_{16}$ＣｌＮ$_{4}$Ｏ$_{2}$：　２９５．０９；　ｆｏｕｎｄ：　２９５．００。

【１９６１】

実施例５．５５。４－（４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【１９６２】

【化５５７】



【１９６３】

５ｍＬのマイクロ波バイアル内で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．５４（２１ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）、４－（４－Ｎ－Ｂｏｃ－ピペラジノ）フェニルボロン酸（３４ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（７４ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）、およびＰｅｐｐｓｉ”－ＩＰｒ触媒（８ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）をジメトキシエタン（１．６ｍＬ）および水（０．８ｍＬ）に溶解させた。排気してアルゴンで逆充填した後に、混合物をマイクロ波反応器内１００℃で７０分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～７％のＭｅＯＨ／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$）により精製して、４－（４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル５．５５（２５．２ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{28}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{4}$：　５２１．２８；　ｆｏｕｎｄ：　５２０．９６。

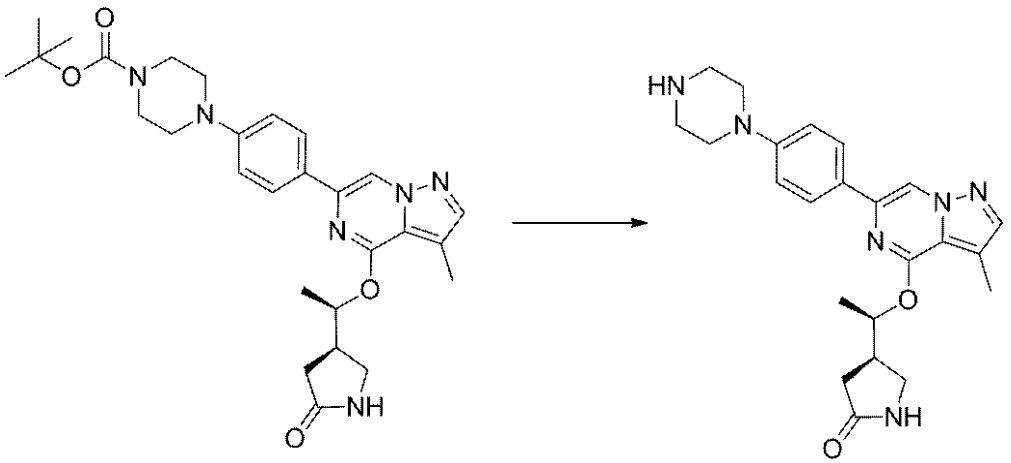
【１９６４】

実施例５．５６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル

）ピロリジン－２－オンの調製

【１９６５】

【化５５８】



5.55 5.56

【１９６６】

４－（４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０．２ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）５．５５をＴＦＡ（１．５ｍＬ，２０ｍｍｏｌ）に溶解させ、そして混合物を室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を濃縮し、そしてトルエンと共沸して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．５６をトリフルオロ酢酸塩として得た（２１ｍｇ）。

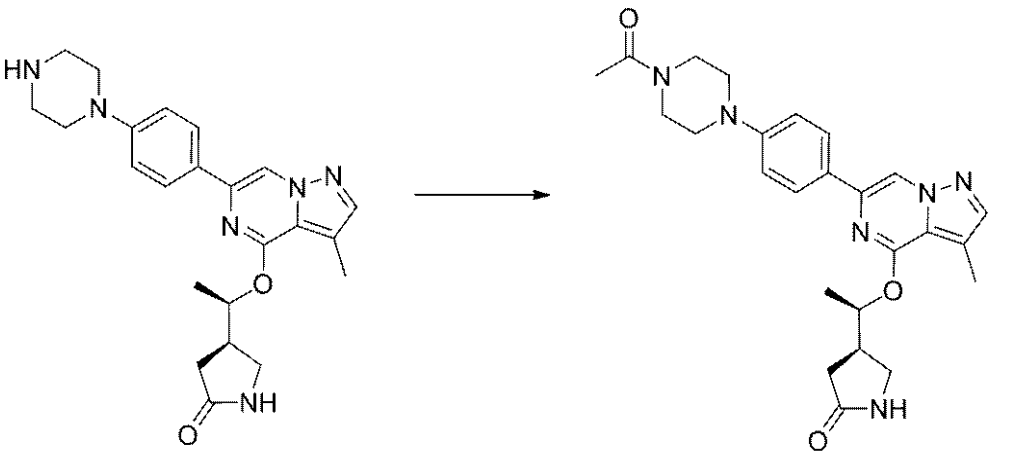
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{29}N_6O_2$：４２１．２３；ｆｏｕｎｄ：４２１．２０。

【１９６７】

実施例５．５７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９６８】

【化５５９】



5.56 5.57

【１９６９】

無水酢酸（３．１μＬ，０．０３ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メ

チル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩５．５６（１４．６ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０３ｍＬ，０．２１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．５ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。２時間後、反応混合物をシリカゲルに直接装填し、そして精製して（０～１０％のメタノール／ジクロロメタン）、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．５７（１１ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．４１（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），５．６８（ｑ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄｔ，Ｊ＝１５．９，５．２ Ｈｚ，４Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２４（ｄｔ，Ｊ＝１６．０，５．３ Ｈｚ，４Ｈ），３．０７－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．５１（ｄｄ，Ｊ＝６．３，１．０ Ｈｚ，３Ｈ）。

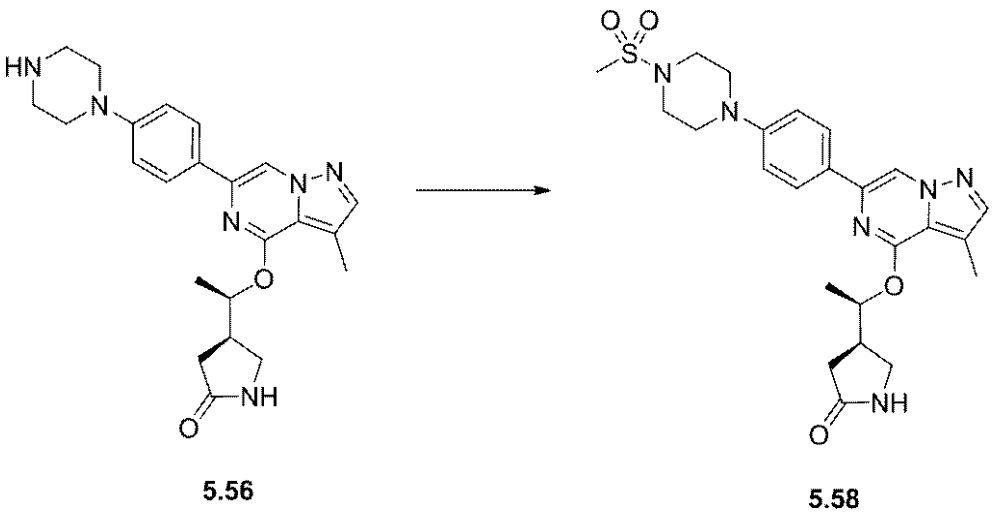
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{31}N_6O_3$：４６３．６４；ｆｏｕｎｄ：４６３．２０。

【１９７０】

実施例５．５８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９７１】

【化５６０】



5.56　　5.58

【１９７２】

トリエチルアミン（０．０２ｍＬ，０．１４ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩５．５６（５．８ｍｇ，０．０１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に添加した。メタンスルホン酸無水物（２．３ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物を室温で撹拌した。２時間後、さらに１．４ｍｇのメタンスルホン酸無水物を添加した。３０分後、反応混合物をシリカに装填し、そして精製して（０～７％のメタノール／ジクロロメタン）、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．５８（３．８ｍｇ）を得た。

1H NMR（400 MHz, CD_3OD）δ 8.42（d, J = 1.0 Hz, 1H）, 7.98 − 7.84（m, 2H）, 7.73（d, J = 1.1 Hz, 1H）, 7.08（d, J = 8.7 Hz, 2H）, 5.69（p, J = 6.0 Hz, 1H）, 3.61（dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H）, 3.43 − 3.33（m, 9H）, 3.00（p, J = 7.3 Hz, 1H）, 2.89（d, J = 1.0 Hz, 3H）, 2.64 − 2.47（m, 2H）, 2.45（s, 3H）, 1.51（dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 3H）。

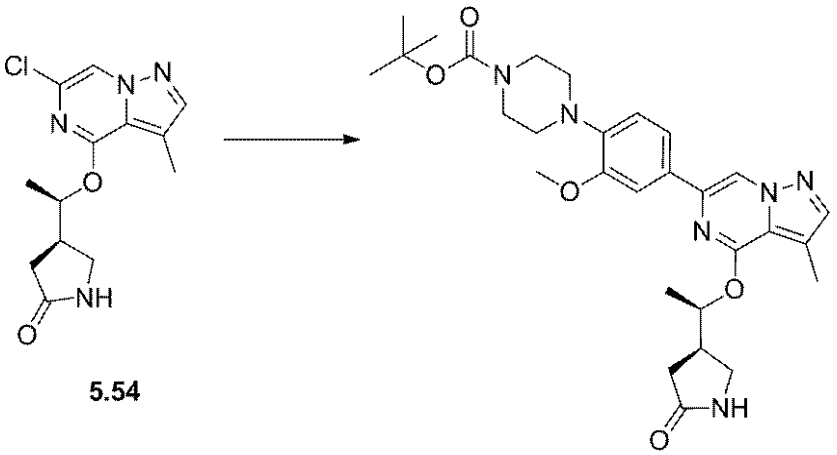
LCMS−ESI$^+$（m／z）：[M+H]$^+$ calcd for $C_{24}H_{31}N_6O_4S$：499.20；found：499.17。

【1973】

実施例5.59。4−（2−メトキシ−4−（3−メチル−4−（（R）−1−（（R）−5−オキソピロリジン−3−イル）エトキシ）ピラゾロ［1,5−a］ピラジン−6−イル）フェニル）ピペラジン−1−カルボン酸tert−ブチルの調製

【1974】

【化561】



【1975】

実施例5.55の手順に従って、（R）−4−（（R）−1−（6−クロロ−3−メチルピラゾロ［1,5−a］ピラジン−4−イルオキシ）エチル）ピロリジン−2−オン5.54（25.3mg, 0.086mmol）および4−（2−メトキシ−4−（4,4,5,5−テトラメチル−1,3,2−ジオキサボロラン−2−イル）フェニル）ピペラジン−1−カルボン酸tert−ブチル7.08（44mg, 0.105mmol）で開始して、4−（2−メトキシ−4−（3−メチル−4−（（R）−1−（（R）−5−オキソピロリジン−3−イル）エトキシ）ピラゾロ［1,5−a］ピラジン−6−イル）フェニル）ピペラジン−1−カルボン酸tert−ブチル5.59（35mg）を合成した。

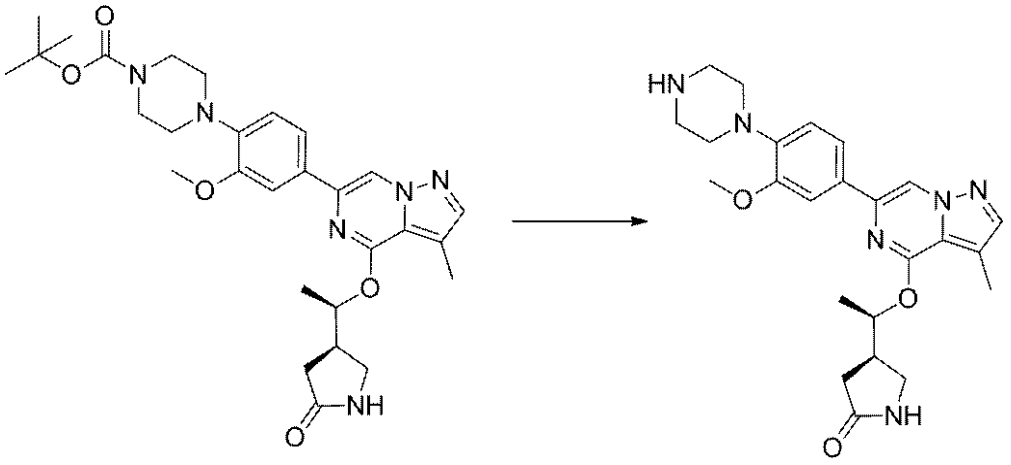
LCMS−ESI$^+$（m／z）：[M+H]$^+$ calcd for $C_{29}H_{39}N_6O_5$：551.29；found：551.16。

【1976】

実施例5.60。（R）−4−（（R）−1−（（6−（3−メトキシ−4−（ピペラジン−1−イル）フェニル）−3−メチルピラゾロ［1,5−a］ピラジン−4−イル）オキシ）エチル）ピロリジン−2−オンの調製

【1977】

【化５６２】



5.59 5.60

【１９７８】

４－（２－メトキシ－４－（３－メチル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル５．５９（３５ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２．５ｍＬ，３２．７ｍｍｏｌ）に溶解させ、そして混合物を室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を濃縮し、そしてトルエンと共沸して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．６０をトリフルオロ酢酸塩として得た（３６ｍｇ）。

1Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ８．５３ （ｓ，１Ｈ），７．７７ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８ － ７．５６ （ｍ，２Ｈ），７．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．７７ － ５．６２ （ｍ，１Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．６１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８ （ｑ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，５Ｈ），３．３５ － ３．３１ （ｍ，４Ｈ），３．０７ － ２．９５ （ｍ，１Ｈ），２．６４ － ２．４８ （ｍ，２Ｈ），２．４５ （ｓ，３Ｈ），１．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

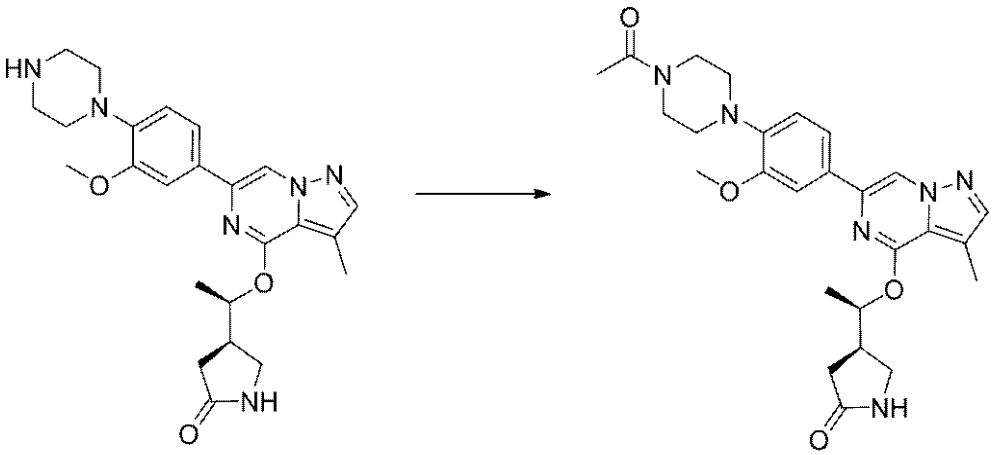
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{31}N_6O_3$： ４５１．２４； ｆｏｕｎｄ： ４５１．２９。

【１９７９】

実施例５．６１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９８０】

【化５６３】



5.60 5.61

【１９８１】

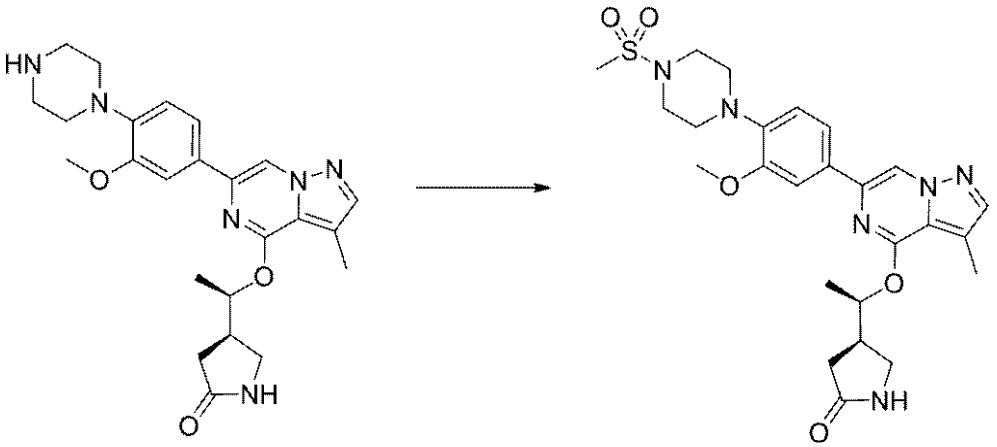
無水酢酸（４μｌ，０．０４ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩５．６０（１８．１ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０４ｍｌ，０．２８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。９０分後、反応混合物をシリカゲルに直接装填し、そして精製して（０～８％のメタノール／ジクロロメタン）、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－メトキシフェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．６１（１３．６ｍｇ）を得た。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ８．５０ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．７５ （ｓ，１Ｈ），７．６２ － ７．５４ （ｍ，２Ｈ），７．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．６７ （ｐ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，３Ｈ），３．７３ （ｄｔ，Ｊ ＝ １７．８，５．２ Ｈｚ，４Ｈ），３．６１ （ｔ，Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．３７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．２，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．１４ － ３．０９ （ｍ，２Ｈ），３．０５ （ｔ，Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．０３ － ２．９５ （ｍ，１Ｈ），２．６４ － ２．４８ （ｍ，２Ｈ），２．４５ （ｓ，３Ｈ），２．１５ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{29}N_6O_2$： ４９３．２５； ｆｏｕｎｄ： ４９３．２７。

【１９８２】

実施例５．６２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９８３】

【化５６４】



5.60 5.62

【１９８４】

トリエチルアミン（０．０４ｍＬ，０．２８ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩５．６０（１５．２ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．５ｍＬ）中の溶液に添加した。次いで、メタンスルホン酸無水物（６．８ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）をこの溶液に添加し、そしてこの混合物を室温で撹拌した。３時間後、混合物をシリカゲルに直接装填し、そして精製して（０～８％のメタノール／ジクロロメタン）、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．６２（１２．１ｍｇ）を得た。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ８．５０ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５ （ｓ，１Ｈ），７．５８ （ｄｔ，Ｊ ＝ １０．７，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．０５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．６７ （ｐ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，３Ｈ），３．６１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４２ － ３．３６ （ｍ，４Ｈ），３．４１－３．３５ （ｍ，１Ｈ），３．２２ － ３．１５ （ｍ，４Ｈ），３．０８ － ２．９４ （ｍ，１Ｈ），２．８９ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，３Ｈ），２．６３ － ２．４８ （ｍ，２Ｈ），２．４５ （ｓ，３Ｈ），１．５３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．３，１．０ Ｈｚ，３Ｈ）。

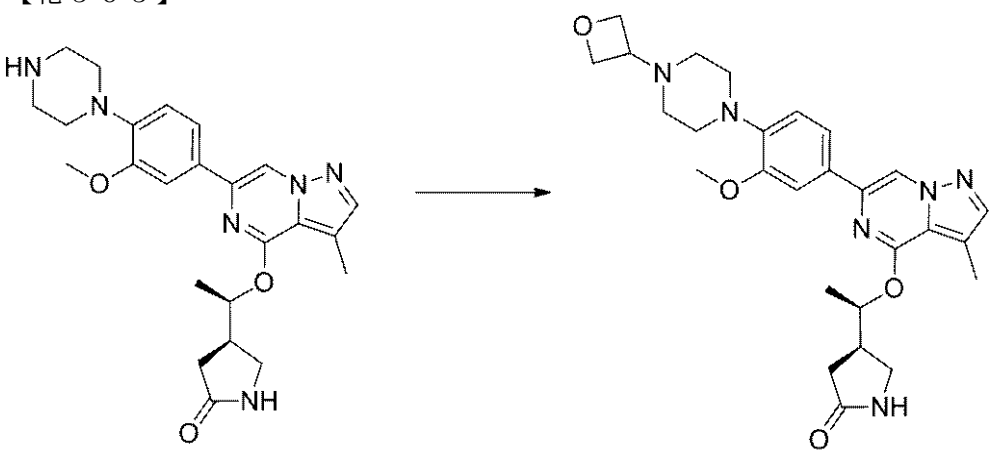
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_6$Ｏ$_5$Ｓ： ５２９．２２； ｆｏｕｎｄ： ５２９．２８。

【１９８５】

実施例５．６３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【１９８６】

【化５６５】



5.60　　5.63

【１９８７】

Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２ｍＬ，０．０９ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩５．６０（２１．４５ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の混合物に室温で添加した。３－オキセタノン（０．０３ｍＬ，０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５８ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物を５０℃で加熱した。３時間後、混合物を、室温まで冷却し、２０ｍＬの酢酸エチルで希釈し、そして８ｍＬの水／１０ｍＬのｓａｔ　Na_2CO_3（ａｑ）で洗浄した。層を分離し、そして水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１２％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン５．６３（９ｍｇ）を得た。

1Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．４９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｓ，１Ｈ），　７．５８　（ｓ，　２Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６８　（ｐ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．６５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９５　（ｓ，　３Ｈ），　３．６８　－　３．５４　（ｍ，　２Ｈ），　３．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．１，　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２３　－　３．０９　（ｍ，　４Ｈ），　３．０７　－　２．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．６５　－　２．４７　（ｍ，　６Ｈ），　２．４５　（ｓ，　３Ｈ），　１．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ）。

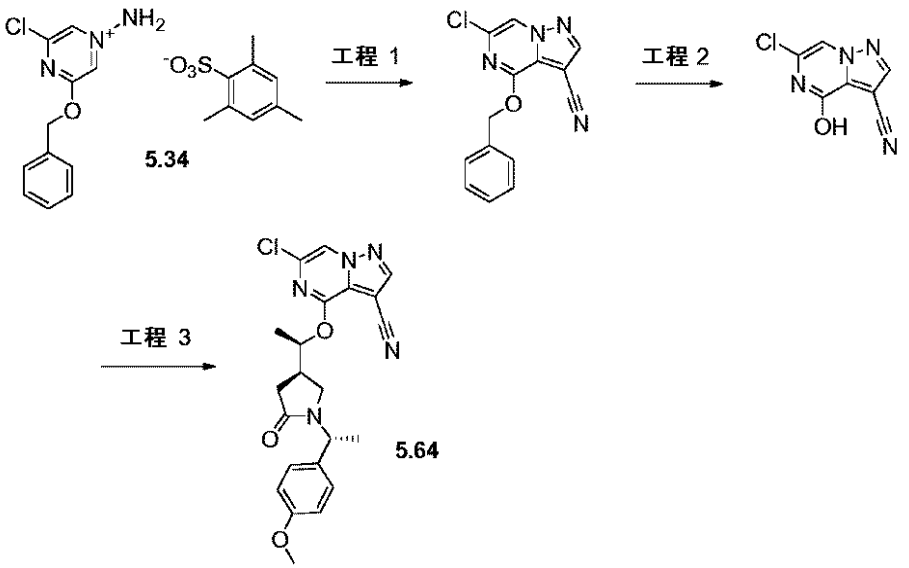
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{27}H_{35}N_6O_4$：　５０７．２６；　ｆｏｕｎｄ：　５０７．３２。

【１９８８】

実施例５．６４。６－クロロ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリルの調製

【１９８９】

【化５６６】



【１９９０】

工程１：１－アミノ－３－（ベンジルオキシ）－５－クロロピラジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（５．３４）（６５７ｍｇ，１．５１ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５．７５ｍＬ）に懸濁させ、そしてアクリロニトリル（０．２３ｍＬ，３．５ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ｉＰｒ$_2$ＮＥｔ（０．３２ｍＬ，１．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１．７５時間撹拌し、そしてＤＤＱ（７２０ｍｇ，３．２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた混合物をさらに１時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリルを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．２２ （ｓ，１Ｈ），８．１８ （ｓ，１Ｈ），７．６１ －７．５５ （ｍ，２Ｈ），７．４５ － ７．３９ （ｍ，２Ｈ），７．３９ － ７．３３ （ｍ，１Ｈ），５．６７ （ｓ，２Ｈ）。

【１９９１】

工程２：４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル（２９５ｍｇ，１．０４ｍｍｏｌ）をＡｒ下でＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解させ、そして得られた混合物をＡｒ下で－７８℃まで冷却した。次いで、ＤＣＭ中１．０ＭのBBr_3溶液（５．２ｍＬ，５．２ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を１５分間撹拌し、次いでその冷却浴から外した。さらに１．２５時間撹拌した後に、この反応を、Et_3N（４．３ｍＬ，３１ｍｍｏｌ）、Et_2NH（０．２１ｍＬ，２．１ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（５ｍＬ）の混合物でクエンチした。さらに１０分間撹拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そしてＭｅＯＨに溶解させた。この混合物を濃縮し、そしてその濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中５０～１００％のアセトン）により精製して、６－クロロ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_7H_4ClN_4O$： １９５．０； ｆｏｕｎｄ： １９４．７。

【１９９２】

工程３：６－クロロ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル（１２２ｍｇ，０．６２７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解させた。（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン１．０５（２５５ｍｇ，０．９７ｍｍｏｌ）およびPPh_3（２５５ｍｇ，０．９７ｍｍｏｌ）を添加し、その後、アゾジカルボン酸ジエチル（０

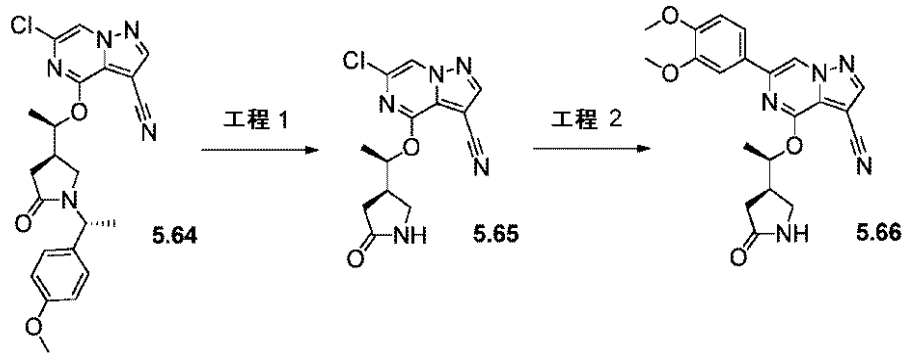
．１６ｍＬ，１．０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を４５℃まで加熱し、そして４５分間撹拌した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、一晩静置し、そして２ｇのシリカゲル上に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製（ヘキサン中２５～１００％のＥｔＯＡｃ）により、６－クロロ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル（５．６４）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{23}ClN_5O_3$：４４０．１；ｆｏｕｎｄ：４３９．８。

【１９９３】

実施例５．６６。６－（３，４－ジメトキシフェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリルの調製

【１９９４】

【化５６７】



【１９９５】

工程１：中間体５．６４（４１ｍｇ，０．０９３ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（１．５ｍＬ）に溶解させ、そして得られた溶液を７０℃まで加熱した。６．５時間撹拌した後に、この反応混合物を冷却し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の６－クロロ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル（５．６５）を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{13}H_{13}ClN_5O_2$：３０６．１；ｆｏｕｎｄ：３０５．８。

【１９９６】

工程２：先の工程から得られた粗製の中間体５．６５（３，４－ジメトキシフェニル）ボロン酸（３４ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（７９ｍｇ，０．３７ｍｍｏｌ）およびビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３．３ｍｇ，０．００５ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（１．３５ｍＬ）および水（０．１４ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１００℃まで加熱した。１６時間撹拌した後に、この反応混合物を、ＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配し、そして得られたエマルジョンをセライトのパッドで濾過した。このセライトをＤＣＭで洗浄して、全ての生成物を放出させ、そして得られた濾液を減圧中で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル５．６６を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{22}N_5O_4$：４０８．２；ｆｏｕｎｄ：４０７．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．

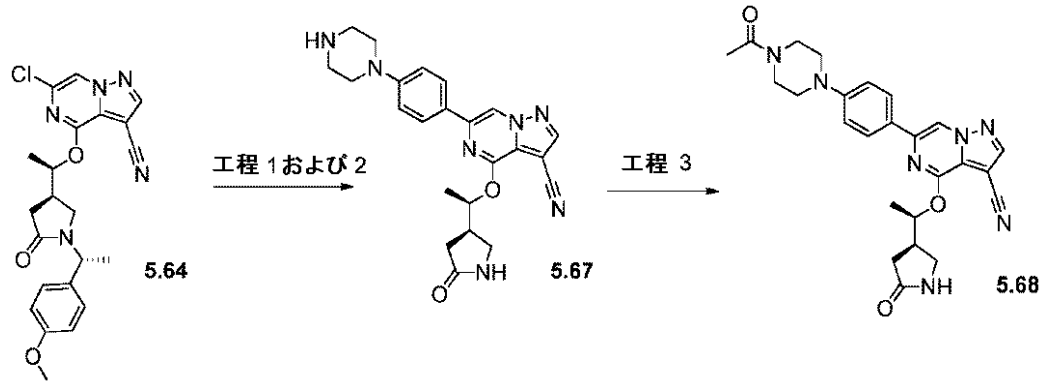
1 Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．５６－５．４５（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２７（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９９７】

実施例５．６８。６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリルの調製

【１９９８】

【化５６８】



【１９９９】

工程１：中間体５．６４（２１８ｍｇ，０．４９６ｍｍｏｌ）、（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ボロン酸（３０３ｍｇ，０．９９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４２０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）およびビス［ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１８ｍｇ，０．０２５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（７ｍＬ）および水（０．７２ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１００℃まで加熱した。完了したら、この反応混合物をＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４－（４－（３－シアノ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{37}H_{44}N_7O_5$：６６６．３；ｆｏｕｎｄ：６６６．３。

【２０００】

工程２：４－（４－（３－シアノ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１５ｍｇ，０．３２３ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（７．４ｍｌ）に溶解させ、そして得られた溶液を６０℃まで加熱した。１４時間撹拌した後に、この反応混合物を冷却し、そして濃縮した。得られた粗製の４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル（５．６７）のＴＦＡ塩をさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{26}N_7O_2$：４３２．２；ｆｏｕｎｄ：４３２．０。

【２００１】

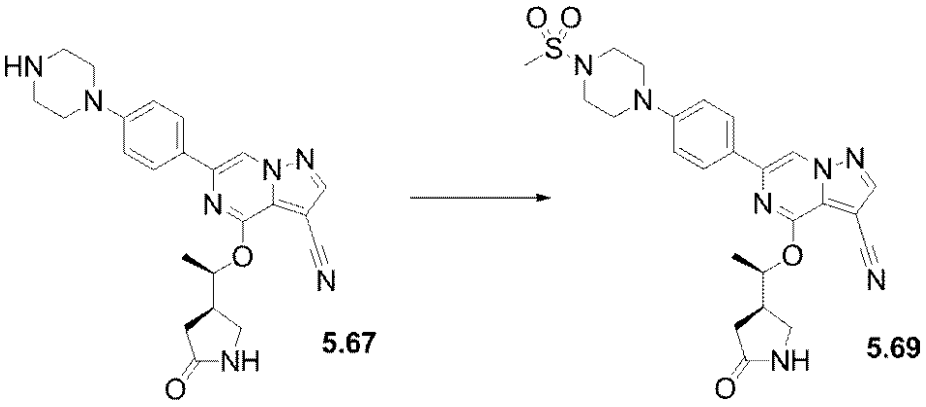
工程３：５．６７の粗製ＴＦＡ塩（０．１０７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解させ、そしてＥｔ$_3$Ｎ（０．１５ｍＬ，１．１ｍｍｏｌ）で処理し、その後、無水酢酸（１３μＬ，０．１３ｍｍｏｌ）で処理した。１．５時間撹拌した後に、この反応混合物をＤＣＭと水との間で分配し、そしてその水相をＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、そしてその濃縮物をシリカゲル（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル（５．６８）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{28}N_7O_3$：４７４．２；ｆｏｕｎｄ：４７４．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．１０（ｓ，１Ｈ），５．６５－５．５２（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝６．４，４．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄｄ，Ｊ＝９．９，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．３４－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．１２－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【２００２】

実施例５．６９。６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリルの調製

【２００３】

【化５６９】



【２００４】

５．６７の粗製ＴＦＡ塩（０．１０７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解させ、そしてＥｔ$_3$Ｎ（０．１５ｍＬ，１．１ｍｍｏｌ）で処理した。メタンスルホン酸無水物（２４ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間撹拌した後に、さらなるメタンスルホン酸無水物（１２ｍｇ，０．０６９ｍｍｏｌ）を添加した。さらに３０分間撹拌した後に、さらなるメタンスルホン酸無水物（９ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。さらに１時間後、この反応混合物をＤＣＭと水との間で分配し、そしてその相を分離した。その水相をＤＣＭで抽出し、そして合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）により精製して、６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル（５．６９）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{28}N_7O_4S$

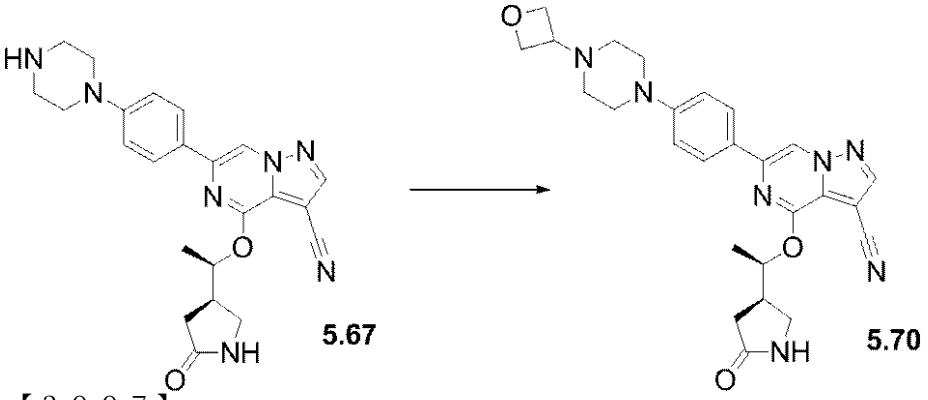
：５１０．２；ｆｏｕｎｄ：５０９．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．００（ｍ，２Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），５．６４－５．５３（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．３５（ｍ，９Ｈ），３．１４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，７．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【２００５】

実施例５．７０。６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリルの調製

【２００６】

【化５７０】



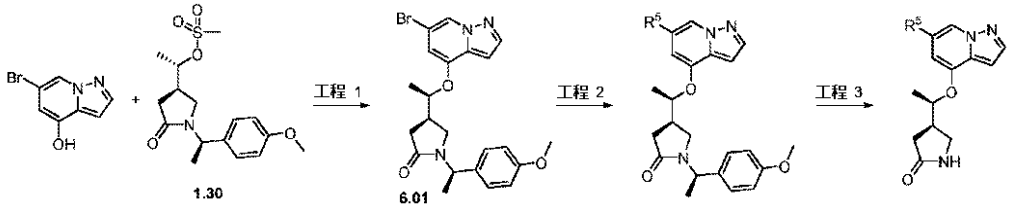
【２００７】

５．６７の粗製ＴＦＡ塩（０．０８９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解させ、そしてiPr_2NEt（１６μＬ，０．０８９ｍｍｏｌ）、３－オキセタノン（２９μＬ，０．４５ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１３２ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を５０℃まで加熱し、そして３時間撹拌した。次いで、この反応混合物を、ＤＣＭと、水と、５％（ｗ／ｖ）の飽和水性Na_2CO_3との間で分配し、そしてその相を分離した。その水相をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、そして合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）により精製して、６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル５．７０を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{30}N_7O_3$：４８８．２；ｆｏｕｎｄ：４８８．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．０３－６．９６（ｍ，２Ｈ），５．９９（ｓ，１Ｈ），５．６４－５．５３（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６３（ｍ，４Ｈ），３．６４－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３０（ｍ，４Ｈ），３．１２－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．４９（ｍ，４Ｈ），２．４３（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【２００８】

実施例６．０２～６．０８、６．１４、６．１６、６．３２および６．３４の合成のための一般手順６Ａ

【２００９】
【化５７１】



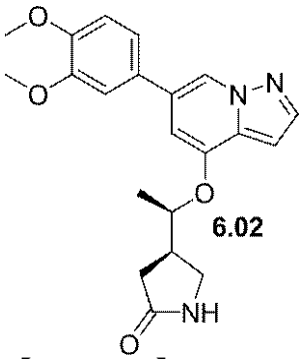
【２０１０】
工程１：６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オール（１２５ｍｇ，０．５８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中の溶液に、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチル１．３０（２２０ｍｇ，０．６４５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２３９ｍｇ，０．７３３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を９０℃で２時間加熱した。この反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オン６．０１を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{24}{}^{79}BrN_3O_3$： ４５８．１； ｆｏｕｎｄ： ４５８．１。

【２０１１】
工程２：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－２－オン６．０１（１ｅｑｕｉｖ）、適切なボロン酸／エステル（１．１～２．０ｅｑｕｉｖ）、およびCs_2CO_3（３．０ｅｑｕｉｖ）の、密封可能なチューブ内の混合物に、ジオキサン／水（２：１）を添加し、そしてこの混合物を１０分間脱気した。ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（０．１ｅｑｕｉｖ）を添加し、そしてこの反応物を１００℃で３０～１２０分間加熱した。水性の後処理後、所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィーまたはＲＰ－ＨＰＬＣにより単離し得る。

【２０１２】
工程３：工程２から得た生成物をＴＦＡに溶解させ、そして６０℃で一晩加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその残渣をＲＰ－ＨＰＬＣにより精製した。

【２０１３】
以下のアナログを、手順６Ａに従って調製した：
実施例６．０２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４－ジメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０１４】
【化５７２】



【２０１５】

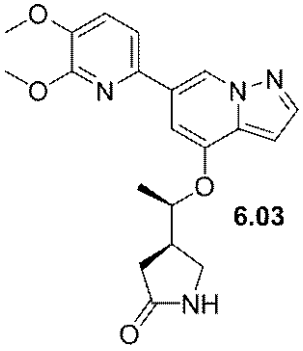
^{1}H NMR（400 MHz, CD_3OD）, TFA塩, δ 8.34（s, 1H）, 7.88（s, 1H）, 7.20－7.24（m, 2H）, 7.04－7.08（m, 1H）, 6.89（s, 1H）, 6.63（s, 1H）, 4.80－4.95（水ピークに部分的に隠れる, 1H）, 3.93（s, 3H）, 3.88（s, 3H）, 3.55－3.59（m, 1H）, 3.22－3.40（MeOHピークに部分的に隠れる, 1H）, 2.88－2.93（m, 1H）, 2.46－2.56（m, 2H）, 1.42（d, J = 5.6 Hz, 3H）。
LCMS－ESI$^+$（m／z）：[M+H]$^+$ calcd for $C_{21}H_{23}N_3O_4$：382.2；found 382.1。

【2016】

実施例6.03。（R）－4－（（R）－1－（6－（5, 6－ジメトキシピリジン－2－イル）ピラゾロ［1, 5－a］ピリジン－4－イルオキシ）エチル）ピロリジン－2－オンの調製

【2017】

【化573】



【2018】

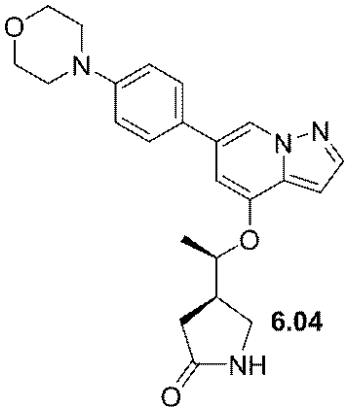
^{1}H NMR（400 MHz, DMSO－d6）, TFA塩, δ 8.90（s, 1H）, 7.94（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 7.64（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.56（s, 1H）, 7.35（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.28（s, 1H）, 6.58（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 4.83（pent, J = 6.0 Hz, 1H）, 3.99（s, 3H）, 3.82（s, 3H）, 3.35－3.41（m, 1H）, 3.12（dd, J = 6.4, 9.6 Hz, 1H）, 2.75－2.81（m, 1H）, 2.32（dd, J = 8.8, 16.8 Hz, 1H）, 2.21（dd, J = 8.0, 16.8 Hz, 1H）, 1.42（d, J = 6.0 Hz, 3H）。
LCMS－ESI$^+$（m／z）：[M+H]$^+$ calcd for $C_{20}H_{22}N_4O_4$：383.2；found 383.1。

【2019】

実施例6.04。（R）－4－（（R）－1－（6－（4－モルホリノフェニル）ピラゾロ［1, 5－a］ピリジン－4－イルオキシ）エチル）ピロリジン－2－オンの調製

【2020】

【化５７４】



【２０２１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$），ＴＦＡ塩，δ ８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄｄ，Ｊ＝２．３，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｑ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝１０．１，８．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

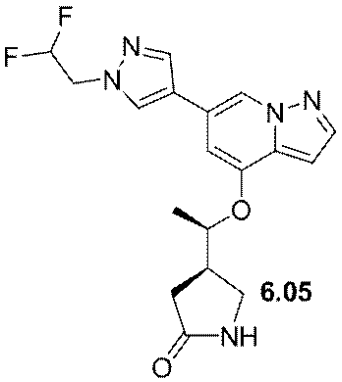
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$：４０７．２；ｆｏｕｎｄ ４０７．１。

【２０２２】

実施例６．０５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０２３】

【化５７５】



【２０２４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$），ＴＦＡ塩，δ ８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ）６．８９（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．２８－６．１７（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５１（ｍ，３Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝１０．１，８．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．４２（ｍ，１Ｈ）２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

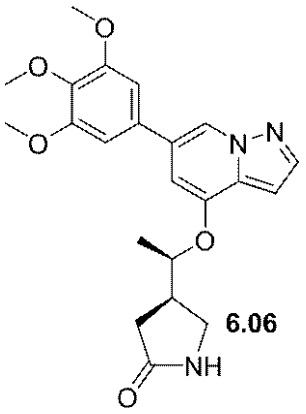
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{19}F_2N_5O_2$：３７６．２；ｆｏｕｎｄ ３７６．１。

【２０２５】

実施例６．０６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０２６】

【化５７６】



【２０２７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4），ＴＦＡ塩，δ ８．４０（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，６Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝１０．１，８．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

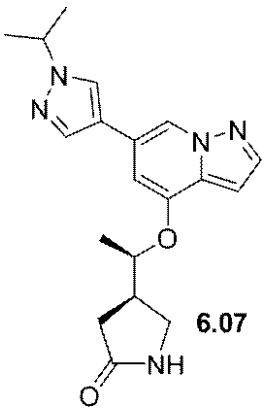
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{25}N_3O_5$：４１２．２；ｆｏｕｎｄ ４１２．１。

【２０２８】

実施例６．０７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０２９】

【化５７７】



【２０３０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4），ＴＦＡ塩，δ ８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，２Ｈ），７．

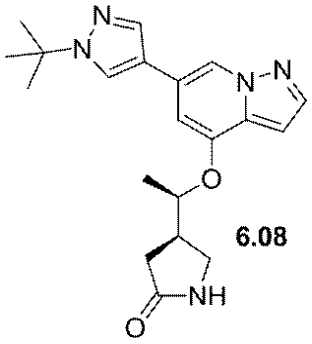
８７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{23}N_5O_2$：３５４．２；ｆｏｕｎｄ ３５４．１。

【２０３１】

実施例６．０８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０３２】

【化５７８】



【２０３３】

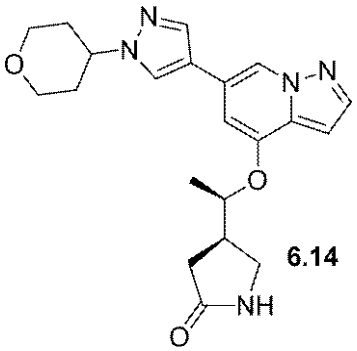
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD），ＴＦＡ塩，δ ８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），４．８０－４．９５（水ピークに部分的に隠れる，１Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．４０（ＭｅＯＨピークに部分的に隠れる，１Ｈ），２．８９－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．４８（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｓ，９Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{20}H_{25}N_5O_2$：３６８．２；ｆｏｕｎｄ ３６８．１。

【２０３４】

実施例６．１４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０３５】

【化５７９】



【２０３６】

^{1}H NMR（４００ MHz, メタノール－d_4）, ＴＦＡ塩, δ ８．４１（ｓ, １Ｈ）, ８．２２（ｓ, １Ｈ）, ７．９５（ｓ, １Ｈ）, ７．８６（ｄ, Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ, １Ｈ）, ６．９０（ｓ, １Ｈ）, ６．６３（ｄｄ, Ｊ ＝ ２．４, ０．９ Ｈｚ, １Ｈ）, ４．８０－４．８５（ｍ, １Ｈ）, ４．５３ － ４．４０（ｍ, １Ｈ）, ４．１５ － ４．０６（ｍ, ２Ｈ）, ３．６７ － ３．５６（ｍ, ３Ｈ）, ３．３２－３．４０（ＭｅＯＨピークに部分的に隠れる, １Ｈ） ２．９３（ｄ, Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ, １Ｈ）, ２．６４ － ２．４３（ｍ, ２Ｈ）, ２．１３（ｔｄ, Ｊ ＝ １０．３, ９．４, ４．１ Ｈｚ, ４Ｈ）, １．４３（ｄ, Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ, ３Ｈ）。

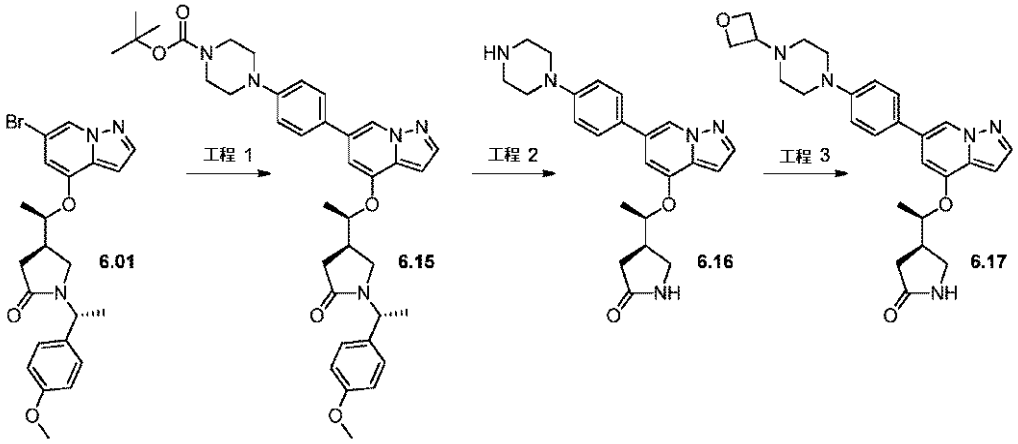
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{25}N_5O_3$：３９６．２ ； ｆｏｕｎｄ ３９６．１。

【２０３７】

実施例６．１７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０３８】

【化５８０】



【２０３９】

工程１：中間体６．１５を、一般手順６Ａの工程２と類似の様式で合成した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：[Ｍ＋Ｈ]＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{37}H_{45}N_5O_5$：６４０．３； ｆｏｕｎｄ：６４０．３。

【２０４０】

工程２：４－（４－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル６．１５（５０ｍｇ，０．０７８ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２．０ｍＬ）に溶解させ、そして６０℃で１８時間加熱した。この反応物を濃縮乾固させ（アセトンおよびトルエンで溶媒交換を行った）、そしてその残渣を、ポリマーに支持されたビカーボネートカラムに通して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．１６をその遊離塩基として得、そして次の反応で直接使用した。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：[Ｍ＋Ｈ]＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{27}N_5O_2$：４０６．２； ｆｏｕｎｄ：４０６．２。

【２０４１】

工程３：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．１６（３１ｍｇ，０．０７８ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（１ｍＬ）中の

溶液に、３－オキセタノン（２０ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７５ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を室温で４８時間撹拌した。この反応を$NaHCO_{3(aq)}$およびＭｅＯＨでクエンチした。水およびＥｔＯＡｃを添加し、その層を分離し、そしてその有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．１７をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

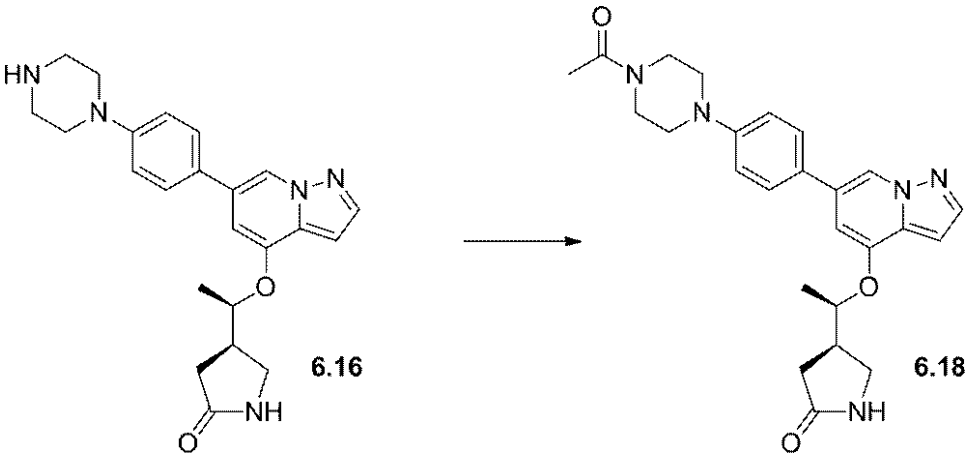
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４），　ＴＦＡ塩，　δ　８．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９０　（ｓ，　１Ｈ），　６．６６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．４，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０１　－　４．９２　（ｍ，　２Ｈ），　４．９０－４．８０　（ｍ，　３Ｈ），　４．５５　－　４．４７　（ｍ，　１Ｈ），　３．６０－３．３０　（ｍ，　１０Ｈ），　２．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　１４．８，　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６３　－　２．４８　（ｍ，　２Ｈ），　１．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{26}H_{31}N_5O_3$：　４６２．２　；　ｆｏｕｎｄ　４６２．２。

【２０４２】

実施例６．１８。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０４３】

【化５８１】



【２０４４】

（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．１６（３６ｍｇ，０．０８９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６８ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルモルホリン（３９μＬ，０．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ＡｃＯＨ（７．１μＬ，０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を４時間撹拌し、濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．１８をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４），　ＴＦＡ塩，　δ　８．３７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５

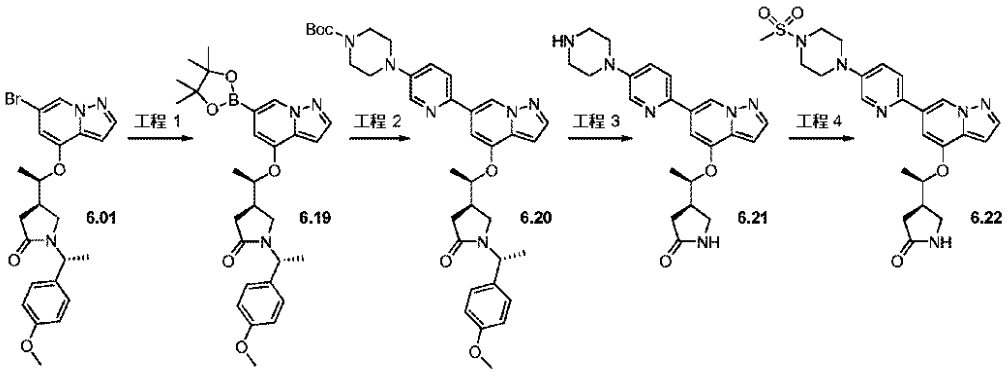
（ｄ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．３，０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７４（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．２７（ｍ，５Ｈ），３．０１－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{29}N_5O_3$：４４８．２；ｆｏｕｎｄ ４４８．２。

【２０４５】

実施例６．２２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０４６】

【化５８２】



【２０４７】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．０１（６０．０ｍｇ，０．１３１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（５８．２ｍｇ，０．２２９ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（１９．３ｍｇ　０．１９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）中の懸濁物を５分間脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４．５９ｍｇ，０．００６５５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を１００℃で１時間加熱した。この反応物を冷却し、そしてＥｔＯＡｃおよび水で希釈した。その層を分離し、そしてその有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮して、ボロン酸エステル６．１９を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{36}BN_3O_5$：５０６．３；ｆｏｕｎｄ：５０６．２。

【２０４８】

工程２：（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．１９（５５．０ｍｇ，０．１０９ｍｍｏｌ）、４－（６－ブロモピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１３（６５．２ｍｇ，０．１９０ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１０６ｍｇ，０．３２６ｍｍｏｌ）を、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）に溶解させた。この混合物を５分間脱気した。ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（７．４２ｍｇ，０．０１０９ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を９０℃で１時間加熱した。この反応物を冷却し、そしてＥｔＯＡｃおよび水で希釈した。その層を分離し、そしてその有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン

中５０から１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４－（６－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル６．２０を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{36}H_{44}N_6O_5$：６４１．３；ｆｏｕｎｄ：６４１．３。

【２０４９】

工程３：４－（６－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート６．２０（３０ｍｇ，０．０３６ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２．０ｍＬ）に溶解させ、そして６０℃で一晩加熱した。この反応物を濃縮乾固させた（アセトンおよびトルエンで溶媒交換を行った）。その残渣を、ポリマーに支持されたビカーボネートカラムに通して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２１をその遊離塩基として得、そしてさらに精製せずに使用した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{26}N_6O_2$：４０７．２；ｆｏｕｎｄ：４０７．１。

【２０５０】

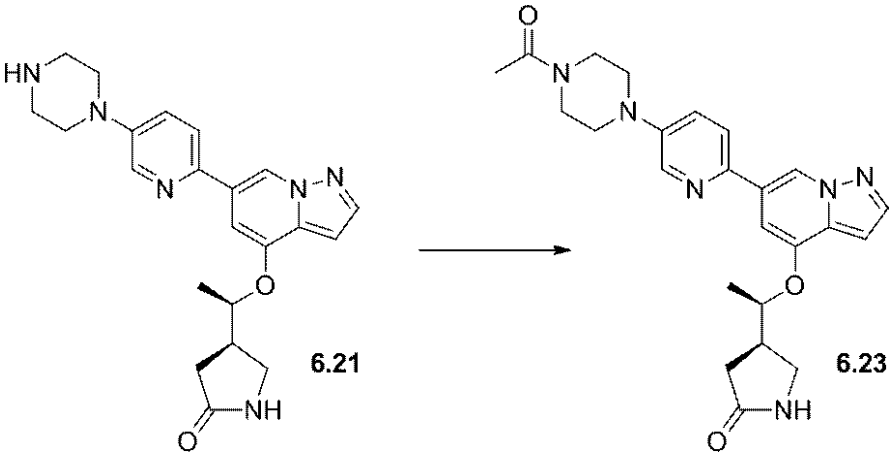
工程４：６．２１（１４．５ｍｇ，０．０３６０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）中の溶液に、トリエチルアミン（１０μＬ，０．０７２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、０℃まで冷却した。メタンスルホニルクロリド（３．１μｌ，０．０４０ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を３０分間撹拌し、そして室温まで温めた。ジクロロメタンおよび$NaHCO_{3(aq)}$を添加し、その層を分離し、そしてその水層をジクロロメタンで抽出した（２回）。合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２２をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．９１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．３１（ｍ，５Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝６．４，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．３５（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{28}N_6O_4S$：４８５．２；ｆｏｕｎｄ：４８５．０。

【２０５１】

実施例６．２３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０５２】

【化５８３】



【２０５３】

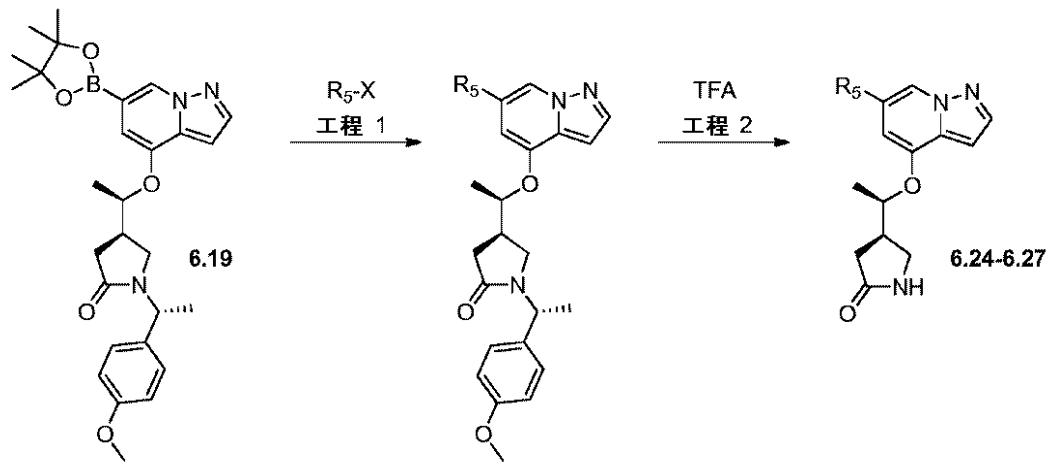
（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２１（１５ｍｇ，０．０８９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８ｍｇ，０．０７４ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルモルホリン（１６μＬ，０．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物に、ＡｃＯＨ（３．０μＬ，０．０５２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を４時間撹拌し、濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２３をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{28}N_6O_3$： ４４９．２； ｆｏｕｎｄ ４４９．２。

【２０５４】

実施例６．２４～６．２７の合成のための一般手順６Ｂ

【２０５５】

【化５８４】



【２０５６】

工程１：磁気撹拌棒を入れた適切なサイズの容器に、粗製のボロン酸エステル６．１９（１ｅｑｕｉｖ）、ハロゲン化アリール／ヘテロアリール（１．２ｅｑｕｉｖ）、炭酸セシウム（３ｅｑｕｉｖ）およびＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（０．１ｅｑｕｉｖ）を添加し、そしてこれらの試薬を２：１のＤＭＥ：水に溶解させた（０．０５～０．５Ｍ）。排気してアルゴンで逆充填した後に、混合物を９０～１１０℃で３０～１２０分間加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた

有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、混合物を得た。これから、所望の生成物を、フラッシュクロマトグラフィーまたはＲＰ－ＨＰＬＣにより単離し得る。あるいは、その粗製残渣をその後の反応で使用し得る。

【２０５７】

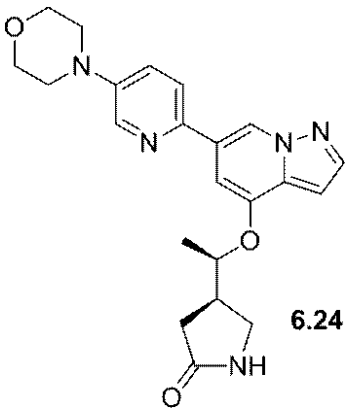
工程２：工程１から得た生成物をＴＦＡに溶解させ、そして６０℃で１８時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製した。

【２０５８】

実施例６．２４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－モルホリノピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０５９】

【化５８５】



【２０６０】

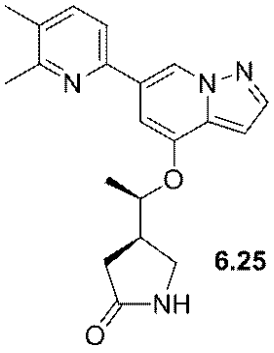
一般手順６Ｂに従って、ボロン酸エステル６．１９および４－（６－ブロモピリジン－３－イル）モルホリン（ＷＯ２００７／１１６９２２に記載されるように調製した）で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－モルホリノピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２４をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４），　ＴＦＡ塩，　δ　８．７７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　－　８．２９　（ｍ，　１Ｈ），　８．１１　－　７．９９　（ｍ，　２Ｈ），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８１－４．７７　（ｍ，　１Ｈ），　３．９５　－　３．８７　（ｍ，　４Ｈ），　３．６３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．１，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．３３－３．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．６１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．２，　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．２，　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{22}H_{25}N_5O_3$：　４０８．２　；　ｆｏｕｎｄ　４０８．１。

【２０６１】

実施例６．２５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５，６－ジメチルピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０６２】

【化５８６】



【２０６３】

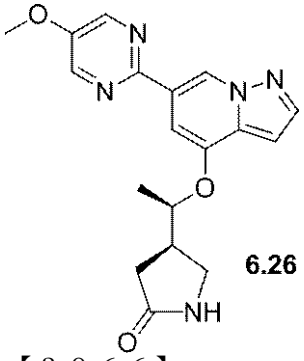
一般手順６Ｂに従って、ボロン酸エステル６．１９および６－ブロモ－２，３－ジメチルピリジンで開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５，６－ジメチルピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２５をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４），　ＴＦＡ塩，　δ　８．８７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．１，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１７　－　８．０３　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．３，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９２－４．８７　（ｍ　１Ｈ），　３．６４　（ｔ，　Ｊ　＝　１０．２，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３７－３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　－　２．９１　（ｍ，　１Ｈ），　２．８１　（ｓ，　３Ｈ），　２．６８　－　２．４３　（ｍ，　５Ｈ），　１．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{20}H_{22}N_4O_2$：　３５１．２　；　ｆｏｕｎｄ　３５１．１。

【２０６４】

実施例６．２６。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０６５】

【化５８７】



【２０６６】

一般手順６Ｂに従って、ボロン酸エステル６．１９および２－クロロ－５－メトキシピリミジンで開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２６をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４），　ＴＦＡ塩，　δ　９．１６　（ｓ，　１Ｈ），　８．６０　（ｓ，　２Ｈ），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｓ，　１Ｈ），　６．７１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．３，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８９－４．８６　（ｍ，　１Ｈ），　４．０４　（ｓ，　３Ｈ），　３．６４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．１，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ）

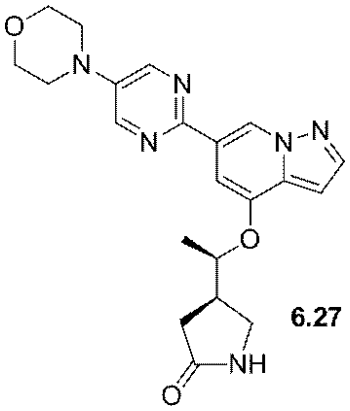
，３．４０－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{19}N_5O_3$：３５４．２；ｆｏｕｎｄ ３５４．１。

【２０６７】

実施例６．２７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－モルホリノピリミジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０６８】

【化５８８】



6.27

【２０６９】

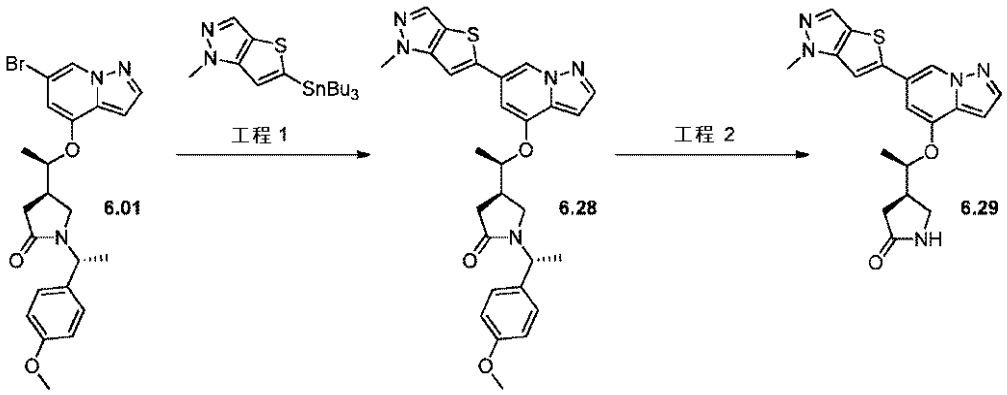
一般手順６Ｂに従って、ボロン酸エステル６．１９および４－（２－ブロモピリミジン－５－イル）モルホリンで開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－モルホリノピリミジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２７をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４），ＴＦＡ塩，δ ９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｍ，４Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３６（ｍ，５Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{24}N_6O_3$：４０９．２；ｆｏｕｎｄ ４０９．１。

【２０７０】

実施例６．２９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０７１】

【化５８９】



【２０７２】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．０１（３０ｍｇ，０．０６５ｍｍｏｌ）および１－メチル－５－（トリブチルスタンニル）－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール（３６ｍｇ，０．０８５ｍｍｏｌ，ＷＯ２０１２／１７７７１４およびＵＳ２０１２／０４３２７６に記載されるプロトコルに従って調製した）の溶液をＤＭＦ（０．６ｍＬ）に溶解させた。フッ化セシウム（２０ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（２．５ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７．６ｍｇ，０．００６６ｍｍｏｌ）を添加した。アルゴンガスをこの反応混合物に２分間吹き込み、そしてこの反応物を５０℃で１６時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水を添加し、その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで抽出した（１回）。合わせた有機物を水で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして濃縮して残渣にし、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０～５％のＭｅＯＨ）により精製して、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２８を得た。

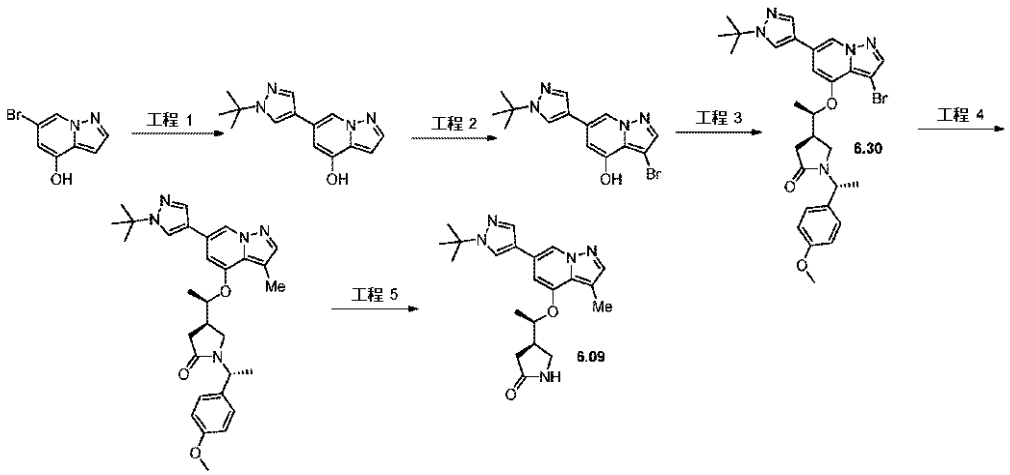
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{28}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓ：５１６．２；ｆｏｕｎｄ：５１６．４。

【２０７３】

工程２：（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２８（３０ｍｇ，０．０５８ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１．５ｍＬ）中の溶液を６０℃で１８時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－メチル－１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．２９をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｐｅｎｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ ＝ ６．４，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．２，１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ ＝ ６．０

Ｈｚ，　３Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{19}H_{19}N_5O_2S$：　３８２．１；　ｆｏｕｎｄ：　３８２．０。
【２０７４】
実施例６．０９。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【２０７５】
【化５９０】



【２０７６】
工程１：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、６－ブロモピラゾロ［１，５ａ］ピリジン－４－オール（１００ｍｇ，０．４６９ｍｍｏｌ）、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１５３ｍｇ，０．６１２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４５９ｍｇ，１．４１ｍｍｏｌ）、ジオキサン（３．０ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）を添加した。この混合物を窒素で１０分間脱気した。ＰＥＰＰＳＩ－ｉＰｒ触媒（３２．０ｍｇ，０．０４６９ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの溶液を１００℃で１８時間加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物を水に注ぎ、ｐＨ７まで中和し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オールを得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{14}H_{16}N_4O$：　２５７．１；　ｆｏｕｎｄ：　２５７．１。
【２０７７】
工程２：６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オール（１３８ｍｇ，０．５３８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６ｍＬ）中の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１０５ｍｇ，０．５９０ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を室温で１時間撹拌した。この反応物をジクロロメタンで希釈し、水および２ＮのＮａＯＨで洗浄した。合わせた水層を中和し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オールを得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{14}H_{15}{}^{79}BrN_4O$：　３３５．１；　ｆｏｕｎｄ：　３３４．９。
【２０７８】

工程３：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、３－ブロモ－６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オール（６０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチル１．３０（７３ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（８２ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）およびＤＭＦを添加した。この混合物を９０℃で２時間加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物を$NaHCO_3$の飽和水溶液に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．３０を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{29}H_{34}{}^{79}BrN_5O_3$：５８０．２；ｆｏｕｎｄ：５８０．２。

【２０７９】

工程４：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（３－ブロモ－６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（６０ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）および［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７．７ｍｇ，０．０１０ｍｍｏｌ）を添加した。排気して窒素で逆充填した後に、ジオキサン（１ｍＬ）を添加し、その後、ジメチル亜鉛（０．１３ｍＬ，０．２６ｍｍｏｌ，トルエン中２Ｍの溶液）を添加した。この混合物を７５℃で１８時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を１ＮのＨＣｌで希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、脱ハロゲン化出発物質と、表題化合物である（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンとの混合物を得た。この混合物をさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{30}H_{37}N_5O_3$：５１６．３；ｆｏｕｎｄ：５１６．２。

【２０８０】

工程５：適切なサイズのマイクロ波バイアルで、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）中の、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンと脱ハロゲン化副生成物との混合物（１９ｍｇ）を６０℃で１８時間加熱した。この反応物を減圧下で濃縮した。その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．０９をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．４９（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝０．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝０．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝０．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．７４（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．１６（ｍ，５Ｈ），１

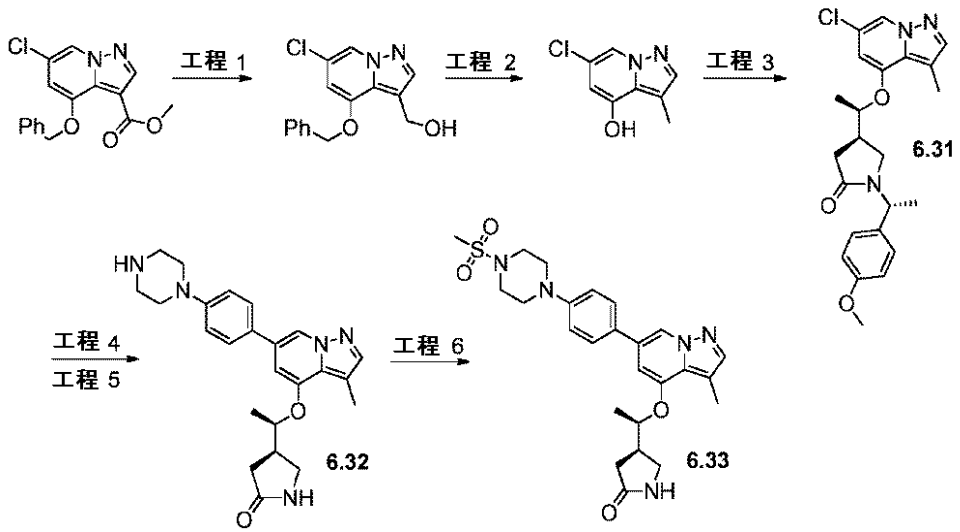
．５６（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{27}N_5O_2$：３８２．２；ｆｏｕｎｄ：３８２．１。

【２０８１】

実施例６．３２および６．３３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンおよび（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０８２】

【化５９１】



【２０８３】

工程１：４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸メチル（２２０ｍｇ，０．６９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．０ｍＬ）中の溶液に、０℃で水素化アルミニウムリチウム（０．７８３ｍＬ，０．７８３ｍｍｏｌ，ＴＨＦ中１Ｍの溶液）を添加した。この反応物を室温まで温め、そして３０分間撹拌した。この反応を、$KHSO_4$の飽和水溶液の添加によりクエンチし、次いでＥｔＯＡｃで希釈した。その層を分離し、そしてその水層を、濁らなくなるまでＥｔＯＡｃで数回洗浄した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$－）、濾過し、そして濃縮して、（４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）メタノールを得、これを次の反応で直接使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$：２８９．１；ｆｏｕｎｄ ２８９．０。

【２０８４】

工程２：（４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）メタノール（２７４ｍｇ，０．９４６ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３．０ｍＬ）中の溶液に、トリエチルシラン（０．６０４ｍＬ，３．７８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を６０℃で一晩撹拌した。ベンジル基の不完全な除去が観察された。この反応物を濃縮し、ＨＢｒ（４８％，３．５ｍｌ）に溶解させ、そしてこの反応物を１００℃で一晩加熱した。この反応物を冷却し、そして２ＮのＮａＯＨの添加により中和した。その水層をＥｔＯＡｃで抽出し（３回）、そして合わせた有機物を飽和$NaHCO_{3(aq)}$、ブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮して、６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オールを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_8H_7ClN_2O$：１８３．０；ｆｏｕｎｄ １８３．０。

【２０８５】
工程３：この反応を、一般手順６Ａの工程１と類似の様式で、６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オールおよびメシレート１．３０で開始して行って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．３１を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{23}H_{26}ClN_3O_3$：　４２８．２；　ｆｏｕｎｄ　４２８．２。

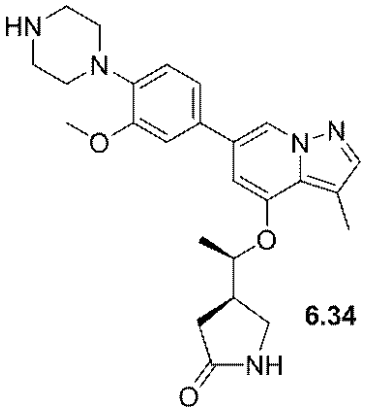
【２０８６】
工程４～５：これらの反応を、一般手順６Ａの工程２および３と類似の様式で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．３１および（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ボロン酸で開始して行って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．３２をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４），　ＴＦＡ塩，　δ　８．２４（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．７９　（ｓ，　１Ｈ），　４．８７－４．８３　（ｍ，　１Ｈ），　３．６４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．０，　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５２　（ｍ，　４Ｈ），　３．４８　－　３．３６　（ｍ，　５Ｈ），　３．０８　－　２．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．６７　－　２．４３　（ｍ，　５Ｈ），　１．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{24}H_{29}N_5O_2$：　４２０．２　；　ｆｏｕｎｄ　４２０．１。

【２０８７】
工程６：この実施例を、実施例６．５４と類似の様式で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．３２で開始して調製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－メチル－６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．３３をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４），　ＴＦＡ塩，　δ　８．２４（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．５７　（ｍ，　２Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．８０　（ｓ，　１Ｈ），　４．８７－４．８４　（ｍ，　１Ｈ），　３．７０　－　３．５９　（ｍ，　１Ｈ），　３．４６　－　３．３８　（ｍ，　９Ｈ），　３．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．９４　（ｓ，　３Ｈ），　２．６７　－　２．４６　（ｍ，　２Ｈ），　２．５８　（ｓ，　３Ｈ），　１．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{25}H_{31}N_5O_4S$：　４９８．２　；　ｆｏｕｎｄ　４９８．１。

【２０８８】
実施例６．３４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０８９】

【化５９２】



6.34

【２０９０】

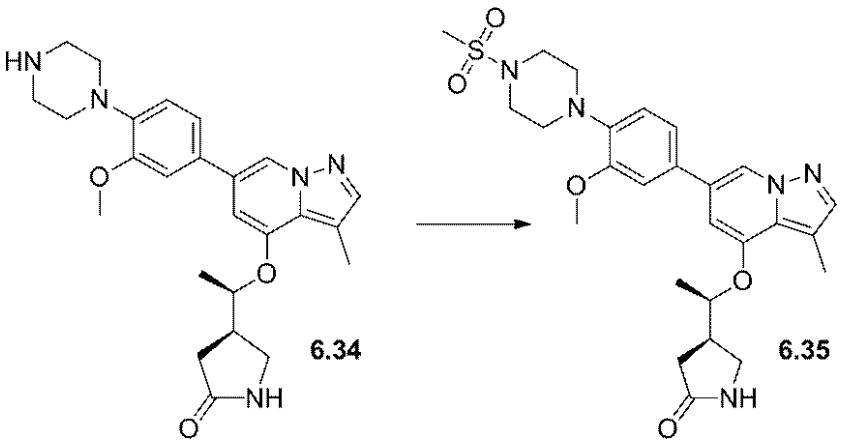
この実施例を、一般手順６Ａの工程２および３と類似の様式で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．３１および４－（２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０８で開始して調製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．３４をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４），　ＴＦＡ塩，　δ　８．２６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．２１　（ｍ，２Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　（ｓ，１Ｈ），　４．８７－４．８３　（ｍ，　１Ｈ），　４．００　（ｓ，　３Ｈ），　３．６７　－　３．５７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４６　－　３．３８　（ｍ，　５Ｈ），３．３８　－　３．３４　（ｍ，　４Ｈ），　３．０７　－　２．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．６６　－　２．４５　（ｍ，　５Ｈ），　１．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$Ｃ_{25}Ｈ_{31}Ｎ_{5}Ｏ_{3}$：　４５０．２　；　ｆｏｕｎｄ　４５０．２。

【２０９１】

実施例６．３５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０９２】

【化５９３】



6.34　　6.35

【２０９３】

この実施例を、実施例６．５４と類似の様式で、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．３４で開始して調製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．３５をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

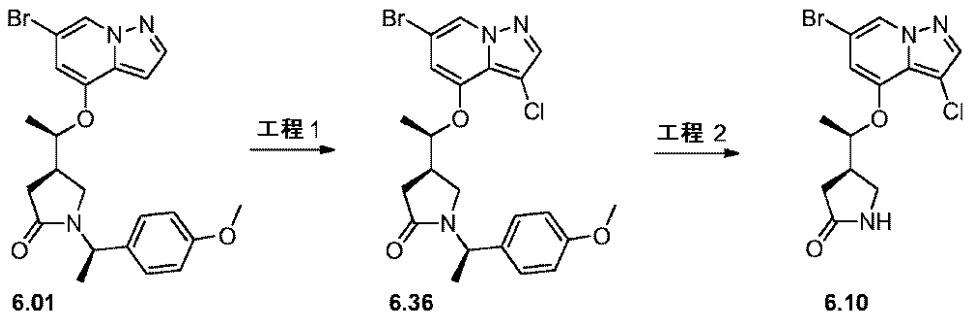
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ４），ＴＦＡ塩，δ ８．２９（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），４．９１－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３５（ｍ，５Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．４７（ｍ，５Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{33}N_5O_5S$：５２８．２；ｆｏｕｎｄ ５２８．２。

【２０９４】

中間体６．１０．（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２０９５】

【化５９４】



6.01　6.36　6.10

【２０９６】

工程１：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．０１（１１１ｍｇ，０．２４２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２．４ｍＬ）中の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（３８．８ｍｇ，０．２９０ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を室温で３時間撹拌した。この反応物を１ＮのＮａＯＨに注ぎ、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．３６を得、これをさらに精製せずに使用した。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{23}{}^{79}Br^{35}ClN_3O_3$：４９２．１；ｆｏｕｎｄ：４９２．０。

【２０９７】

工程２：適切なサイズのマイクロ波バイアルで、粗製の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンをＴＦＡ（１．５ｍＬ）中６０℃で１８時間加熱した。この反応物を減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル

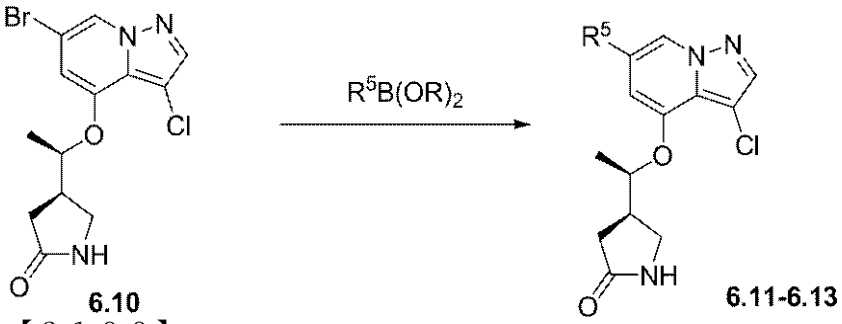
オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．１０をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。その残渣をさらに精製せずに使用した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{13}H_{13}{}^{79}Br{}^{35}ClN_3O_2$：３５８．０；ｆｏｕｎｄ：３５８．０。

【２０９８】

実施例６．１１～６．１３および６．３７の合成のための一般手順６Ｃ

【２０９９】

【化５９５】



【２１００】

適切なサイズのマイクロ波バイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．１０の粗製のトリフルオロ酢酸塩（１ｅｑｕｉｖ）、適切なボロン酸またはエステル（１．２～２．０ｅｑｕｉｖ）、炭酸セシウム（３ｅｑｕｉｖ）、ジオキサンおよび水（２：１，０．１～０．５Ｍ）を加えた。この混合物を窒素で１０分間脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（０．０１～０．１０ｅｑｕｉｖ）を添加し、そしてこの溶液を１００℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を減圧下で濃縮した。その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣまたはフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、実施例６．１１～６．１３を得た。

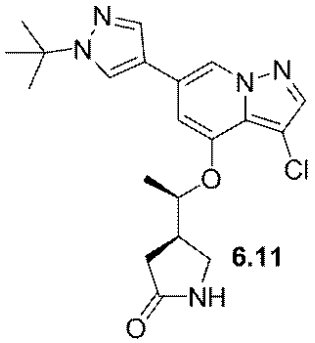
【２１０１】

以下のアナログを、手順６Ｃに従って調製し、そしてトリフルオロ酢酸塩として単離した：

実施例６．１１。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２１０２】

【化５９６】



【２１０３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．６３（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｐ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．６，７．

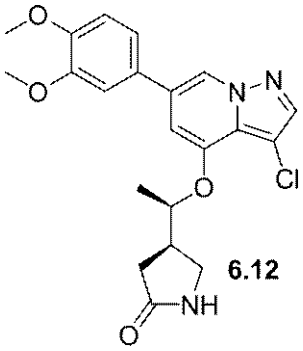
0 Hz, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ calcd for $C_{20}H_{24}ClN_5O_2$: 402.2; found: 402.0。

【2104】

実施例6.12。(R)-4-((R)-1-(3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オンの調製

【2105】

【化597】



【2106】

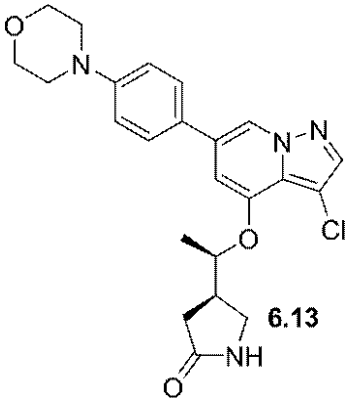
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6), TFA塩, δ 8.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.89 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
LCMS-ESI$^+$ (m/z): [M+H]$^+$ calcd for $C_{21}H_{22}ClN_3O_2$: 416.1; found: 416.0。

【2107】

実施例6.13。(R)-4-((R)-1-(3-クロロ-6-(4-モルホリノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オンの調製

【2108】

【化598】



【2109】

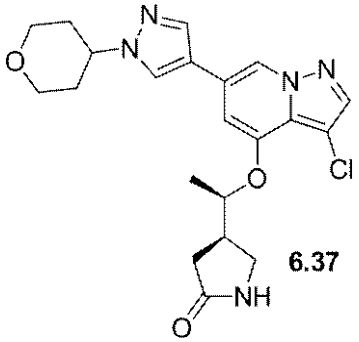
^{1}H NMR（400 MHz, DMSO−d6），TFA塩，δ 8.52（d, J = 1.1 Hz, 1H），8.00（s, 1H），7.66（d, J = 8.8 Hz, 2H），7.57（s, 1H），7.04（d, J = 8.9 Hz, 2H），6.98（s, 1H），4.88（p, J = 5.9 Hz, 1H），3.83 − 3.67（m, 4H），3.38（t, J = 9.1 Hz, 1H），3.24 − 3.10（m, 5H），2.86−2.76（m, 1H），2.31（d, J = 8.8 Hz, 2H），1.33（d, J = 6.0 Hz, 3H）。LCMS−ESI$^+$（m／z）：[M+H]$^+$ calcd for $C_{23}H_{25}ClN_4O_3$：441.2；found：441.1。

【2110】

実施例6.37。（R）−4−（（R）−1−（（3−クロロ−6−（1−（テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル）−1H−ピラゾール−4−イル）ピラゾロ［1,5−a］ピリジン−4−イル）オキシ）エチル）ピロリジン−2−オンの調製

【2111】

【化599】



【2112】

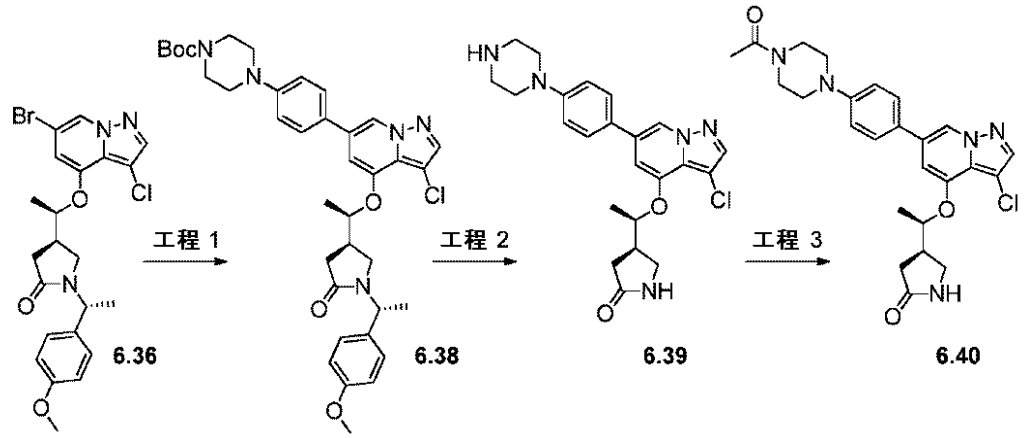
^{1}H NMR（400 MHz, DMSO−d6），TFA塩，δ 8.61（d, J = 1.0 Hz, 1H），8.43（s, 1H），8.05（s, 1H），7.97（s, 1H），7.57（s, 1H），6.98（s, 1H），4.81（p, J = 6.1 Hz, 1H），4.48 − 4.32（m, 1H），4.05 − 3.90（m, 2H），3.49（td, J = 11.6, 2.4 Hz, 2H），3.39（t, J = 9.1 Hz, 1H），3.15（dd, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H），2.91 − 2.74（m, 1H），2.31（d, J = 8.8 Hz, 2H），2.11 − 1.84（m, 4H），1.33（d, J = 6.0 Hz, 3H）。LCMS−ESI$^+$（m／z）：[M+H]$^+$ calcd for $C_{21}H_{24}ClN_5O_3$：430.2；found：430.1。

【2113】

実施例6.39および6.40。（R）−4−（（R）−1−（（3−クロロ−6−（4−（ピペラジン−1−イル）フェニル）ピラゾロ［1,5−a］ピリジン−4−イル）オキシ）エチル）ピロリジン−2−オンおよび（R）−4−（（R）−1−（（6−（4−（4−アセチルピペラジン−1−イル）フェニル）−3−クロロピラゾロ［1,5−a］ピリジン−4−イル）オキシ）エチル）ピロリジン−2−オンの調製

【2114】

【化６００】



【２１１５】

工程１：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．３６（１１８ｍｇ，０．２３９ｍｍｏｌ）、（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ボロン酸（７３．３ｍｇ，０．２３９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２３４ｍｇ，０．７１８ｍｍｏｌ）、ジオキサン（２．０ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）を加えた。この混合物を窒素で１０分間脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（２７．７ｍｇ，０．０２３９ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの溶液を１００℃で１８時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（４－（３－クロロ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル６．３８を得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{37}H_{44}N_5O_5$：　６７４．３；　ｆｏｕｎｄ：　６７４．２。

【２１１６】

工程２：適切なサイズのマイクロ波バイアルで、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）中の４－（４－（３－クロロ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル６．３８（１５ｍｇ，０．０２２ｍｍｏｌ）を６０℃で１８時間加熱した。この反応物を減圧下で濃縮した。その残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．３９をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６），　ＴＦＡ塩，　δ　８．６８（ｂｓ，　２Ｈ），　８．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０２（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５７（ｓ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．９９（ｓ，　１Ｈ），　４．９１－４．８５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４８　－　３．３２（ｍ，　５Ｈ），　３．３０－３．２３　（ｍ，　４Ｈ），　３．１６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．６，　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９０　－　２．７２　（ｍ，　１Ｈ），　２．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ）。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{26}ClN_5O_2$：４４０．２；ｆｏｕｎｄ：４４０．０。

【２１１７】

工程３：１０ｍＬのバイアルに、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．３９（４１ｍｇ，０．０９３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７１ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルモルホリン（４１μＬ，０．３７ｍｍｏｌ）を入れた。酢酸（１０μＬ，０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で５時間撹拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．４０をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．５７－８．４７（ｍ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｐ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．６１－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，５Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ）。

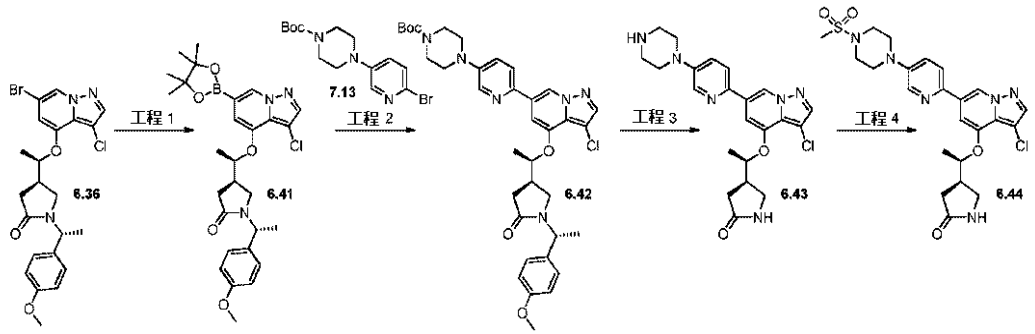
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{28}ClN_5O_3$：４８２．２；ｆｏｕｎｄ：４８２．２。

【２１１８】

実施例６．４４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２１１９】

【化６０１】



【２１２０】

実施例６．４４を、実施例６．２２に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（６－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．３６を出発物質として、そして７．１３をカップリングパートナーとして開始して調製し、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．４４を、４合成工程後にトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４），ＴＦＡ塩，δ ８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４

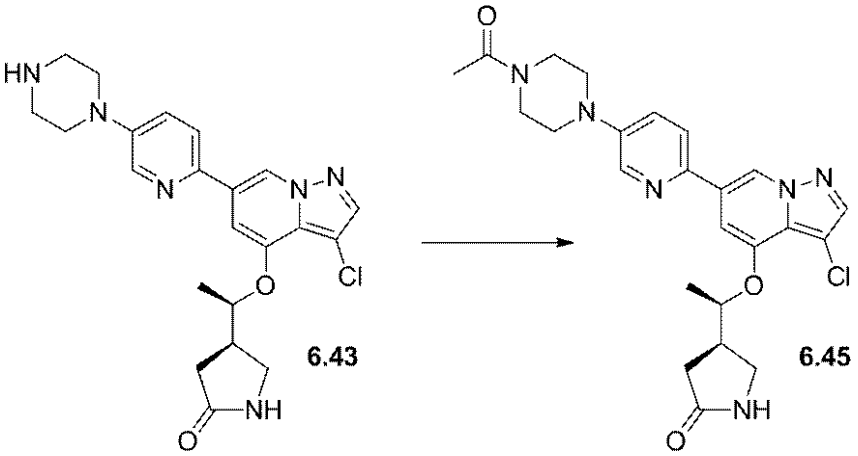
（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．３５（ｍ，１０Ｈ），３．０４－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｄ，Ｊ＝８，１６Ｈｚ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{27}ClN_6O_4S$：５１９．２；ｆｏｕｎｄ ５１９．１。

【２１２１】

実施例６．４５。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２１２２】

【化６０２】



【２１２３】

６．２３の合成のための手順に従って、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－クロロ－６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．４３で開始して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．４５をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

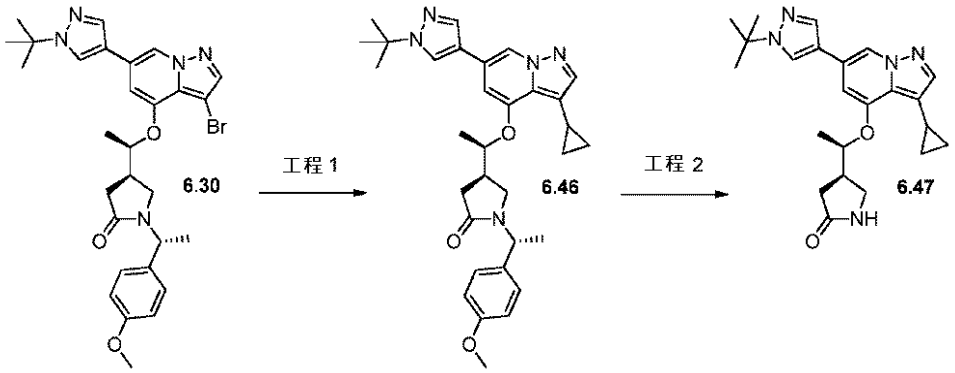
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４），ＴＦＡ塩，δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７９（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３５（ｍ，５Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{27}ClN_6O_3$：４８３．２；ｆｏｕｎｄ ４８３．１。

【２１２４】

実施例６．４７。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－シクロプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２１２５】

【化６０３】



【２１２６】

工程１：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－ブロモ－６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．３０（４８ｍｇ，０．０８３ｍｍｏｌ）およびメタンスルホン酸［（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，６′－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１，１′－ビフェニル）－２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（８．７ｍｇ，０．０１１ｍｍｏｌ）を加えた。排気して窒素で逆充填した後に、ＴＨＦ（３．０ｍＬ）を添加し、その後、シクロプロピル亜鉛ブロミド（０．８３ｍＬ，０．４１ｍｍｏｌ，ＴＨＦ中０．５Ｍの溶液）を添加した。この混合物を室温で１５分間撹拌した。この反応物を１ＮのＨＣｌで希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－シクロプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．４６を得た。

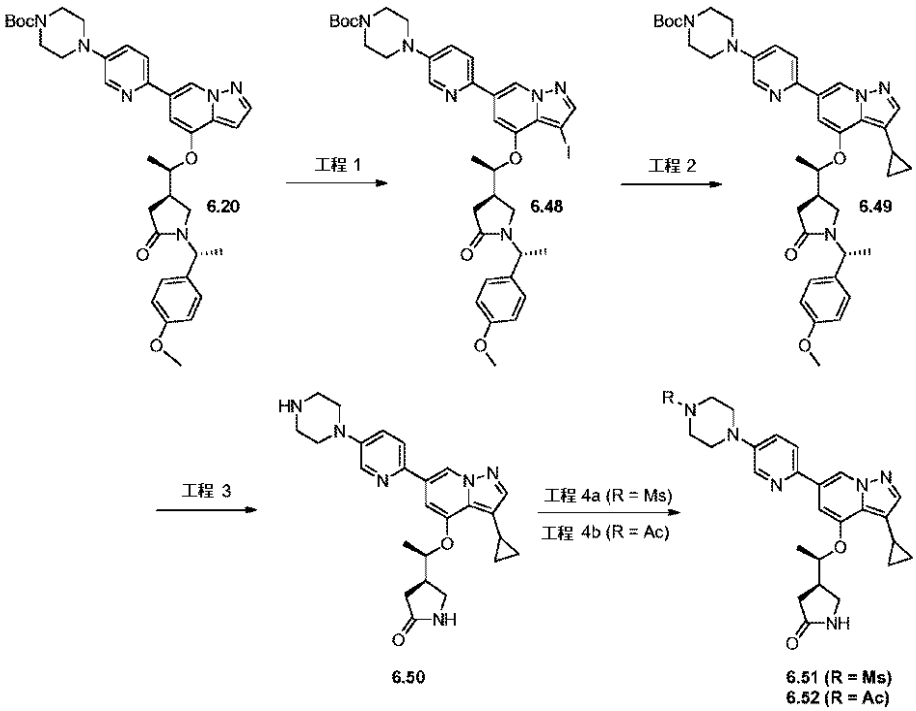
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{32}H_{39}N_5O_3$：５４２．３；ｆｏｕｎｄ：５４２．３。

【２１２７】

工程２：適切なサイズのマイクロ波バイアルで、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－シクロプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．４６（１５ｍｇ，０．０２８ｍｍｏｌ）を６０℃で２４時間加熱した。この反応物を減圧下で濃縮した。その残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－シクロプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．４７をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．５７－８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），４．８４（ｐ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），０．６７－０．５１（ｍ，２

H）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{23}H_{29}N_5O_2$：４０８．２；ｆｏｕｎｄ：４０８．２。
【２１２８】
実施例６．５０、６．５１および６．５２。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン、および（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製
【２１２９】
【化６０４】

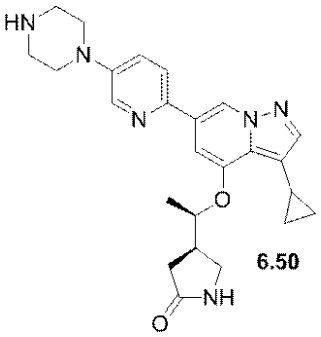


【２１３０】
工程１：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、４－（６－（４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル６．２０（４７ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌ）およびアセトニトリル（３．０ｍＬ）を加えた。Ｎ－ヨードスクシンイミド（１７ｍｇ，０．０７６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの溶液を室温で５分間撹拌した。この反応物をＤＣＭで希釈した。その有機層を１ＭのＮａＯＨで洗浄し、その後、チオ硫酸ナトリウムの水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、さらに精製せずに、４－（６－（３－ヨード－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル６．４８を得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{36}H_{43}IN_6O_5$：７６７．２；ｆｏｕｎｄ：７６７．２。
【２１３１】

工程２：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、４－（６－（３－ヨード－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート６．４８（３５ｍｇ，０．０４６ｍｍｏｌ）およびメタンスルホン酸［（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，６′－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１，１′－ビフェニル）－２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（３．７ｍｇ，０．００４６ｍｍｏｌ）を加えた。排気して窒素で逆充填した後に、ＴＨＦ（１．０ｍＬ）を添加し、その後、シクロプロピル亜鉛ブロミド（０．５５ｍＬ，０．２７ｍｍｏｌ，ＴＨＦ中０．５Ｍの溶液）を添加した。この混合物を室温で１５分間撹拌した。この反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（６－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル６．４９を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{39}H_{48}N_6O_5$：６８１．４；ｆｏｕｎｄ：６８１．４。

【２１３２】

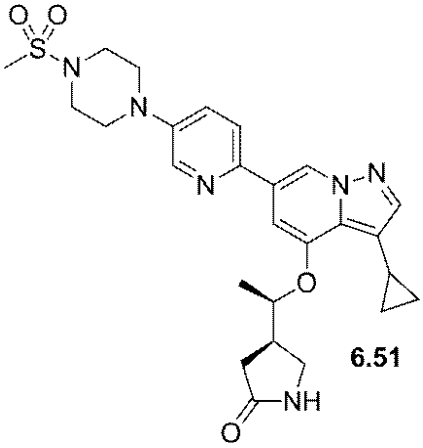
【化６０５】



【２１３３】

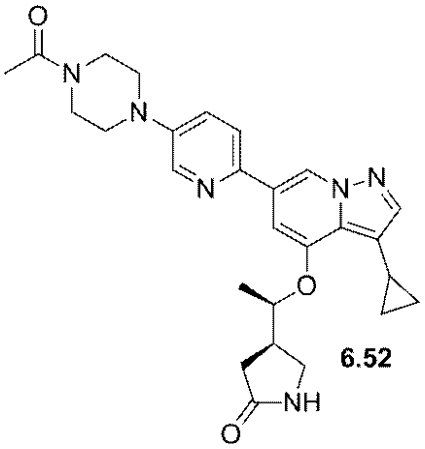
工程３：適切なサイズのマイクロ波バイアルで、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）中の４－（６－（３シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル６．４９（１６ｍｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）を６０℃で１８時間加熱した。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．５０をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．８１（ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｂｓ，２Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ ＝ ８．９，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），４．８１（ｐ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．５４ － ３．４５（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３５ － ３．２３（ｍ，４Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．６，６．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０ － ２．７４（ｍ，１Ｈ），２．４０ － ２．１３（ｍ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．８７

（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．５Ｈｚ，２Ｈ），０．７３－０．５１（ｍ，２Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{30}N_6O_2$：４４７．３；ｆｏｕｎｄ：４４７．２。
【２１３４】
【化６０６】



【２１３５】
工程４ａ：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．５０のトリフルオロ酢酸塩（２８ｍｇ，０．０５０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（５６μＬ，０．４０ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１．０ｍＬ）を加えた。メタンスルホニルクロリド（３．９μＬ，０．０５０ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で１．５時間撹拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．５１をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．７９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），４．８２（ｐ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．３４（ｍ，５Ｈ），３．２９－３．２７（ｍ，Ｊ＝６．２，３．７Ｈｚ，４Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，２Ｈ），０．７１－０．５４（ｍ，２Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{32}N_6O_4S$：５２５．２；ｆｏｕｎｄ：５２５．１。
【２１３６】

【化６０７】



【２１３７】

工程４ｂ：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．５０のトリフルオロ酢酸塩（６．５ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（３０μＬ，０．２２ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１．０ｍＬ）を加えた。無水酢酸（７．０μＬ，０．０７４ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で１．５時間撹拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（５－（４－アセチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．５２をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

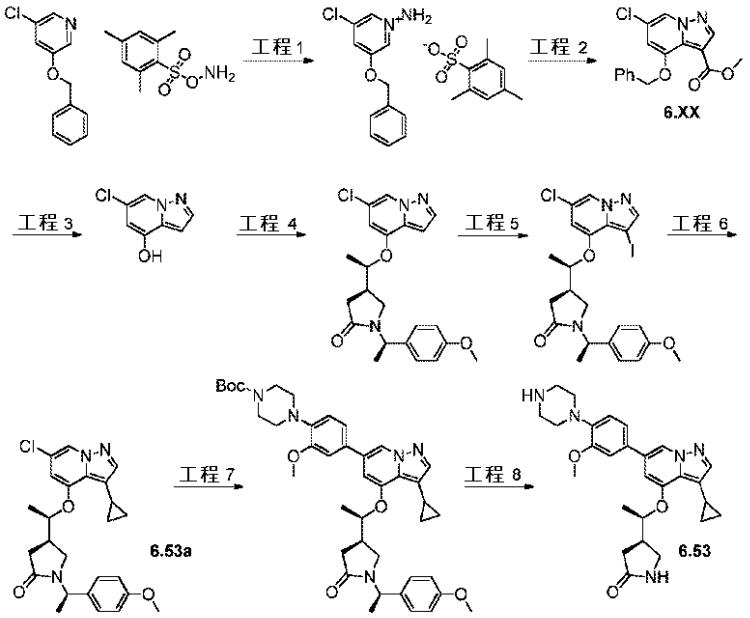
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６），　ＴＦＡ塩，　δ　８．７８（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　（ｓ，　１Ｈ），　４．８２　（ｐ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６３－３．６０　（ｍ，　４Ｈ），　３．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３６－３．２２　（ｍ，　４Ｈ），　３．１８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．７，　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９２　－　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　２．４０　－　２．１４　（ｍ，　３Ｈ），　２．０６　（ｓ，　３Ｈ），　１．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．７２　－　０．５０　（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{27}H_{32}N_6O_3$：　４８９．３　；　ｆｏｕｎｄ：　４８９．２。

【２１３８】

実施例６．５３。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２１３９】

【化６０８】



【２１４０】

工程１：３－（ベンジルオキシ）－５－クロロピリジン（４．００ｇ，１８．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０．０ｍＬ）中の溶液を、アルゴン下で０℃まで冷却した。Ｏ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（５．２３ｇ，１０％の水，２１．９ｍｍｏｌ，Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃ．Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．２００９，１３，２６３－２６７に報告される手順と類似の手順を使用して調製した）をゆっくりと添加し、そしてこの混合物を０℃で１時間撹拌した。１００ｍＬのエーテルを添加し、５分間撹拌し、そして濾過した。その固体を冷エーテルで洗浄し、そしてフリット上で乾燥させて、１－アミノ－３－（ベンジルオキシ）－５－クロロピリジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネートを得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{12}H_{12}ClN_2O^{+}$：２３５．１；ｆｏｕｎｄ：２３５．０。

【２１４１】

工程２：１－アミノ－３－（ベンジルオキシ）－５－クロロピリジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（２．１８ｇ，５．０１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０．０ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（１．７３ｇ，１２．５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を５分間撹拌した。プロピオール酸メチル（２．１１ｇ，２５．１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を大気に対して開いて一晩撹拌して、ジアステレオマーの混合物を得た。ＥｔＯＡｃおよび$NaHCO_3$の飽和水溶液を添加し、その層を分離し、そしてその有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中５～２０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸メチルを得た。これは、最初に溶出するジアステレオマーであった。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$：３１７．１；ｆｏｕｎｄ：３１７．０。

【２１４２】

工程３：４－（ベンジルオキシ）－６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸メチル（１５２ｍｇ，０．４８０ｍｍｏｌ）をＨＢｒ（４８％，２．０ｍＬ）に溶解させ、そしてこの反応物を１００℃で１．５時間加熱した。ＡｃＯＨ／ＨＢｒ（１．０ｍＬ）を添加し、そしてこの反応物を一晩撹拌した。この混合物を、０℃まで冷却し、そして１ＭのＮａＯＨで中和した。その水層をジクロロメタンで抽出し（３回）、そして合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮し

て、６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オールを得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_7H_5ClN_2O$：１６９．０；ｆｏｕｎｄ：１６９．１。
【２１４３】
工程４：６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オール（１２０ｍｇ，０．７１２ｍｍｏｌ）、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エチル１．３０（３６５ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２７８ｍｇ，０．８５４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２．０ｍＬ）に懸濁させた。この混合物を９０℃で３時間加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物を$NaHCO_3$の飽和水溶液に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中３０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{24}ClN_3O_3$：４１４．２；ｆｏｕｎｄ：４１４．１。
【２１４４】
工程５：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（２１６ｍｇ，０．５２２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０．０ｍＬ）に溶解させ、そしてＮ－ヨードスクシンイミド（１２４ｍｇ，０．５４８ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を室温で５分間撹拌した。この反応物をＤＣＭで希釈した。その有機層を１ＭのＮａＯＨで洗浄し、その後、チオ硫酸ナトリウムの水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－ヨードピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{23}IN_3O_3$：５４０．１；ｆｏｕｎｄ：５４０．２。
【２１４５】
工程６：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－ヨードピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（５８ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）およびメタンスルホン酸［（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，６′－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１，１′－ビフェニル）－２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（８．７ｍｇ，０．０１１ｍｍｏｌ）を添加した。排気して窒素で逆充填した後に、ＴＨＦ（１．１ｍＬ）を添加し、その後、シクロプロピル亜鉛ブロミド（１．３ｍＬ，０．６５ｍｍｏｌ，ＴＨＦ中０．５Ｍの溶液）を添加した。この混合物を室温で１５分間撹拌した。この反応物を１ＮのＨＣｌで希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中３０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オンを得た。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{25}H_{28}ClN_3O_3$：４５４．２；ｆｏｕｎｄ：４５４．２。
【２１４６】
工程７：（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－クロロ－３－シクロプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキ

シフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン（３２ｍｇ，０．０７０ｍｍｏｌ）、４－（２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体７．０８（４４ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（６９ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を、１，２－ジメトキシエタン（６．０ｍＬ）および水（３．０ｍＬ）に溶解させた。この混合物を窒素で５分間脱気し、そしてＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ触媒（４．８ｍｇ，０．００７１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を９５℃で１０分間加熱し、冷却し、そしてＥｔＯＡｃおよび水で希釈した。その層を分離し、そして有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮して、４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを次の反応で直接使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{41}H_{51}N_5O_6$：７１０．４；ｆｏｕｎｄ：７１０．３。

【２１４７】

工程８：４－（４－（３－シクロプロピル－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ，０．０７０ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（１．５ｍＬ）に溶解させ、そして６０℃で１８時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．５３をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．８２（ｐｅｎｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．３７（ｍ，９Ｈ），２．９５－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ）０．９２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），０．６１－０．６８（ｍ，２Ｈ）。

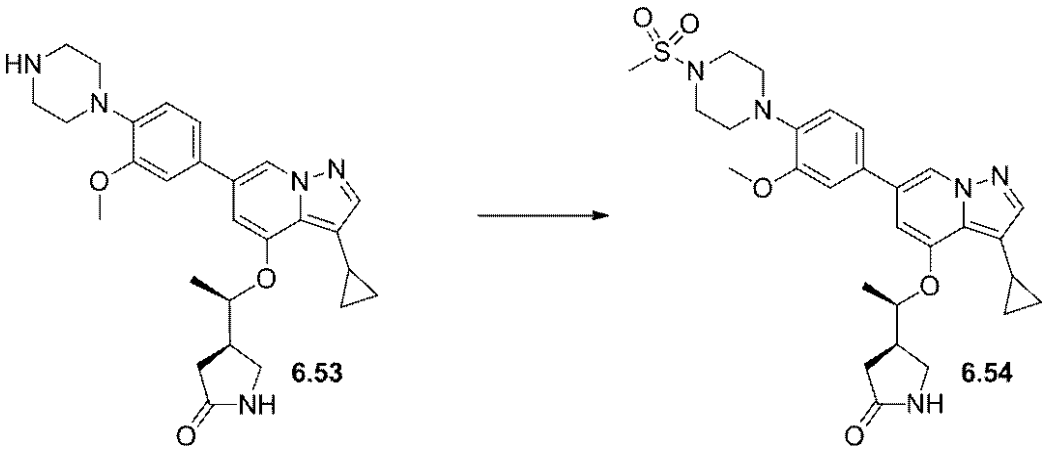
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{33}N_5O_3$：４７６．３；ｆｏｕｎｄ：４７６．３。

【２１４８】

実施例６．５４。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製

【２１４９】

【化６０９】



【２１５０】

６．５３（２５ｍｇ，０．０５３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）中の溶液に、Et_3N（４４μＬ，０．３２ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を０℃まで冷却した。メタンスルホニルクロリド（４．０μｌ，０．０５３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で４５分間撹拌した。ＥｔＯＡｃおよび$NaHCO_3$の飽和水溶液を添加し、その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（３－シクロプロピル－６－（３－メトキシ－４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オン６．５４をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

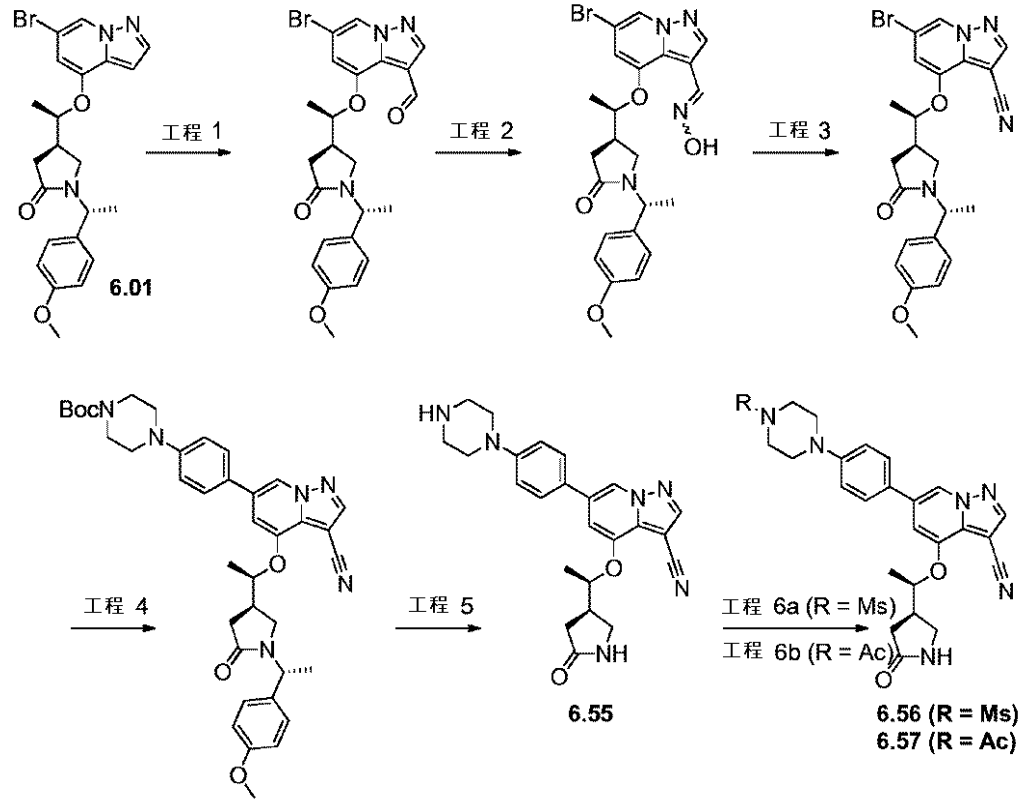
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．３３（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），６．０８（ｓ，１Ｈ），４．８２（ｐｅｎｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｄｄ，Ｊ＝６．４，９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．２８（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．０２（ｍ，５Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．９１－０．９３（ｍ ２Ｈ），０．６３－０．６６（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{28}H_{35}N_5O_5S$：５５４．２；ｆｏｕｎｄ：５５４．１。

【２１５１】

実施例６．５５、６．５６、および６．５７。

【２１５２】

【化６１０】



【２１５３】

工程１：適切なサイズのマイクロ波バイアルにＤＭＦ（７．２２ｍＬ，９３．０ｍｍｏｌ）を添加し、そして０℃まで冷却した。オキシ塩化リン（０．３４６ｍＬ，３．７２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、そして得られた溶液を室温で１時間撹拌した。次いで、（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－２－オン６．０１（８５１ｍｇ，１．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３．０ｍＬ）中の溶液を添加し、そしてこの溶液を室温で３時間撹拌した。この反応物を室温まで冷却し、そして重炭酸ナトリウムの飽和水溶液でゆっくりとクエンチし、そして得られた混合物を室温で１時間撹拌した。この反応物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、さらに精製せずに、６－ブロモ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒドを単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１４（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ，２Ｈ），５．２０（ｑ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｐ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．９，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．３３（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

【２１５４】

工程２：１００ｍＬの丸底フラスコに、６－ブロモ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル

）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド（４６６ｍｇ，０．９５８ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（７９．９ｍｇ，１．１５ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（９６．６ｍｇ，１．１５ｍｍｏｌ）およびエタノール（８．０ｍＬ）を入れた。この混合物を室温で３時間撹拌した。この反応物を減圧下で濃縮して、さらに精製せずに、（Ｅ）－６－ブロモ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシムを得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{23}H_{25}{}^{79}BrN_4O_4$：　５０１．１；　ｆｏｕｎｄ：　５０１．１。

【２１５５】

工程３：適切なサイズのマイクロ波バイアルで、粗製の（Ｅ）－６－ブロモ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシム（５１１ｍｇ，１．０２ｍｍｏｌ）を、無水酢酸（５．０ｍＬ）中１００℃で２４時間加熱した。この反応物を減圧下で濃縮し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で中和し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－ブロモ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルを得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{23}H_{23}{}^{79}BrN_4O_3$：　４８３．１；　ｆｏｕｎｄ：　４８３．０。

【２１５６】

工程４：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、６－ブロモ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（９１．０ｍｇ，０．１８８ｍｍｏｌ）、（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）ボロン酸（８６．５ｍｇ，０．２８２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１８４ｍｇ，０．５６５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（２．０ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）を加えた。この混合物を窒素で１０分間脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（２１．８ｍｇ，０．０１８８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの溶液１００℃で４５分間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４－（４－（３－シアノ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。

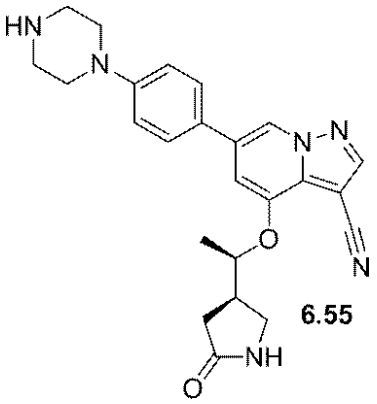
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{38}H_{44}N_6O_5$：　６６５．４；　ｆｏｕｎｄ：　６６５．３。

【２１５７】

実施例６．５５．４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製

【２１５８】

【化６１１】



【２１５９】

工程５：ＴＦＡ（１．５ｍＬ）中の４－（４－（３－シアノ－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）エチル）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ，０．１８１ｍｍｏｌ）を６０℃で４時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。その残渣のアリコートをｐｒｅｐ ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル６．５５をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。残りの残渣を粗製のまま、次の工程でトリフルオロ酢酸塩として使用した。

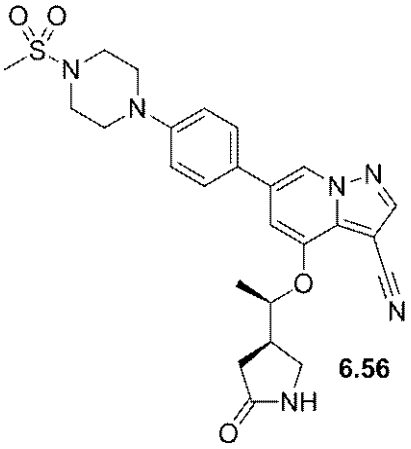
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６），ＴＦＡ塩，δ ８．８１（ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｂｓ，２Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．９９（ｐ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０ － ３．３２（ｍ，５Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０ － ２．７３（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．０，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{24}H_{26}N_6O_2$：４３１．２；ｆｏｕｎｄ：４３１．０。

【２１６０】

実施例６．５６。６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製

【２１６１】

【化６１２】



【２１６２】

工程６ａ：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル６．５５のトリフルオロ酢酸塩（４６ｍｇ，０．０８５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（９４μＬ，０．６８ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１．０ｍＬ）を加えた。メタンスルホニルクロリド（６．５μＬ，０．０８５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で４５分間撹拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、６－（４－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル６．５６をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

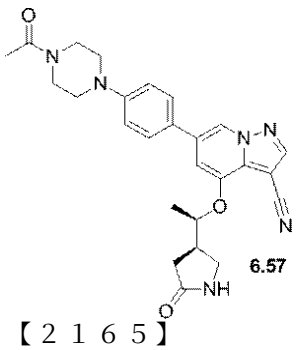
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６），　ＴＦＡ塩，　δ　８．７９（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６（ｓ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．９９（ｐ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４０－３．２７　（ｍ，　９Ｈ），　３．１９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．４，　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９４　（ｓ，　３Ｈ），　２．８８－２．７８　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{25}H_{28}N_6O_4S$：　５０９．２；　ｆｏｕｎｄ：　５０９．３。

【２１６３】

実施例６．５７。６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製

【２１６４】

【化６１３】



【２１６５】

工程６ｂ：適切なサイズのマイクロ波バイアルに、４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）－６－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル６．５５のトリフルオロ酢酸塩（４０ｍｇ，０．０７４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（８２μＬ，０．５９ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１．０ｍＬ）を加えた。無水酢酸（６．２μＬ，０．０６６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で１．５時間撹拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（水中２～９５％のアセトニトリル，０．１％のトリフルオロ酢酸バッファ）により精製して、６－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）フェニル）－４－（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－５－オキソピロリジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル６．５７をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６），　ＴＦＡ塩，　δ　８．７８（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５（ｓ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．９９（ｐ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６６　－　３．５３　（ｍ，　４Ｈ），　３．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２７－３．１７　（ｍ，　５Ｈ），　２．８９　－　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．０５　（ｓ，　３Ｈ），　１．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ）。

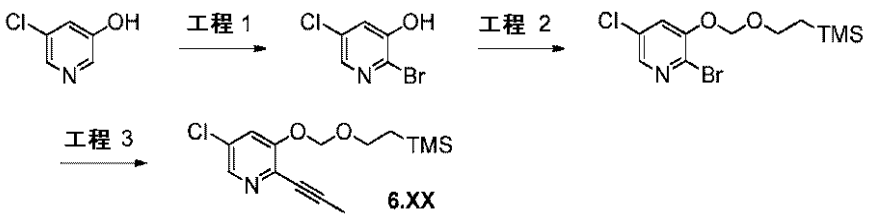
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{26}H_{28}N_{6}O_{3}$：　４７３．２；　ｆｏｕｎｄ：　４７３．３。

【２１６６】

実施例６．５８。５－クロロ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジンの調製：

【２１６７】

【化６１４】



【２１６８】

工程１：臭素（８．８２ｇ）の、１０％の水性水酸化ナトリウム（５３ｍＬ）中の溶液を、５－クロロピリジン－３－オール（７．２ｇ）の、１０％の水性水酸化ナトリウム（５０ｍＬ）中の溶液に、撹拌しながら滴下により添加した。添加が完了した後に、この混合物を氷浴で冷却し、そして濃ＨＣｌで中和した。その生成物を沈殿させ、濾過により集め、そして水で洗浄して、３．５ｇの２－ブロモ－５－クロロピリジン－３－オールを得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　２０９．１３。

【２１６９】

工程２：２－ブロモ－５－クロロピリジン－３－オール（２．６ｇ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ中１ＭのＮａＨＭＤＳの溶液（１５ｍＬ）を添加し、３０分後、（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（２．４９６ｇ）を添加した。室温で２時間撹拌した後に、この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄した。乾燥させて溶媒を除去した後に、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３．９ｇの２－ブロモ－５－クロロ－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジンを得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　３３９．８。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_{3}$）ｐｐｍ：　δ　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２

Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．０８　（ｓ，　９Ｈ）。

【２１７０】

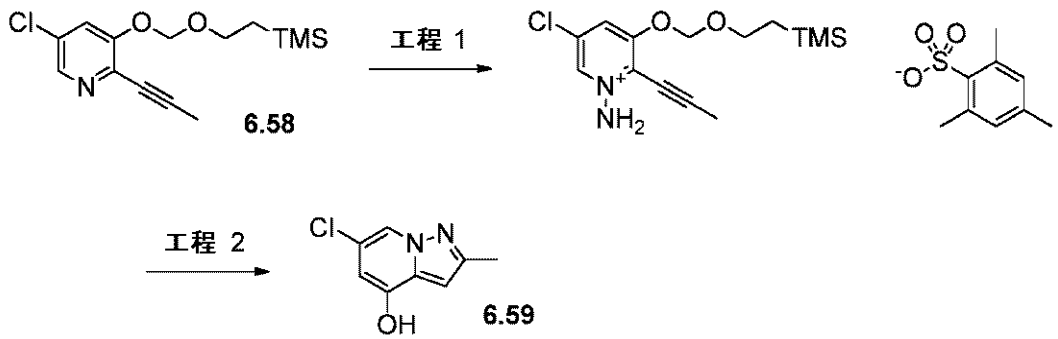
工程３：（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（３．７３ｇ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液に、ＴＥＡ（２．７９ｇ）、ＣｕＩ（０．２１ｇ）およびトランス－ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ｉｉ）（０．７７５ｇ）を添加した。次いで、プロパ－１－インを添加して、空気を置き換えた。プロパ－１－イン雰囲気下で一晩後、この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄し、その有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、そして溶媒を減圧中で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２．８５ｇの５－クロロ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジン６．５８を得た。^{1}ＨＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）ｐｐｍ：　δ　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８７　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．１０８　（ｓ，　３Ｈ），　０．９４７　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．０８　（ｓ，　９Ｈ）。

【２１７１】

実施例６．５９。６－クロロ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オールの調製

【２１７２】

【化６１５】



【２１７３】

工程１：５－クロロ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジン６．５８（９６９ｍｇ，３ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の溶液を、アルゴン下で０℃まで冷却した。Ｏ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（７００ｍｇ，３ｍｍｏｌ，Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃ．Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．２００９，１３，２６３－２６７に報告される手順と類似の手順を使用して調製した）を添加し、そして混合物を室温まで温めた。２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して、１－アミノ－５－クロロ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネートを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$：　３１４．９１。

【２１７４】

工程２：ＡｃＯＨ（５ｍＬ）を１－アミノ－５－クロロ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネートに添加した。一晩撹拌した後に、ＡｃＯＨを減圧下で除去し、その残渣をＬｉＯＨの２Ｍの溶液（５ｍＬ）で室温で処理し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し

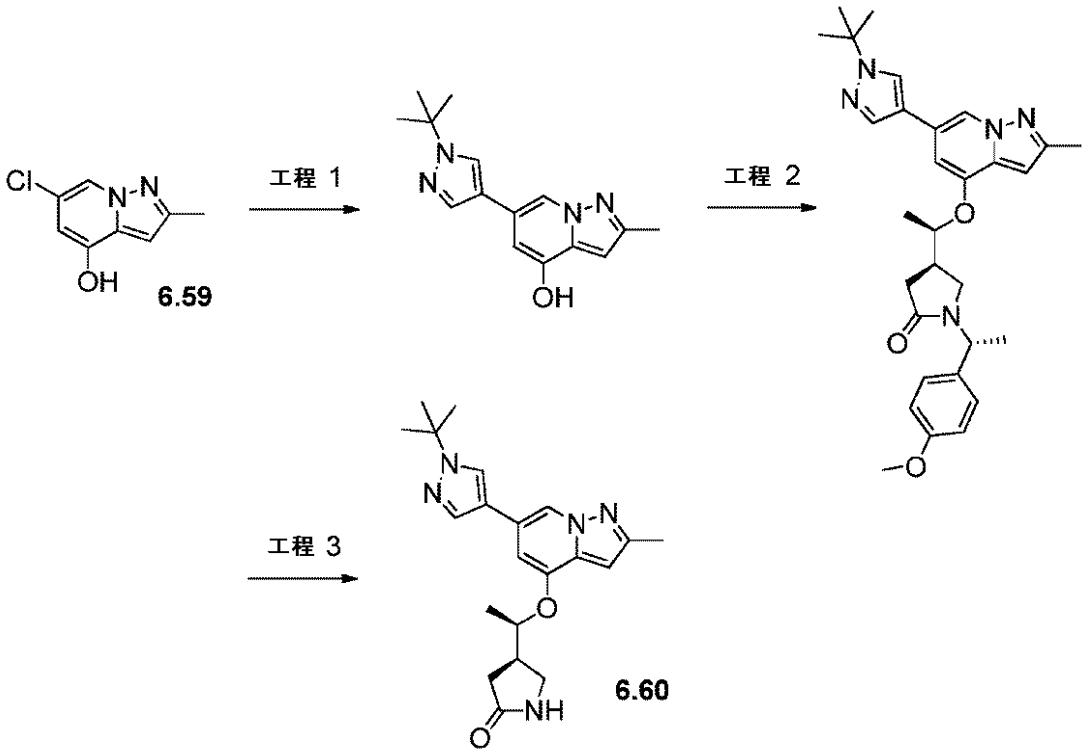
て、－クロロ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オール６．５９を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：１８３．０９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）ｐｐｍ：δ ８．０２８（ｓ，１Ｈ），６．４１９（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．３９８（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．３９５（ｓ，３Ｈ）。

【２１７５】

実施例６．６０。（Ｒ）－４－（（Ｒ）－１－（（６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－２－オンの調製：

【２１７６】

【化６１６】



【２１７７】

工程１：６－クロロ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オール６．５９（１７ｍｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１９ｍｇ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（７６ｍｇ）およびＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ（６ｍｇ）の混合物に、ＤＭＥおよび水（２：１，３ｍＬ）を添加し、そしてこの反応混合物を８０℃で２時間加熱した。次いで、この混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１０ｍｇの６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オールを得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２７１．１２。

【２１７８】

工程２：６－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－オール（５ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の溶液に、メタンスルホン酸（Ｓ）－１－（（Ｒ）－５－オキソ－１－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）ピロリジン－３－イル）エチル１．３０（９ｍｇ）、およびＴＨＦ中１ＭのＮａＨＭＤＳの溶液（０．１５ｍＬ）を室温で添加した。２時間後、この反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３ｍ

gの（R）－4－（（R）－1－（（6－（1－（ｔｅｒｔ－ブチル）－1H－ピラゾール－4－イル）－2－メチルピラゾロ［1，5－a］ピリジン－4－イル）オキシ）エチル）－1－（（R）－1－（4－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－2－オンを得た。ＬＣＭＳ ［M＋H］$^{+}$： ５１７．１８。

【２１７９】

工程３：（R）－4－（（R）－1－（（6－（1－（ｔｅｒｔ－ブチル）－1H－ピラゾール－4－イル）－2－メチルピラゾロ［1，5－a］ピリジン－4－イル）オキシ）エチル）－1－（（R）－1－（4－メトキシフェニル）エチル）ピロリジン－2－オン（５ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）中の溶液を６０℃で一晩加熱し、室温まで冷却し、次いでＴＦＡを減圧下で除去し、その残渣を酢酸エチルで希釈し、そしてブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3mgの（R）－4－（（R）－1－（（6－（1－（ｔｅｒｔ－ブチル）－1H－ピラゾール－4－イル）－2－メチルピラゾロ［1，5－a］ピリジン－4－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－2－オン６．６０を得た。

^{1}H NMR （４００ MHz，CDCl$_{3}$）ppm： δ ８．２１ （ｓ，１H），７．７２１ （ｓ，１H），７．６９１ （ｓ，１H），６．４７４ （ｓ，１H），６．３４９ （ｓ，１H），５．５８７ （ｓ，１H），４．５９６ （ｍ，１H），３．５５８ （ｍ，１H），３．３４４ （ｍ，１H），２．９ （ｍ，１H），２．５２５ （ｍ，２H），２．４７２ （ｓ，３H），１．６４３ （ｓ，９H），１．４２ （ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３H）。

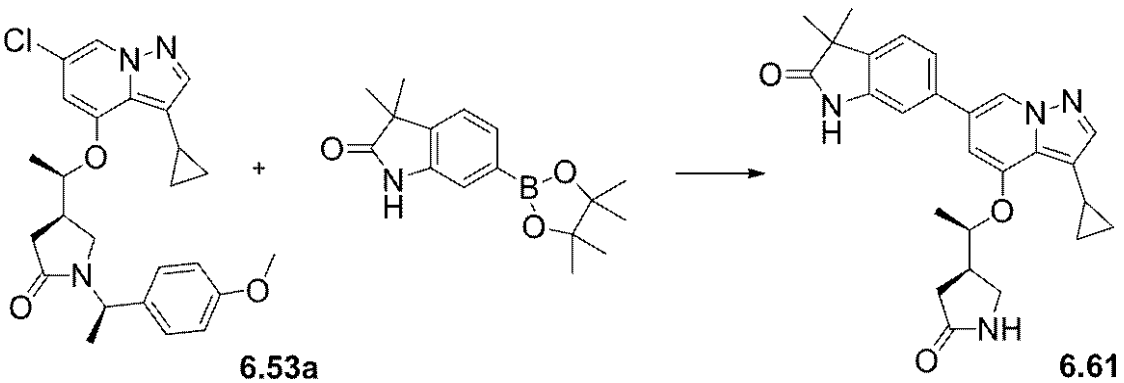
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$ （ｍ／ｚ）：［M＋H］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ C$_{21}$H$_{28}$N$_{5}$O$_{2}$： ３８２．２２； ｆｏｕｎｄ： ３８２．１７。

【２１８０】

実施例６．６１。6－（3－シクロプロピル－4－（（R）－1－（（R）－5－オキソピロリジン－3－イル）エトキシ）ピラゾロ［1，5－a］ピリジン－6－イル）－3，3－ジメチルインドリン－2－オンの調製：

【２１８１】

【化６１７】



6.53a 6.61

【２１８２】

実施例６．５３を調製するために使用した手順から工程７および８に従って、（R）－4－（（R）－1－（（6－クロロ－3－シクロプロピルピラゾロ［1，5－a］ピリジン－4－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－2－オン６．５３ａ（５５ｍｇ）および3，3－ジメチル－6－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）インドリン－2－オンから出発して、１３ｍｇの6－（3－シクロプロピル－4－（（R）－1－（（R）－5－オキソピロリジン－3－イル）エトキシ）ピラゾロ［1，5－a］ピリジン－6－イル）－3，3－ジメチルインドリン－2－オンを合成した。

^{1}H NMR （４００ MHz，クロロホルム－d） δ ９．１７９ （ｓ，１H），８．２２０ （ｓ，１H），７．５１４ （ｓ，１H），７．２５ （

m，２Ｈ），７．１０９（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｂｒ．，１Ｈ），６．４８５（ｓ，１Ｈ），４．６７２（ｍ，１Ｈ），３．５９１（ｍ，１Ｈ），３．４３３（ｍ，１Ｈ），２．９４９（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｍ，２Ｈ），２．１８１（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ），１．４３３（ｓ，６Ｈ），０．９８－０．８２（ｍ，３Ｈ），０．６４（ｍ，１Ｈ）。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{29}N_4O_3$：４４５．２２；ｆｏｕｎｄ：４４５．１７。

【２１８３】

実施例７．０１。３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾールの調製

【２１８４】

【化６１８】

7.01

【２１８５】

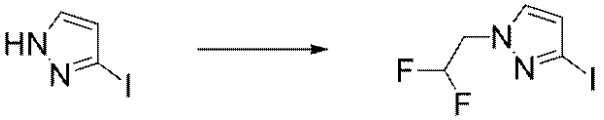
３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（２５０ｍｇ，１．２９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の溶液として、ＮａＨＭＤＳの１．０ＭのＴＨＦ溶液（１．５ｍＬ，１．５ｍｍｏｌ）（これは、氷水浴内で予め冷却しておいた）に添加した。さらなるＤＭＦ（２×０．３５ｍＬ）を使用して、完全な移動を確実にした。２－ヨードプロパンを一度に添加し、そしてこの反応混合物を室温まで温めた。３．５時間後、この反応混合物を、飽和水性NH_4Cl（５ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、およびＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－ヨード－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール（７．０１）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_6H_{10}IN_2$：２３６．９９；ｆｏｕｎｄ：２３６．９４。

【２１８６】

実施例７．０２。１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾールの調製

【２１８７】

【化６１９】



7.02

【２１８８】

ＮａＨＭＤＳのＴＨＦ中の撹拌溶液（１．０Ｍ，３．１ｍＬ，３．１ｍｍｏｌ）をＡｒ下氷水浴内で冷却した。３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ，２．６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液として添加し、さらなるＤＭＦ（２×１ｍＬ）で洗った。１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタン（０．４７ｍＬ，５．２ｍｍｏｌ）を一度に添加し、そしてこの混合物をこの冷却浴から外した。１．２５時間後、この反応混合物を水およびＥｔＯＡｃで希釈した。その相を分離し、そしてその有機相を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲル（ヘキサン中０～１５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール７．０２（３３９ｍｇ）を得た。位置化学をＮＯＥ調査により帰属した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_5H_6F_2IN_2$：２５９．０；ｆｏｕｎｄ：２５８．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．２９（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，

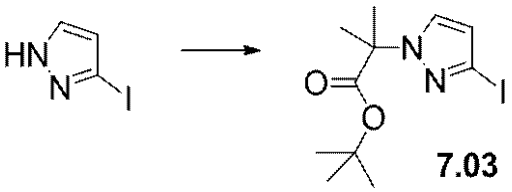
１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｔｔ，Ｊ＝５５．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｔｄ，Ｊ＝１３．４，４．３Ｈｚ，２Ｈ）。

【２１８９】

実施例７．０３。２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【２１９０】

【化６２０】



7.03

【２１９１】

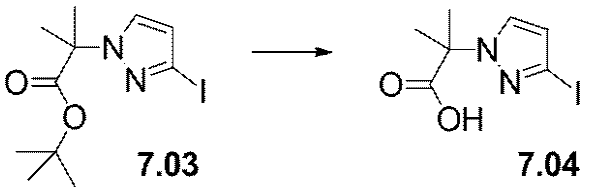
ＮａＨＭＤＳのＴＨＦ中の撹拌溶液（１．０Ｍ，３．１ｍＬ，３．１ｍｍｏｌ）をＡｒ下氷水浴内で冷却した。３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ，２．６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液として添加し、さらなるＤＭＦ（２×１ｍＬ）で洗った。２－ブロモ－２－メチルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５８ｍＬ，３．１ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物をこの冷浴から外し、そして４０℃まで加熱した。１６時間後、この反応混合物を冷却し、そして水およびＥｔＯＡｃで希釈した。その相を分離し、そしてその有機相を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０３（６４９ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．３６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｓ，６Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。

【２１９２】

実施例７．０４。２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸の調製

【２１９３】

【化６２１】



7.03　　7.04

【２１９４】

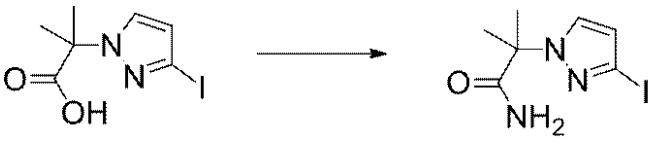
２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０３（５３０ｍｇ，１．５８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（７ｍＬ）およびＴＦＡ（７ｍＬ）に溶解させた。この反応物を室温で１８時間撹拌し、そして減圧中で濃縮して、粗製の２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸７．０４を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_7H_{10}IN_2O_2$：２８０．９８；ｆｏｕｎｄ：２８０．９１。

【２１９５】

実施例７．０５。２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパンアミドの調製

【２１９６】

【化６２２】



7.04 7.05

【２１９７】

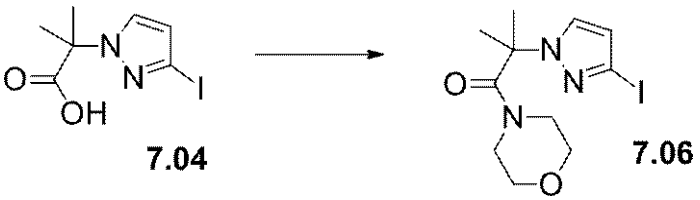
２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸７．０４（２００ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）をＡｒ下でＤＣＭ（７ｍＬ）に懸濁させた。塩化オキサリル（０．１２ｍＬ，１．４ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＤＭＦ（１滴）を添加した。この反応混合物を２時間撹拌し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解させ、そして飽和水性NH_4OH（２ｍＬ）に添加した。さらなるＴＨＦ（２×１．５ｍＬ）を使用して、完全な移動を確実にした。２０分後、この反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈した。その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を飽和水性NH_4Clで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパンアミド７．０５（１８０ｍｇ）を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_7H_{11}IN_3O$： ２８０．０； ｆｏｕｎｄ： ２７９．９。

【２１９８】

実施例７．０６。２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－１－モルホリノプロパン－１－オンの調製

【２１９９】

【化６２３】



7.04 7.06

【２２００】

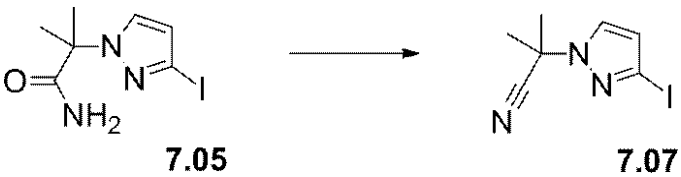
中間体７．０６を、中間体７．０５と類似の様式で、モルホリン（７．０４に対して１０ｅｑ．）をNH_4OHの代わりに用いて合成した。得られた粗製の２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－１－モルホリノプロパン－１－オンをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{11}H_{16}IN_3O_2$： ３４９．０； ｆｏｕｎｄ： ３５０．１。

【２２０１】

実施例７．０７。２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパンニトリルの調製

【２２０２】

【化６２４】



7.05 7.07

【２２０３】

２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパンアミド７．０５（１００ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）およびピリジン（１ｍＬ）に溶解させた。トリフルオロ酢酸無水物（７０μＬ，０．５０ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を室温で２４時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈

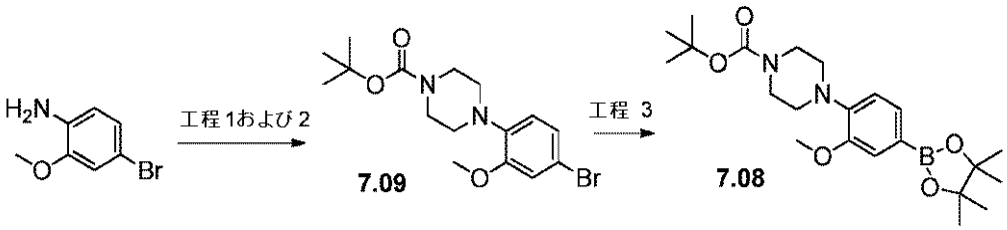
し、そしてその相を分離した。その有機相を水性ＨＣｌで２回洗浄し（２回目の洗浄液は酸性のままであった）、その後、水で洗浄し、そしてNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパンニトリル７．０７を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_7H_9IN_3$：２６２．０；ｆｏｕｎｄ：２６１．９。

【２２０４】

実施例７．０８。４－（２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【２２０５】

【化６２５】



【２２０６】

工程１：４－ブロモ－２－メトキシアニリン（２．０ｇ，９．９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の溶液に、パラ－トルエンスルホン酸（５．１ｇ，２７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を氷水浴内で冷却した。次いで、$NaNO_2$（１．３６ｇ，１９．７ｍｍｏｌ）およびＫＩ（４．１１ｇ，２４．８ｍｍｏｌ）の水（５０ｍＬ）中の溶液を添加し、そして得られた混合物を５分間撹拌した。次いで、この混合物をこの氷水浴から外した。出発物質の消費が観察されたら、この反応混合物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。その有機相を濃縮し、そして得られた粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－１－ヨード－２－メトキシベンゼンを得た。

【２２０７】

工程２：４－ブロモ－１－ヨード－２－メトキシベンゼン（６４７ｍｇ，２．０７ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５０ｍｇ，１．８８ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５４１ｍｇ，５．６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５２ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）およびＸａｎｔＰｈｏｓ（９８ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下でトルエン（１８ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物を１８時間撹拌し、次いで４５℃まで加熱した。さらに２．５時間後、その温度は６５℃まで上昇した。さらに３時間後、この反応混合物を冷却し、そして水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。その相を分離し、そしてその有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４－（４－ブロモ－２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０９を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{24}BrN_2O_3$：３７１．１；ｆｏｕｎｄ：３７０．８。

【２２０８】

工程３：４－（４－ブロモ－２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６３０ｍｇ，１．７０ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（６００ｍｇ，６．１ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（７５０ｍｇ，３．０ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（７０ｍｇ，０．０８６ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（１７ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１１０℃まで加熱した。１．５時間後、この反応混合物を冷却し、そしてＥｔＯＡｃと水との間で分配した。その相を分離し、そしてその有

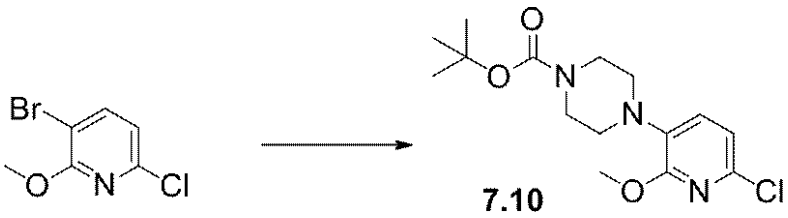
機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中５～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４－（２－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．０８を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{36}BN_2O_5$：４１９．３；ｆｏｕｎｄ：４１９．３。

【２２０９】

実施例７．１０。４－（６－クロロ－２－メトキシピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【２２１０】

【化６２６】



7.10

【２２１１】

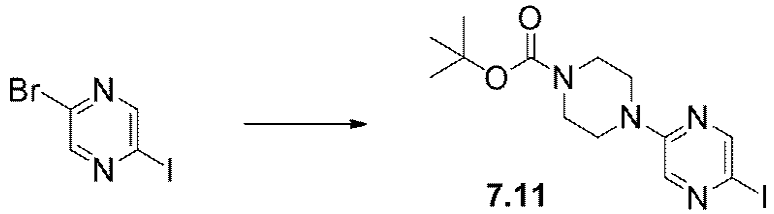
３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシピリジン（１．１５ｇ，５．１７ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９００ｍｇ，４．８ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．３９ｇ，１４．５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）およびＸａｎｔＰｈｏｓ（２５０ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下でトルエン（３６ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物を７０℃まで加熱し、そして１８時間撹拌した。この混合物を冷却し、そして水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。その相を分離し、そしてその有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～３％のEt_2O）により精製して、４－（６－クロロ－２－メトキシピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１０を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{23}ClN_3O_3$：３２８．１；ｆｏｕｎｄ：３２８．３。

【２２１２】

実施例７．１１。４－（５－ヨードピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【２２１３】

【化６２７】

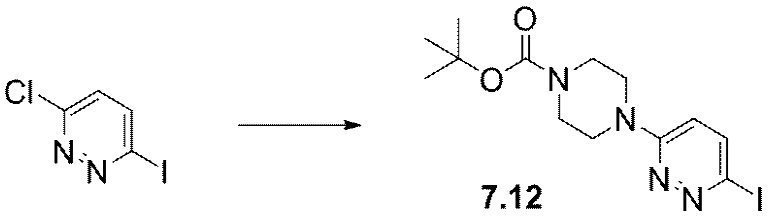


7.11

【２２１４】

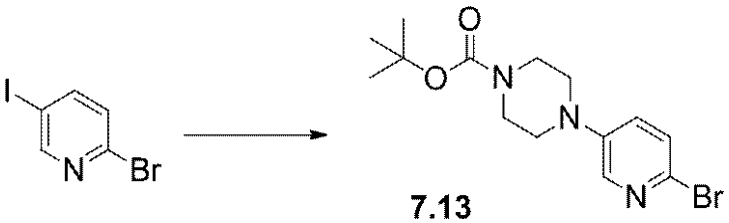
２－ブロモ－５－ヨードピラジン（５０３ｍｇ，１．７７ｍｍｏｌ）およびピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５５ｍｇ，１．９１ｍｍｏｌ）をｔＢｕＯＨ（８ｍＬ）に溶解させた。iPr_2NEt（４００μＬ，２．３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの撹拌反応混合物を１００℃まで加熱した。６６時間後、この反応混合物を冷却し、そしてＥｔＯＡｃと、水と、ブラインとの間で分配した。その相を分離し、そしてその有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４－（５－ヨードピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１１を得た

。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{13}H_{20}IN_4O_2$：３９１．１；ｆｏｕｎｄ：３９０．８。
【２２１５】
実施例７．１２。４－（６－ヨードピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【２２１６】
【化６２８】



7.12

【２２１７】
３－クロロ－６－ヨードピリダジン（５１０ｍｇ，２．１ｍｍｏｌ）およびピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１５ｍｇ，２．２３ｍｍｏｌ）をｔＢｕＯＨ（８ｍＬ）に溶解させた。ｉＰｒ$_2$ＮＥｔ（４８０μＬ，２．８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの撹拌反応混合物を１００℃まで加熱した。４８時間後、この反応混合物を冷却し、そしてＥｔＯＡｃと水との間で分配した。その相を分離し、そしてその有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２５％のEt_2O）により精製して、４－（６－ヨードピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１２を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ－CO_2ｔＢｕ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_8H_{12}IN_4$：２９１．０；ｆｏｕｎｄ：２９１．０。
【２２１８】
実施例７．１３。４－（６－ブロモピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製：
【２２１９】
【化６２９】



7.13

【２２２０】
２－ブロモ－５－ヨードピリジン（９．１５ｇ，３２．２ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５ｇ，２７ｍｍｏｌ）のトルエン（９０ｍＬ）中の混合物溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．９８３ｇ，１．１ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．１７ｇ，３．２ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔＢｕ（７．８ｇ，８０．５ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、この反応混合物をアルゴンでフラッシュし、そして２時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄した。$MgSO_4$で乾燥させた後に、その有機溶媒を減圧下で除去し、その残渣をＤＣＭとヘキサンとの混合物からの結晶化により精製して、８．４ｇの４－（６－ブロモピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１３を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）ｐｐｍ：δ ８．０１（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈ２，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，ｄ，Ｊ＝３．２，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，

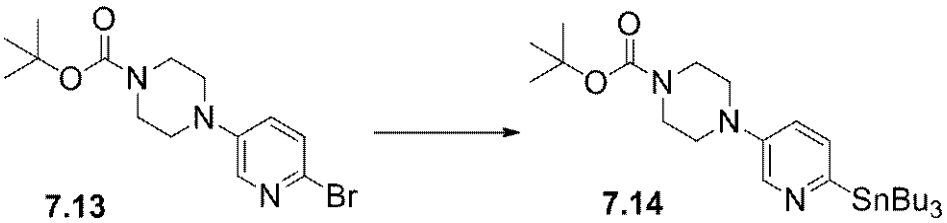
４Ｈ），３．２３７（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４７８（ｓ，９Ｈ）。

【２２２１】

実施例７．１４。４－（６－（トリブチルスタンニル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製：

【２２２２】

【化６３０】



【２２２３】

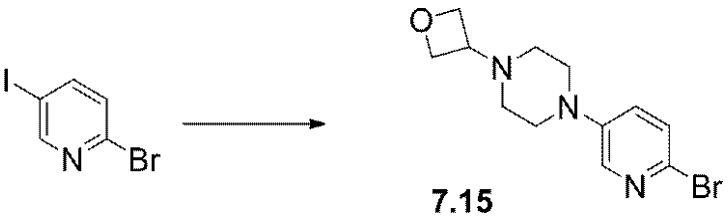
４－（６－ブロモピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１３（１．６５ｇ，４．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中の溶液に、ヘキサン中１Ｍのｎ－ＢｕＬｉの溶液（５ｍＬ）および$n-Bu_3SnCl$（１．６６ｇ，５．１ｍｍｏｌ）を－７０℃で添加した。３０分後、この反応物を室温まで温めた。１時間撹拌した後に、この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄した。$MgSO_4$で乾燥させた後に、その有機溶媒を減圧下で除去し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、０．５８ｇの４－（６－（トリブチルスタンニル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．１４を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５５４．０７。

【２２２４】

実施例７．１５。１－（６－ブロモピリジン－３－イル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジンの調製：

【２２２５】

【化６３１】



【２２２６】

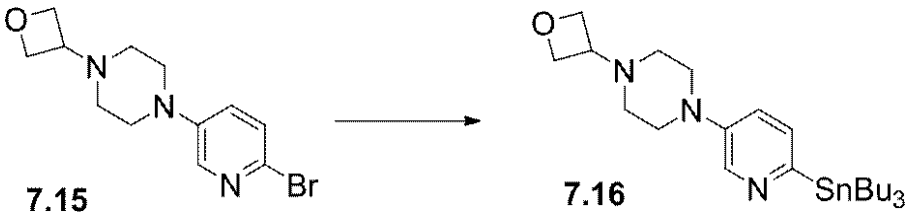
中間体７．１３について記載された手順に従って、２－ブロモ－５－ヨードピリジン（３．８３ｇ，１３．５ｍｍｏｌ）および１－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（１．６ｇ，１１．３ｍｍｏｌ）から出発して、２．４５ｇの１－（６－ブロモピリジン－３－イル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン７．１５を合成した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）ｐｐｍ：δ８．０１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，ｄ，Ｊ＝３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６９７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｍ，１Ｈ），３．２３３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．４９７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ）。

【２２２７】

実施例７．１６。１－（オキセタン－３－イル）－４－（６－（トリブチルスタンニル）ピリジン－３－イル）ピペラジンの調製：

【２２２８】

【化６３２】



7.15 7.16

【２２２９】

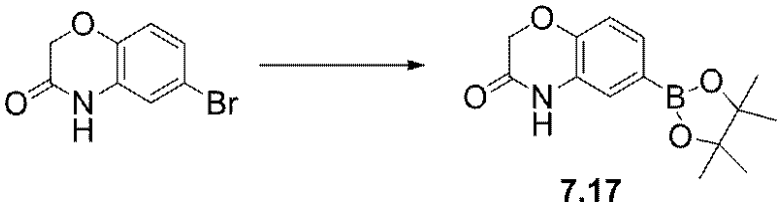
中間体７．１４について記載された手順に従って、１－（６－ブロモピリジン－３－イル）－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（１．７８ｇ，５．９７ｍｍｏｌ）から出発して、１．７８ｇの１－（オキセタン－３－イル）－４－（６－（トリブチルスタンニル）ピリジン－３－イル）ピペラジン７．１６を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１０．０７。

【２２３０】

実施例７．１７。６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンの調製

【２２３１】

【化６３３】



7.17

【２２３２】

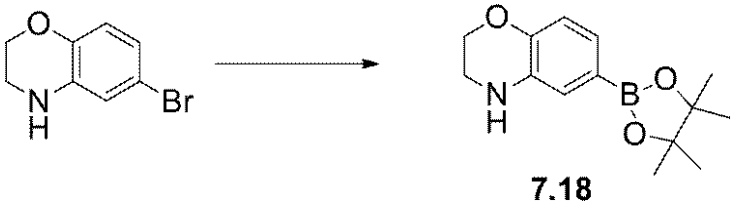
６－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（２７５ｍｇ，１．２１ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（４６６ｍｇ，１．８４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１８４ｍｇ，１．８７ｍｍｏｌ）、およびジクロロ１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（４７ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）をフラスコに加え、そして容器を排気し、そしてアルゴンを逆充填した。試薬をジオキサン（９ｍＬ）に溶解させ、そして系を再度、アルゴンでパージした。次いで、混合物を１００℃で４時間加熱した。室温まで冷却した後に、反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～４０％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン７．１７（３２０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{14}H_{19}BNO_4$：２７６．１３；ｆｏｕｎｄ：２７６．２１。

【２２３３】

実施例７．１８。６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジンの調製

【２２３４】

【化６３４】

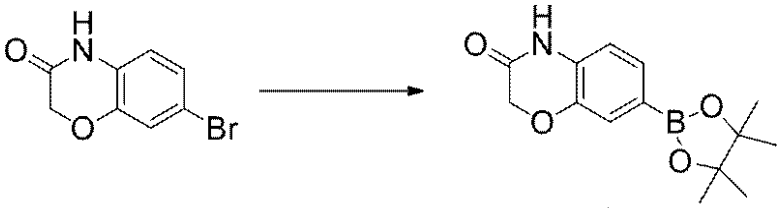


7.18

【２２３５】
実施例７．１７の手順に従って、６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン（２５８ｍｇ，１．２１ｍｍｏｌ）で開始して、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン７．１８を合成した（３０８ｍｇ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{14}H_{21}BNO_3$：　２６２．１５；　ｆｏｕｎｄ：　２６２．２６。

【２２３６】
実施例７．１９。７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンの調製

【２２３７】
【化６３５】

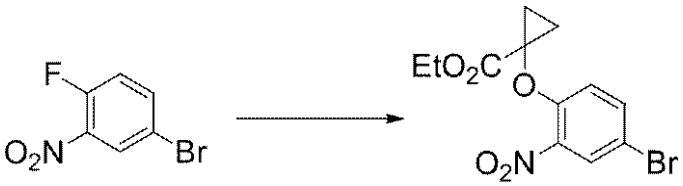


7.19

【２２３８】
実施例７．１７の手順に従って、７－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（２７５ｍｇ，１．２１ｍｍｏｌ）で開始して、７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン７．１９を合成した（３２０ｍｇ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{14}H_{19}BNO_4$：　２７６．１３；　ｆｏｕｎｄ：　２７６．２１。

【２２３９】
実施例７．２０。１－（４－ブロモ－２－ニトロフェノキシ）シクロプロパンカルボン酸エチルの調製

【２２４０】
【化６３６】



7.20

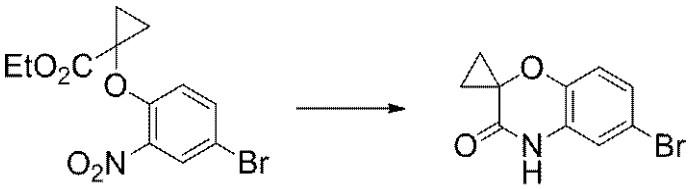
【２２４１】
水素化ナトリウム（６０％，１６６ｍｇ，４．１５ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチル（０．４１ｍＬ，３．５９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。１５分後、３滴の１５－クラウン－５を添加し、その後、４－ブロモ－１－フルオロ－２－ニトロベンゼン（０．４２ｍＬ，３．４１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２４時間撹拌した。５０ｍＬの酢酸エチルで希釈した後に、混合物をブライン（２５ｍＬ）の添加によりクエンチし、そして層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機物を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、１－（４－ブロモ－２－ニトロフェノキシ）シクロプロパンカルボン酸エチル７．２０（７５０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{12}H_{13}BrNO_5$：　３２９．９９；　ｆｏｕｎｄ：　３３０．０５。

【２２４２】

実施例７．２１。６－ブロモスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－３（４Ｈ）－オンの調製

【２２４３】

【化６３７】



7.20 7.21

【２２４４】

鉄（１１７３ｍｇ，２１ｍｍｏｌ）を、１－（４－ブロモ－２－ニトロフェノキシ）シクロプロパンカルボン酸エチル７．２０（６９３ｍｇ，２．１ｍｍｏｌ）の酢酸（１０ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。混合物を６０℃で５時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、１００ｍＬの酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、６－ブロモスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－３（４Ｈ）－オン７．２１（５２３ｍｇ）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

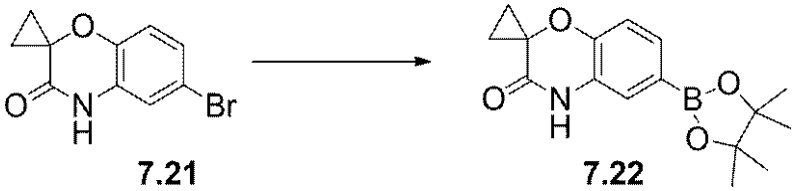
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{10}H_9BrNO_2$：２５３．９７；ｆｏｕｎｄ：２５３．９４。

【２２４５】

実施例７．２２。６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－３（４Ｈ）－オンの調製

【２２４６】

【化６３８】



7.21 7.22

【２２４７】

実施例７．１７の手順に従って、６－ブロモスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－３（４Ｈ）－オン７．２１（２５１ｍｇ，０．９８８ｍｍｏｌ）で開始して、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－３（４Ｈ）－オン７．２２を合成した（２７７ｍｇ）。

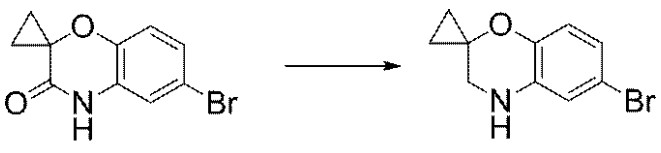
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{21}BNO_4$：３０２．１５；ｆｏｕｎｄ：３０２．１６。

【２２４８】

実施例７．２３。６－ブロモ－３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］の調製

【２２４９】

【化６３９】

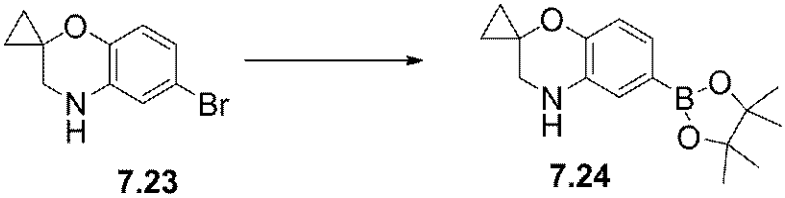


7.21 7.23

【２２５０】
ＴＨＦ中１Ｍのボラン－ＴＨＦ錯体の溶液（２．６ｍＬ）を、６－ブロモスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］－３（４Ｈ）－オン７．２１（１３５ｍｇ，０．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の溶液に室温で添加した。混合物を７５℃で１６時間加熱した。室温まで冷却した後に、反応混合物をメタノールでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、そしてｓａｔ．$NaHCO_{3(aq)}$で洗浄した。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮して、６－ブロモ－３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］７．２３（１２７ｍｇ）を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{10}H_{11}BrNO$：２３９．９９；ｆｏｕｎｄ：２３９．９６。

【２２５１】
実施例７．２４。６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］の調製

【２２５２】
【化６４０】

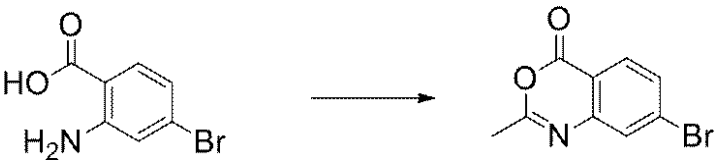


7.23　　7.24

【２２５３】
実施例７．１７の手順に従って、６－ブロモ－３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］７．２３（１２７ｍｇ，０．５３１ｍｍｏｌ）で開始して、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，１’－シクロプロパン］７．２４を合成した（７６ｍｇ）。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{23}BNO_3$：２８８．１７；ｆｏｕｎｄ：２８８．１６。

【２２５４】
実施例７．２５。７－ブロモ－２－メチル－４Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－４－オンの調製

【２２５５】
【化６４１】



7.25

【２２５６】
２－アミノ－４－ブロモ安息香酸（８２５ｍｇ，３．８２ｍｍｏｌ）を無水酢酸（５．２ｍＬ，５５．０１ｍｍｏｌ）に溶解させ、そして混合物を１３０℃で加熱した。４時間後、反応混合物を、室温まで冷却し、そして２時間放置した。沈殿した固体を濾過し、そして冷エーテルで洗浄し、そして減圧中で乾燥させて、７－ブロモ－２－メチル－４Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－４－オン７．２５（４５１ｍｇ）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ C_9H_7BrN

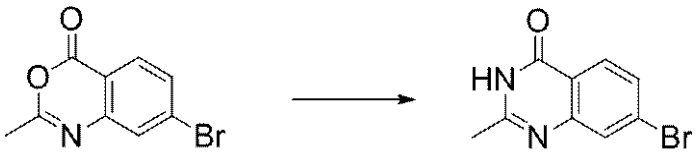
O_2：２３９．９６；ｆｏｕｎｄ：２４０．０２。

【２２５７】

実施例７．２６。７－ブロモ－２－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オンの調製

【２２５８】

【化６４２】



7.25 **7.26**

【２２５９】

７－ブロモ－２－メチル－４Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－４－オン７．２５（４００ｍｇ，１．５８ｍｍｏｌ）を２６％の水性水酸化アンモニウム（５ｍＬ，３３．３８ｍｍｏｌ）に溶解させ、そして密封チューブ内８０℃で４時間加熱した。混合物を、室温まで冷却し、そして固体を濾過し、水で洗浄した。固体を減圧中で乾燥させて、７－ブロモ－２－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン７．２６（２１３ｍｇ）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

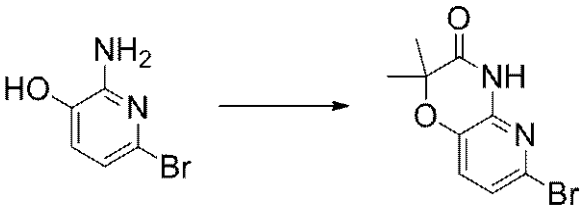
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_9H_8BrN_2O$：２３８．９７；ｆｏｕｎｄ：２３９．０５。

【２２６０】

実施例７．２７。６－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンの調製：

【２２６１】

【化６４３】



7.27

【２２６２】

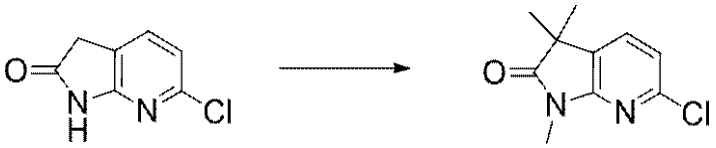
２－アミノ－６－ブロモピリジン－３－オール（２５０ｍｇ，１．３２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3のアセトン（５ｍＬ）中の懸濁物に、２－ブロモイソ酪酸エチル（０．２９ｍｌ，１．９８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で１時間撹拌し、そして一晩還流した。そのアセトンを除去し、そしてその残渣にジクロロメタンおよび水を添加した。その層を分離し、そしてその水性物質をジクロロメタンで抽出した（１回）。その有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、そして濃縮して、６－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン７．２７（３００ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_9H_{10}BrN_2O_2$：２５７．０；ｆｏｕｎｄ：２５７．１。

【２２６３】

実施例７．２８。６－クロロ－１，３，３－トリメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンの調製

【２２６４】

【化６４４】



7.28

【２２６５】

６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、０℃でＮａＨ（４８ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ，６０％）を添加し、そしてこの反応物を５分間撹拌した。ヨードメタン（２１０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）を添加すると、この反応物は濃厚なスラリーになった。ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を添加し、そしてこの反応物を室温で９０分間撹拌した。水、ＥｔＯＡｃ、およびブラインを添加し、その層を分離し、そしてその有機層をブラインで洗浄した。その有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、６－クロロ－１，３，３－トリメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン７．２８を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{10}H_{12}ClN_2O$：　２１１．１；　ｆｏｕｎｄ：　２１１．０。

【２２６６】

実施例７．２９。６－クロロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンの調製：

【２２６７】

【化６４５】

7.29

【２２６８】

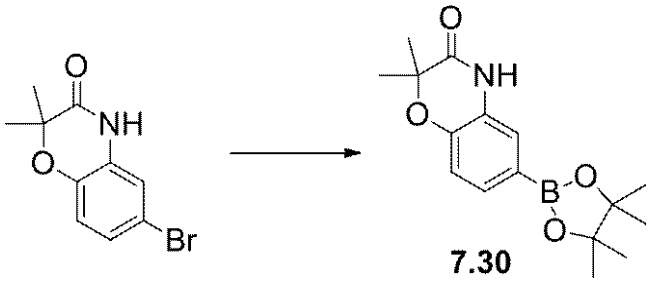
６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（１２０ｍｇ，０．７１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中の溶液に、０℃でＬＤＡ（２．４ｍＬ，２．４ｍｍｏｌ，ＴＨＦ／ヘキサン中１Ｍの溶液）を滴下により添加し、そしてこの反応物を－７８℃まで冷却した。ＴＭＥＤＡ（０．３０ｍＬ，２．０ｍｍｏｌ）を添加し、この反応物を５分間撹拌し、そしてヨードメタン（０．１５ｍＬ，２．３５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を３０分間撹拌し、そして室温まで温めた。水およびＥｔＯＡｃを添加し、その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中２０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、６－クロロ－３，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン７．２９（６８ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_9H_{10}ClN_2O$：　１９７．０；　ｆｏｕｎｄ：　１９７．１。

【２２６９】

実施例７．３０。２，２－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンの調製：

【２２７０】

【化６４６】



【２２７１】

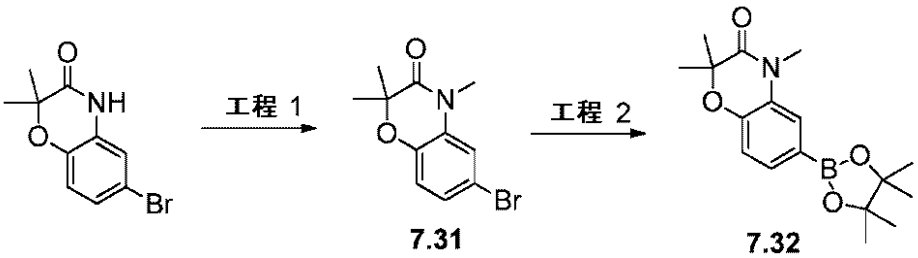
６－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（１１３ｍｇ，０．４４１ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１６８ｍｇ，０．６６２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６５．０ｍｇ，０．６６２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１６．１ｍｇ，０．０２２０ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中の懸濁物を脱気し、そしてこの反応物を９５℃で９０分間加熱した。この反応混合物を濃縮して、２，２－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン７．３０を得、これをその後の反応で直接使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{16}H_{23}BNO_4$：　３０４．２；　ｆｏｕｎｄ：　３０５．１。

【２２７２】

実施例７．３１および７．３２。６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンおよび２，２，４－トリメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンの調製：

【２２７３】

【化６４７】



【２２７４】

工程１：６－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（１８５ｍｇ，０．７２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の溶液に、０℃でＮａＨ（４３．３ｍｇ，１．０８ｍｍｏｌ，６０％）を添加し、そしてこの反応物を５分間撹拌した。ヨードメタン（２０５ｍｇ，１．４５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で６０分間撹拌した。水、ＥｔＯＡｃ、およびブラインを添加し、その層を分離し、そしてその有機層をブラインで洗浄した。その有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～３５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン７．３１（１３２ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{11}H_{13}BrNO_2$：　２７０．０；　ｆｏｕｎｄ：　２７０．０。

【２２７５】

工程２：６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（６０ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５

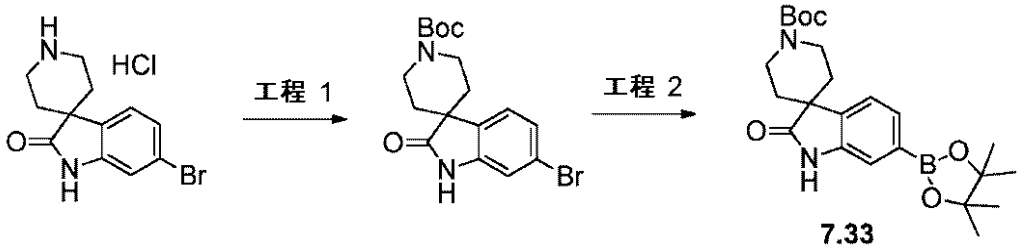
，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（８５ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３３ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８．１ｍｇ，０．０１１ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中の懸濁物を脱気し、そしてこの反応物を９５℃で６０分間加熱した。この反応混合物を濃縮して、２，２，４－トリメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン７．３２を得、これをその後の反応で直接使用した。
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋　（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{17}H_{25}BNO_4$：　３１８．２；　ｆｏｕｎｄ：　３１８．１。

【２２７６】

実施例７．３３。２－オキソ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－１’－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製：

【２２７７】

【化６４８】



7.33

【２２７８】

工程１。６－ブロモスピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－２－オン塩酸塩（０．５ｇ，１．６ｍｍｏｌ）、ジ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．４１ｇ，１．８９ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（０．４８ｇ，４．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の混合物を室温で撹拌した。６時間後、溶媒を減圧下で除去した。固体を再度溶解させ、そして酢酸エチルおよび水で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、０．８ｇの６－ブロモ－２－オキソスピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－１’－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。

【２２７９】

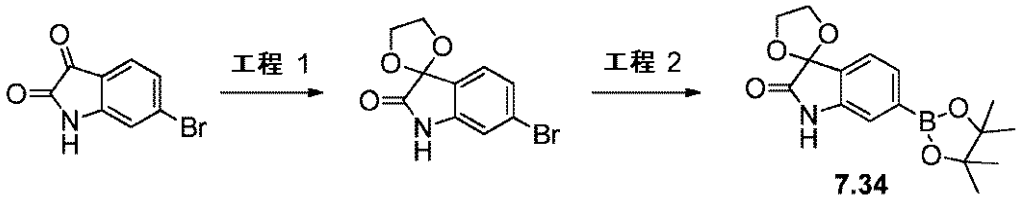
工程２。６－ブロモ－２－オキソスピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－１’－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｍｇ，２．１ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（６９３ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６１８ｍｇ，６．３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５３ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中の懸濁物を脱気し、そしてこの反応物を９０℃で２時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機相を乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、６７９ｍｇの２－オキソ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［インドリン－３，４’－ピペリジン］－１’－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．３３を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$：　４２８．８８。

【２２８０】

実施例７．３４。６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，３’－インドリン］－２’－オンの調製：

【２２８１】

【化６４９】



【２２８２】

工程１：６－ブロモインドリン－２，３－ジオン（３．３ｇ）のトルエン（９０ｍＬ）中の溶液に、エチレングリコール（９ｇ）およびｐ－ＴｓＯＨ（５５５ｍｇ）を添加した。この反応物を加熱還流し、そして水を除去した。この反応の完了後、トルエンを除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３．３８ｇの６’－ブロモスピロ［［１，３］ジオキソラン－２，３’－インドリン］－２’－オンを得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．５９　（ｂｒ．，１Ｈ），　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．００　（ｓ，１Ｈ），　４．６０　－　４．５１　（ｍ，　２Ｈ），　４．３５　－　４．２７　（ｍ，　２Ｈ）。

【２２８３】

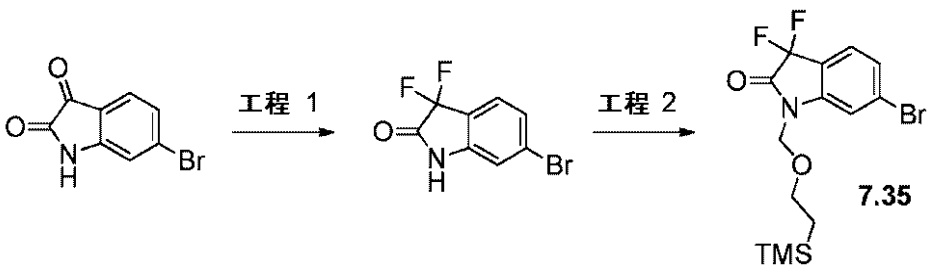
工程２：実施例７．３３（工程２）について記載された手順に従って、６’－ブロモスピロ［［１，３］ジオキソラン－２，３’－インドリン］－２’－オン（１．３５ｇ）から出発して、１．３８ｇの６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［［１，３］ジオキソラン－２，３’－インドリン］－２’－オン７．３４を合成した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　３１８．００．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６１　－　４．５３　（ｍ，　２Ｈ），　４．３６　－　４．２８　（ｍ，　２Ｈ），　１．３４　（ｓ，　１２Ｈ）。

【２２８４】

実施例７．３５。６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）インドリン－２－オンの調製：

【２２８５】

【化６５０】



【２２８６】

工程１：６－ブロモインドリン－２，３－ジオン（０．５ｇ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の氷冷溶液に、ニートなｄｅｏｘｏ－ｆｌｕｏｒ（１．５ｇ）を添加し、３０分後、この反応物を室温まで温め、そして一晩撹拌した。重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした後に、この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄した。その溶媒を除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、０．４８ｇの６－ブロモ－３，３－ジフルオロインドリン－２－オンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　ｔ，　Ｊ　＝　８．２，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．１

，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｑ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ）。

【２２８７】

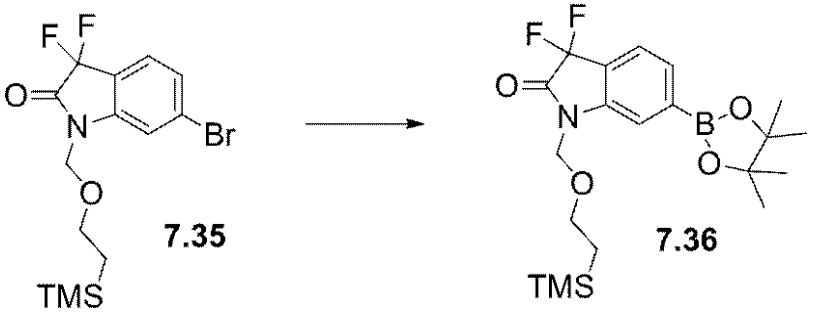
工程２：６－ブロモ－３，３－ジフルオロインドリン－２－オンのＤＭＦ（５ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ中１ＭのＮａＨＭＤＳ溶液（１．６ｍＬ）を添加し、３０分後、（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（２６９ｍｇ）を添加した。室温で４時間撹拌した後に、この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄し、乾燥させ、そしてその溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、０．４６ｇの６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）インドリン－２－オン７．３５を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｍ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）。

【２２８８】

実施例７．３６。３，３－ジフルオロ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）インドリン－２－オンの調製：

【２２８９】

【化６５１】



【２２９０】

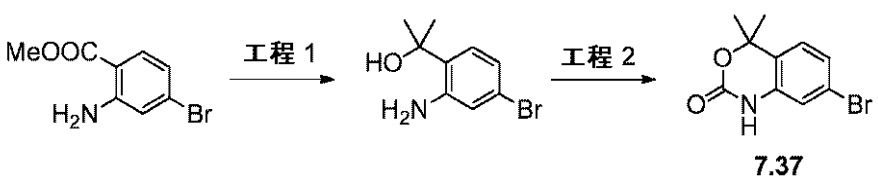
中間体７．３３（工程２）について記載された手順に従って、６－ブロモ－３，３－ジフルオロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）インドリン－２－オン７．３５（８４ｍｇ）から出発して、９４ｍｇの粗製の３，３－ジフルオロ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）インドリン－２－オン７．３６を得た。この物質をさらに精製せずに使用した。

【２２９１】

実施例７．３７。７－ブロモ－４，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オンの調製：

【２２９２】

【化６５２】



【２２９３】

工程１：酢酸２－アミノ－４－ブロモフェニル（２．３ｇ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ中１ＭのＭｅＭｇＢｒの溶液（５０ｍＬ）を０℃で添加した。次いで、この反応混合物を室温まで温め、そしてさらに２時間撹拌した。この反応を飽和NH_4Cl水溶液によりクエンチし、そして酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄し、乾燥させた後に、その溶媒を除去して、２．３ｇの粗製の２－（２－アミノ－４－ブロモフェニ

ル）プロパン－２－オールを得た。この生成物を、全く精製せずに次の工程反応で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２３１．８６．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．２６（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，２Ｈ），６．８１－６．７３（ｍ，３Ｈ），１．６４（ｓ，６Ｈ）。

【２２９４】

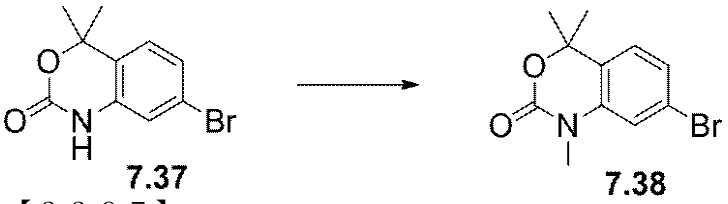
工程２：２－（２－アミノ－４－ブロモフェニル）プロパン－２－オール（２．３ｇ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、ＣＤＩ（１．９５ｇ）を室温で添加し、次いでこの混合物を６０℃まで温め、そして一晩撹拌した。溶媒の除去後、その残渣を酢酸エチルに溶解させ、そして１ＭのＨＣｌ$_{(aq)}$およびブラインで洗浄し、そして乾燥剤で乾燥させた。溶媒の除去後、その残渣をＤＣＭおよびヘキサンから結晶化させて、２．３ｇの７－ブロモ－４，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン７．３７を合成した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２５２．７１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，ｄ，Ｊ＝８．２，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｓ，６Ｈ）。

【２２９５】

実施例７．３８。７－ブロモ－１，４，４－トリメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オンの調製：

【２２９６】

【化６５３】



【２２９７】

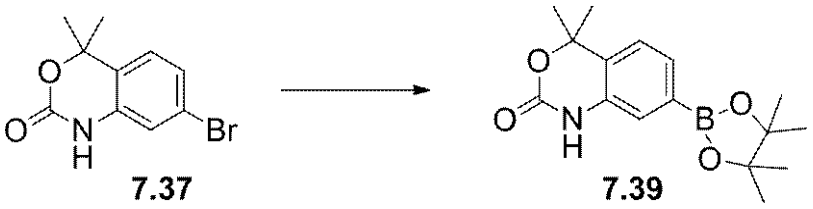
７－ブロモ－４，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン７．３７（１．３５ｇ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ中１ＭのＮａＨＭＤＳの溶液（７ｍＬ）を室温で添加した。３０分後、ＭｅＩ（０．８５ｇ）を添加した。一晩撹拌した後に、この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、そしてブラインで洗浄し、そして乾燥剤で乾燥させた。その溶媒の除去後、その残渣をＤＣＭとヘキサンとの混合物から結晶化させて、１．２ｇの７－ブロモ－１，４，４－トリメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン７．３８を合成した。
ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２７１．９７．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．２２（ｄ，ｄ，Ｊ＝８．１，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），１．６６（ｓ，６Ｈ）。

【２２９８】

実施例７．３９。４，４－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オンの調製：

【２２９９】

【化６５４】



7.37　　7.39

【２３００】

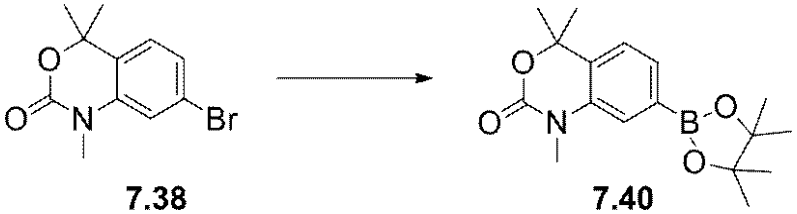
中間体７．３３（工程２）について記載された手順に従って、７－ブロモ－４，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン７．３７（６０ｍｇ）から出発して、７７ｍｇの４，４－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン７．３９を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　３０４．１９。

【２３０１】

実施例７．４０。１，４，４－トリメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オンの調製：

【２３０２】

【化６５５】



7.38　　7.40

【２３０３】

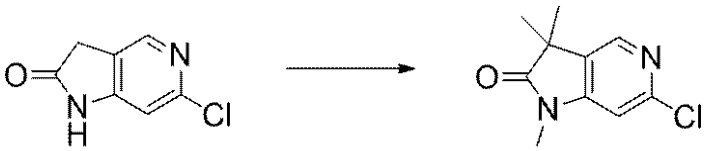
中間体７．３３（工程２）について記載された手順に従って、７－ブロモ－１，４，４－トリメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン７．３８（５４０ｍｇ）から出発して、５６０ｍｇの１，４，４－トリメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２（４Ｈ）－オン７．４０を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：　３１８．１２。

【２３０４】

実施例７．４１。６－クロロ－１，３，３－トリメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンの調製

【２３０５】

【化６５６】



7.41

【２３０６】

６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中の懸濁物を、Ａｒ下で－７８℃まで冷却した。ヨードメタン（０．１ｍＬ，１．６ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＬｉＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（１．０Ｍ，１．１５ｍＬ，１．１５ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、混合物を冷浴から外し、そしてさらに１５．５時間撹拌する。この反応混合物を、ＥｔＯＡｃ、水およびブラインで希釈し、その相を分離し、そしてその水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘ

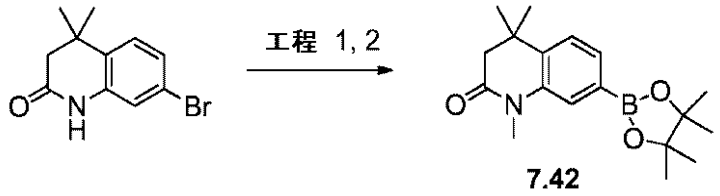
キサン中１０～７０％のＥｔＯＡｃ）による精製により、６－クロロ－１，３，３－トリメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（７．４１）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{10}H_{12}ClN_2O$：２１１．１；ｆｏｕｎｄ：２１０．５。

【２３０７】

実施例７．４２。１，４，４－トリメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【２３０８】

【化６５７】



7.42

【２３０９】

工程１：７－ブロモ－４，４－ジメチル－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（２１０ｍｇ，０．８３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３３５ｍｇ，２．４２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解させた。ヨードメタン（０．１５ｍＬ，２．４ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を１８時間撹拌した。水を添加し、そして生じた固体を濾過し、そしてさらなる水で洗浄して、粗製の７－ブロモ－１，４，４－トリメチル－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンを得、これをさらに精製せずに使用した。

【２３１０】

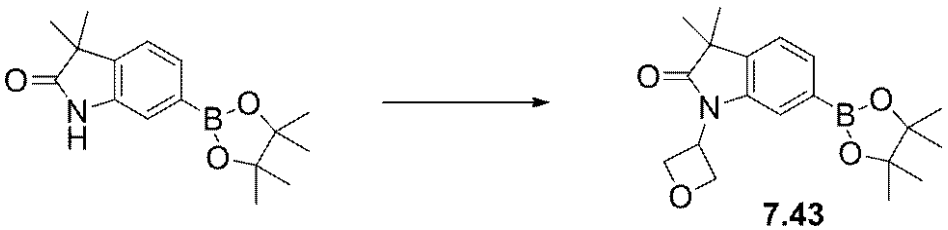
工程２：７－ブロモ－１，４，４－トリメチル－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（１８０ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２４０ｍｇ，２．４ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（２９０ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（２９ｍｇ，０．０３５ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（７ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１００℃まで加熱し、そして１６時間撹拌した。この反応混合物を水、ＥｔＯＡｃおよびブラインで希釈し、そしてその相を分離した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中２０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、１，４，４－トリメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（７．４２）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{18}H_{27}BNO_3$：３１６．２；ｆｏｕｎｄ：３１６．２。

【２３１１】

実施例７．４３。３，３－ジメチル－１－（オキセタン－３－イル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２－オンの調製

【２３１２】

【化６５８】



7.43

【２３１３】

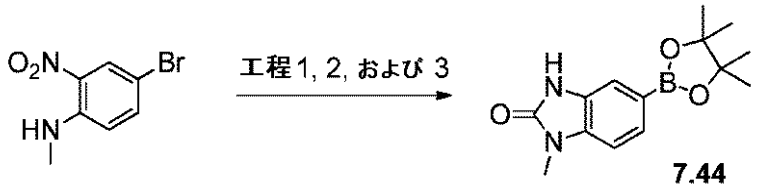
３，３－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２－オン（５６ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）および３－ヨードオキセタン（８５μＬ，０．９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ＮａＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（１．０Ｍ，０．２１ｍＬ，０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。１．５時間後、この反応混合物を７０℃まで加熱した。さらに１．５時間後、この反応混合物を、室温まで冷却し、そしてさらなる３－ヨードオキセタン（３０μＬ，０．３４ｍｍｏｌ）およびＮａＨＭＤＳ溶液（０．１ｍＬ，０．１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を７０℃まで加熱し、そしてさらに１６時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、そしてＥｔＯＡｃ、水、およびブラインで希釈し、そしてその層を分離した。その有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、３，３－ジメチル－１－（オキセタン－３－イル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２－オン（７．４３）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{19}H_{27}BNO_4$：３４４．２０；ｆｏｕｎｄ：３１６．２５。

【２３１４】

実施例７．４４。１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オンの調製

【２３１５】

【化６５９】



7.44

【２３１６】

工程１：鉄（５．８８ｇ，１０５ｍｍｏｌ）、エタノール（１６ｍＬ）および２Ｍの塩酸（３．１ｍＬ）の混合物を窒素で１０分間スパージし、次いで加熱還流した。４－ブロモ－Ｎ－メチル－２－ニトロアニリン（１．４３ｇ，６．１９ｍｍｏｌ）の、エタノール（１４ｍＬ）、メタノール（３ｍＬ）および酢酸エチル（２ｍＬ）中の溶液を、この熱混合物に添加し、そしてこの反応物を還流させながら１時間撹拌した。この時間の後に、この反応物を室温まで冷却し、そして炭酸カリウム（約８５０ｍｇ）でｐＨ８～９まで調整した。この混合物をケイ藻土で濾過し、そしてそのフィルターケーキをメタノール（３００ｍＬ）で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をクロマトグラフィー（シリカ、勾配、塩化メチレンから１９：１の塩化メチレン／メタノール）により精製して、４－ブロモ－N^1－メチルベンゼン－１，２－ジアミンを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ６．６５（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．７２－４．６９（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３１７】

工程２：４－ブロモ－N^1－メチルベンゼン－１，２－ジアミン（５８１ｍｇ，２．８９ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５０ｍＬ）中の溶液を、氷／水浴内で０℃まで冷却し、そしてトルエン中２０％のホスゲンの溶液（１．５２ｍＬ）で滴下により処理した。この添加が完了したときに、トリエチルアミン（５８５ｍｇ，５．７８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を０℃で３０分間撹拌した。この時間の後に、この反応物を１Ｍの塩酸（８０ｍＬ）に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、そし

て硫酸ナトリウムで乾燥させた。この乾燥剤を濾過により除去し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルでの摩砕により精製して、５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９８　（ｂｓ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２６　（ｓ，　３Ｈ）。

【２３１８】

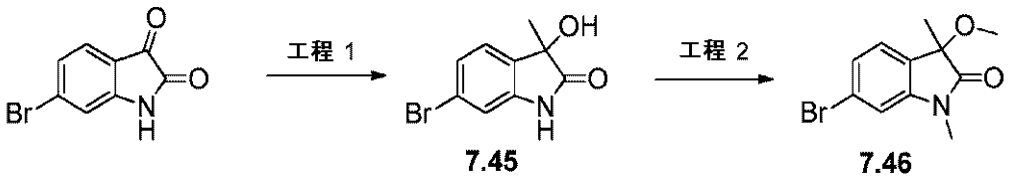
工程３：５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（３００ｍｇ，１．３２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（４０３ｍｇ，１．５８ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（３８９ｍｇ，３．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．５ｍＬ）中の混合物を窒素でスパージし、この間、１０分間撹拌した。次いで、ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）塩化メチレン付加体（１９３ｍｇ，０．２６４ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を１００℃で１．５時間撹拌した。この時間の後に、この混合物を、室温まで冷却し、酢酸エチルと水との間で分配し、そしてケイ藻土で濾過した。そのフィルターケーキを酢酸エチルで洗浄し、そしてその濾液層を分離した。その有機相を水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。この乾燥剤を濾過により除去し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー（シリカ、勾配、塩化メチレンから１：１の塩化メチレン／酢酸エチル）により精製して、１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（７．４４）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．８６　（ｂｓ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２６　（ｓ，　３Ｈ），　１．２８　（ｓ，　１２Ｈ）。

【２３１９】

実施例７．４５および７．４６。６－ブロモ－３－メトキシ－１，３－ジメチルインドリン－２－オンの調製

【２３２０】

【化６６０】



【２３２１】

工程１：６－ブロモイサチン（２５５ｍｇ，１．１３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．０ｍＬ）中の混合物に、メチルマグネシウムブロミド（１．１２ｍＬ，３．３９ｍｍｏｌ，エーテル中３Ｍ）を添加した。この溶液を室温で２時間撹拌した。この溶液を、０℃まで冷却し、そして塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチした。その水層をＥｔＯＡｃで抽出し（３回）、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、６－ブロモ－３－ヒドロキシ－３－メチルインドリン－２－オン７．４５を得た。この固体をさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．３５　（ｓ，　１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９４　（ｓ，　１Ｈ），　１．３４　（ｓ，　３Ｈ）。

【２３２２】

工程２：６－ブロモ－３－ヒドロキシ－３－メチルインドリン－２－オン７．４５（２００ｍｇ，０．８２６ｍｍｏｌ）のＡＣＮ／ＤＭＦ（２：１，６ｍＬ）中の溶液を、０℃

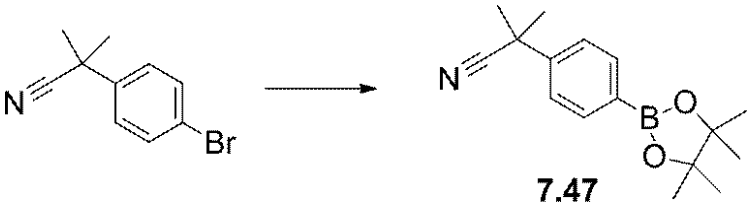
まで冷却した。炭酸セシウム（９４２ｍｇ，２．８９ｍｍｏｌ）および硫酸ジメチル（２７４μＬ，２．８９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を０℃で９０分間、次いで室温で４時間撹拌した。この混合物をセライトで濾過し、濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－ブロモ－３－メトキシ－１，３－ジメチルインドリン－２－オン７．４６を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．３９ － ７．２５ （ｍ， ３Ｈ）， ３．１４ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８５ （ｓ， ３Ｈ）， １．４０ （ｓ， ３Ｈ）。

【２３２３】

実施例７．４７。２－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）フェニル）プロパンニトリルの調製：

【２３２４】

【化６６１】



7.47

【２３２５】

２－（４－ブロモフェニル）－２－メチルプロパンニトリル（１１０ｍｇ，０．４９１ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１８７ｍｇ，０．７３６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（７２．３ｍｇ，０．７３６ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１８．０ｍｇ，０．０２５０ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）中の懸濁物を脱気し、そしてこの反応物を９５℃で９０分間加熱した。この反応混合物を濃縮して、２－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）フェニル）プロパンニトリルを得、これをその後の反応で直接使用した。

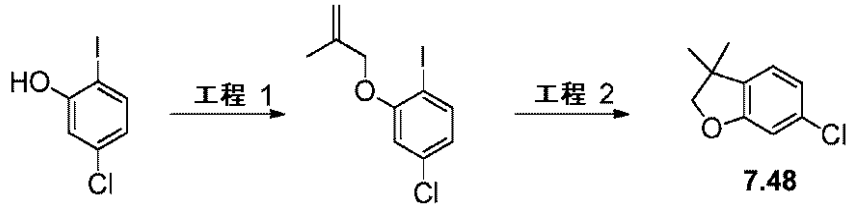
ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋ （ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ Ｃ$_{16}$Ｈ$_{23}$ＢＮＯ： ２７２．２； ｆｏｕｎｄ： ２７２．２。

【２３２６】

実施例７．４８。６－クロロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフランの調製：

【２３２７】

【化６６２】



7.48

【２３２８】

工程１：５－クロロ－２－ヨードフェノール（１．２１ｇ，４．７６ｍｍｏｌ）および$K_{2}CO_{3}$（７２３ｍｇ，５．２３ｍｍｏｌ）のアセトン（２０ｍＬ）中の混合物に、３－ブロモ－２－メチル－プロペン（０．５３ｍｌ，５．２３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を１６時間加熱還流した。この反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、そしてその層を分離した。その水層をＥｔＯＡｃで抽出し（２回）、そして合わせた有機物を$MgSO_{4}$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、４－クロロ－１－ヨード－２－（（２－メチルアリル）オキシ）ベンゼンを得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【２３２９】

工程２：４－クロロ－１－ヨード－２－（（２－メチルアリル）オキシ）ベンゼン（１６０ｍｇ，０．５１９ｍｍｏｌ）、ギ酸ナトリウム（３５．３ｍｇ，０．５１９ｍｍｏｌ）、テトラブチルアンモニウムクロリド（１４４ｍｇ，０．５１９ｍｍｏｌ）、および$Pd(OAc)_2$（２３．３ｍｇ，０．１０４ｍｍｏｌ）の脱気ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の混合物に、Et_3N（０．１８１ｍｌ，１．３０ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を８０℃まで加熱した。１時間後、この反応物を冷却し、水およびＥｔＯＡｃで希釈し、その層を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで抽出した（１回）。その有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中５～２０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、６－クロロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン７．４８（５５ｍｇ）を得た。

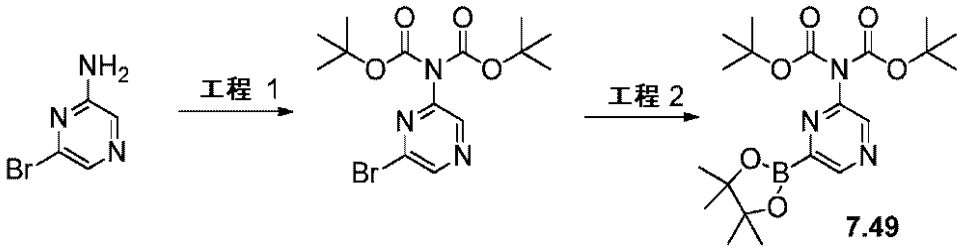
^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ６．９９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），１．３２（ｓ，６Ｈ）。

【２３３０】

実施例７．４９。２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－（６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル））ピラジンの調製：

【２３３１】

【化６６３】



【２３３２】

工程１：６－ブロモピラジン－２－アミン（５ｇ，２８．７ｍｍｏｌ）および炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２５．１ｇ，１１５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）を添加し、その後、ＤＭＡＰ（０．３５１ｇ，２９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を５５℃で１時間加熱し、そして室温まで冷却した。この反応物を水とＤＣＭとの間で分配し、シリカゲルで精製し、そして濃縮して、１０．７５ｇの２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－６－ブロモピラジンを得た。

^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．８４（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，１８Ｈ）。

【２３３３】

工程２：乾燥フラスコに、２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－６－ブロモピラジン（１．０ｇ，２．７ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（７９０ｍｇ，８．０ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（７５０ｍｇ，２．９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１７０ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）およびＸ－ｐｈｏｓ（１３０ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を加え、その後、１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）を加え、そしてこの溶液をN_2でパージした。この反応物を１１０℃で９０分間加熱し、室温まで冷却し、そしてセライトで濾過した。そのフィルターケーキをＥｔＯＡｃで洗浄し、そしてその濾液を濃縮して、２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－（６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル））ピラジン７．４９を得、これをその後の反応で直接使用した。

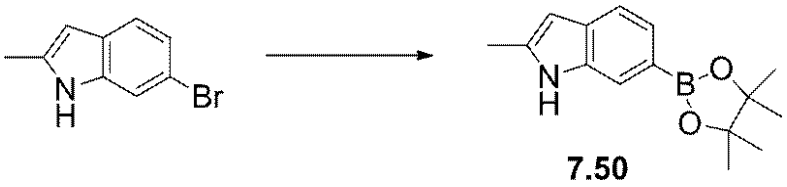
【２３３４】

実施例７．５０。２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジ

オキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドールの調製

【２３３５】

【化６６４】



7.50

【２３３６】

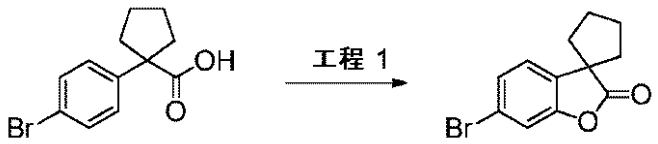
６－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－インドール（２５０ｍｇ，１．１９ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（４１０ｍｇ，４．２ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（５２０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（５０ｍｇ，０．０６１ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（７ｍＬ）に溶解させた。この撹拌反応混合物を１０５℃まで加熱し、そして１４時間撹拌した。この反応混合物を水、ＥｔＯＡｃおよびブラインで希釈し、そしてその相を分離した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～６０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（７．５０）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{21}BNO_2$：２５８．２；ｆｏｕｎｄ：２５７．８。

【２３３７】

実施例７．５１。６－ブロモ－２Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－３，１’－シクロペンタン］－２－オンの調製

【２３３８】

【化６６５】



7.51

【２３３９】

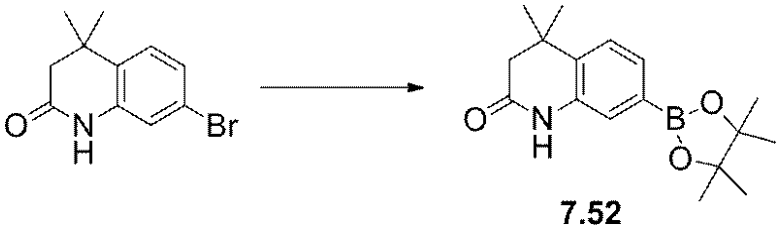
バイアルに、１－（４－ブロモフェニル）シクロペンタンカルボン酸（２００ｍｇ，０．７４３ｍｍｏｌ）、ヨードベンゼンジアセテート（３５９ｍｇ，１．１１ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ－Ｌ－バリン（４８．４ｍｇ，０．２２３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１４６ｍｇ，１．４９ｍｍｏｌ）および酢酸パラジウム（ＩＩ）三量体（８．３４ｍｇ，５ｍｏｌ％）を入れた。ｔｅｒｔ－ブタノール（７．４ｍＬ）を添加し、そしてこの混合物を９０℃で１１時間、次いで室温で８時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、ＤＣＭで希釈し、そして濾過した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－ブロモ－２Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－３，１’－シクロペンタン］－２－オン７．５１（７５ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ＋（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{12}H_{12}{}^{79}BrO_2$：２６７．０；ｆｏｕｎｄ：２６７．０。

【２３４０】

実施例７．５２。４，４－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【２３４１】

【化６６６】



7.52

【２３４２】

７－ブロモ－４，４－ジメチル－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（２１０ｍｇ，０．８３ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（３６０ｍｇ，１．４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２９０ｍｇ，３．０ｍｍｏｌ）、およびジクロロ１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（３５ｍｇ，０．０４３ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で１，４－ジオキサン（７ｍＬ）に溶解させた。次いで、この撹拌混合物を１０５℃で１４時間加熱した。室温まで冷却した後に、反応混合物を、ＥｔＯＡｃ、水およびブラインで希釈した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～６０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、４，４－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン７．５２（２４５ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{17}H_{25}BNO_3$：３０２．１９；ｆｏｕｎｄ：３０２．３４。

【２３４３】

実施例７．５３。３－ヨード－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾールの調製

【２３４４】

【化６６７】

7.53

【２３４５】

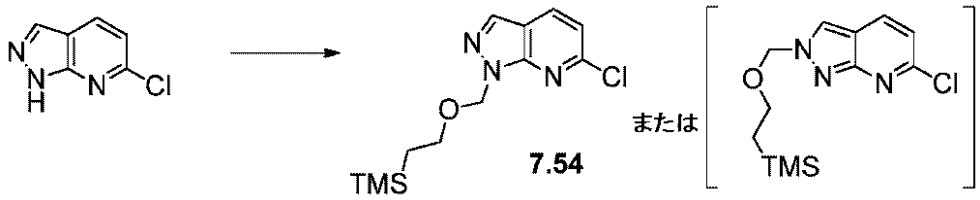
３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（５０３ｍｇ，２．６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液として、ＮａＨＭＤＳの１．０ＭのＴＨＦ溶液（２．９ｍＬ，２．９ｍｍｏｌ）（これは、氷水浴内で予め冷却しておいた）に添加した。さらなるＤＭＦ（２×１ｍＬ）を使用して、完全な移動を確実にした。３－ヨードオキセタン（０．４１ｍＬ，４．７ｍｍｏｌ）を一度に添加し、そしてこの反応混合物を室温まで温めた。１時間後、この反応混合物を４５℃まで加熱し、そしてさらに７５時間撹拌した。この混合物を冷却し、そしてＥｔＯＡｃ、および水で希釈した。その水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、そしてNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、３－ヨード－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール７．５３（４１４ｍｇ）を得た。位置化学をＮＯＥ調査により確認した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_6H_8IN_2O$：２５１．０；ｆｏｕｎｄ：２５１．０。

【２３４６】

実施例７．５４。６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン／６－クロロ－２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンの調製

【２３４７】

【化６６８】



【２３４８】

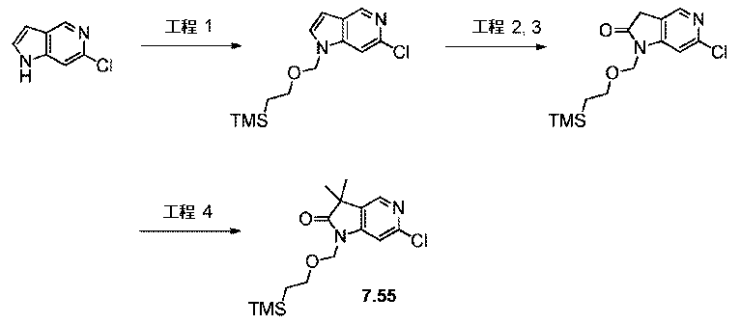
６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン（５００ｍｇ，３．３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に懸濁させ、そしてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．７ｍＬ，９．８ｍｍｏｌ）を添加し、その後、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（１．２ｍＬ，６．７８ｍｍｏｌ）を添加した。３．５時間撹拌した後に、この反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中５～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、６１０ｍｇの最初に溶出する異性体である６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン（または６－クロロ－２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン、位置化学は決定していない）７．５４を得た。この帰属の不確実性は、中間体７．５４の他の描写に暗示されている。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{12}H_{19}ClN_3OSi$：２８４．１０；ｆｏｕｎｄ：２８３．７９。

【２３４９】

実施例７．５５。６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン／６－クロロ－２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンの調製

【２３５０】

【化６６９】



【２３５１】

工程１：６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（１ｇ，６．６ｍｍｏｌ）をＡｒ下でＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解させ、そしてこの溶液を氷水浴内で冷却した。ＴＨＦ中１ＭのＮａＨＭＤＳの溶液（７．５ｍＬ，７．５ｍｍｏｌ）を１．５分間かけて添加し、そしてこの反応混合物を２０分間撹拌した。次いで、（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（１．３ｍＬ，７．５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を２時間撹拌した。次いで、この混合物を水およびＤＣＭで希釈し、そしてその水相をＤＣＭで抽出した（２回）。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンを得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{13}H_{20}ClN_2OSi$：２８３．１０；ｆｏｕｎｄ：２８３．０３。

【２３５２】

工程２：６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（１．５３ｇ，５．４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の溶液として、三臭化ピリジニウム（８．７ｇ，２７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の混合物に、３０分間かけて添加した。添加が完了した後に、この反応混合物を２時間撹拌し、次いで水（２５ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を２０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈した。その水相をＥｔＯＡｃで抽出し（２回）、そして合わせた有機物を水（２回）およびブライン（２回）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製の３，３－ジブロモ－６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンを得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{13}H_{18}Br_2ClN_2O_2Si$：４５４．９２；ｆｏｕｎｄ：４５４．４８。

【２３５３】

工程３：粗製の３，３－ジブロモ－６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（約５．４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）と飽和水性NH_4Cl（８ｍＬ）との混合物に溶解させた。亜鉛粉末（３．６ｇ，０．０５５ｍｍｏｌ）を添加し、そして氷浴によって、穏やかな発熱を維持した。この反応物を室温で１．５時間撹拌し、次いで、この反応物をセライトで濾過し、ＥｔＯＡｃで洗った。その有機相を水で洗浄し、そして合わせた水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（１．０４ｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{13}H_{20}ClN_2O_2Si$：２９９．１０；ｆｏｕｎｄ：２９８．９８。

【２３５４】

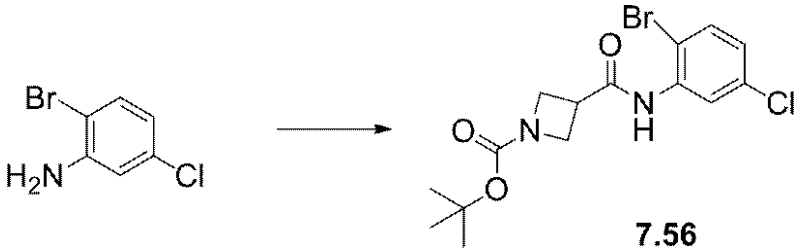
工程４：６－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（１８８ｍｇ，０．６２９ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４ｍＬ）中のヨードメタン（０．２ｍＬ，３．２ｍｍｏｌ）に、Ａｒ下で－７８℃の浴内で溶解させた。ＴＨＦ中１．０ＭのＬｉＨＭＤＳの溶液（１．６ｍＬ，１．６ｍｍｏｌ）を３０秒間かけて添加した。この混合物を室温まで温め、そして２５時間撹拌した。次いで、さらなるヨードメタン（０．２ｍＬ，３．２ｍｍｏｌ）およびＬｉＨＭＤＳ溶液（０．６３ｍＬ，０．６３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を１時間撹拌した。この混合物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配し、そしてその有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、６－クロロ－３，３－ジメチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン７．５５（１３６ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{24}ClN_2O_2Si$：３２７．１３；ｆｏｕｎｄ：３２６．９６。

【２３５５】

実施例７．５６。３－（（２－ブロモ－５－クロロフェニル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【２３５６】

【化６７０】



【２３５７】

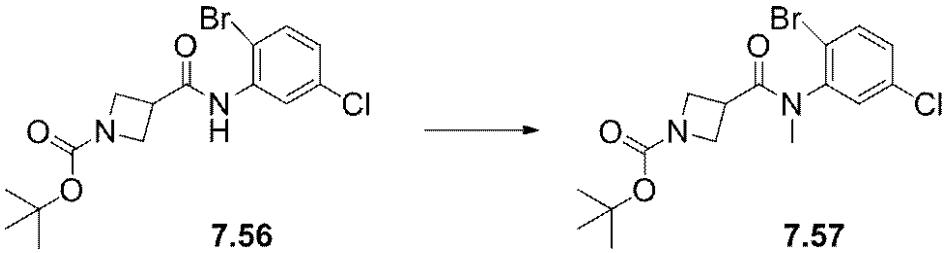
ヘキサン中のＨＡＴＵ（９８０ｍｇ，２．５８ｍｍｏｌ）を、２－ブロモ－５－クロロアニリン（３５２ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）および１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－カルボン酸（４０２ｍｇ，２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（８ｍＬ）中の混合物に室温で添加し、その後、ＤＩＰＥＡ（０．７４ｍＬ，４．２６ｍｍｏｌ）添加した。一晩撹拌した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、３－（（２－ブロモ－５－クロロフェニル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．５６（４９０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{19}BrClN_2O_3$：３８９．０２；ｆｏｕｎｄ：３８９．５７。

【２３５８】

実施例７．５７。３－（（２－ブロモ－５－クロロフェニル）（メチル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【２３５９】

【化６７１】



【２３６０】

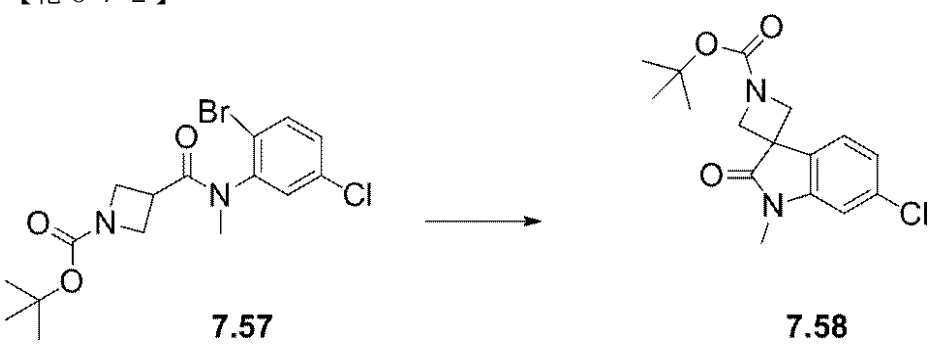
３－（（２－ブロモ－５－クロロフェニル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．５６（４００ｍｇ，１．０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中の溶液を０℃まで冷却した。水素化ナトリウム（６０％，６３ｍｇ，１．５８ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物を０℃で１５分間撹拌した。次いで、ヨードメタン（０．４５ｍＬ，７．２３ｍｍｏｌ）を滴下により添加し、そしてこの混合物を室温まで温め、そして一晩撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃに溶解させた。層を分離し、そして水性物質を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３５％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、３－（（２－ブロモ－５－クロロフェニル）（メチル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．５７（３９３ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{21}BrClN_2O_3$：４０２．０３；ｆｏｕｎｄ：４０２．７５。

【２３６１】

実施例７．５８。６’－クロロ－１’－メチル－２’－オキソスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【２３６２】

【化６７２】



7.57 7.58

【２３６３】

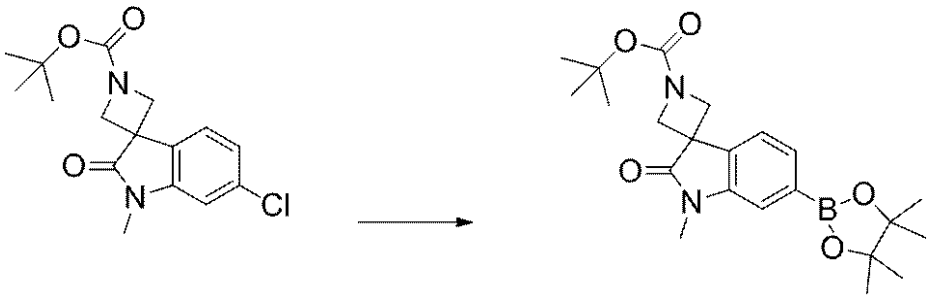
３－（（２－ブロモ－５－クロロフェニル）（メチル）カルバモイル）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．５７（１１２ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（６．６ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（８．４ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）、およびナトリウムｔ－ブトキシド（４２ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）をフラスコに加え、そして系を排気し、そしてアルゴン下に置いた。ジオキサン（２ｍＬ）を添加し、そして混合物を８０℃で２０時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を５０％の飽和$NH_4Cl_{(aq)}$に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。層を分離し、そして有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、６’－クロロ－１’－メチル－２’－オキソスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．５８（６３ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{20}ClN_2O_3$：３２３．１１；ｆｏｕｎｄ：３２３．４０。

【２３６４】

実施例７．５９。１’－メチル－２’－オキソ－６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【２３６５】

【化６７３】



7.58 7.59

【２３６６】

６’－クロロ－１’－メチル－２’－オキソスピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．５８（５３ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５０ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１２８ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（９．７ｍｇ，０．０１ｍｍｏｌ）、およびＸＰｈｏｓ（１８ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）をフラスコに加え、そして系をアルゴン下に置いた。試薬をジオキサン（１．５ｍＬ）に溶解させ、そして系を再度排気し、そしてアルゴン下に置いた。次いで、混合物を１０５℃で２０時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過し、さらなる酢酸エチルで洗った。その濾液を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～４０％の酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、１

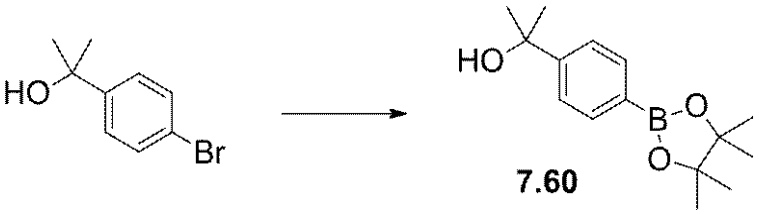
’－メチル－２’－オキソ－６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［アゼチジン－３，３’－インドリン］－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７．５９（６８ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{22}H_{32}BN_2O_5$：４１５．２３；ｆｏｕｎｄ：４１５．２１。

【２３６７】

実施例７．６０。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）プロパン－２－オールの調製

【２３６８】

【化６７４】



7.60

【２３６９】

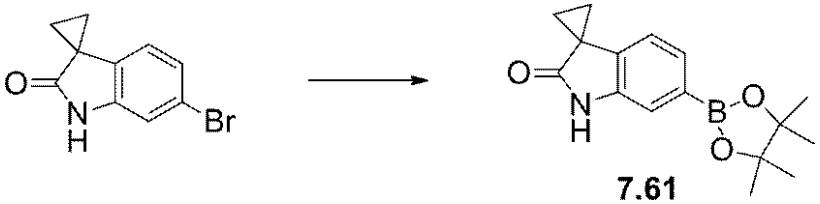
２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパン－２－オール７．６０を、実施例７．３２（工程２）について使用された手順と類似の手順を使用して調製した。この物質をさらに精製せずに、その後の工程で使用した。

【２３７０】

実施例７．６１。６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［シクロプロパン－１，３’－インドリン］－２’－オン

【２３７１】

【化６７５】



7.61

【２３７２】

６’－ブロモスピロ［シクロプロパン－１，３’－インドリン］－２’－オン３（４ｇ，１６．７６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（６．７ｇ，２６．２ｍｍｏｌ）、ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）塩化メチレン付加体（３．６ｇ，４．４ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（６．４ｇ，６５．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中の混合物を、窒素雰囲気下９０℃で５時間撹拌した。この時間の後に、この混合物を、室温まで冷却し、水（５００ｍＬ）と酢酸エチル（５００ｍＬ）との間で分配し、そして濾過した。その濾液層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝６：１）により精製して、６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［シクロプロパン－１，３’－インドリン］－２’－オン７．６１（４．２ｇ）を得た。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^{+}$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{16}H_{21}BNO_3$：２８６．２；ｆｏｕｎｄ：２８６．１。

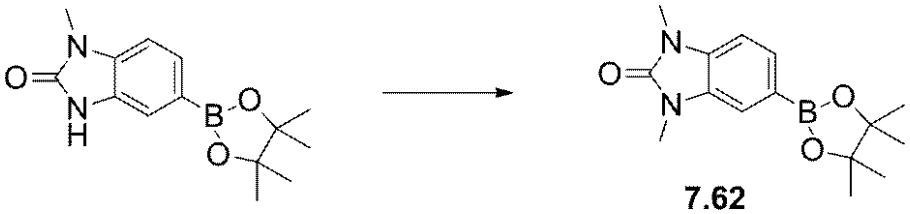
【２３７３】

実施例７．６２。１，３－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オ

ン

【２３７４】

【化６７６】



7.62

【２３７５】

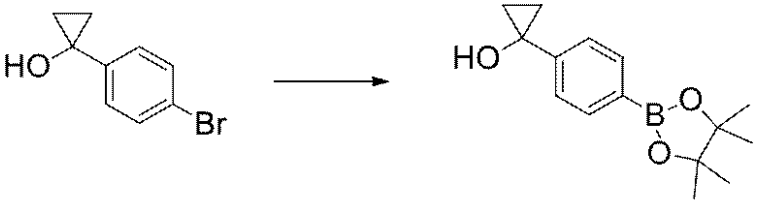
１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（２３５ｍｇ，０．８５７ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．２６７ｍＬ，４．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（５９２ｍｇ，４．２９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を２３時間撹拌し、次いで、その生成物を水で沈殿させた。表題化合物を濾過により集めた。ＬＣＭＳ－ＥＳＩ$^+$（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{15}H_{22}BN_2O_3$：２８９．２；ｆｏｕｎｄ：２８９．１。

【２３７６】

実施例７．６３。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）シクロプロパノール

【２３７７】

【化６７７】



7.63

【２３７８】

１－（４－ブロモフェニル）シクロプロパノール（２５０ｍｇ，１．１７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１７７ｍｇ，１．８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（４４９ｍｇ，１．７７ｍｍｏｌ）、およびジクロロ１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（４４ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）をフラスコに加え、そして系をアルゴン下に置いた。試薬をジオキサン（１０ｍＬ）に溶解させ、系を再度排気し、そしてアルゴン下に置いた。混合物を１００℃で１７時間加熱した。室温まで冷却した後に、混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗った。濾液を減圧下で濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル）により精製して、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）シクロプロパノール７．６３を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．８１ － ７．７４（ｍ，２Ｈ），７．３２ － ７．２７（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，１Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ），１．３２ － １．２８（ｍ，２Ｈ），１．１２ － １．０４（ｍ，２Ｈ）。

【２３７９】

生物学的実施例

実施例７：ハイスループットのＳｙｋ生化学アッセイ

Ｓｙｋ活性を、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（ＴＲ－ＦＲＥＴ）イムノアッセイであるＫｉｎＥＡＳＥ（Ｃｉｓｂｉｏ）を用いて測定した。このアッセイにおいて、Ｓｙｋは、ＸＬ６６５標識したペプチド基質のリン酸化を触媒する。ユウロピウム結合化ホスホ

－チロシン特異的抗体は、結果として生じるリン酸化ペプチドに結合する。リン酸化ペプチドの形成を、２ステップエンドポイントアッセイにおいて、ドナーとしてユウロピウムを、そして、アクセプターであるＸＬ６６５を用いるＴＲ－ＦＲＥＴによって定量する。簡単に述べると、ＤＭＳＯ中に段階希釈した試験化合物を、Ｅｃｈｏ　５５０アコースティック液体分注器（Ｌａｂｃｙｔｅ（登録商標））を用いて、Ｃｏｒｎｉｎｇの白色、小容量かつ非結合性の３８４ウェルプレートに分配した。Ｓｙｋの酵素と基質を、Ｍｕｌｔｉ－Ｆｌｏ（Ｂｉｏ－Ｔｅｋ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を用いてアッセイプレートに分注した。標準的な５μＬの反応混合物は、反応緩衝液（５０ｍＭのＨｅｐｅｓ，ｐＨ７．０、０．０２％のNaN_3、０．１％のＢＳＡ、０．１ｍＭのオルトバナジウム酸塩、５ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭのＤＴＴ、０．０２５％のＮＰ－４０）中に、２０μＭのＡＴＰ、１μＭのビオチン化ペプチド、０．０１５ｎＭのＳｙｋを含有した。室温で３０分のインキュベーション後に、５μＬの停止および検出溶液（十分なＥＤＴＡを含有する５０ｍＭのＨｅｐｅｓ　ｐＨ７．０検出緩衝液中の１：２００　ユウロピウムクリプテート標識した抗リン酸化ペプチド抗体溶液および１２５ｎＭのストレプトアビジン－ＸＬ６６５トレーサー）を添加した。その後、プレートを室温でさらに１２０分間インキュベートし、そして、それぞれ３４０ｎｍ／６１５ｎｍ／６６５ｎｍの励起／発光／ＦＲＥＴ発光にて、Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　２１０３マルチラベルリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を用いて読み取った。６１５ｎｍおよび６６５ｎｍの発光波長における蛍光強度を、比（６６５ｎｍ／６１５ｎｍ）として表した。阻害率を以下のように計算した：

$$\%\text{阻害} = 100 \times (\text{比}_{\text{試料}} - \text{比}_{0\%\text{阻害}}) / (\text{比}_{100\%\text{阻害}} - \text{比}_{0\%\text{阻害}})$$

ここで、０．１％のＤＭＳＯ（０％阻害）がネガティブコントロールであり、そして、１ｕＭのＫ２５２ａ（１００％阻害）をポジティブコントロールとして使用した。

【２３８０】

【表６Ｄ－１】

表 D.

化合物	IC_{50} (nM)
(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.1876
(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.0492
(R)-4-((S)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	
(R)-4-((R)-1-(3-シクロプロピル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.5984
(R)-4-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.1047
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.2552
(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.9005
(R)-4-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)メチル)ピロリジン-2-オン	
(R)-4-((R)-2-シクロプロピル-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	11.5081
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-モルホリノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.5968

【２３８１】

【表６Ｄ－２】

化合物	IC_{50} (nM)
(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	512.552
(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.3869
4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル	28.3718
(R)-4-((R)-1-((5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	38.2421
(4R)-4-((1R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,3-ジメチル-3a,7a-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	25.3578
(R)-4-((R)-1-(6-(2-tert-ブチルチアゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	19.2911
(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	51.3458
(R)-4-((R)-1-((5-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.0042
(R)-4-((R)-1-((5-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.8936
(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.2181
(R)-4-((S)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロエチル)ピロリジン-2-オン	20.0617
(R)-4-((S)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メトキシエチル)ピロリジン-2-オン	186.2

【２３８２】

【表６Ｄ－３】

化合物	IC_{50} (nM)
(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(オキセタン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	54.1457
(R)-4-((R)-1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	19.5448
(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(フルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.4893
(R)-4-((R)-1-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	17.7349
(R)-4-((R)-1-(6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	17.1876
2-メトキシ-5-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル 2-メトキシ-5-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル	16.6503
(R)-4-((R)-1-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	14.0031
(R)-4-((R)-1-(6-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	7.6204
(R)-4-((R)-1-(6-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	15.9082
(R)-4-((R)-1-(6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	41.7356
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	23.5288

【２３８３】

【表６Ｄ－４】

化合物	IC_{50} (nM)
(R)-4-((R)-1-(6-(1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	13.2055
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	12.7331
(R)-4-((R)-1-(6-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	147.936
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	13.4538
(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.0295
(R)-4-((R)-1-(6-(2-tert-ブチルチアゾール-5-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	9.7312
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	20.8051
(R)-4-((R)-1-(6-(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	34.0249
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	33.8326
(R)-4-((R)-1-(6-シクロヘキセニル-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	123.592
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(3-モルホリノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	102.278

【２３８４】

【表６Ｄ－５】

化合物	IC_{50} (nM)
4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ピリジン-2(1H)-オン	97.4958
7-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-3,4-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5(2H)-オン	30.5839
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	8.9305
(R)-4-((R)-1-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	8.6515
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	10.239
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	24.268
(R)-4-((R)-1-((5-(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.6887
(R)-4-((R)-1-((5-(4-モルホリノフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.8214
(S)-4-((S)-1-((5-(2-(tert-ブチル)チアゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.4953
((R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)ブタ-3-エニル)ピロリジン-2-オン	18.8864
(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシプロピル)ピロリジン-2-オン	170.983

【２３８５】

【表６Ｄ－６】

化合物	IC_{50} (nM)
(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)プロピル)ピロリジン-2-オン	24.0461
(R)-4-((R)-1-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	184.431
(R)-4-((R)-1-((5-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.6928
(R)-4-((R)-1-([4,5'-ビベンゾ[d]チアゾール]-7'-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	105.497
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	22.835
(R)-4-((R)-1-(6-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	32.7938
(R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	35.5257
(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	39.1064
(R)-4-((R)-1-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.2392
(R)-4-((R)-1-((5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.6974
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	42.5448
(R)-4-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-6-(4-モルホリノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.5498

【２３８６】

【表６Ｄ－７】

化合物	IC_{50} (nM)
(R)-4-((R)-1-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.3058
(R)-4-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-6-(4-モルホリノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.2548
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	8.2817
(R)-4-((R)-1-(6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)-3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-2-オン	94.8059
4-(4-(7-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	9.0427
(R)-4-((R)-1-((5-(1-メチル-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.9714
(R)-4-((R)-1-(6-(4-(ジメチルアミノ)-3-メチルフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.3132
(R)-4-((R)-1-((6-(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.8408
(R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.1449
4-(6-(7-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	5.1582
(R)-4-((R)-1-((5-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.6806
(R)-4-((R)-1-((5-(5-モルホリノピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.8844

【２３８７】

【表６Ｄ－８】

化合物	IC_{50} (nM)
(R)-4-((R)-1-((5-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.3572
(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(4-モルホリノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.3771
(R)-4-((R)-1-((5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.7272
4-(4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	18.2577
2-メトキシ-4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル	74.1767
(R)-4-((R)-1-(6-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	39.4976
(R)-4-((R)-1-(5-(1-メチル-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	7.6818
(R)-4-((R)-1-((5-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.3515
(R)-4-((R)-1-((1-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	190.973
(R)-4-((R)-1-((5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	45.6907
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	27.7148

【２３８８】

【表６Ｄ－９】

化合物	IC_{50} (nM)
(R)-4-((R)-1-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	71.7269
(R)-4-((R)-1-(3-シクロブチル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	23.4807
(R)-4-((R)-1-((5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	69.9737
(R)-4-((R)-1-((5-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	22.1769
(R)-4-((R)-1-((6-(4-モルホリノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	7.8464
(R)-4-((R)-1-((5-(5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.594
(R)-4-((R)-1-((6-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	30.5965
(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	12.414
(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	9.6151
(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	16.8263
(R)-4-((R)-1-((3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.0711
(R)-4-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.2709

【２３８９】

【表６Ｄ－１０】

化合物	IC_{50} (nM)
(R)-4-((R)-1-((3-クロロ-6-(4-モルホリノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.3102
(R)-4-((R)-1-(3-メチル-6-(4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.4585
(R)-4-((R)-1-((3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.3205
(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	31.4222
((R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)プロピル)ピロリジン-2-オン	7.6297
(R)-4-((R)-1-((5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.5159
(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	53.678
(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	8.2144
(R)-4-((R)-1-(6-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.142
(R)-7-((R)-1-((3-(ジフルオロメチル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-オン	37.9886
(R)-7-((R)-1-((6-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-オン	35.0577
(R)-4-((R)-1-((6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	10.1744

【２３９０】

【表６Ｄ－１１】

化合物	IC_{50} (nM)
N,N-ジメチル-4-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド	13.4118
(R)-4-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	50.7922
(R)-4-((R)-1-(3-シクロプロピル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	95.8387
(R)-4-((R)-1-((5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.6987
(R)-4-((R)-1-((6-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	10.4832
(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	317.067
(R)-4-((R)-1-((6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	85.0681
(R)-4-((R)-1-((5-(5-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.6215
(R)-4-((R)-1-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.1547

【２３９１】

【表７－１】

2014 年の全ての新規化合物

化合物	Syk IC_{50} (nM)
5-(3-シクロプロピル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-3-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	14.412
5-(3-シクロプロピル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン	4.837
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	6.123
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	8.518
6'-(3-シクロプロピル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-1,1'-ジメチルスピロ[アゼチジン-3,3'-インドリン]-2'-オン	7.555
(R)-4-((R)-1-((5-(6-アミノピリジン-2-イル)-1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	8.429
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(5-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	6.850
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.651
(4R)-4-((1R)-1-((5-(5-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.574
1,4,4-トリメチル-7-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2(4H)-オン	2.505
4,4-ジメチル-7-(3-メチル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2(4H)-オン	0.935
(R)-4-((R)-1-((6-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)-3-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	8.435

【２３９２】

【表７－２】

6-(3-シクロプロピル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-1'-(メチルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-2-オン	1.085
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.441
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.649
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.212
(R)-4-((R)-1-((5-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.454
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	8.286
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	7.580
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.430
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.992
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	9.646
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.726
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	p

【２３９３】

【表７－３】

(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(3-モルホリノアゼチジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.6859
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.3049
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.1681
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	6.5726
(R)-4-((R)-1-((6-(3-クロロ-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.7594
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(2-フルオロ-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	10.0651
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(2-フルオロ-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.7594
(R)-4-((R)-1-((3-メチル-6-(6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	12.4222
(R)-4-((R)-1-((3-(ジフルオロメチル)-6-(6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.9
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(3-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.1488
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.0175
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(3-メチル-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.4351
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	7.3801

【２３９４】

【表７－４】

(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(3-フルオロ-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.0831
5-(1-シクロプロピル-7-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル	3.1972
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(5-フルオロ-6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	17.2199
5-(3-シクロプロピル-4-((R)-1-((R)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル	5.2124
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.7182
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(3-フルオロ-4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.3688
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.6316
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.0476
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(4- (イソプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.1186
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(4-(シクロプロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.2985
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(4-(オキセタン-3-イルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.3141
(R)-4-((R)-1-((3-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	135.25
(R)-4-(((3-シクロプロピル-6-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オン	65.334

【２３９５】

【表７－５】

6-(3-シクロプロピル-4-((*R*)-1-((*R*)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)インドリン-2-オン	1.746
6-(3-シクロプロピル-4-((*R*)-1-((*R*)-5-オキソピロリジン-3-イル)エトキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-1,3,3-トリメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2(3H)-オン	8.846
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	4.756
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.565
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	11.623
(*R*)-4-((*R*)-1-((3-シクロプロピル-6-(3,3-ジメチルインドリン-6-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.327
(*R*)-4-((*R*)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.305
(4*R*)-4-((1*R*)-1-((6-(4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)フェニル)-3-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.286
(4*R*)-4-((1*R*)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(6-(オキセタン-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.69
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(3,3-ジメチルインドリン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	9.107
(4*R*)-4-((1*R*)-1-((6-(4-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)フェニル)-3-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.208
(*R*)-4-((*R*)-1-((3-シクロプロピル-6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	11.86
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	24.613

【２３９６】

【表７－６】

(*R*)-4-((*R*)-1-((3-シクロプロピル-6-フェニル-*3H*-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-*4*-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	12.489
(*R*)-4-((*R*)-1-((3-シクロプロピル-6-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-*3H*-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-*4*-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	8.378
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	18.039
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(ピラジン-*2*-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-*7*-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	66.686
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(ピリジン-2-イル)-*1H*-ベンゾ[d]イミダゾール-*7*-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	10.55
(*R*)-4-((*R*)-1-((3-シクロプロピル-6-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-*3H*-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-*4*-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.925
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-*7*-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	12.892
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル)-*1H*-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.833
(*R*)-4-((*R*)-1-((3-シクロプロピル-6-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-*6*-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-*4*-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.249
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.018
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.218
(*R*)-4-((*R*)-1-((1-シクロプロピル-5-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル)-*1H*-ベンゾ[d]イミダゾール-*7*-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	23.075
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.523

【２３９７】

【表７－７】

(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-エトキシ-3-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.459
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.784
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.461
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.809
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	9.396
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.4095
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(2-モルホリノチアゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.132
(4R)-4-((1R)-1-((3-シクロプロピル-6-(2,3-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.088
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.265
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	16.696
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	67.683
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	411.46
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.406

【２３９８】

【表７－８】

(R)-4-((R)-1-((5-(4-(tert-ブチル)チアゾール-2-イル)-1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.4420
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	7.538
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	0.5400
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.148
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	6.072
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.446
(R)-4-((R)-1-((5-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	5.008
(R)-4-((R)-1-((6-(2-(tert-ブチル)チアゾール-5-イル)-3-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	2.096
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チアゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	3.539
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	20.887
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(5-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	1.727
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	10.558
(R)-4-((R)-1-((1-シクロプロピル-5-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	22.412

【２３９９】

【表７－９】

(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	10.195
(R)-4-((R)-1-((3-シクロプロピル-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-2-オン	7.428

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 7/04	*(2006.01)*	A61P	7/04	
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P	7/06	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	37/08	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
C07D 519/00	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K 31/5383	*(2006.01)*	C07D	519/00	３１１
A61K 31/553	*(2006.01)*	A61K	31/5383	
A61K 31/428	*(2006.01)*	A61K	31/553	
C07D 495/04	*(2006.01)*	A61K	31/428	
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	１０６Ａ
A61K 31/4985	*(2006.01)*	C07D	495/04	１０３
A61K 31/497	*(2006.01)*	C07D	487/04	１４１
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/4985	
C07D 401/14	*(2006.01)*	A61K	31/497	
C07D 403/14	*(2006.01)*	A61K	31/496	
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	519/00	３０１
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	401/14	
C07D 498/04	*(2006.01)*	C07D	403/14	
		C07D	405/14	
		C07D	417/12	
		C07D	498/04	

(72)発明者　カリー，　ケビン　エス.
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０４，　フォスター　シティ，　レイクサイド　ドライブ　３３３，　ギリアード　サイエンシーズ，　インコーポレイテッド　気付
(72)発明者　ドゥ，　ジミン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０４，　フォスター　シティ，　レイクサイド　ドライブ　３３３，　ギリアード　サイエンシーズ，　インコーポレイテッド　気付
(72)発明者　ファランド，　ジュリー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０４，　フォスター　シティ，　レイクサイド　ドライブ　３３３，　ギリアード　サイエンシーズ，　インコーポレイテッド　気付
(72)発明者　ゲレロ，　フアン　エー.
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０４，　フォスター　シティ，　レイクサイド　ドライブ　３３３，　ギリアード　サイエンシーズ，　インコーポレイテッド　気付
(72)発明者　カタナ，　アシュリー　エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 カトウ, ダリル
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３
(72)発明者 レイザーウィズ, スコット イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 リ, ジャヤオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, フライング フィッシュ ストリート ９８３
(72)発明者 リンク, ジョン オー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 マイ, ニコラス
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９５１３８, サンノゼ, ポグリア コート ５６９６
(72)発明者 ノッテ, グレゴリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０３, サン マテオ, オタイー アベニュー ２１
(72)発明者 ピュン, ヒュン－ジュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 サンギ, マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 シュミット, アーロン シー.
アメリカ合衆国 コネチカット ０６５１８, ハムデン, リンデン アベニュー ３２
(72)発明者 シュライアー, アダム ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 スティーブンズ, カーク エル.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ベンカタラマニ, チャンドラセカール
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０６５, レッドウッド シティ, チャート レーン １
(72)発明者 ワトキンス, ウィリアム ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ヤン, ゼン－ユー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ザブロッキ, ジェフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０２２, ロス アルトス, ラケル コート ４９０
(72)発明者 ジプフェル, シェイラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ロ, ジェニファー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 リー, スン エイチ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ザオ, ゾンドン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 クロフ, ジェフリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 スー, ジャンジュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ブロムグレン, ピーター
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ミッチェル, スコット エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ション, ジンミン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 チャンドラセカール, ジャヤラマン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ ３３３, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表２０１２－５０２０２９（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５１１８３５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／０５７２６２（WO，Ａ１）
特表２０１１－５２９９３２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１３／０１４０６０（WO，Ａ１）
国際公開第２０１２／０８０２３６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）