

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-506430

(P2019-506430A)

(43) 公表日 平成31年3月7日(2019.3.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 5 0
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 7 N	4 C O 6 3
C07D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 4 3	4 C O 6 5
C07D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12 C S P	4 C O 7 1
C07D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C O 7 2
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 228 頁) 最終頁に続く		

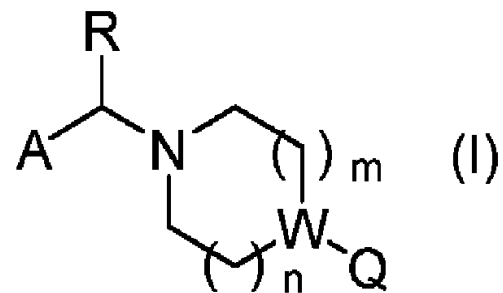
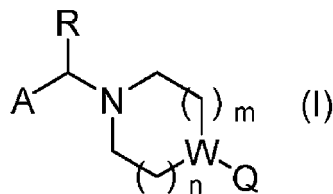
(21) 出願番号	特願2018-544555 (P2018-544555)	(71) 出願人	517065910
(86) (22) 出願日	平成29年2月24日 (2017.2.24)		エースニューロン・ソシエテ・アノニム
(85) 翻訳文提出日	平成30年10月22日 (2018.10.22)		スイス国、1015・ローザンヌ、パティ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/054280		モン・ペー、ウーペーエフエル・イノペー
(87) 国際公開番号	W02017/144639		ション・パーク
(87) 国際公開日	平成29年8月31日 (2017.8.31)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	201621006643		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成28年2月25日 (2016.2.25)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	インド (IN)		弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明
		(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74) 代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 グリコシダーゼ阻害剤

(57) 【要約】

式 (I) の化合物 [A、R、W、Q、n及びmは、請求項による意味を有する。] は、特に、タウオパシーおよびアルツハイマー病の治療に用いることができる。

【化1】

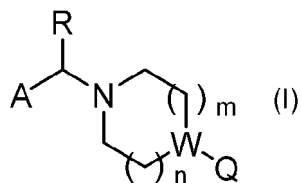


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式（I）の化合物並びにその医薬として使用可能な誘導体、溶媒和物、塩、互変異体、エナンチオマー、ラセミ体及び立体異性体（あらゆる比率でのこれらの混合物を含む）及び 1 以上の H 原子が D（重水素）によって置き換わっている式 I の化合物。

【化 1】



10

〔式中、

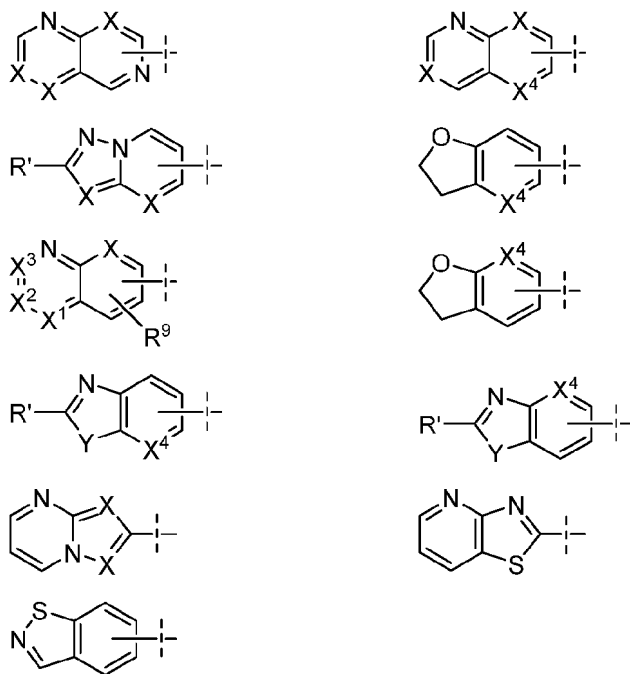
R は 1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルであり、1 ～ 5 個の水素原子が H a l 又は O H によって置き換わっていることができ；

W は C H 又は N であり；

A は下記の基：

【化 2】

20



30

のいずれかを示し；

X は N 又は C R " ' であり；

40

X ¹、X ² は N 又は C R " ' であり；

X ³ は N 又は C R " " ' であり；

X ⁴ は N 又は C R ⁹ であり；

R ⁹ は、H a l、N R ³ R ⁴、C H R ³ R ⁴、O R ³、C N、直鎖若しくは分岐の 1 ～ 12 個の炭素原子を有するアルキルを示し、1 ～ 3 個の C H ₂ 基が、O、N R ³、S、S O、S O ₂、S (O) (N H)、C O、C O O、O C O、C O N R ³、N R ³ C O から選択される基によって置き換わっていても良く、1 ～ 5 個の水素原子が、H a l、N R ³ R ⁴ 又は N O ₂ によって置き換わっていても良く；

Y は O、S、S O 又は S O ₂ であり；

R '、R " は、それぞれ独立に H、H a l 又は 1 ～ 12 個の炭素原子を有する直鎖若し

50

くは分岐アルキルを示し；

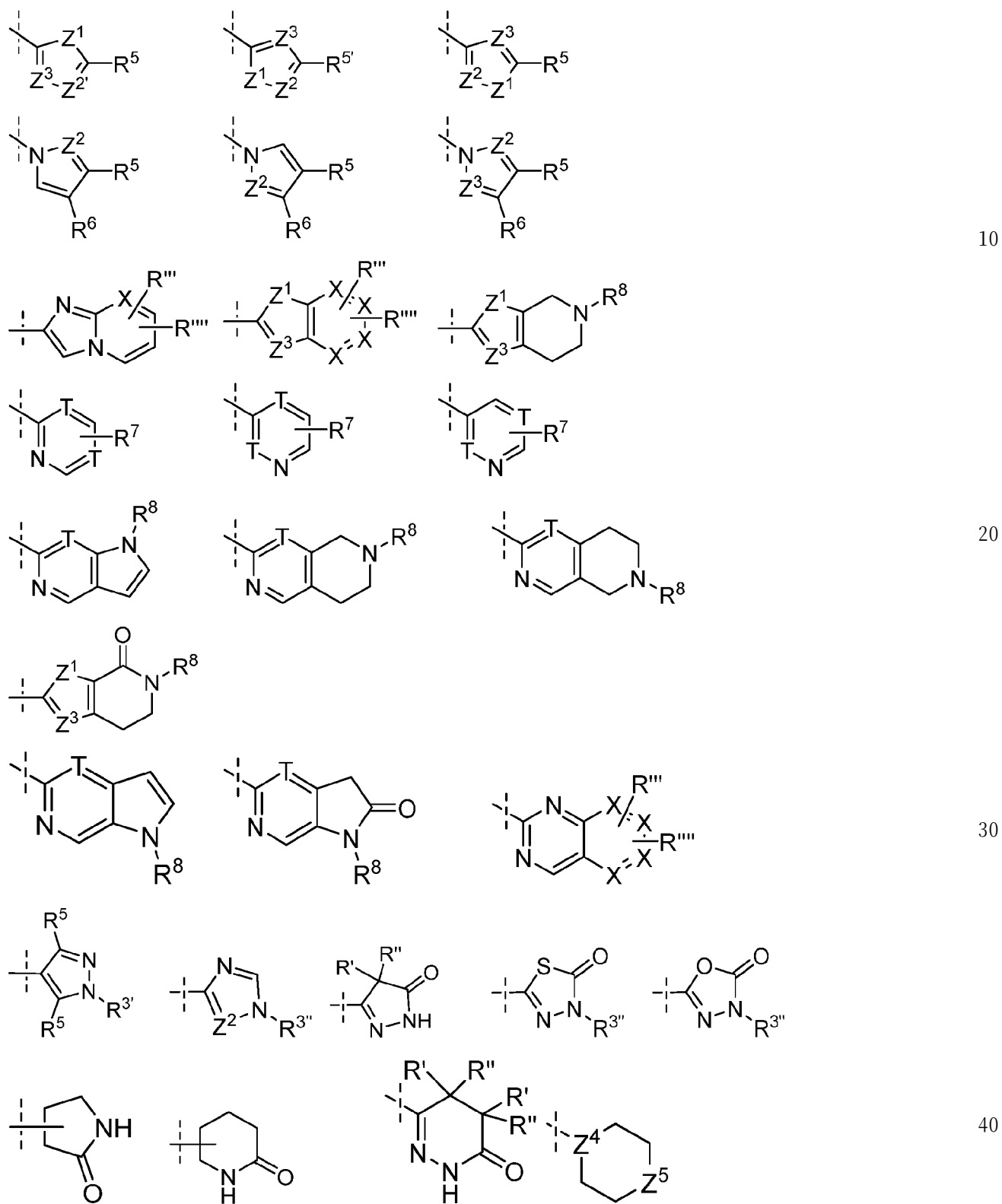
R''' 、 R'''' は独立に、H、Hal、 NR^3R^4 、 CHR^3R^4 、 OR^3 、CN、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルを示し、1～3個の CH_2 基はO、 NR^3 、S、SO、 SO_2 、 $S(O)(NH)$ 、CO、COO、OCO、 $CONR^3$ 、 NR^3CO から選択される基によって置き換わっていることができ、1～5個の水素原子はHal、 NR^3R^4 又は NO_2 によって置き換わっていても良く；

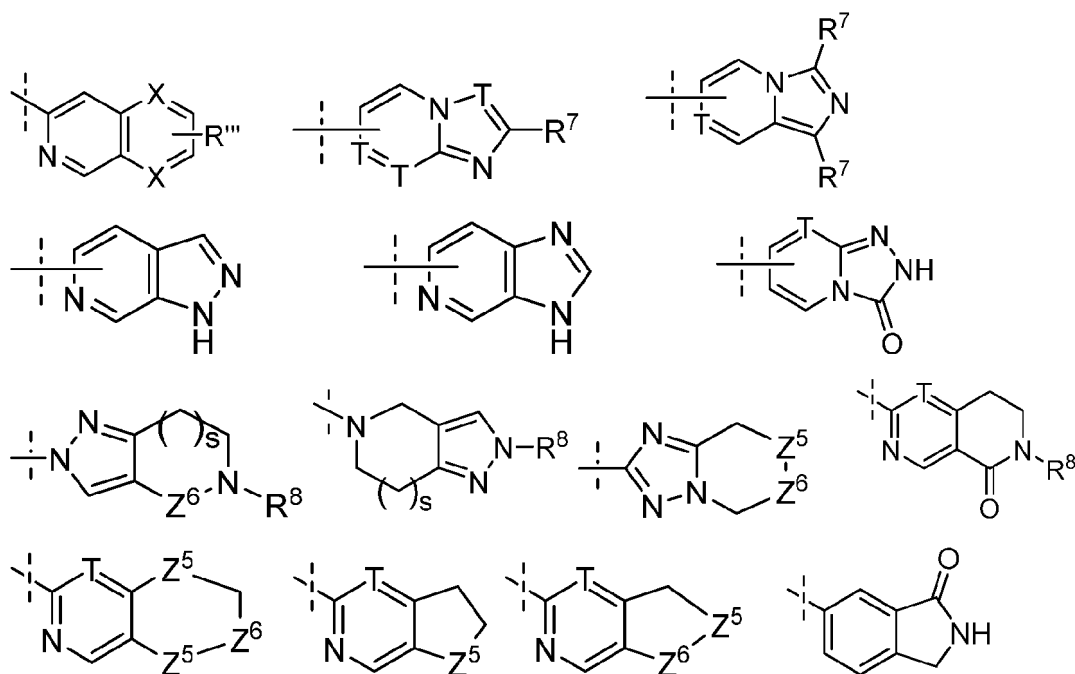
R'''' はH、Hal、 NR^3R^4 、 CHR^3R^4 、CN、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルを示し、1～3個の CH_2 基はO、 NR^3 、S、SO、 SO_2 、 $S(O)(NH)$ 、CO、COO、OCO、 $CONR^3$ 、 NR^3CO から選択される基によって置き換わっていることができ、1～5個の水素原子がHal、 NR^3R^4 又は NO_2 によって置き換わっていても良く；

R^3 、 R^4 は、それぞれ独立にH又は1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキル基を示し；

Qは、下記の基：

【化 3】





10

のうちの一つを示し；

20

Z^1 は S、O、 NR^3 であり；

Z^2 、 Z^3 は独立に、 CR^5 、 CR^6 又は N を示し；

$Z^{2'}$ は $CR^{5'}$ 又は N であり；

Z^4 は、N、CH、CON、COCH であり；

Z^5 は、S、O、 NR^8 、 SO_2 、 CHR^5 であり；

$Z^{5'}$ は、S、O、 NR^8 、 SO_2 であり；

Z^6 は CH_2 、CO であり；

s は 0 又は 1 を示し；

T は N、CH 又は CR^7 であり；

$R^{3'}$ は、H 又は直鎖若しくは分岐の 1～12 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、1～3 個の CH_2 基が、 SO_2 、CO、O から選択される基によって置き換わっていても良く、1～5 個の水素原子が、Hal によって置き換わっていても良く；

30

$R^{3''}$ は、直鎖若しくは分岐の 1～12 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、1～3 個の CH_2 基が SO_2 、CO、O から選択される基によって置き換わっており、1～5 個の水素原子が、Hal によって置き換わっていても良く；

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 は独立に、H、Hal、 NR^3R^4 、 NO_2 、1～12 個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルを示し、1～3 個の CH_2 基が O、 NR^3 、S、SO、 SO_2 、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、CONR³、 NR^3CO から選択される基によって置き換わっていることができ、1～5 個の水素原子が Hal、 NR^3R^4 、 NO_2 、OR³、Het、Ar、Cyc によって置き換わっていても良く、又は Ar、Het 若しくは Cyc を示し；

40

R^8 は H、メチル又は 2～12 個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルを示し、1～3 個の CH_2 基が O、 NR^3 、S、SO、 SO_2 、S(O)NH、CO、COO、OCO、CONR³、 NR^3CO から選択される基によって置き換わっていることができ、1～5 個の水素原子が Hal、 NR^3R^4 又は NO_2 によって置き換わっていても良く；

Hal は F、Cl、Br 若しくは I を示し；

Het は飽和、不飽和若しくは芳香環を示し、それは単環式若しくは二環式又は縮合二環式であり、3～8 個の環員を有し、N、O 及び S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含み、 R^5 、Hal 及び OR³ から選択される 1～3 個の置換基によって置換されてい

50

ても良く；

A r は 6 員炭素環芳香環又は縮合若しくは非縮合二環式芳香環系を示し、それは独立に R⁵、O R³ 及び H a l から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていても良く；

C y c は 3～8 個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和炭素環を示し、それは独立に R⁵ 又は H a l 又は O H から選択される 1～3 個の置換基によって置換されていても良く；

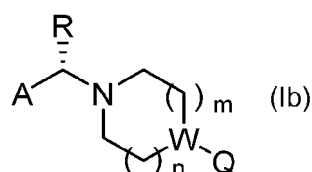
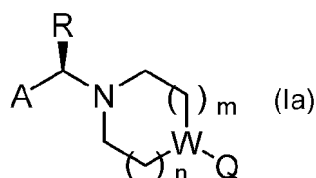
m 及び n は互いに独立に 0、1、2 又は 3 を示す。]

【請求項 2】

下記式 I a 及び I b からなる群から選択される化合物。

10

【化 4】



20

[式中、A、R、W、Q、n 及び m は、請求項 1 で提供の意味を有する。]

【請求項 3】

同一の基 A、R、W、Q、n 及び m を等量若しくは異なった量で有する、請求項 2 に記載の化合物 I a 及び I b を含む混合物。

【請求項 4】

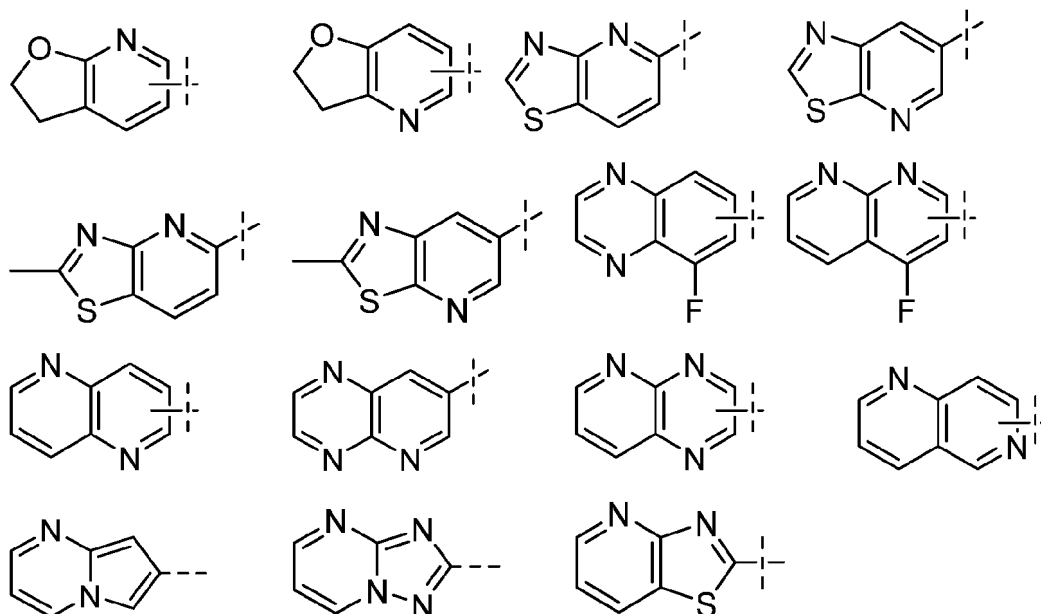
R がメチルであり、及び／又は W が N である、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 5】

A が、下記の基のうちの一つを示す請求項 1 に記載の式 I の化合物。

30

【化 5】

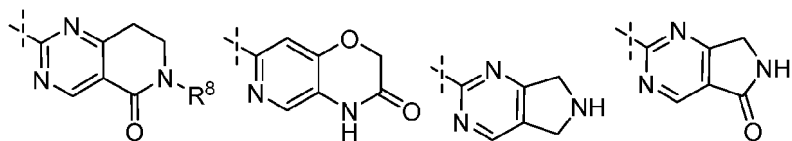
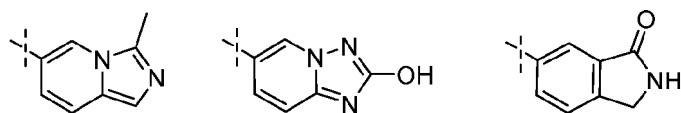
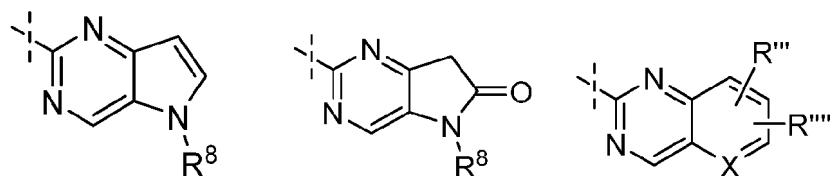
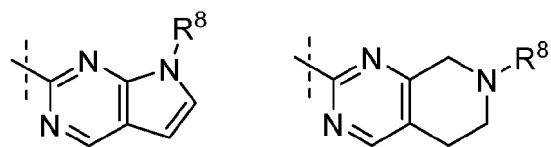
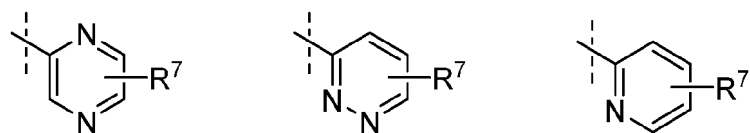
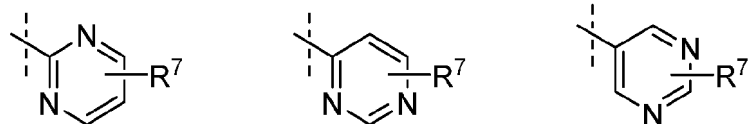
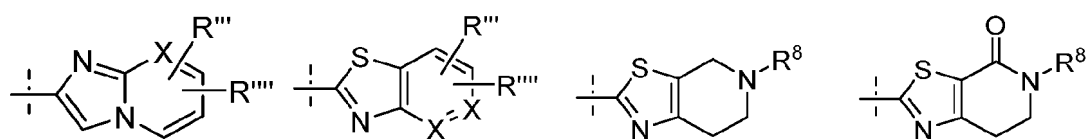
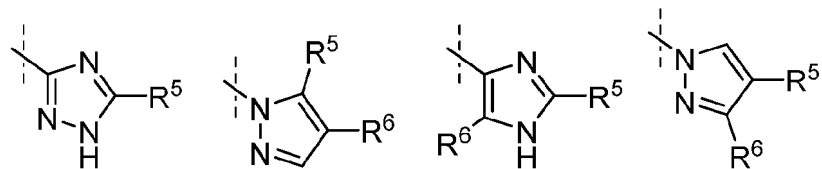
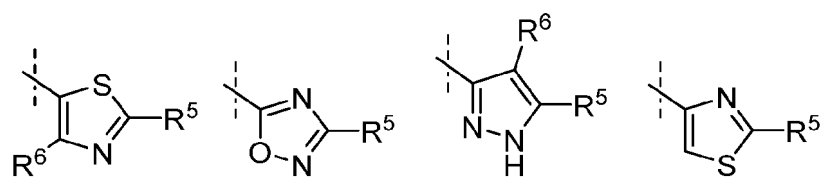
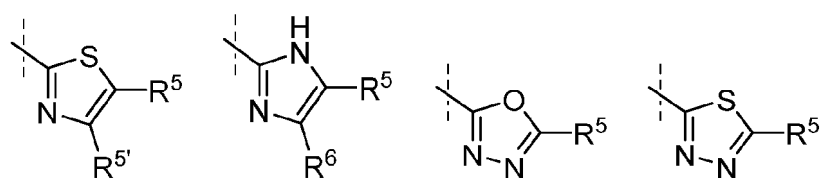


40

【請求項 6】

Q が、下記の基のうちの一つを示す請求項 1 に記載の請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【化 6】



10

20

30

40

[式中、X、R⁵、R^{5'}、R⁶、R⁷及びR⁸は、請求項1で提供の意味を有する。]

【請求項 7】

R⁵、R⁶、R⁷が独立に、H、Hal、NR₃R₄、NH₂、N(CH₃)₂、フェ

50

ニル、2-、3-若しくは4-ヒドロキシ又はメトキシフェニル、アルキル、 CF_3 、アルコキシ（Oアルキル）、ヒドロキシアルキレン、アルコキシアルキレン、 COOH 、 COO アルキル、 CONH アルキル、 CONH_2 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHCO アルキル、 NH アルキル、 CO-N- モルホリニル、 $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CO-1- ピペリジニル、 CO-4- ヒドロキシ-1-ピペリジニル、 CO-1- ピペラジニル、 CO-4- メチル-1-ピペラジニル、 $\text{CH}_2\text{-N-}$ モルホリニル、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{COCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 、置換された若しくは置換されていないCyc又はHetである、請求項1～請求項6に記載の式Iの化合物。

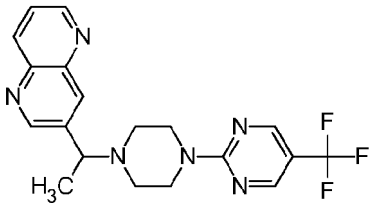
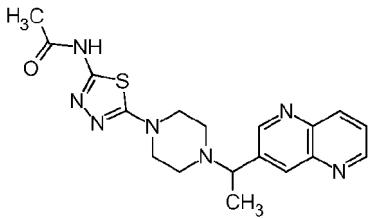
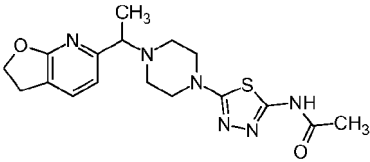
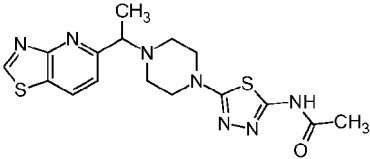
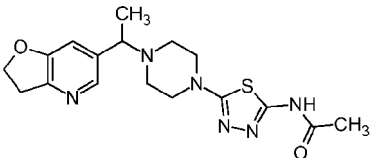
【請求項8】

m及びnが同時に1を示す、請求項1～請求項7のいずれか1項に記載の式Iの化合物 10
。

【請求項9】

下記の基から選択される、請求項1に記載の化合物：

【表 1】

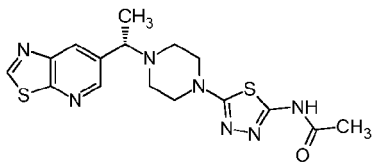
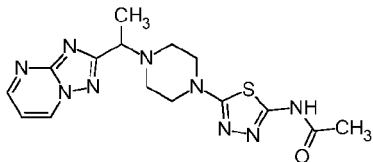
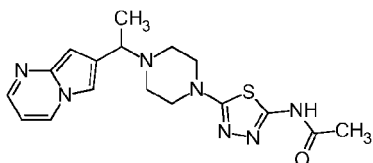
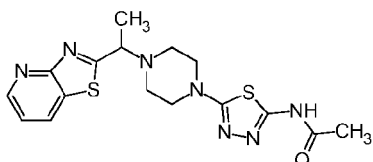
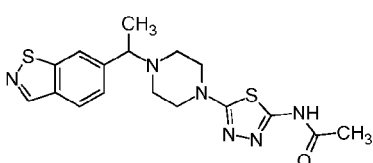
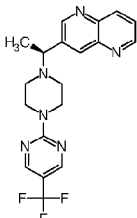
No	Structure	Configuration specification
93		ラセミ体
111		ラセミ体
127		
128		
129		

10

20

30

40

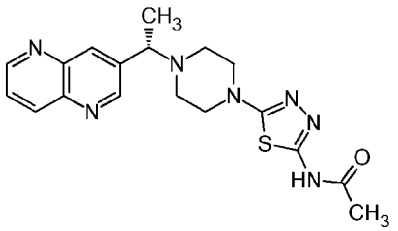
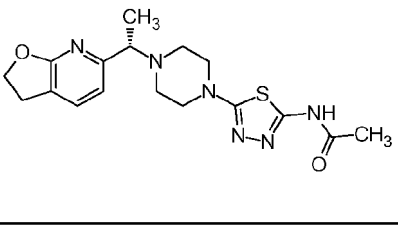
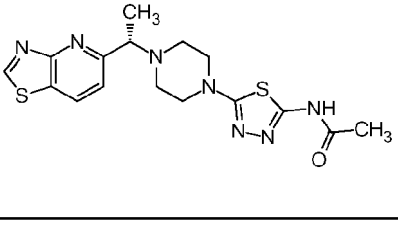
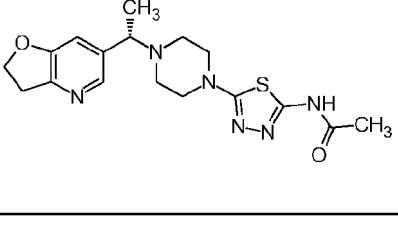
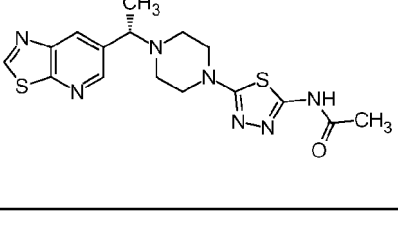
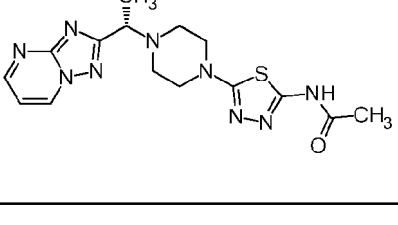
130		
131		
132		
133		
134		
221		S-エナンチオマー

10

20

30

40

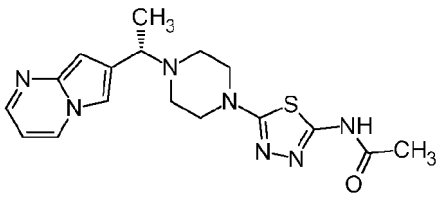
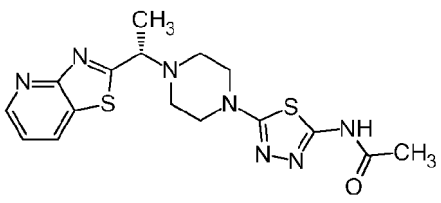
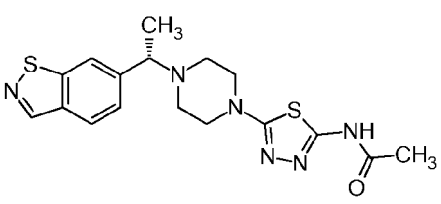
222		S-エナンチオマー
223		S-エナンチオマー
224		S-エナンチオマー
225		S-エナンチオマー
226		S-エナンチオマー
227		S-エナンチオマー

10

20

30

40

228		S-エナンチオマー
229		S-エナンチオマー
230		S-エナンチオマー

10

20

及び／又は当該化合物の薬学的に有用な誘導体、溶媒和物、塩、互変異体、エナンチオマー、ラセミ体及び立体異性体（全ての比率でのこれらの混合物を含む）。

【請求項 10】

医薬として使用される、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の式（I）の化合物。

【請求項 11】

神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び卒中から選択される状態の治療で使用される、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の式（I）の化合物並びに該化合物の薬学的に有用な誘導体、溶媒和物、塩、互変異体、エナンチオマー、ラセミ体及び立体異性体（全ての比率でのこれらの混合物を含む）。

30

【請求項 12】

前記状態が、1 以上のタウオパシー及びアルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALSci）、嗜銀顆粒病、行動異常型前頭側頭型認知症（bvFTD）、ブルーイト病（Bluit disease）、慢性外傷性脳症、大脳皮質基底核変性症（CBP）、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体 17 と関連したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症（FTDP-17）、前頭側頭葉変性症（FTLD）、神経節膠腫、神経節細胞腫、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、球状グリアタウオパシー（Globular glia tauopathy）、グアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデンスパッツ病（脳内の鉄蓄積 1 型を伴う神経変性）、鉛脳症、リポフスチン沈着症、髄膜血管腫症、多系統委縮症、筋強直性ジストロフィー、ニーマン・ピック病（C 型）、淡蒼球-橋脳-黒質変性（Pallido-ponto-nigral degeneration）、グアムのパーキンソン認知症症候群、ピック病（PiD）、パーキンソン病認知症、脳炎後パーキンソニズム（PEP）、原発性進行性失語症、プリオン病（クロイツフェルト-ヤコブ病（GJD）、進行性非能弁的失語症、異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、致死性家族性不眠症、クールー病など）、進行性超皮質性グリオーシス（Progressiv

40

50

e supracortical gliosis)、進行性核上まひ (PSP)、意味認知症、スティール-リチャードソン-オルスゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、結節硬化症、ハンチントン病及びパーキンソン病、好ましくは1以上のタウオパシー及びアルツハイマー病の群から選択される、請求項11に記載の状態の治療で使用される化合物。

【請求項13】

請求項1～9のいずれか1項で定義の化合物を、処置を必要とする哺乳動物に投与する、タウオパシーの治療方法。

【請求項14】

グリコシダーゼを発現する系を、当該グリコシダーゼが阻害されるイン・ビトロ条件下で請求項1～9のいずれか1項で定義の化合物と接触させる、グリコシダーゼの阻害方法。

【請求項15】

1以上のさらなる有効成分と組み合わせても良い、医薬として耐容される補助剤及び／又は賦形剤とともに請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含む医薬組成物。

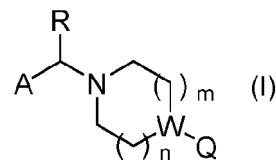
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)の化合物：

【化1】



【0002】

(A、R、W、Q、n及びmは請求項による意味を有する。)、及び／又はその生理的に許容される塩、互変異体、溶媒和物、立体異性体及び誘導体を含む医薬に関する。式(I)の化合物は、グリコシダーゼ阻害剤として用いることができる。本発明の目的は、式(I)の化合物を含む医薬組成物、及び1以上のタウオパシー及びアルツハイマー病の治療のための式(I)の化合物の使用でもある。

【背景技術】

【0003】

核及び細胞質の両方の広範囲の細胞タンパク質は、O-グリコシド結合を介して結合する単糖類2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(β-N-アセチルグルコサミン)の付加によって翻訳後に修飾される。この修飾は一般に、O-結合型N-アセチルグルコサミン又はO-GlcNAcと称される。β-N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)を多くの核細胞質タンパク質の特定のセリン及びトレオニン残基への翻訳後連結に関与する酵素は、O-GlcNAcトランスフェラーゼ(OGTase)である。O-GlcNAcaseとして知られる第2の酵素は、この翻訳後修飾を除去して、O-GlcNAc-修飾をタンパク質の寿命中に数回起こる動的循環とするタンパク質を放出する。

【0004】

O-GlcNAc-修飾タンパク質は、例えば、転写、プロテアソーム分解及び細胞内シグナル伝達などの広範囲の重要な細胞機能を調節する。O-GlcNAcは、多くの構造タンパク質上でも認められる。例えば、それは、神経フィラメントタンパク質、シナプシン類、シナプシン特異的クラスリン集合タンパク質AP-3及びアンキリン-Gなどの多くの細胞骨格タンパク質上で認められている。O-GlcNAc修飾は脳において豊富

であることが認められている。タウオパシー、アルツハイマー病（AD）、シヌクレイン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及び癌などのいくつかの疾患の病因で明瞭に示唆されているタンパク質上でも認められている。

【0005】

例えば、ダウン症候群、進行性核上まひ（PSP）、ピック病、大脳皮質基底核変性症（CBD）、嗜銀顆粒病（AGD）、球状グリアタウオパシー（*globular glial tauopathy*）（GGT）、前頭側頭認知症及び染色体-17関連パーキンソニズム（FTLD-17、ニーマン・ピックC型病などの多くの関連するタウオパシーが、部分的に、神経原線維のもつれ（NFT）の発達を特徴とすることが明らかになっている。NFT類は、外傷性脳損傷の結果である慢性外傷性脳症の病理組織学的特徴である。これらのNFTは、対になったらせん状フィラメント（PHF）の集合体であり、細胞骨格タンパク質「タウ」の異常型から構成される。通常、タウは、タンパク質及び栄養素をニューロン内に分配させる上で必須のマイクロチューブの主要な細胞ネットワークを安定化させる。しかしながら、AD患者において、タウは過リン酸化された状態となり、その正常な機能を障害し、PHF類を形成し、最終的に集合してNFT類を形成する。タウの6種類のアイソフォームがヒト脳で認められる。AD患者において、タウの6種類全てのアイソフォームがNFTで認められ、いずれも顕著に過リン酸化されている。健常脳組織におけるタウは2個若しくは3個のみのリン酸基を有するのに対して、AD患者の脳で認められるものは、平均で8個のリン酸基を有する。AD患者の脳におけるNFTレベルと認知症の重度との間に明瞭な相関があることは、ADにおいてタウ機能不全が重要な役割を有することを強く裏付けるものである。タウのこの過リン酸化の詳細な原因は不明なままである。従って、a) タウ過リン酸化の分子生理学的根拠を解明し、b) タウオパシー及びアルツハイマー病の進行を停止し、さらには改善することを願って、タウ過リン酸化を制限することができると考えられる戦略を確認するべく、かなりの努力がこれまでに為されてきた。いくつかの系統の証拠が、多くのキナーゼの上昇がタウの過リン酸化に関与している可能性があることを示唆しているが、ごく最近では、この過リン酸化の別の根拠が明らかになってきている。

【0006】

特に、タウのリン酸レベルがタウ上のO-GlcNAcのレベルによって制御されるという考えが最近浮上してきている。タウ上にO-GlcNAcが存在することで、O-GlcNAcレベルをタウリン酸化レベルと関連付ける研究が行われるようになった。この分野における最近の関心は、多くのタンパク質においてやはりリン酸化されることが知られているアミノ酸残基で、O-GlcNAc修飾が生じることが認められたという知見から生じている。この所見と一致して、リン酸化レベルが上昇するとO-GlcNAcレベルの低下を生じ、逆に、O-GlcNAcレベルの上昇はリン酸化レベルの低下と関連することが認められている。O-GlcNAcとリン酸化の間のこの相互関係は、「陰陽仮説」と称され、それは、酵素OGTaseがタンパク質からリン酸基を除去する作用を行うホスファターゼと機能性複合体を形成するという最近の発見によって強い生化学的裏付けを得ている。リン酸化と同様に、O-GlcNAcは、タンパク質の寿命中に数回除去及び再組み込みされ得る動的修飾である。O-GlcNAcaseをコードする遺伝子が、ADに関連する染色体座にマッピングされていることが示唆されている。ヒトADの脳における過リン酸化タウでは、健常なヒト脳で認められるO-GlcNAcのレベルが顕著に低い。ごく最近では、ADを罹患しているヒト脳からの可溶性タウタンパク質のO-GlcNAcレベルが、健常脳からのものより顕著に低いことが明らかになっている。さらに、障害のある脳からのPHFは、O-GlcNAc修飾が完全に欠乏していることが示唆されている。タウのこの低グリコシル化の分子的根拠は不明であるが、キナーゼ類の活性上昇及び／又はO-GlcNAcの処理に関与する酵素の一つの機能不全からそれが生じる可能性がある。この後者の見解を裏付けるものとして、マウスからのPC-12神経細胞及び脳組織切片の両方で、非選択的N-アセチルグルコサミニダーゼ阻害剤を用いてタウO-GlcNAcレベルを上昇させたが、その際に、リン酸化レベルが低下するこ

10

20

30

40

50

とが認められた。さらに、タウのO-GlcNAc修飾が、タウモノマーの立体配座特性を乱すことなく、その集合を直接阻害することが報告されている。これらの結果を総合することで示唆される点として、例えばO-GlcNAcase (OGA) の作用を阻害することでAD患者において健常なO-GlcNAcレベルを維持することで、タウの過リン酸化及びNFT類の形成及び下流の効果などのタウ過リン酸化の全ての関連効果を遮断することができるはずである。しかしながら、リソソームβ-ヘキソサミニダーゼ類の適切な機能性が必須であることから、O-GlcNAcaseの作用を遮断するAD治療のために行う可能性がある治療的介入は、リソソームヘキソサミニダーゼA及びBの両方の同時阻害を回避するものでなければならないと考えられる。

【0007】

ヘキソサミン生合成経路の既知の特性、O-GlcNAcトランスフェラーゼ (OGTase) の酵素特性、及びO-GlcNAcとリン酸化の間の相互関係と一致して、脳におけるグルコース利用能低下によってタウ過リン酸化が生じることが明らかになっている。グルコースの輸送及び代謝が徐々に障害されることで、O-GlcNAc及びタウ（及び他のタンパク質）の過リン酸化の低下が生じる。従って、O-GlcNAcaseの阻害は、健常者並びにAD若しくは関連する神経変性疾患を患う患者の脳内でのグルコース代謝の加齢性障害を補償するはずである。

【0008】

これらの結果は、タウO-GlcNAcレベルを制御する機序における機能障害が、NFTの形成及び関連する神経変性において非常に重要であることを示唆するものである。治療上有用な介入としてのタウ過リン酸化遮断についての良好な裏付けは、ヒトタウを有するトランスジェニックマウスをキナーゼ阻害剤で処理した場合に、それらの動物が代表的な運動欠陥を発症せず、別の場合には不溶性タウのレベル低下を示すことを明らかにした研究に由来するものである。これらの研究は、タウリン酸化レベル低下とこの疾患のマウスモデルでのAD様行動症状の改善との間の明らかな関連性を提供するものである。

【0009】

O-GlcNAcによる修飾が、有害なタンパク質凝集を防止する上での機能を有し得ることを示す証拠がある。これは、タウタンパク質、更にはパーキンソン病などのシヌクレイン病関連の有毒な凝集タンパク質であるタンパク質α-シヌクレインに関して直接示されている。筋萎縮性側索硬化症 (TARDNA結合タンパク質-43 (TDP-43) 及びスーパーオキシドジスムターゼI (SOD-I)) 及び前頭側頭葉変性症 (TDP-43) に関連する他の二つの凝集タンパク質が、O-GlcNAc修飾を有することが知られている。これらの結果は、OGA阻害剤によるO-GlcNAc化の増加が、タンパク質凝集に関連する疾患において有用となる可能性があることを示している。

【0010】

O-GlcNAcタンパク質修飾レベルが上がることで、虚血、出血、循環血液量過多ショック及びカルシウムパラドックスによって生じるストレスなどの心臓組織におけるストレスの病原的効果に対する保護を提供することを示す多くの証拠もある。例えば、グルコサミン投与によるヘキソサミン生合成経路 (HBP) の活性化が、虚血/再灌流、外傷出血、循環血液量過多ショック及びカルシウムパラドックスの動物モデルでの保護効果を発揮することが示されている。さらに、これらの心臓保護効果に高レベルのタンパク質O-GlcNAc修飾が介在していることを示す強力な証拠がある。O-GlcNAc修飾がパーキンソン病及び関連するシヌクレイン病、並びにハンチントン病などの各種神経変性疾患に関与することを示す証拠もある。

【0011】

ヒトは、複合糖質から末端β-N-アセチル-グルコサミン残基を開裂させる酵素をコードする3種類の遺伝子を有する。これらの最初のもは、酵素O-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシダーゼ (O-GlcNAcase) をコードする。O-GlcNAcaseは、グリコシドヒドロラーゼの84ファミリーの1構成員である。O-GlcNAcaseは、翻訳後修飾タンパク質のセリン及びトレ

10

20

30

40

50

オニン残基のO-GlcNAcを加水分解する作用を有する。多くの細胞内タンパク質上にO-GlcNAcが存在することと一致して、酵素O-GlcNAcaseは、I I型糖尿病、AD及び癌などのいくつかの疾患の病因に関与するように思われる。O-GlcNAcaseももっと早い段階で単離されたが、タンパク質のセリン及びトレオニン残基からO-GlcNAcを開裂させる上でのその生化学的役割が理解されるまでには、約20年かかった。さらに最近では、O-GlcNAcaseは、クローニングされ、部分的に特性決定され、ヒストンアセチルトランスフェラーゼとしてのさらなる活性を有することが示唆されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0012】

しかしながら、O-GlcNAcaseなどの哺乳動物グリコシダーゼの機能を遮断するための阻害剤を開発する上での主たる問題は、高等真核生物の組織に存在する機能的に関連する酵素の数が多いことである。従って、一つの特定の酵素の細胞上及び生物上の生理的役割を調べる上での非選択的阻害剤の使用は、そのような機能的に関連する酵素の同時阻害から複雑な表現型が生じることから複雑である。β-N-アセチルグルコサミニダーゼの場合、O-GlcNAcase機能を遮断する働きをする既存の化合物は非特異的であり、リソソームβ-ヘキソサミニダーゼ類を強力に阻害する作用を有する。

【0013】

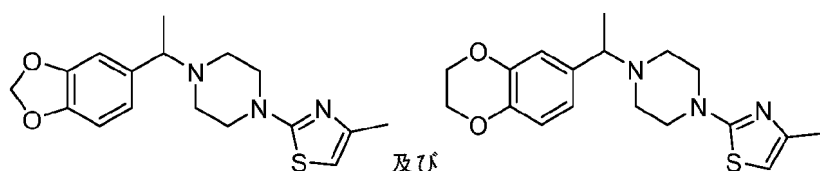
低分子量OGA阻害剤は、例えば、国際出願WO2008/025170及びWO2014/032187に開示されている。しかしながら、上市されているOGA阻害剤はまだない。従って、OGAを選択的に阻害する低分子量分子が現在もなお必要とされている。

20

【0014】

US3489757では、特に下記の化合物が挙げられている。

【化2】



30

【0015】

(1-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-4-(4-メチル-2-チアゾリル)-ピペラジン及び2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルチアゾール)。

【0016】

US3485757には、高血圧治療のための個々の化合物が記載されており、神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び卒中の治療での使用や、OGA阻害剤活性に関するものではない。

40

【0017】

US3299067には、医薬としての、特に末梢血管拡張剤、鎮痛剤及び抗炎症剤としての化合物が開示されている。US3299067には、OGA阻害剤活性は全く開示されていない。US3299067の化合物は、架橋位置にメチレン基を有する。US3299067には、OGA阻害剤活性についての言及は全くない。

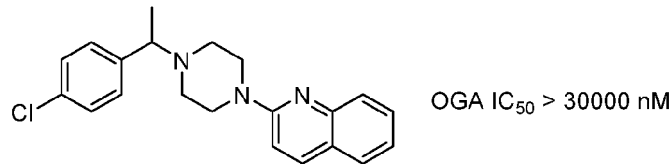
【0018】

WO99/21850には、ドーパミンD4受容体サブタイプに結合する化合物が開示されており、各種神経心理学障害の治療で有用であると言われている。しかしながら、化合物はOGA阻害剤として活性ではない。例えば、WO99/21850の化合物5は、

50

本願の実施例 B 0 1（ヒト O-GlcNAc 酵素阻害アッセイ）に従って測定した場合に下記のデータを示す。

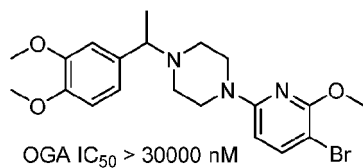
【化 3】



【0019】

MCH受容体に結合するMCHを調節する化合物がWO2005/110982で提供されている。当該化合物は、摂食障害、性的障害、糖尿病、心臓疾患及び卒中の治療において有用であると言われており、それらは本発明の適応症とは無関係である。化合物はOGA阻害剤としては活性ではない。例えば、WO2005/110982の実施例72の化合物は、本願の実施例B01に従って測定した場合に下記のデータを提供する。

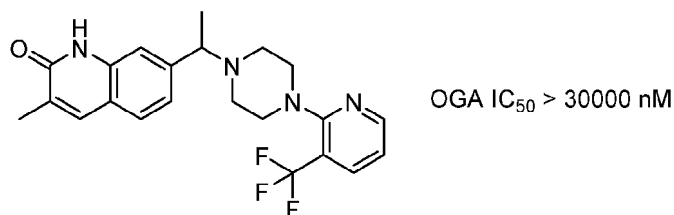
【化 4】



【0020】

WO2009/053373には、神経変性疾患などのPARP介在障害を治療するための分子が開示されている。WO2009/053373の分子は、OGA阻害剤として有用ではない。例えば、WO99/21850の実施例56の化合物は、本願の実施例B01に従って測定した場合に下記のデータを提供する。

【化 5】



【0021】

本発明は、貴重な特性を有する新規な化合物、特に医薬製造に有用であり得るものを見出すという目的を有する。

【課題を解決するための手段】

【0022】

驚くべきことに、本発明による化合物及びその塩が貴重な薬理特性を有することが認められた。特に、それらはグリコシダーゼ阻害剤として作用する。本発明は、下記式（I）の化合物並びにその医薬として使用可能な誘導体、溶媒和物、塩、プロドラッグ、互変異体、エナンチオマー、ラセミ体及び立体異性体（あらゆる比率でのこれらの混合物を含む）及び1以上のH原子がD（重水素）によって置き換わっている式Iの化合物に関するものである。

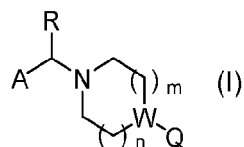
10

20

30

40

【化 6】



【0023】

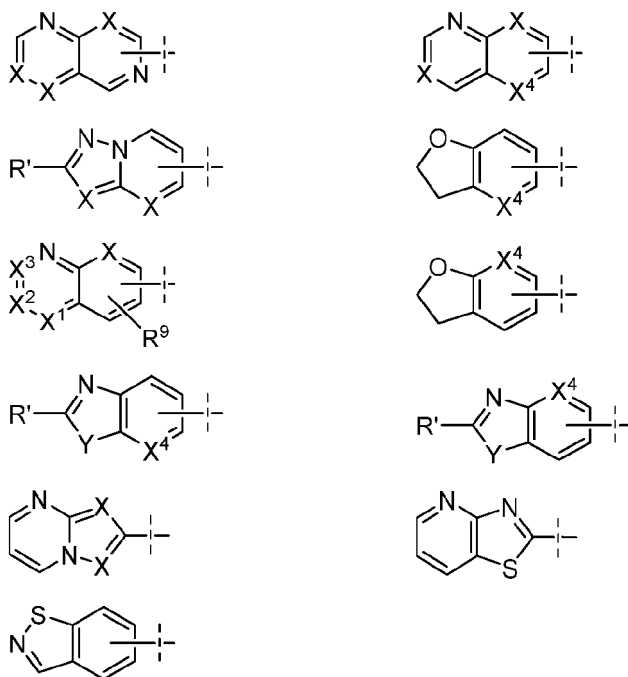
式中、

Rは1～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルであり、1～5個の水素原子がH a l又はOHによって置き換わっていることができる。好ましくはRはメチル、C H₂ O H、C F₃、C H F₂、C H₂ Fであり；

WはCH又はN、好ましくはNであり；

Aは下記の基：

【化 7】



20

30

【0024】

のいずれかを示し；

XはN又はC R^{''}である。好ましくは一つの基におけるXの全て又は1個若しくは2個がCHであり；

X¹、X²はN又はC R^{''}であり；

X³はN又はC R^{''}であり；

X⁴はN又はC R⁹であり；

40

R⁹は、H a l、N R³ R⁴、C H R³ R⁴、O R³、C N、直鎖若しくは分岐の1～12個の炭素原子を有するアルキルを示し、1～3個のC H₂基が、O、N R³、S、S O、S O₂、S (O) (N H)、C O、C O O、O C O、C O N R³、N R³ C Oから選択される基によって置き換わっていても良く、1～5個の水素原子が、H a l、N R³ R⁴又はN O₂によって置き換わっていても良く；

YはO、S、S O又はS O₂である。好ましくはYはO又はSであり；

R[']、R^{''}は、それぞれ独立にH、H a l又は1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルを示す。好ましくは両方がH、F又はメチルのいずれかであり；

R^{'''}、R^{''''}は独立に、H、H a l、N R³ R⁴、C H R³ R⁴、O R³、C N、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルを示し、1～3個のC H₂基は

50

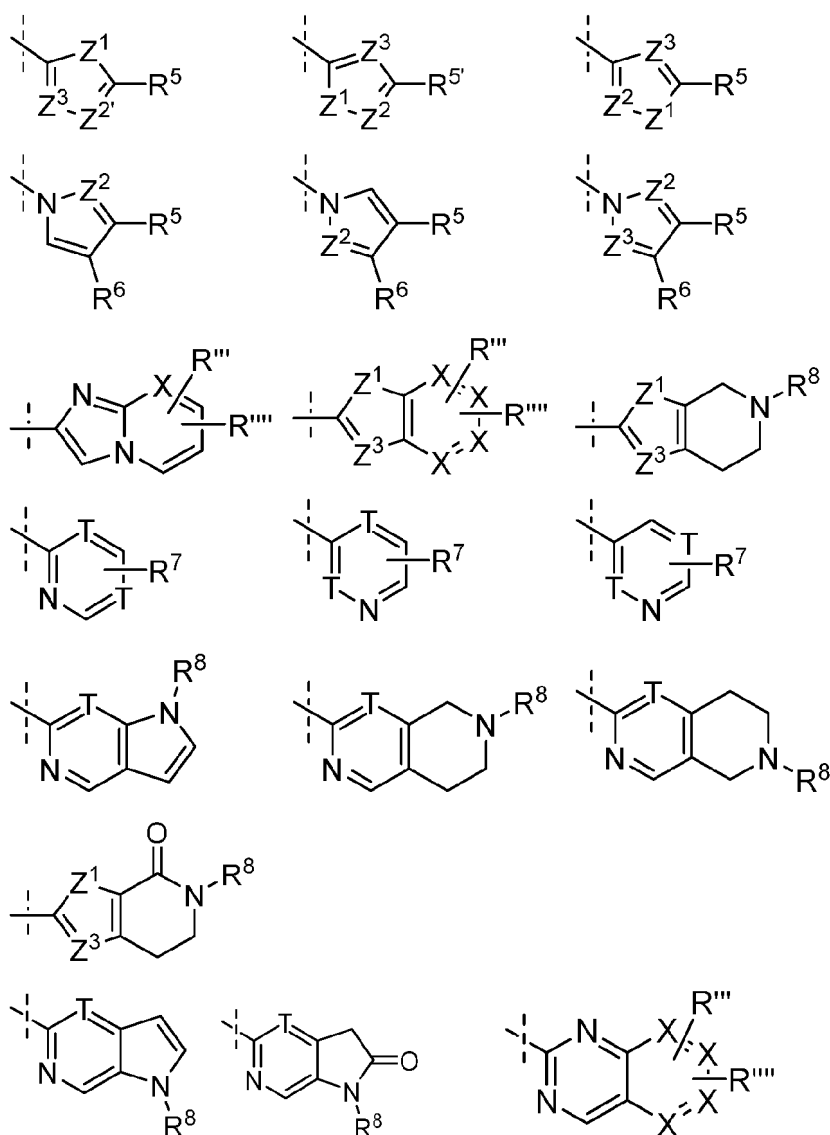
O、 NR^3 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NH})$ 、CO、COO、OCO、 CONR^3 、 NR^3CO から選択される基によって置き換わっていることができ、1～5個の水素原子はHal、 NR^3R^4 又は NO_2 によって置き換わっていても良い。好ましくは、 R'' 及び／又は R''' の両方がH、Hal、 NR^3R^4 、 CHR^3R^4 、 OR^3 、CN又はアルキルであり；

R'''' はH、Hal、 NR^3R^4 、 CHR^3R^4 、CN、1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルを示し、1～3個の CH_2 基はO、 NR^3 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NH})$ 、CO、COO、OCO、 CONR^3 、 NR^3CO から選択される基によって置き換わっていることができ、1～5個の水素原子がHal、 NR^3R^4 又は NO_2 によって置き換わっていても良い。好ましくは、 R'''' はH、Hal又はアルキルであり；

R^3 、 R^4 は、それぞれ独立にH又は1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキル基、好ましくはH、メチル又はエチルを示し；

Qは、下記の基：

【化8】

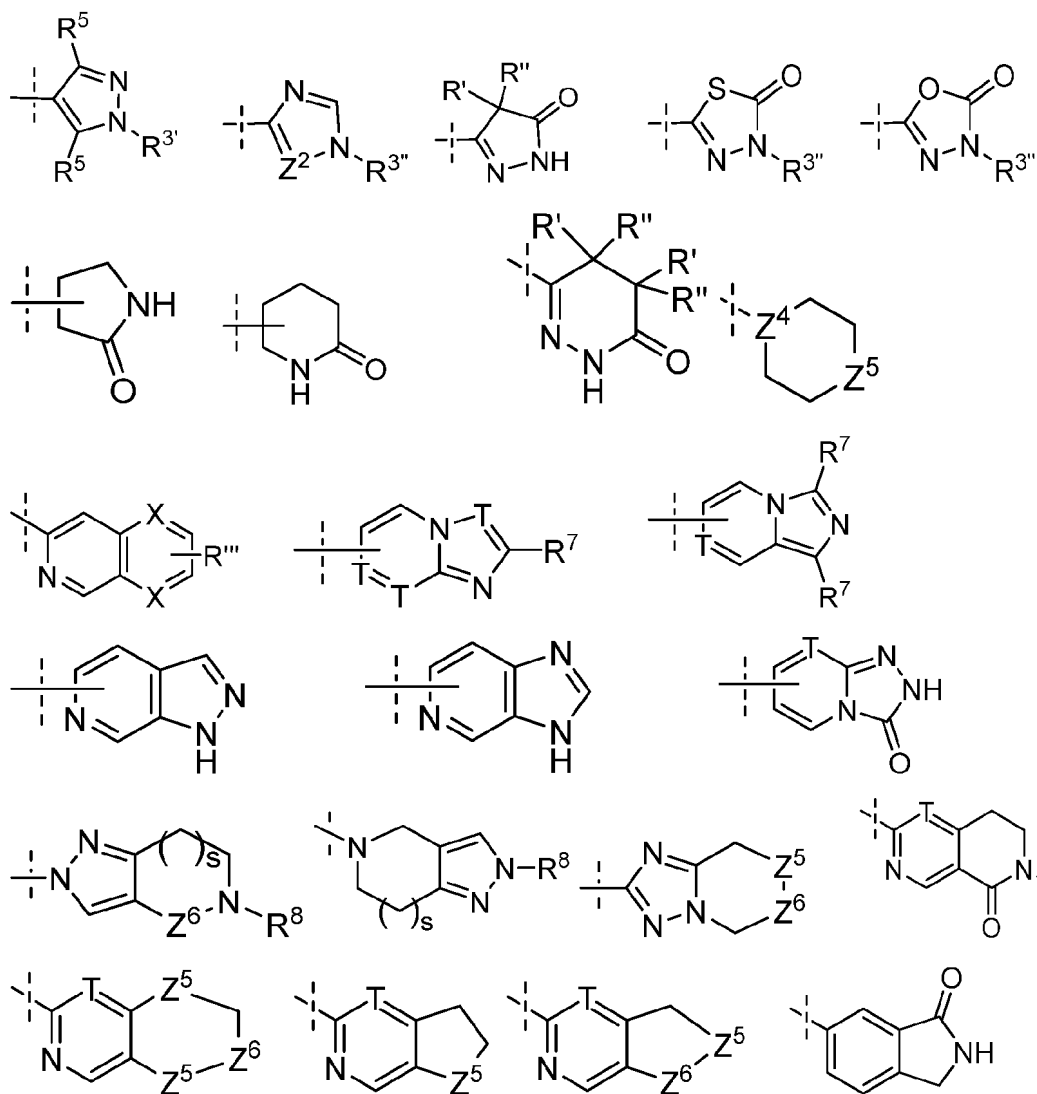


10

20

30

40



10

20

30

40

50

【0025】

のうちの一つを示し；

Z^1 は S、O、 NR^3 であり；

Z^2 、 Z^3 は独立に、 CR^5 、 CR^6 又は N を示し；

$Z^{2'}$ は $CR^{5'}$ 又は N であり；

Z^4 は、N、CH、CON、COCH であり；

Z^5 は、S、O、 NR^8 、 SO_2 、 CHR^5 、好ましくは NH、 NCH_3 、 $NCOCH_3$ 、 NSO_2CH_3 、 $CHSO_2CH_3$ 又は $CHNHCH_3$ であり；

$Z^{5'}$ は、S、O、 NR^8 、 SO_2 であり；

Z^6 は CH_2 、CO であり；

s は 0 又は 1 を示し；

T は N、CH 又は CR^7 であり；

$R^{3'}$ は、H 又は直鎖若しくは分岐の 1～12 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、1～3 個の CH_2 基が、 SO_2 、CO、O から選択される基によって置き換わっていても良く、1～5 個の水素原子が、Hal によって置き換わっていても良く；

$R^{3''}$ は、直鎖若しくは分岐の 1～12 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、1～3 個の CH_2 基が SO_2 、CO、O から選択される基によって置き換わっており、1～5 個の水素原子が、Hal によって置き換わっていても良く；

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 は独立に、H、Hal、 NR^3R^4 、 NO_2 、1～12 個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルを示し、1～3 個の CH_2 基が O、 NR^3 、S、SO、 SO_2 、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、CONR³、 NR^3CO

から選択される基によって置き換わっていることができ、1～5個の水素原子がH a l、 NR^3R^4 、 NO_2 、 OR^3 、Het、Ar、Cycによって置き換わっていても良く、又はAr、Het若しくはCycを示し、 R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 はまた、独立に、好ましくはOHを示し；

R^8 はH、メチル又は2～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐アルキルを示し、1～3個の CH_2 基がO、 NR^3 、S、SO、 SO_2 、CO、COO、OCO、CON R^3 、 NR^3CO から選択される基によって置き換わっていることができ、1～5個の水素原子がH a l、 NR^3R^4 又は NO_2 によって置き換わっていても良く；

H a lはF、Cl、Br若しくはI、好ましくはF、Cl若しくはBrを示し；

Hetは飽和、不飽和若しくは芳香環を示し、それは単環式若しくは二環式又は縮合二環式であり、3～8個の環員を有し、N、O及びSから選択される1～5個のヘテロ原子を含み、 R^5 、H a l及び OR^3 から選択される1～3個の置換基によって置換されていても良く；

Arは6員炭素環芳香環又は縮合若しくは非縮合二環式芳香環系を示し、それは独立に R^5 、 OR^3 及びH a lから選択される1～3個の置換基によって置換されていても良く；

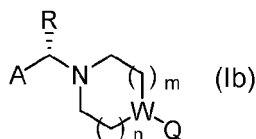
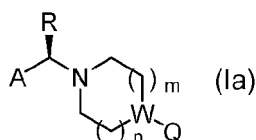
Cycは3～8個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和炭素環を示し、それは独立に R^5 又はH a l又はOHから選択される1～3個の置換基によって置換されていても良く；

m及びnは互いに独立に0、1、2又は3を示す。

【0026】

具体的には、式(I)は、下記の式I a及びI bの二種類のエナンチオマーを含む。

【化9】



【0027】

式中、A、R、W、Q、n及びmは上記で提供の意味を有する。

【0028】

本発明は、等量若しくは異なった量での、同一の基A、R、W、Q、n及びmを有する、上記で記載の化合物I a及びI bの混合物、すなわちそれらを含む組成物に関するものである。

【0029】

本明細書を通じて、式I、I a及びI bにおけるRは好ましくはメチルである。式I、I a及びI bにおける指数m及びnは、好ましくは同時に1である。

【0030】

最も好ましくは、式Iの化合物は、下記式A及びBの化合物である。

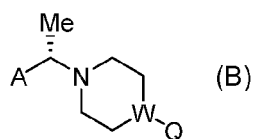
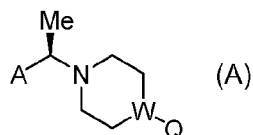
10

20

30

40

【化 10】



10

【0031】

Tなどの個々の基が式 I の化合物において複数ある場合、それは、その基の個々の定義に従って同一若しくは異なる意味を有することができる。

【0032】

本発明の好ましい化合物は、好ましくは、非ラセミ型で、すなわちエナンチオマー的に純粋な化合物又はそれらのエナンチオマーのエナンチオマー豊富混合物として用いられる。Rがメチル、エチル、n-プロピル又はイソブチルなどの1～6個の炭素原子を有する置換されていない直鎖若しくは分岐アルキルである場合、式 I の化合物のS-エナンチオマーが好ましい。非常に好ましいものは、式 I b 及び B である。

【0033】

20

概して、1以上の好ましい基、例えば $R^1 \sim R^m$ 又は $R^3 \sim R^7$ 又はm若しくはnなどの指数を含む式 I の化合物が好ましい。式 I の化合物はより好ましくは、それがより好ましい基又は指数を含むものである。

【0034】

基 R^8 などの置換基がヘテロ原子を介して分子の残りの部分に連結されている場合、個々の基における連結原子は好ましくは炭素原子であるか、個々の基はHである。

【0035】

本発明は、式 (I) の化合物の医薬としての使用に関するものでもある。

【0036】

本発明の意味において、当該化合物は、その医薬として使用可能な誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、互変異体、エナンチオマー、ラセミ体及び立体異性体（あらゆる比率でのそれらの混合物を含む）を含むものと定義される。

30

【発明を実施するための形態】

【0037】

「医薬として使用可能な誘導体」という用語は、例えば、本発明による化合物の塩、さらにはいわゆるプロドラッグ化合物を意味するものと捉えられる。化合物の「溶媒和物」という用語は、相互の引力によって形成される不活性溶媒分子の化合物への付加物 (adducts) を意味するものと捉えられる。溶媒和物は、例えば、1若しくは2水和物若しくはアルコキシドである。本発明は、本発明による化合物の塩の溶媒和物も含む。「プロドラッグ」という用語は、例えばアルキル基又はアシル基、糖類若しくはオリゴペプチド類によって修飾されており、生体内で急速に開裂して有効な本発明による化合物を生成する本発明による化合物を意味するものと捉えられる。これらには、本発明による化合物の生体分解性ポリマー誘導体も含まれる。同様に、本発明の化合物が、例えばエステル、カーボネート、カーバメート、尿素、アミド又はホスフェートなどのいずれか所望のプロドラッグの形態であることも可能であり、その場合、実際に生理活性な形態が、代謝によってのみ放出される。イン・ビボで変換されて生理活性剤（すなわち、本発明の化合物）を提供し得る化合物はいずれも、本発明の範囲及び趣旨に含まれるプロドラッグである。当業界では、各種形態のプロドラッグが公知である。さらに、化学物質は体内で変換されて代謝物となり、それが適切な場合には、同様に、所望の生理効果を、状況によってはより顕著な形で誘発し得ることも知られている。本発明の化合物のいずれかから代謝

40

50

によってイン・ビボで変換された生理活性化合物は、本発明の範囲及び趣旨に含まれる代謝物である。

【0038】

本発明の化合物は、純粋なE又はZ異性体としての二重結合異性体の形態で、又はこれらの二重結合異性体の混合物の形態で存在し得る。可能な場合、本発明の化合物は、ケト-エノール互変異体などの互変異体の形態であることができる。本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物で、又は純粋な形若しくは実質的に純粋な形でいずれかで想到される。本発明の化合物は、いずれかの炭素原子で不斉中心を有することができる。結果的に、それらは、ラセミ体の形で、純粋なエナンチオマー及び／又はジアステレオマーの形で、又はこれらのエナンチオマー及び／又はジアステレオマーの混合物の形態で存在することができる。その混合物は、いずれか所望の立体異性体の混合比を有することができる。従って、例えば、1以上のキラリティ中心を有し、ラセミ体として若しくはジアステレオマー混合物として生じる本発明の化合物は、自体公知の方法によって、光学的に純粋な異性体、すなわちエナンチオマー又はジアステレオマーに分割することができる。本発明の化合物の分離は、キラル若しくは非キラル相でのカラム分離により、又は適宜に光学活性溶媒からの再結晶により、又は光学活性な酸若しくは塩基を用いて、又は例えば光学活性アルコールなどの光学活性試薬による誘導体化とその後の基の脱離によって行うことができる。

10

【0039】

本発明はまた、本発明による化合物の混合物、例えば1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100又は1:1000などの比率での二つのジアステレオマーの混合物の使用に関するものでもある。これらは、特に好ましくは立体異性体化合物の混合物である。

20

【0040】

エナンチオマー豊富混合物は、当業者に公知の方法による測定で、10%以上、好ましくは50%以上、より好ましくは95%強のエナンチオマー過剰を有する式(I)又は関連の式の化合物を示す。最も好ましくは、エナンチオマー豊富混合物は、98%を超えるエナンチオマー過剰を有する式(I)の化合物又は関連の式の化合物を指す。

【0041】

化合物、特に本発明による化合物を定義する上で本明細書で使用される命名法は、化合物及び特に有機化合物に関するIUPAC機構の規則に基づくものである。本発明の化合物は、プログラムAutoNom 2000又はACD Labバージョン12.01で使用される基準に従って命名している。立体化学(S)又は(R)の決定は、当業者に公知の命名法の標準規則を用いて行う。上記の本発明の化合物の説明に関して示される用語は常に、説明及び特許請求の範囲で別段の断りがない限り、下記の意味を有する。

30

【0042】

「置換されていない」という用語は、相当する遊離基、基若しくは部分が置換基を持たないことを意味する。「置換された」という用語は、相当する遊離基、基若しくは部分が1以上の置換基を有することを意味する。ある基が複数の置換基を有し、各種置換基の選択が特定されている場合、置換基は互いに独立に選択され、同一である必要がない。ある基が複数の特定の指定された置換基を有しているとしても、そのような置換基の表現は互いに異なっていることができる(例えば、メチル及びエチル)。従って、理解すべき点として、本発明のいずれかの基による複数の置換には、同一又は異なる基が関与し得る。従って、個々の基が化合物内で数個ある場合、それらの基は、互いに独立に、示された意味を有する。

40

【0043】

「アルキル」又は「アルキル基」という用語は、分岐若しくは直鎖であることができ、好ましくは1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10個の炭素原子を有する非環状飽和又は不飽和炭化水素基を指し、すなわちC₁-C₁₀-アルカニル類である。好適なアルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、1,1-,1,2-又

50

は2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-又は1, 2, 2-トリメチルプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、1-, 2-又は3-メチルブチル、1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-又は3, 3-ジメチルブチル、1-又は2-エチルブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、1-, 2-, 3-又は-メチルペンチル、*n*-ヘキシル、2-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ヘキサデシル、*n*-オクタデシル、*n*-イコサニル、*n*-ドコサニルである。

【0044】

本発明の実施形態において、アルキルは、1~10個のC原子を有する非分岐又は分岐のアルキルを指し、1~7個のH原子は互いに独立にHalによって置き換わっていても良い。アルキルの好ましい実施形態は、1~6個のC原子を有する非分岐又は分岐アルキルを指し、1~4個の原子は互いに独立にHalによって置き換わっていても良い。本発明のより好ましい実施形態において、アルキルは1~4個のC原子を有する非分岐又は分岐アルキルを指し、1~3個のH原子は互いに独立にHalによって、特にF及び/又はClによって置き換わっていることができる。最も好ましくは、アルキルは1~6個のC原子を有する非分岐又は分岐アルキルを示す。非常に好ましいものは、C₁₋₄-アルキルである。C₁₋₄-アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1, 1, 1-トリフルオロエチル又はブロモメチル、特にメチル、エチル、プロピル又はトリフルオロメチルである。理解すべき点として、アルキルの個々の指定は、本発明のいずれの基でも互いに独立である。

【0045】

本発明に関して「シクロアルキル」又は「Cyc」という用語は、3~20個、好ましくは3~12個、より好ましくは3~9個の炭素原子を含む1~3個の環を有する飽和及び部分不飽和の非芳香族環状炭化水素基/遊離基を指す。シクロアルキル基は、例えば、いずれか可能かつ所望の環員によって本明細書で定義のアリール、ヘテロアリール又は複素環基にシクロアルキル基が縮合している二環系又は多環系の一部であることもできる。一般式(I)の化合物への結合は、シクロアルキル基の可能な環員を介して行われることができる。好適なシクロアルキル基の例は、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル及びシクロオクタジエニル。

本発明の1実施形態において、Cycは、3~7個のC原子を有するシクロアルキルを指し、1~4個のH原子がHalによって互いに独立に置き換わっていても良い。好ましいものは、C₃-C₇-シクロアルキルである。より好ましいものは、C₄-C₇-シクロアルキルである。最も好ましいものは、C₅-C₇-シクロアルキル、すなわちシクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル、非常に好ましくはシクロヘキシルである。理解すべき点として、Cycの個々の指定は、本発明のいずれの基でも互いに独立である。

【0046】

本発明に関して「Ar」、「アリール」又は「カルボアリール」という用語は、置換されていることができる3~14個、好ましくは3~12個、より好ましくは4~12個、最も好ましくは5~10個、非常に好ましくは6~8個の炭素原子を有する単環式若しくは二環式芳香族炭化水素系を指す。「Ar」又は「アリール」という用語は、芳香環が二環式若しくは多環式の飽和、部分不飽和及び/又は芳香族系の一部である系、例えばアリール基のいずれか所望で可能な環員を介して本明細書で定義のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール又は複素環基に芳香環が縮合しているものも含む。一般式(I)の化合物への結合は、アリール基のいずれか可能な環員を介して行うことができる。好適なアリ

ール基の例は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、1-ナフチル、2-ナフチル及びアントラセニル、そして同様にインダニル、インデニル又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルである。本発明の好ましいカルボアリアルは、置換されていても良いフェニル、ナフチル及びビフェニル、より好ましくは6~8個のC原子を有する置換されていても良い単環式カルボアリアル、最も好ましくは置換されていても良いフェニルである。

【0047】

A r 及びアリアルは、好ましくは次の基：フェニル、o-、m-若しくはp-トリル、o-、m-若しくはp-エチルフェニル、o-、m-若しくはp-プロピルフェニル、o-、m-若しくはp-イソプロピルフェニル、o-、m-若しくはp-tert-ブチルフェニル、o-、m-若しくはp-ヒドロキシフェニル、o-、m-若しくはp-メトキシフェニル、o-、m-若しくはp-エトキシフェニル、o-、m-若しくはp-フルオロフェニル、o-、m-若しくはp-ブロモフェニル、o-、m-若しくはp-クロロフェニル、o-、m-若しくはp-スルホンアミドフェニル、o-、m-若しくはp-(N-メチルスルホンアミド)フェニル、o-、m-若しくはp-(N, N-ジメチルスルホンアミド)フェニル、o-、m-若しくはp-(N-エチル-N-メチルスルホンアミド)フェニル、o-、m-若しくはp-(N, N-ジエチルスルホンアミド)フェニル、特に2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-又は3, 5-ジフルオロフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-又は3, 5-ジクロロフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-又は3, 5-ジブロモフェニル、2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 6-又は3, 4, 5-トリクロロフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、2-ヒドロキシ-3, 5-ジクロロフェニル、p-ヨードフェニル、4-フルオロ-3-クロロフェニル、2-フルオロ-4-ブロモフェニル、2, 5-ジフルオロ-4-ブロモフェニル、3-ブロモ-6-メトキシフェニル、3-クロロ-6-メトキシフェニル又は2, 5-ジメチル-4-クロロフェニルから選択される。

【0048】

さらなる置換とは無関係に、H e t は、好ましくは2-若しくは3-フリル、2-若しくは3-チエニル、1-, 2-若しくは3-ピロリル、1-, 2, 4-若しくは5-イミダゾリル、1-, 3-, 4-若しくは5-ピラゾリル、2-, 4-若しくは5-オキサゾリル、3-, 4-若しくは5-イソオキサゾリル、2-, 4-若しくは5-チアゾリル、3-, 4-若しくは5-イソチアゾリル、2-, 3-若しくは4-ピリジル、2-, 4-, 5-若しくは6-ピリミジニル、さらにより好ましくは1, 2, 3-トリアゾM-, -4-若しくは-5-イル、1, 2, 4-トリアゾ-, -3-若しくは5-イル、1-若しくは5-テトラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾール-4-若しくは-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-若しくは-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-若しくは-5-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-若しくは-5-イル、1, 2, 3-チアジアゾール-4-若しくは-5-イル、3-若しくは4-ピリダジニル、ピラジニル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-若しくは7-インドリル、4-若しくは5-イソ-5 i-ンドリル (nd o l y l)、インダゾリル、1-, 2-, 4-若しくは5-ベンゾイミダゾリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-若しくは7-ベンゾピラゾリル、2-, 4-, 5-, 6-若しくは7-ベンゾオキサゾリル、3-, 4-, 5-, 6-若しくは7-ベンゾイソオキサゾリル、2-, 4-, 5-, 6-若しくは7-ベンゾチアゾリル、2-, 4-, 5-, 6-若しくは7-ベンゾイソチアゾリル、4-, 5-, 6-若しくは7-ベンゾ-2, 1, 3-オキサジアゾリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-若しくは8-キノリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-若しくは8-イソキノリル、3-, 4-, 5-, 6-, 7-若しくは8-シンノリニル、2-, 4-, 5-, 6-, 7-若しくは8-キナゾリニル、5-若しくは6-キノキサリニル、2-, 3-, 5-, 6-, 7-若しくは8-2 H-ベンゾ-1, 4-オキサジニル、さらに好ましくは1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル、1, 4-ベンゾジオキサ-6-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-, -5-イル若しくは2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾ-

ル-5-イル、アザビシクロ-〔3. 2. 1〕オクチル又はジベンゾフラニルを指す。

【0049】

複素環基も、部分的又は完全に水素化していても良い。

【0050】

従って、さらなる置換とは無関係に、Hetは、好ましくは、2, 3-ジヒドロ-2-, -3-, -4-若しくは-5-フリル、2, 5-ジヒドロ-2-, -3-, -4-若しくは5-フリル、テトラヒドロ-2-若しくは-3-フリル、1, 3-ジオキサラン-4-イル、テトラヒドロ-2-若しくは-3-チエニル、2, 3-ジーヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-若しくは-5-ピロリル、2, 5-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-若しくは-5-ピロリル、1-, 2-若しくは3-ピロリジニル、テトラヒドロ-1-, -2-若しくは-4-イミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-若しくは-5-ピラゾリル、テトラヒドロ-1-, -3-若しくは-4-ピラゾリル、1, 4-ジヒドロ-1-, -2-, -3-若しくは-4-ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-若しくは-6-ピリジニル、1-, 2-, 3-若しくは4-ピペリジニル、2-, 3-若しくは4-モルホリニル、テトラヒドロ-2-, -3-若しくは-4-ピラニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジオキサ-2-, -4-若しくは-5-イル、ヘキサヒドロ-1-, -3-若しくは-4-ピリダジニル、ヘキサヒドロ-1-, -2-, -4-若しくは-5-ピリミジニル、1-, 2-若しくは3-ピペラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-若しくは-8-キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-若しくは-8-イソキノリル、2-, 3-, 5-, 6-, 7-若しくは8-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ-1, 4-オキサジニル、さらにより好ましくは2, 3-メチレン-ジオキシフェニル、3, 4-メチレン-ジオキシフェニル、2, 3-エチレン-ジオキシフェニル、3, 4-エチレン-ジオキシフェニル、3, 4-(ジフルオロメチレン-ジオキシ)フェニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-若しくは6-イル、2, 3-(2-オキシメチレン-ジオキシ)フェニル又はさらには3, 4-ジーヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-若しくは-7-イル、さらにより好ましくは2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソフラニル、3, 4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-キナゾリニル、2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾリル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾイミダゾリル、1, 3-ジヒドロインドール、2-オキソ-1, 3-ジヒドロインドール又は2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾイミダゾリルを示すこともできる。

【0051】

Hetは好ましくは、ピペリジニル、4-ヒドロキシピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ジヒドロ-ピラゾリル、ジヒドロ-ピリジニル、ジヒドロピラニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、ベンゾ-1, 3-ジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ〔1, 4〕ジオキシニル、インダゾリル又はベンゾチアジアゾリルを指し、それらはそれぞれ置換されていないか、モノ-、ジ-若しくはトリ置換されている。

【0052】

本発明に関して「ハロゲン」、「ハロゲン原子」、「ハロゲン置換基」又は「Hal」という用語は、一つの、又は適切な場合は複数のフッ素(F、フルオロ)、臭素(Br、プロモ)、塩素(Cl、クロロ)又はヨウ素(I、ヨード)原子を指す。「ジハロゲン」、「トリハロゲン」及び「パーハロゲン」の呼称は、それぞれ2個、3個及び4個の置換基を指し、各置換基は独立にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素からなる群から選択することができる。ハロゲンは好ましくは、フッ素、塩素又は臭素原子を意味する。特にハロゲン

がアルキル（ハロアルキル）又はアルコキシ基（例えば、 CF_3 及び CF_3O ）上で置換している場合に、フッ素及び塩素がより好ましい。理解すべき点として、Hal の個々の指定は、本発明のいずれの基でも互いに独立である。

【 0 0 5 3 】

Rは好ましくは、1～4個の炭素原子を有する直鎖アルキルであり、1～5個の水素原子がH a l又はOHによって置き換わっていても良い。より好ましくは、Rはメチル又はエチルであり、最も好ましくはメチルである。

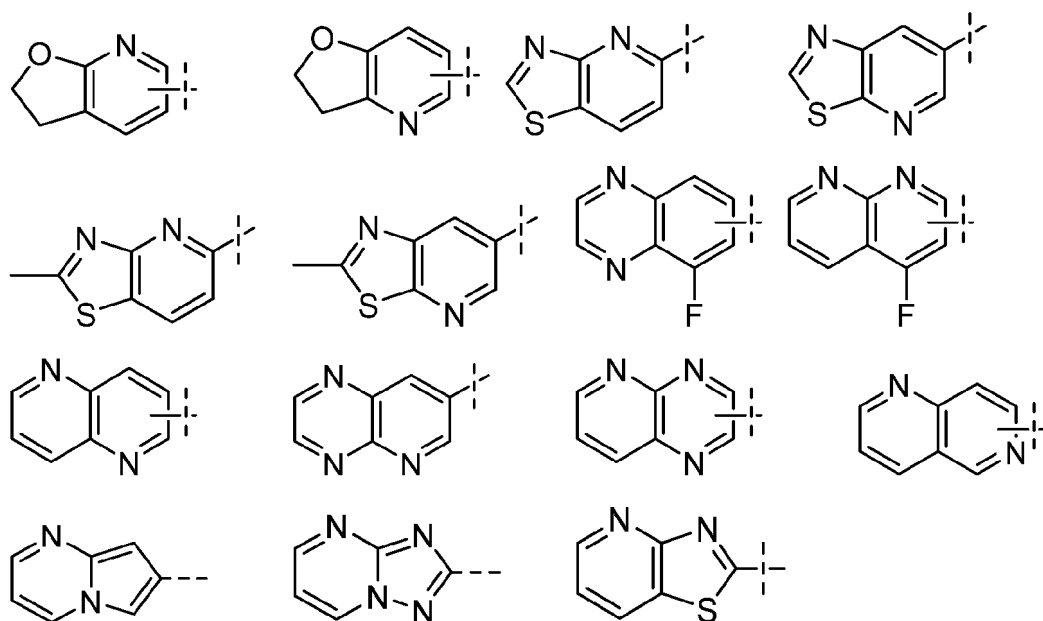
【 0 0 5 4 】

W は好ましくは N である。

【 0 0 5 5 】

Aは好ましくは、下記の基のいずれかを指す。

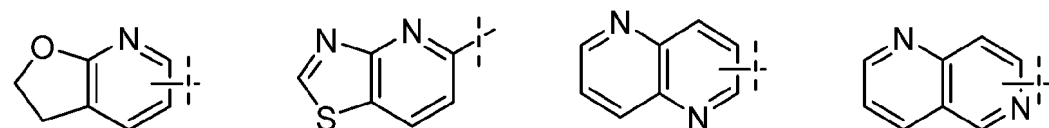
【化 1 1】



【 0 0 5 6 】

Aは特に好ましくは、下記の基のいずれかである。

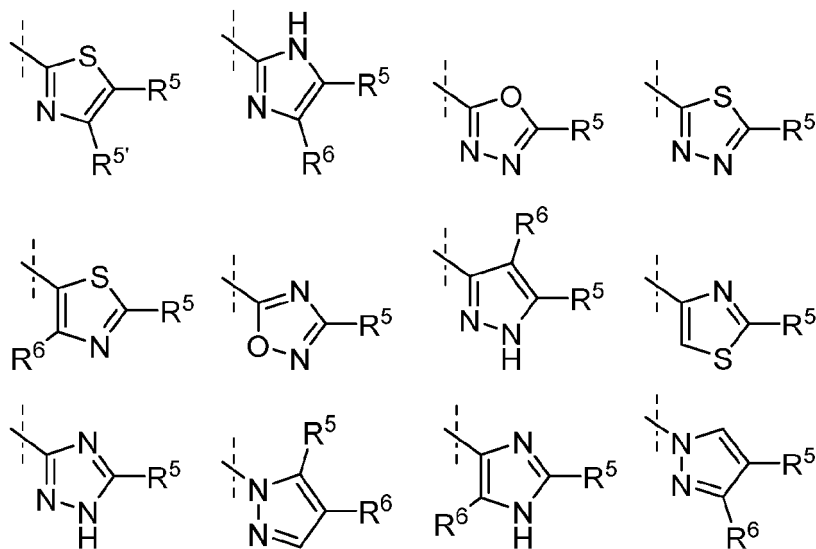
【化 1 2】

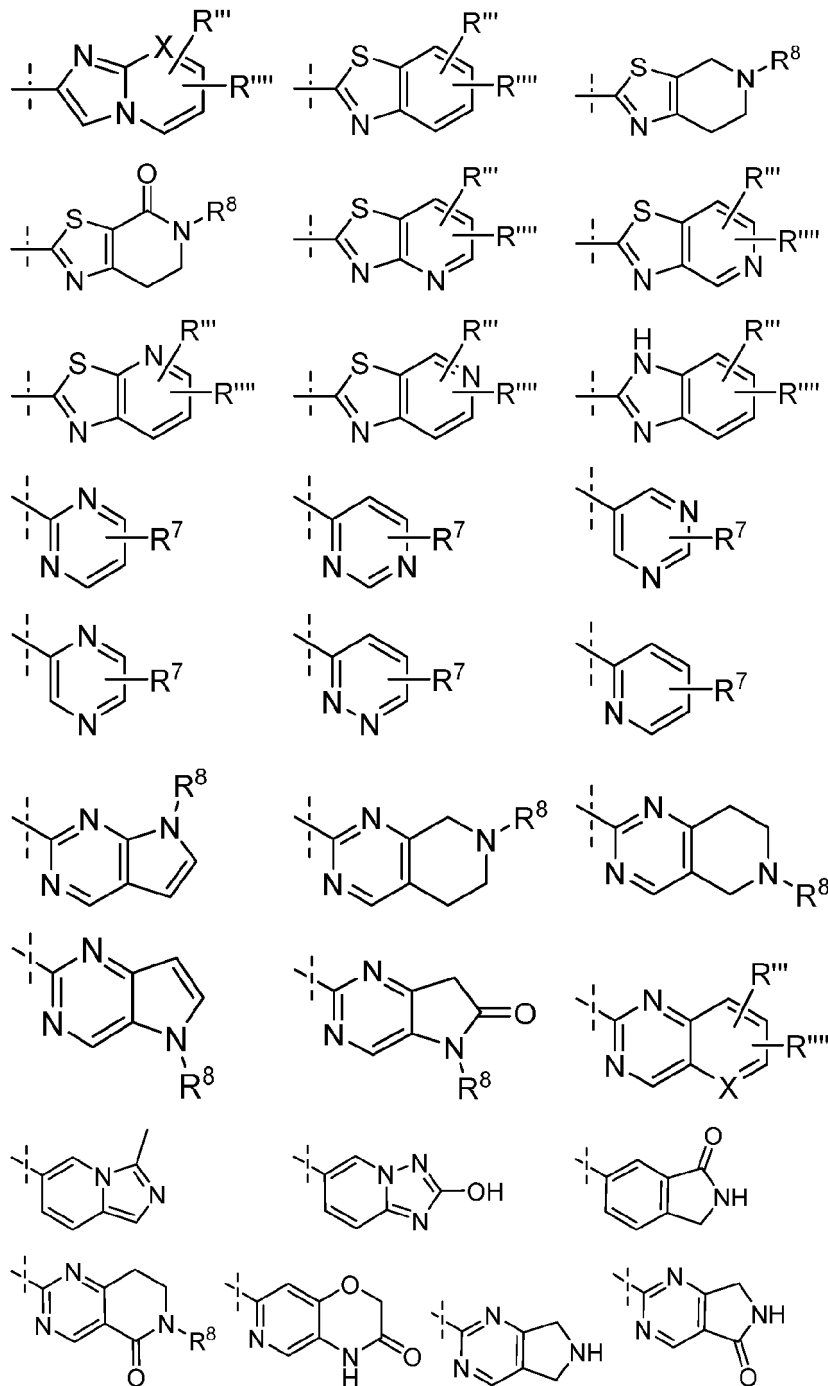


【 0 0 5 7 】

Qは好ましくは

【化 1 3】





10

20

30

である。

【0058】

上記において、 X 、 R''' 、 R'''' 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、請求項 1

40

で提供の意味を有する。

【0059】

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 は好ましくは、独立に H、Hal、 NR^3R^4 、 NO_2 、フェニル、2-、3-又は 4-ヒドロキシ又はメトキシフェニル、アルキル、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、 CF_3 、アルコキシ（Oアルキル）、好ましくはメトキシ又はエトキシ、ヒドロキシアルキレン、好ましくは CH_2OH 、アルコキシアルキレン、好ましくは CH_2OCH_3 、 $COOH$ 、 COO アルキル、好ましくは $COOCH_3$ 、 $COOCH_2CH_3$ 、 $CONH$ アルキル、好ましくは $CONHCH_3$ 、 $CONHCH_2CH_3$ 、 $CONH$ イソプロピル、 $CONH$ シクロヘキシル、 $CONH_2$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 $NHCO$ アルキル、好ましくは $NHCOCH_3$ 、 $NHCO$

50

H_2CH_3 、 NHCO プロピル、 NHCO イソプロピル、 NHCO シクロプロピル、 $\text{NHCO}-4$ -クロロフェニル、 NHCH_2CH_3 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CO}-\text{N}-$ モルホリニル、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CO}-1$ -ピペリジニル、 $\text{CO}-4$ -ヒドロキシ-1-ピペリジニル、 $\text{CO}-1$ -ピペラジニル、 $\text{CO}-4$ -メチル-1-ピペラジニル、 $\text{CH}_2-\text{N}-$ モルホリニル、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{COCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 、 CH_2NH_2 、 NH_2 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_3$ である。

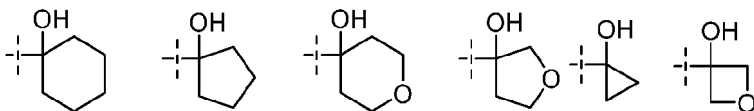
【0060】

最も好ましくは、 R^5 、 R^6 のうちの 하나가Hである。

【0061】

R^7 は、好ましくは R^5 及び R^6 の意味を有する。より好ましくは、 R^7 は、H、 OCH_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、Hal、好ましくはCl、I、F、 NH_2 、 NO_2 、 CONH アルキル、好ましくは CONHCH_3 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHCO アルキル、例えば NHCOCH_3 、 NH アルキル、例えば $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 COO アルキル、好ましくは $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、ヒドロキシアルキレン、好ましくは CH_2OH 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、シクロヘキシル、シクロペンチル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルである。好ましくはシクロヘキシル、シクロペンチル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルは、OHによって置換されている。最も好ましいものは、

【化14】



である。

【0062】

R^8 は好ましくは、H、 CO アルキル又はアルキル又はヒドロキシアルキルである。より好ましくは、 R^8 はH、 CO メチル又はメチルである。

【0063】

最も好ましくは、m及びnは同時に1を示す。

【0064】

従って、本発明の主題は、上記の基のうちの少なくとも一つが、上記のような意味を有し、特にはいずれか好ましい実施形態を実現する、医薬としての式(I)の化合物に関するものである。式(I)、その下位式のいずれかの実施形態に関連して明瞭に特定されていない基又はそれに対する他の基は、本発明の課題を解決するために下記で開示される式(I)による個々の指定を表すものと解釈すべきである。それは、上記の基がそれぞれ、認められる文脈とは無関係に、あらゆる好ましい実施形態(それに限定されるものではない)を含めた本明細書で前述又は後述される全ての指定の意味を有することができることを意味する。特に理解すべき点として、ある基の実施形態を、1以上の他の基の実施形態と組み合わせることができる。

【0065】

特に非常に好ましい実施形態は、表1に挙げた式(I)の化合物及び／又はその生理的に許容される塩である。

【0066】

表1：式(I)の化合物。OGA酵素阻害アッセイ：

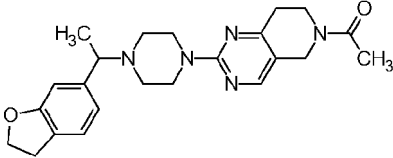
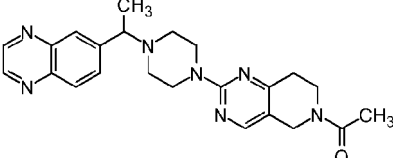
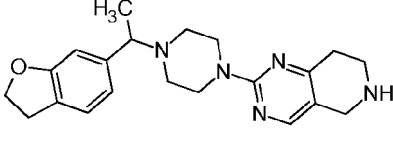
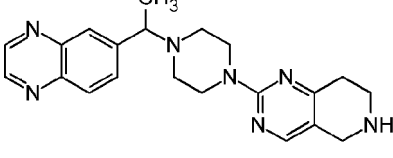
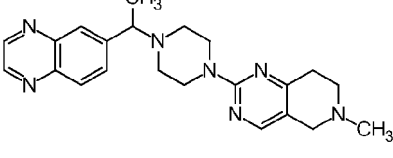
10

20

30

40

【表 1】

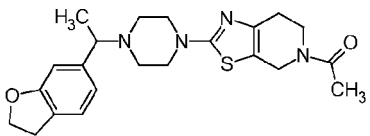
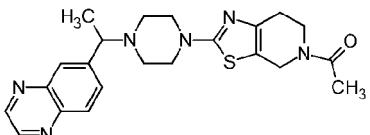
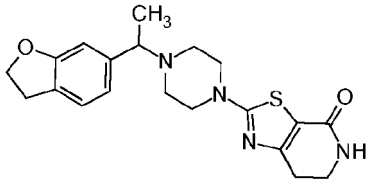
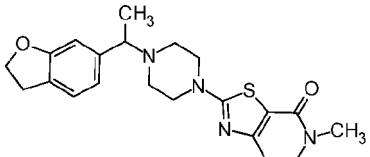
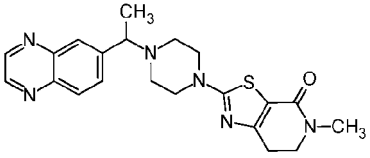
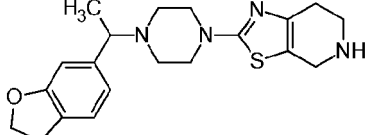
No	構造	立体配置の説明	OGA IC50 (M)
5		ラセミ体	++++
6		ラセミ体	+++
7		ラセミ体	++++
8		ラセミ体	++++
9		ラセミ体	++++

10

20

30

40

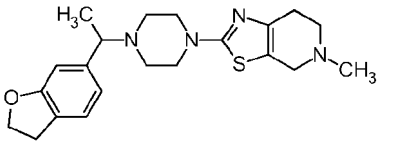
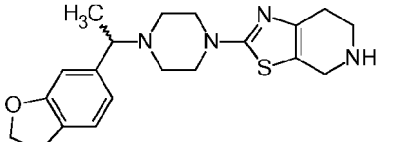
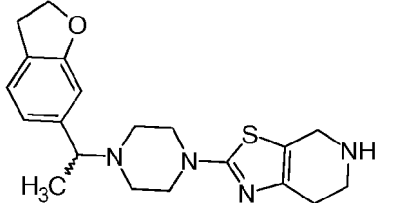
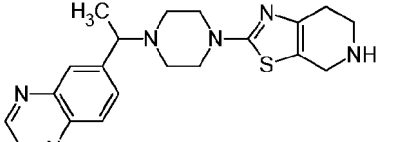
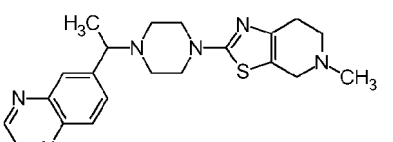
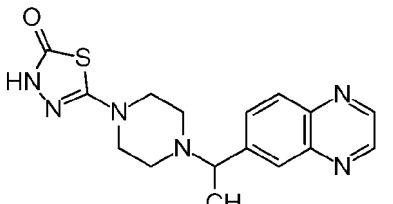
10		ラセミ体	++++
11		ラセミ体	+++
12		ラセミ体	++++
13		ラセミ体	++++
14		ラセミ体	++
15		ラセミ体	++++

10

20

30

40

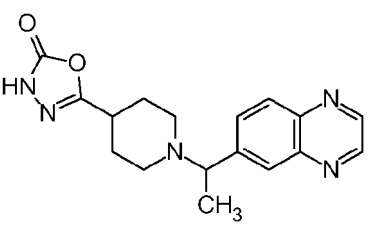
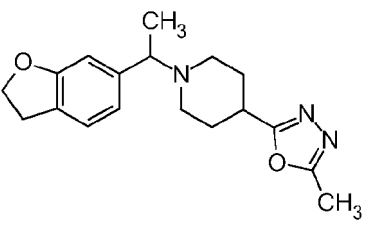
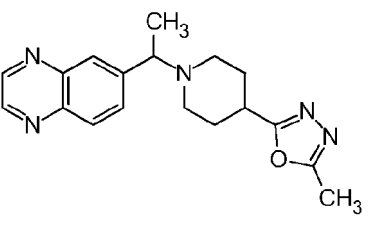
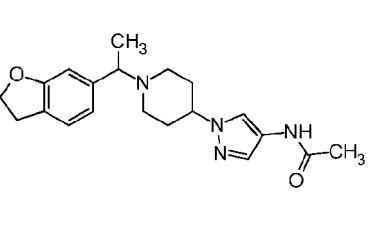
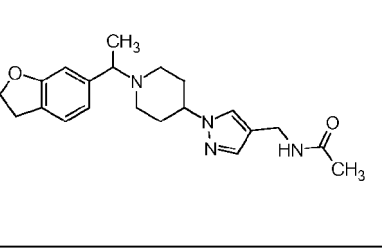
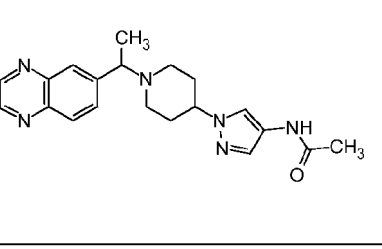
16		ラセミ体	++++
17		キラルHPLC法 P: 第1の溶出 化合物	++++
18		キラルHPLC法 P: 第2の溶出 化合物	+
19		ラセミ体	+++
20		ラセミ体	+++
21		ラセミ体	+++

10

20

30

40

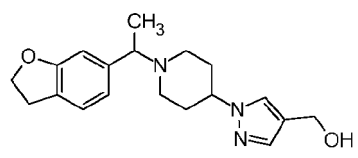
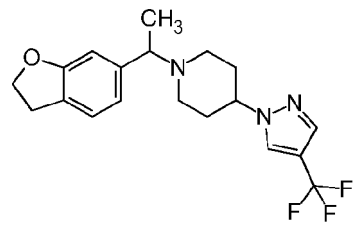
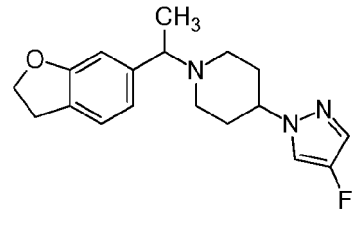
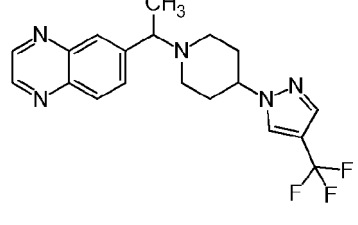
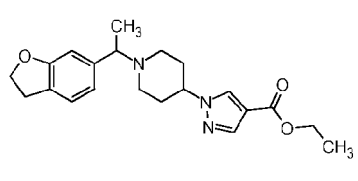
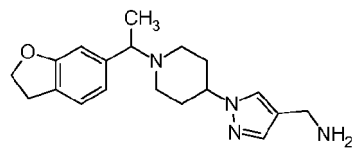
22		ラセミ体	++
23		ラセミ体	++++
24		ラセミ体	++
25		ラセミ体	+++
26		ラセミ体	++
27		ラセミ体	+

10

20

30

40

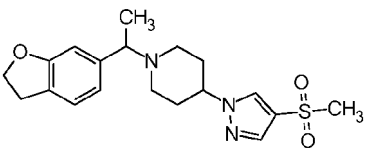
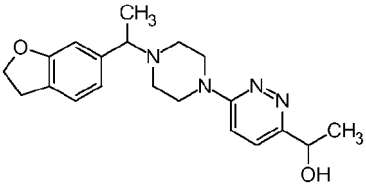
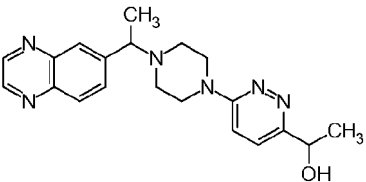
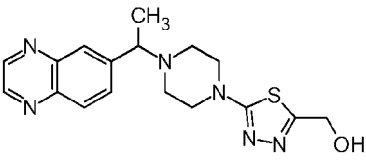
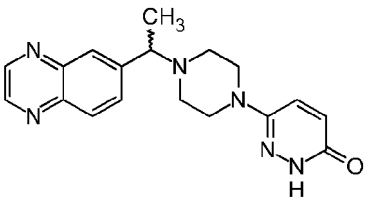
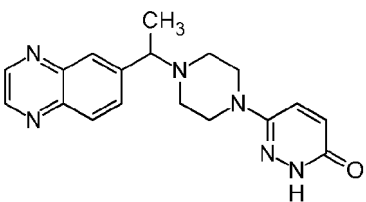
28		ラセミ体	++
29		ラセミ体	++
30		ラセミ体	++
31		ラセミ体	+
32		ラセミ体	+++
33		ラセミ体	++

10

20

30

40

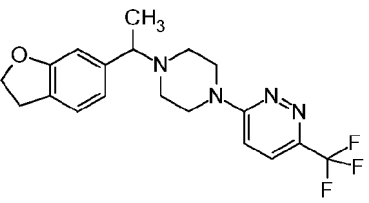
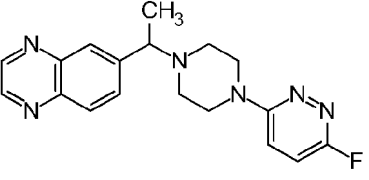
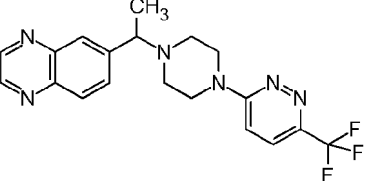
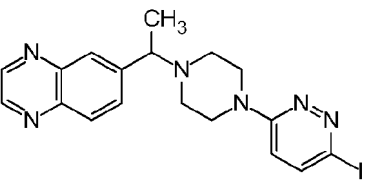
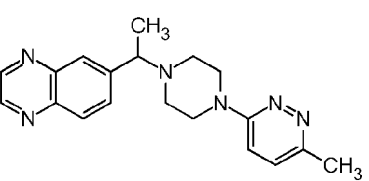
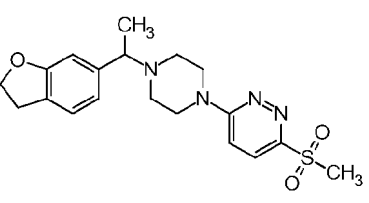
34		ラセミ体	++
35		ラセミ体	++++
36		ラセミ体	++
37		ラセミ体	++
38		キラルHPLC法 P:第1の溶出 化合物	+++
39		ラセミ体	+++

10

20

30

40

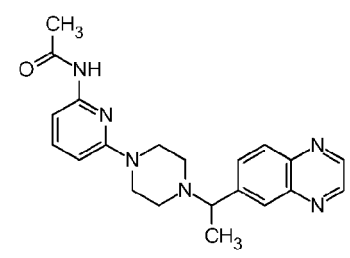
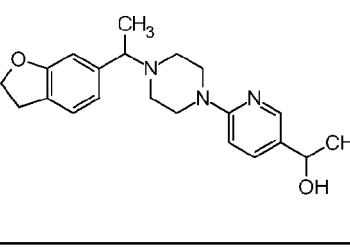
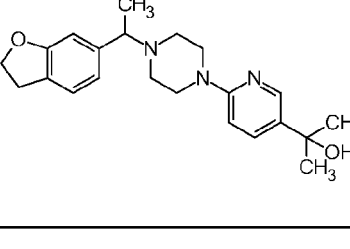
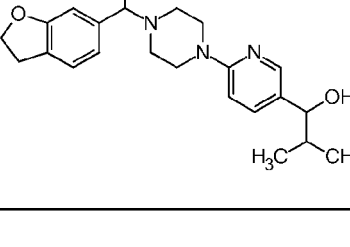
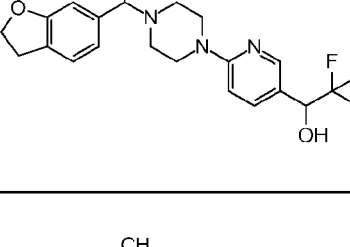
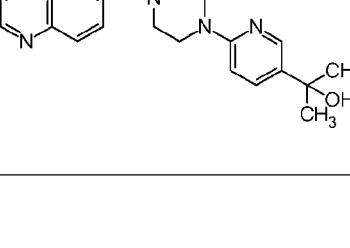
40		ラセミ体	++++
41		ラセミ体	++
42		ラセミ体	++
43		ラセミ体	++
44		ラセミ体	++
45		ラセミ体	++++

10

20

30

40

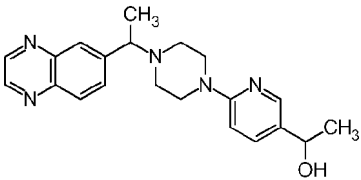
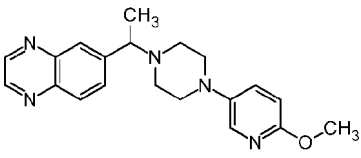
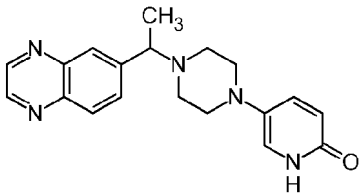
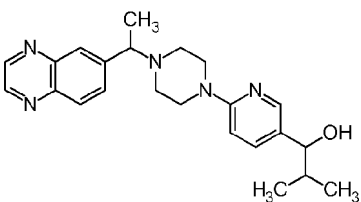
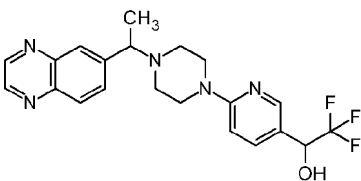
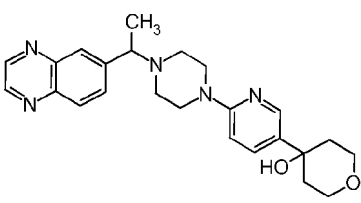
46		ラセミ体	+++
47		ラセミ体	++++
48		ラセミ体	++++
49		ラセミ体	++++
50		ラセミ体	++++
51		ラセミ体	+++

10

20

30

40

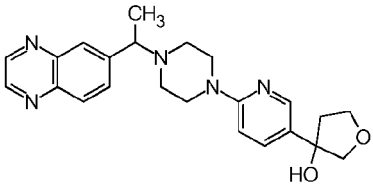
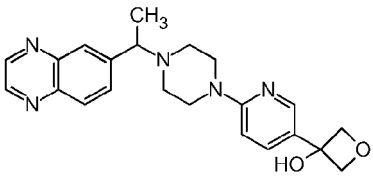
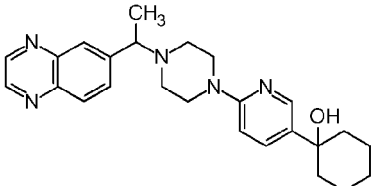
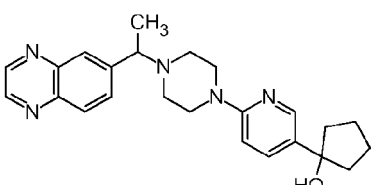
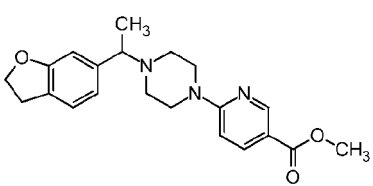
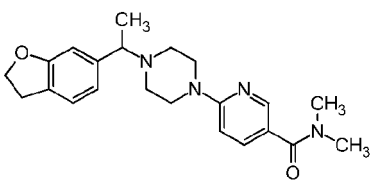
52		ラセミ体	++
53		ラセミ体	++
54		ラセミ体	++
55		ラセミ体	++
56		ラセミ体	+++
57		ラセミ体	+++

10

20

30

40

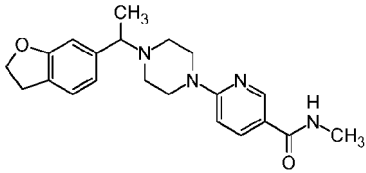
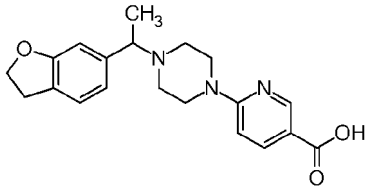
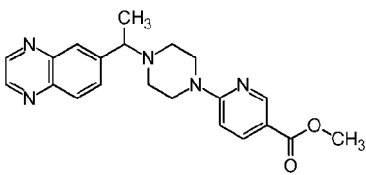
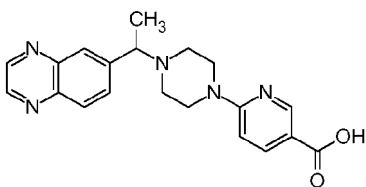
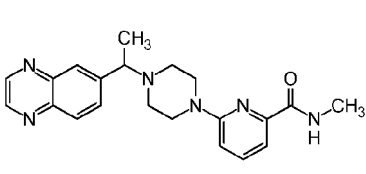
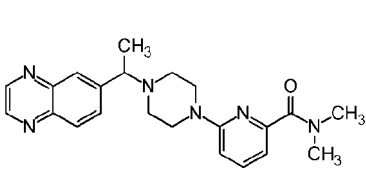
58		ラセミ体	+++
59		ラセミ体	+++
60		ラセミ体	++
61		ラセミ体	+++
62		ラセミ体	++++
63		ラセミ体	++++

10

20

30

40

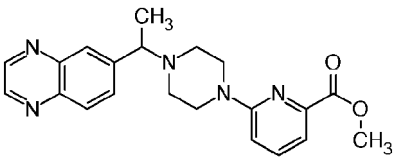
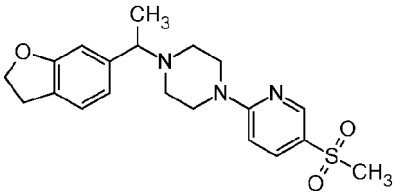
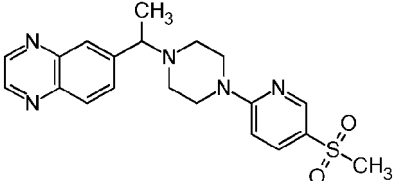
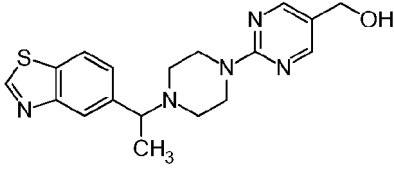
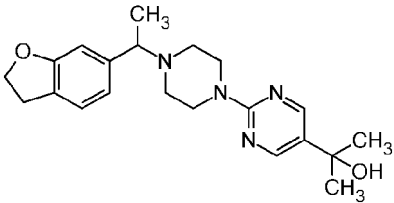
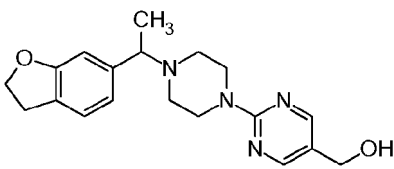
64		ラセミ体	++++
65		ラセミ体	++++
66		ラセミ体	+++
67		ラセミ体	+++
68		ラセミ体	+++
69		ラセミ体	++

10

20

30

40

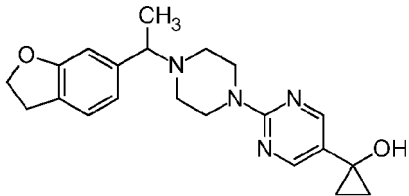
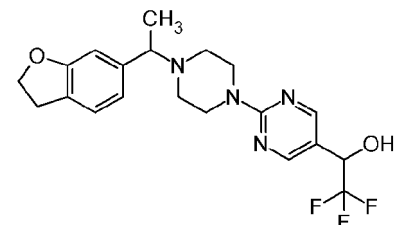
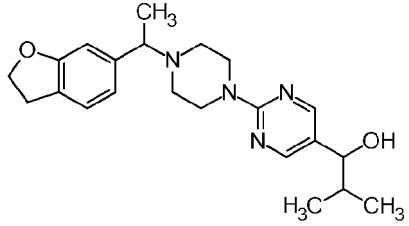
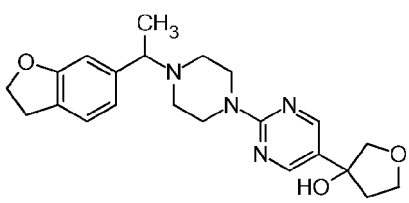
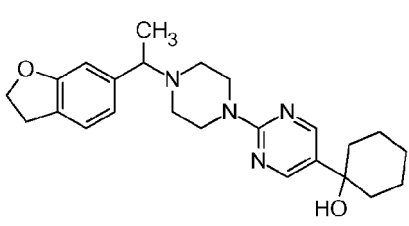
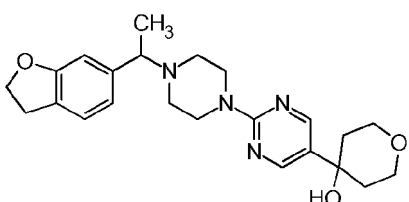
70		ラセミ体	++
71		ラセミ体	++++
72		ラセミ体	+++
73		ラセミ体	++++
74		ラセミ体	++++
75		ラセミ体	++++

10

20

30

40

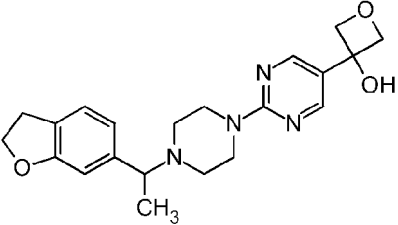
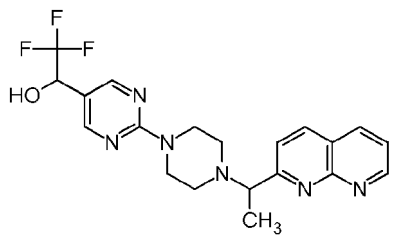
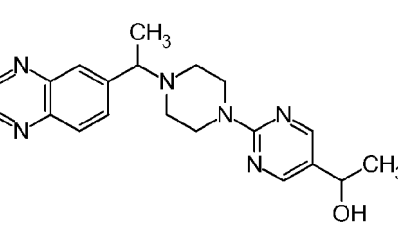
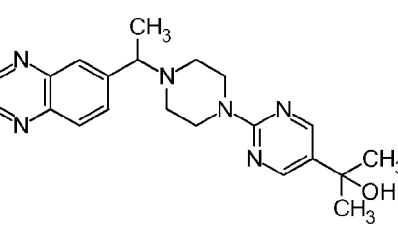
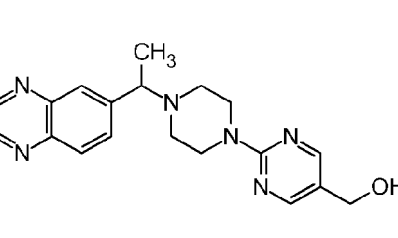
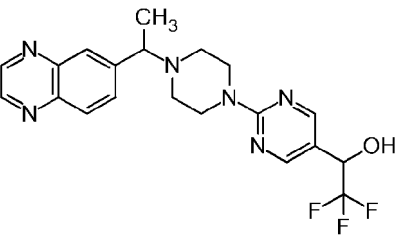
76		ラセミ体	++++
77		ラセミ体	++++
78		ラセミ体	++++
79		ラセミ体	++++
80		ラセミ体	++++
81		ラセミ体	++++

10

20

30

40

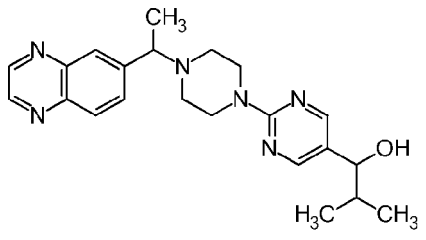
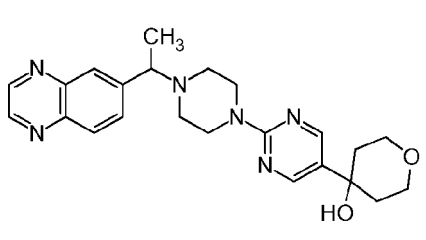
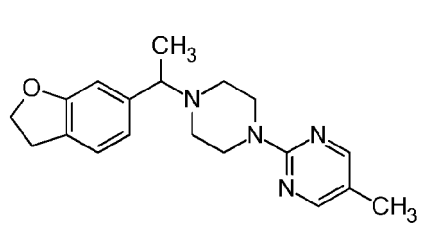
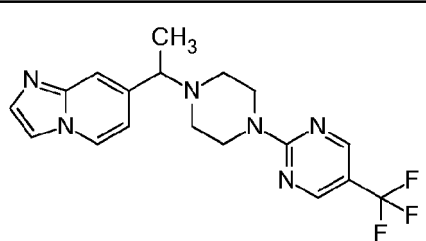
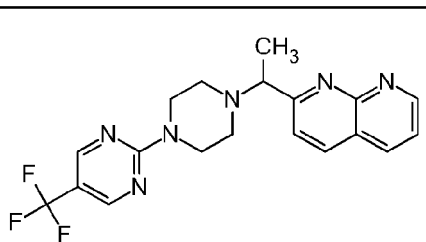
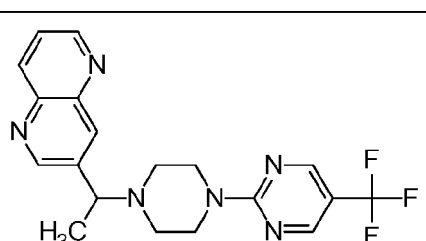
82		ラセミ体	++++
83		ラセミ体	++++
84		ラセミ体	+++
85		ラセミ体	+++
86		ラセミ体	+++
87		ラセミ体	+++

10

20

30

40

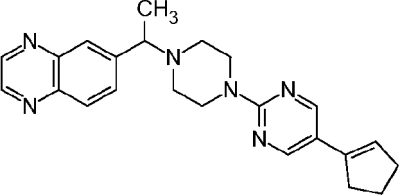
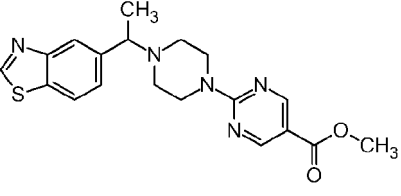
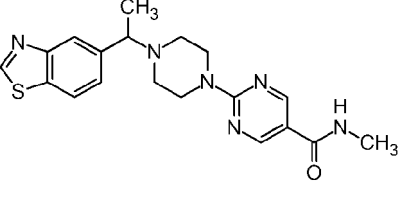
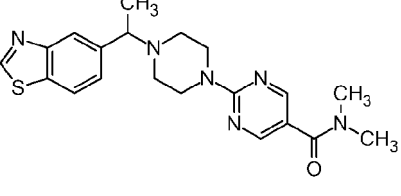
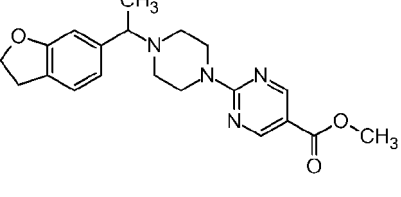
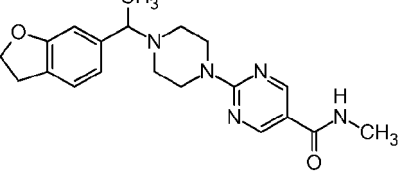
88		ラセミ体	+++
89		ラセミ体	+++
90		ラセミ体	++++
91		ラセミ体	+
92		ラセミ体	+++
93		ラセミ体	++

10

20

30

40

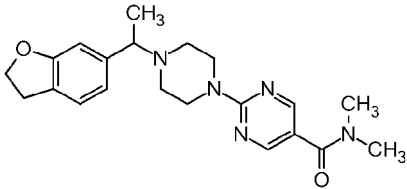
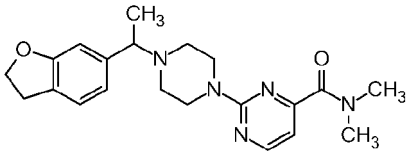
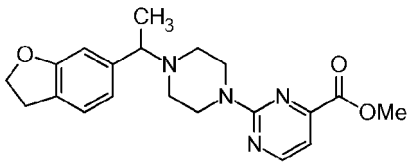
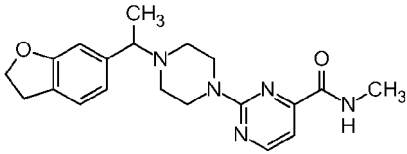
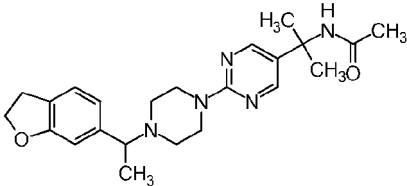
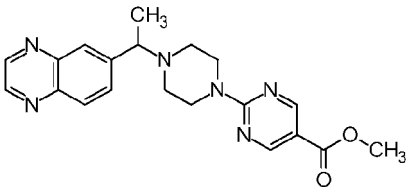
94		ラセミ体	++
95		ラセミ体	++++
96		ラセミ体	++++
97		ラセミ体	++++
98		ラセミ体	++++
99		ラセミ体	++++

10

20

30

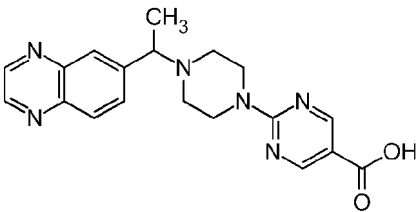
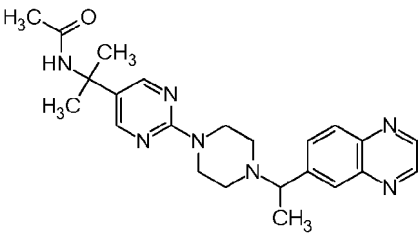
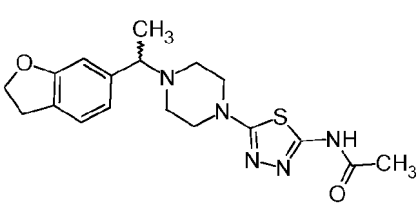
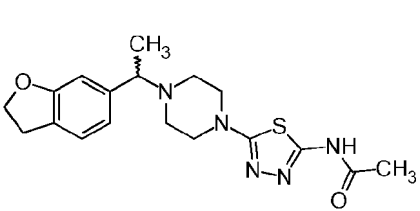
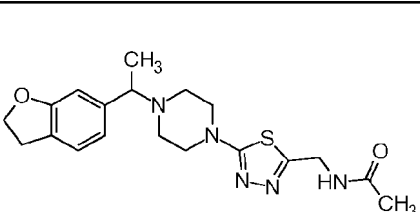
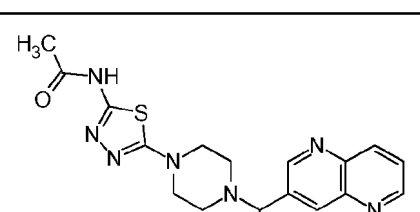
40

100		ラセミ体	++++
101		ラセミ体	++++
102		ラセミ体	++++
103		ラセミ体	++++
104		ラセミ体	++++
105		ラセミ体	+++

20

30

40

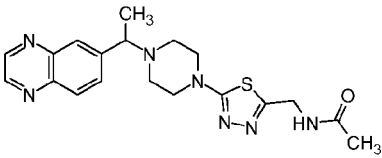
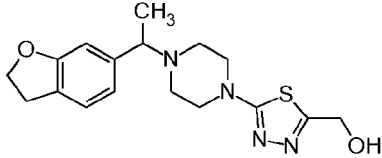
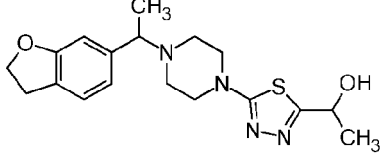
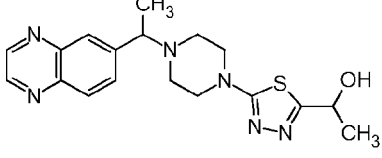
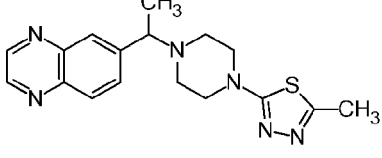
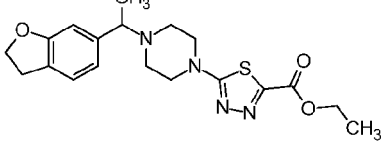
106		ラセミ体	+++
107		ラセミ体	++
108		キラルHPLC SFC法AA: 第1の溶出 化合物	+
109		キラルHPLC SFC法AA: 第2の溶出 化合物	++++
110		ラセミ体	++++
111		ラセミ体	+++

10

20

30

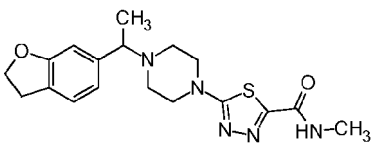
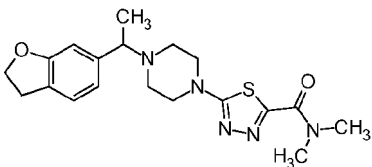
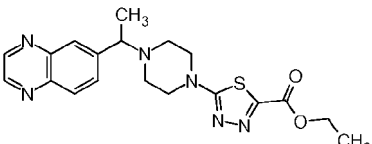
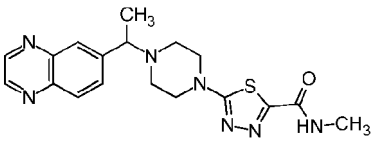
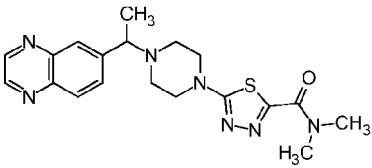
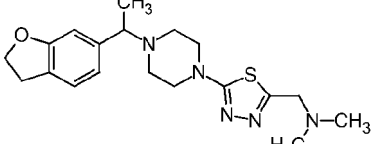
40

112		ラセミ体	+++
113		ラセミ体	++++
114		ラセミ体	++++
115		ラセミ体	++
116		ラセミ体	++
117		ラセミ体	+++

10

20

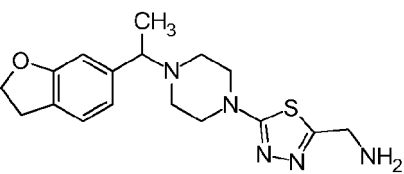
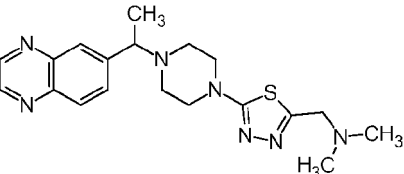
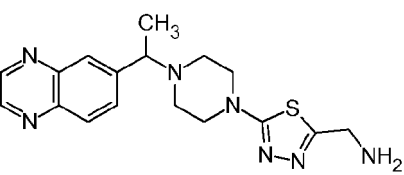
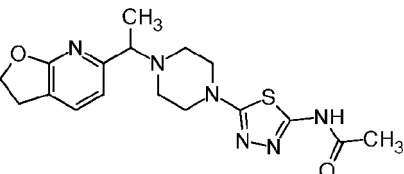
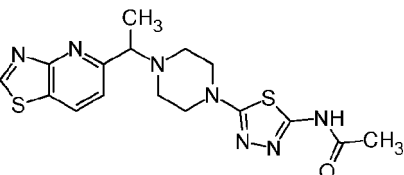
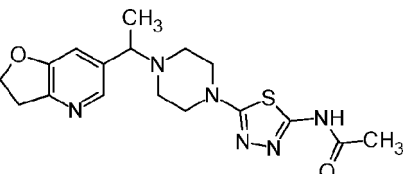
30

118		ラセミ体	++++
119		ラセミ体	++++
120		ラセミ体	+
121		ラセミ体	++
122		ラセミ体	++
123		ラセミ体	++++

10

20

30

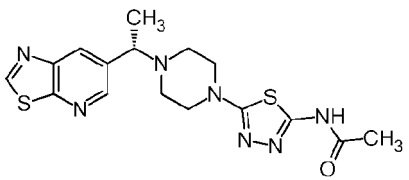
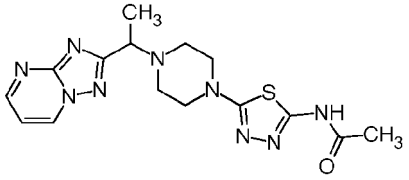
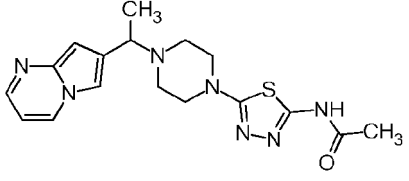
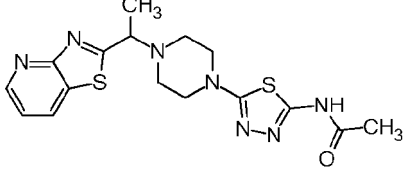
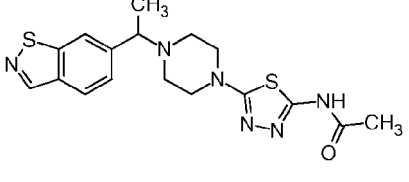
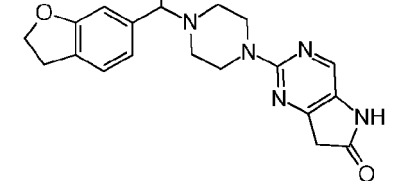
124		ラセミ体	++++
125		ラセミ体	++
126		ラセミ体	++
127			
128			
129			

10

20

30

40

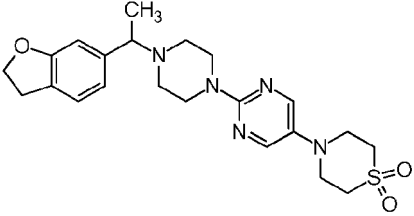
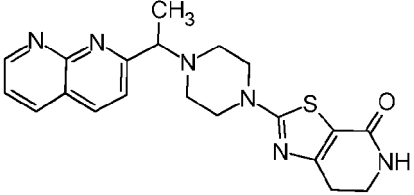
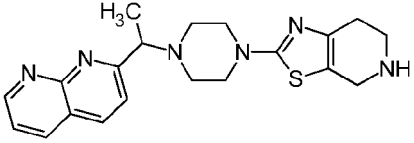
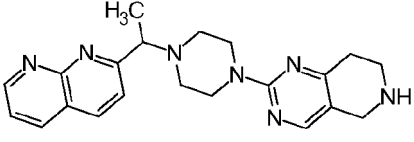
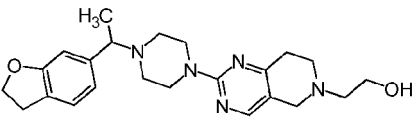
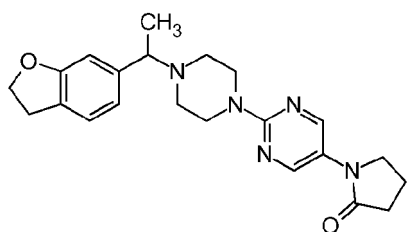
130			
131			
132			
133			
134			
184			

10

20

30

40

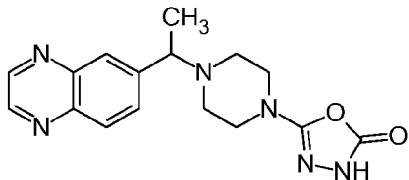
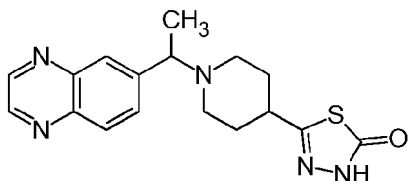
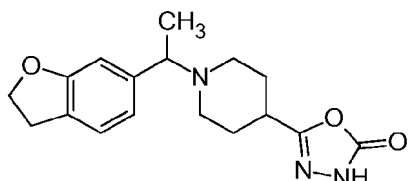
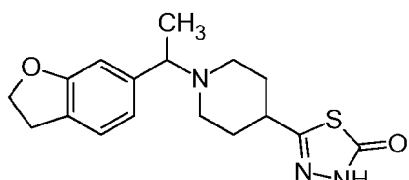
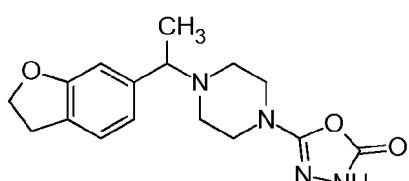
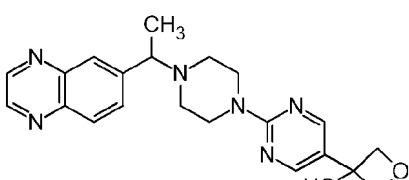
185			
186			
187			
188			
189			
190			

10

20

30

40

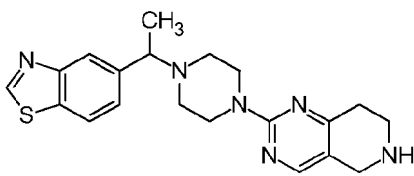
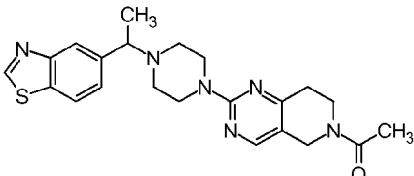
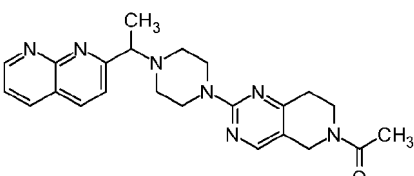
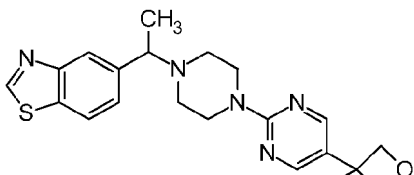
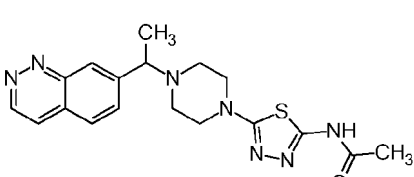
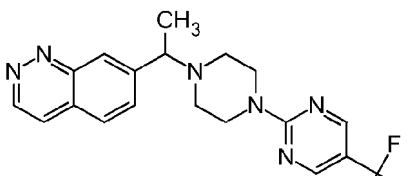
191			
192			
193			
194			
195			
196			

10

20

30

40

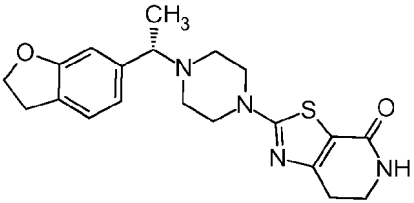
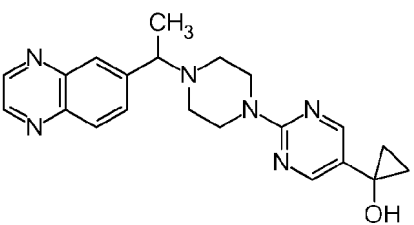
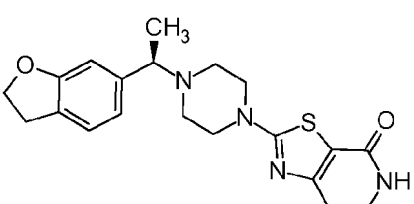
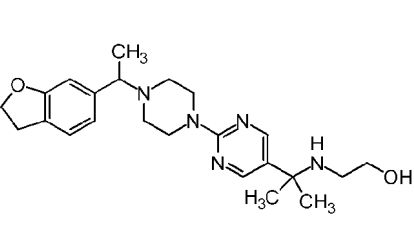
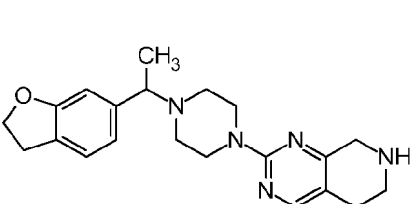
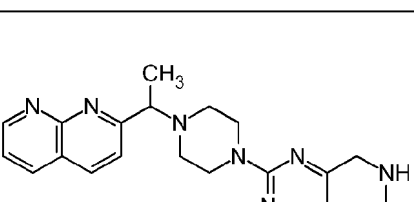
197			
198			
199			
200			
201			
202			

10

20

30

40

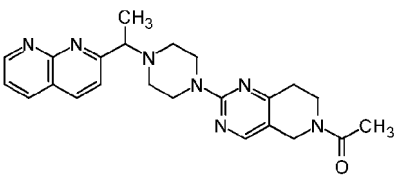
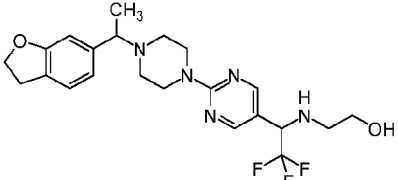
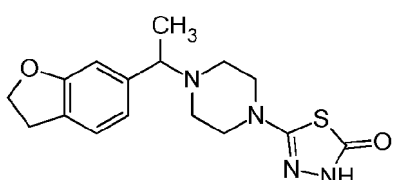
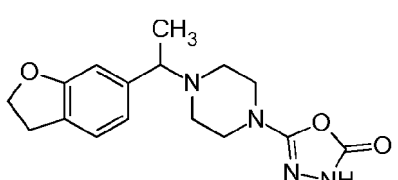
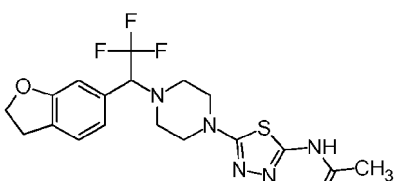
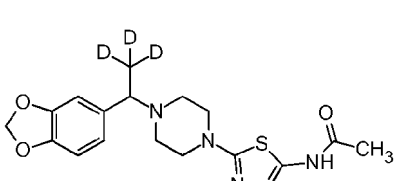
203			
204			
205			
206			
207			
208			

10

20

30

40

209			
210			
211			
212			
213			
218			

10

20

30

40

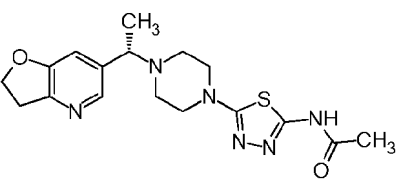
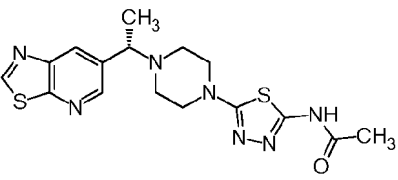
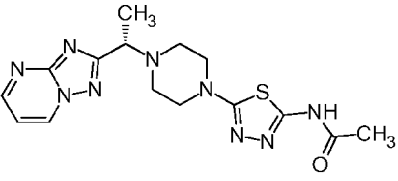
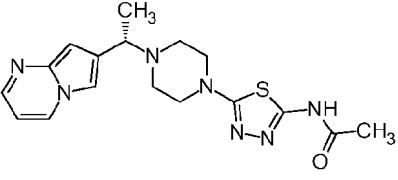
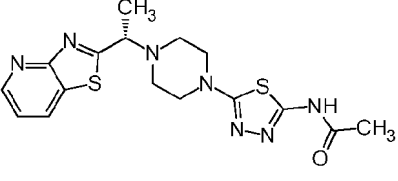
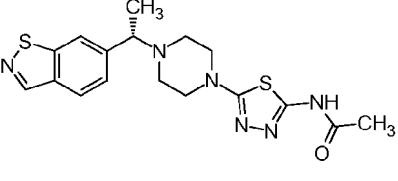
219			
220			
221		S-エナンチオマー	++
222		S-エナンチオマー	+++
223		S-エナンチオマー	
224		S-エナンチオマー	

10

20

30

40

225		S-エナンチオマー	
226		S-エナンチオマー	
227		S-エナンチオマー	
228		S-エナンチオマー	
229		S-エナンチオマー	
230		S-エナンチオマー	

10

20

30

40

【0067】

式(1)の化合物の活性範囲は下記の通りである。

【0068】

＋：1～10 μM

＋＋：0.2～1 μM

＋＋＋：0.2～0.05 μM

++++：0.05 μM以下。

【0069】

本発明の好ましい化合物は、医薬として使用するのに十分な特性を示す。特に、そのよ

50

うな好ましい化合物は、高い固体安定性、肝臓ミクロソーム存在下での高い安定性、高い酸化安定性及び好適な透過性を示す。さらに好ましい本発明の化合物は、強力な生理活性、例えば脳抽出物で測定される総タンパク質のO-GlcNAc化レベルなどによって薬剤の好適性を示す。そのようなパラメータを測定するための関連する試験が、当業者には知られており、例えば固体安定性 (Waterman K. C. (2007) Pharm Res 24 (4); 780-790)、肝臓ミクロソーム存在下での安定性 (Obach R. S. (1999) Drug Metab Dispos 27 (11); 1350-1355) 及び浸透性 (例えば、Caco-2 浸透性アッセイ、Calcano A. M. (2006) Mol Pharm 3 (1); 87-93) である。或いは、それらは、脳抽出物で測定される総タンパク質のO-GlcNAc化レベルの測定を記載する実施例B02などの下記の実施例で記載されている。OGA阻害アッセイでの高い効力及び上記特性のうちの1以上を示す本発明の化合物は、本明細書で挙げられた適応症用の医薬として特に好適である。

10

【0070】

式(I)による化合物及びその製造のための出発材料はそれぞれ、文献に記載のような自体公知の方法によって、すなわち、公知であってその反応に好適である反応条件下で製造される。

【0071】

自体公知であるが本明細書でより詳細には言及されていない変形形態も使用可能である。所望に応じて、粗反応混合物中で単離しない状態で放置するが、直ちに本発明による化合物に変換することで、出発原料をイン・サイツで形成することもできる。他方、反応を段階的に実施することが可能である。

20

【0072】

次の略称は、それぞれ下記の定義を指す。

【0073】

Ac (アセチル)、aq (水系)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、mg (ミリグラム)、MHz (メガヘルツ)、 μ M (マイクロモル濃度)、min (分)、mm (ミリメートル)、mmol (ミリモル)、mM (ミリモル濃度)、m.p. (融点)、equiv (当量)、mL (ミリリットル)、 μ L (マイクロリットル)、ACN (アセトニトリル)、AcOH (酢酸)、BINAP (2, 2'-ビス(ジスフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン、BOC (tert-ブトキシカルボニル)、CBZ (カルボベンゾキシ)、CDCl₃ (重クロロホルム)、CD₃OD (重メタノール)、CH₃CN (アセトニトリル)、c-hex (シクロヘキサン)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM (ジクロロメタン)、dppf (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、DIEA (ジイソプロピルエチルアミン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMSO-d₆ (重ジメチルスルホキシド)、EDC (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド)、ESI (エレクトロスプレーイオン化)、EtOAc (酢酸エチル)、Et₂O (ジエチルエーテル)、EtOH (エタノール)、FMOC (フルオレニルメチルオキシカルボニル)、HATU (ジメチルアミノ-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-メチレン-ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート)、HPLC (高速液体クロマトグラフィー)、i-PrOH (2-プロパノール)、K₂CO₃ (炭酸カリウム)、LC (液体クロマトグラフィー)、MD Autoprep (質量分離 Autoprep)、MeOH (メタノール)、MgSO₄ (硫酸マグネシウム)、MS (質量分析)、MTBE (メチルtert-ブチルエーテル)、Mtr. (4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)、MW (マイクロ波)、NBS (N-ブロモコハク酸イミド)、NaHCO₃ (重炭酸ナトリウム)、NaBH₄ (水素化ホウ素ナトリウム)、NMM (N-メチルモルホリン)、NMR (核磁気共鳴)、POA (フェノキシアセテート)、Py (ピリジン)、PyBOP (登録商標) (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ

30

40

50

ートリスーピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、RT (室温)、Rt (保持時間)、SFC (超臨界液体クロマトグラフィー)、SPE (固相抽出)、T3P (プロピルホスホン酸無水物)、TBAF (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド)、TBTU (2-(1-H-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テトラフルオロボレート)、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)、UV (紫外線)。

【0074】

概して、式(I)及び本発明の関連する式による化合物は、容易に入手可能な原料から製造することができる。そのような原料が市販されていない場合、それらは標準的な合成技術によって製造することができる。概して、式(I)及び関連する式の個々の化合物についての合成経路は、各分子の具体的な置換基によって決まり、そのような要素は当業者が評価するものである。下記で実施例中に記載の次の一般的方法及び手順は、式(I)及び関連する式の化合物を製造するのに用いることができる。温度、溶媒又は共試薬などの下記の図式で描かれた反応条件は例としてのみ提供されるものであり、限定的ではない。代表的又は好ましい実験条件(すなわち反応温度、時間、試薬モル数、溶媒など)が提供される場合、別段の断りがない限り、他の実験条件も用いることが可能であることは明らかであろう。至適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒に応じて変わり得るが、そのような条件は、通常の至適化手順を用いて当業者が決定することができる。全ての保護方法及び脱保護方法に関して、Philip J. Kocienski, "保護基s", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994及びTheodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in 有機 Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999を参照する。

【0075】

「脱離基」LGは、除去できるか、別の化学基によって置き換えることができる化学部分を指す。明細書を通じて、脱離基という用語は、好ましくはCl、Br、I又は反応的に修飾されたOH基、例えば活性化エステル、イミダゾリド又は1~6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ(好ましくはメチルスルホニルオキシ又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ)又は6~10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ(好ましくはフェニル-又はp-トリルスルホニルオキシ)などを示す。脱離基LGが芳香族又はヘテロ芳香環に結合している場合、LGはさらに、SO₂-アルキル又はFを示すことができる。代表的なアシル化反応でのカルボキシル基の活性化におけるこの種の基が、文献に記載されている(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of 有機 Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的な著作で)。活性化エステルは、例えばHOBt、N-ヒドロキシコハク酸イミド又はHATUの添加によってイン・サイツで有利に形成される。

【0076】

A、R、W、Q、m及びnの性質に応じて、式(I)の化合物を合成するために、異なる合成戦略を選択することができる。下記の図式に示したプロセスにおいて、A、R、W、Q、m及びnは、別段の断りがない限り、説明において上記で定義の通りである。

【0077】

A、R、W、Q、m及びnが上記で定義の通りである式(I)の化合物は、好適な相互変換手順、例えば実施例において後述されるもの、又は当業者に公知の従来の相互変換手順を用い、別の式(I)の化合物から製造することができる。

【0078】

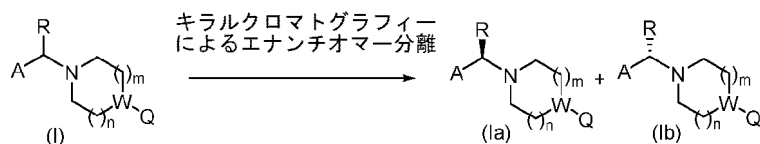
式(I)の化合物は、当業者に公知であり、実施例にて下記で記載の方法を用い、キラルクロマトグラフィー又はキラル分割、光学活性酸を用いる再結晶によって、式(Ia)

及び (I b) の化合物に分離することができる (図式 1)。

【0079】

図式 1

【化 15】



10

【0080】

A、R、Q、m及びnが上記で定義されており、W=Nである式 (I c) の化合物は、式 (I I) のアミンの式 (I I I) の複素環 (L Gは上記で定義の脱離基である。) への付加によって製造することができる。この付加は、加熱条件下で、50℃～200℃の温度で両方の化合物を加熱し、定期的な加熱又はマイクロ波照射を用い、TEA、DIEA、 K_2CO_3 又は Cs_2CO_3 など (これらに限定されるものではない) の塩基の存在下に、極性溶媒、例えばDMF、DMA又はNMP中で行うことができる。或いは、この付加は、配位子、例えばBINAP、o-Tol₃P、X-Phos及び塩基、例えばNaOtBu、 Cs_2CO_3 又は K_2CO_3 の存在下に、好適な溶媒又は溶媒混合物、例えばジオキサン、トルエン/MeOH中、室温～150℃の温度で、好ましくは室温で数時間、例えば1時間～24時間にわたり、PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃など (これらに限定されるものではない) の金属錯体によって触媒され得る (図式 2)。

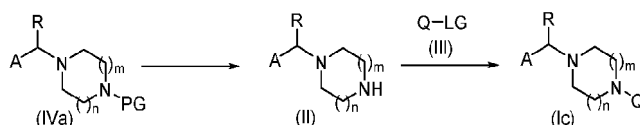
化合物 (IV a) の脱保護後に、式 (I I) のアミンである。PGは、BOCなど (これらに限定されるものではない) の下記に記載の化学と適合する好適な保護基である。それを、HCl/MeOH若しくはジオキサン又はTFA/DCMなど (これらに限定されるものではない) の酸性条件下に除去して、アミン (I I) を単離することができる。

20

【0081】

図式 2

【化 16】



30

【0082】

A、R、Q、m及びnが上記のように定義され、W=CHである式 (I d) の化合物は、当業者に公知で、下記実施例に記載の方法を用いて、エステル (IV b) から製造することができる。異なる複素環Qを、オキサジアゾール、チアジアゾール及びチアゾールなど (これらに限定されるものではない) のエステル官能基から製造することができる (Jakopin, Z. et al. Curr. Org. Chem. 2008, 12, 850-898. Hemming, K. Science of Synthesis, 2004, 13, 127-184. Augustine, J. K. et al. Tetrahedron, 2009, 65, 9989-9996. 37. Kempson, J. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II (2011), 299-308)。Qの性質に応じて、 Cs_2CO_3 など (これらに限定されるものではない) の塩基の存在下に、極性溶媒、例えばDMF、DMSO又はNMP中、上記で定義の脱離基L Gを置き換えることで、化合物 (IV c) から式 (I d) の化合物を得ることができる (図式 3)。

40

【0083】

或いは、室温～180℃の範囲の温度で、触媒としてのPd(PPh₃)₄、塩基とし

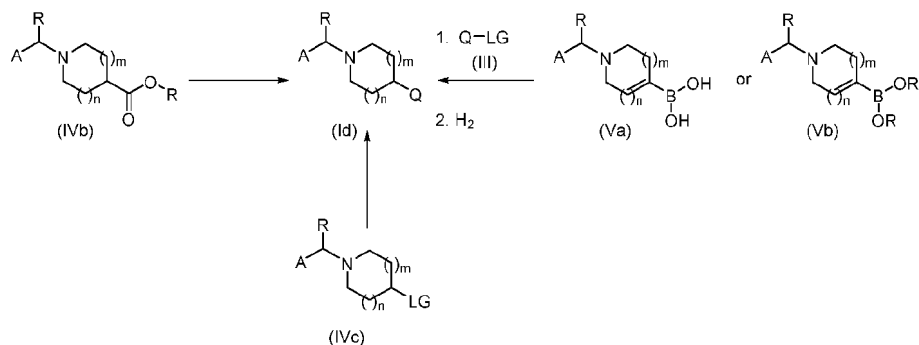
50

ての K_2CO_3 、溶媒としてのジオキサンなど（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の条件を用いて、好適なボロン酸（Va）若しくはエステル（Vb）及び式（III）の複素環との金属触媒交差カップリング反応によって、式（Id）の化合物を製造することができる（図式3）。得られたカップリング生成物の $Pd(OH)_2$ などの触媒存在下での水素化によって、式（Id）の化合物が得られると考えられる（例えば、Andres, J. - I. et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 8685-8699）（図式3）。

【0084】

図式3

【化17】



10

20

【0085】

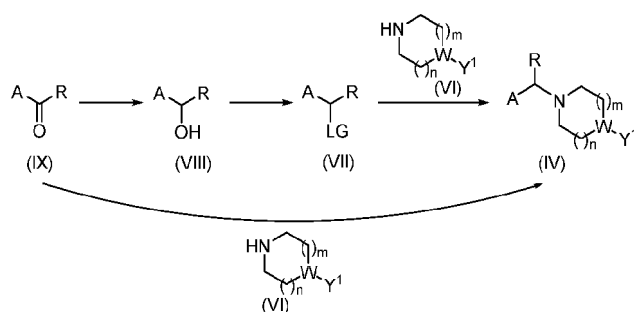
A、R、W、Q、m及びnが上記で定義したものであり、 Y^1 が、 $W=N$ の場合は保護基PG、又は $W=CH$ の場合はエステルである式（IV）の化合物は、還元剤としての $NaBH(OAc)_3$ の使用など（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の条件を用い、1当量の $AcOH/DCU$ の存在下に、アミン（VI）で還元的アミノ化することで相当するケトン（IX）から製造することができる。或いは、還元的アミノ化は、2段階で行うことができ、最初は $Ti(OiPr)_4$ によって触媒し得るイミン形成であり、次に $NaBH_4/MeOH$ など（これらに限定されるものではない）の好適な還元剤による還元を行う（Abdel-Magid, A. F. et al. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862）。或いは、 $MeOH$ などのアルコール溶媒中、 $NaBH_4$ などの通常の還元剤を用いて、ケトン（IX）を還元して相当するアルコール（VIII）とすることができる。次に、アルコール官能基を、当業者に公知の条件を用いて、Cl又はOMsなど（これらに限定されるものではない）の好適な脱離基に変換することができる。アミン（VI）の中間体（VII）への付加によって、化合物（IV）が形成されることが考えられる。

30

【0086】

図式4

【化18】



40

【0087】

或いは、W、Q、m及びnが上記のように定義され、PGがBOCなど（これらに限定されるものではない）の好適な保護基である式（X）の化合物は、アミン（XI）、m、

50

n及びPGが上記のように定義されており、 Y^2 がエステル若しくは脱離基である化合物(X I I)、又は化合物(X I I I a)若しくは(X I I I b)から製造することができる(図式5)。

【0088】

WがNである場合、式(X)の化合物は、式(X I)のアミンのLGが上記で定義の脱離基である式(I I I)の複素環への付加によって製造することができる。この付加は、加熱条件下で行うことができるか、当業者によって公知であり、実施例で下記に記載の条件を用いて金属錯体によって触媒することができる。

【0089】

WがCHである場合、式(X)の化合物は、当業者によって公知であり、下記実施例に記載の方法を用い、 $Y^2 = COOR$ 及び $W = CH$ であるエステル(X I I)から製造することができる。異なる複素環Qは、オキサジアゾール、チアジアゾール及びチアゾールなど(これらに限定されるものではない)のエステル官能基から製造することができる(Jakopin, Z. et al. Curr. Org. Chem. 2008, 12, 850-898. Hemming, K. Science of Synthesis, 2004, 13, 127-184. Augustine, J. K. et al. Tetrahedron, 2009, 65, 9989-9996. 37. Kempson, J. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II (2011), 299-308)。Qの性質に応じて、式(X)の化合物は、溶媒、例えばDMF、DMSO又はNMP中、 Cs_2CO_3 など(これに限定されるものではない)の塩基の存在下に脱離基LGの置き換えによって、WがCHであり、 $Y^2 =$ 上記で定義のLGである化合物(X I I)から得ることができる。Qがチアゾールである式(X)の化合物は、当業者に公知の条件を用い、 Y^2 がアミノメタンカルボチオニル基である化合物(X I I)及び好適な α -プロモケトンから得ることができる。

【0090】

或いは、式(X)の化合物は、室温 $\sim 180^\circ C$ の範囲の温度で触媒としてのPd(Ph_3)₄、塩基としての K_2CO_3 、溶媒としてのジオキサンなど(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の条件を用い、好適なボロン酸(X I I I a)若しくはエステル(X I I I b)及び式(I I I)の複素環との金属触媒交差カップリング反応によって製造することができる(図式5)。Pd(OH)₂などの触媒の存在下にカップリング生成物の水素化によって、式(X)の化合物が得られると考えられる(例えばAndres, J. -I. et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 8685-8699)(図式5)。

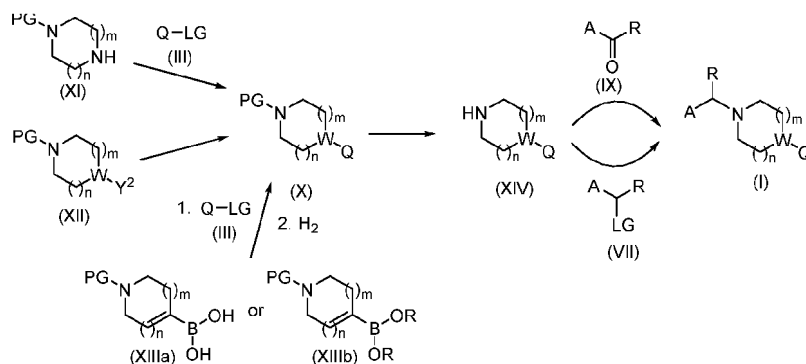
【0091】

PGは、BOCなど(これらに限定されるものではない)の上記化学と適合する好適な保護基である。それは、HCl/MeOH若しくはジオキサン又はTFA/DCMなど(これらに限定されるものではない)の酸性条件下で除去することで、アミン(X I V)の単離を行うことができる。それはさらに、実施例に記載のような当業者に公知の条件に従って、式(I X)のケトンによる還元的アルキル化によって式(I)の化合物にさらに変換することができる(Abdel-Magid, A. F. et al. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862)。或いは、上記で記載された、実施例における化合物(V I I)へのアミン(X I V)付加によって、式(I)の化合物が生成すると考えられる。

【0092】

図式5

【化 19】



10

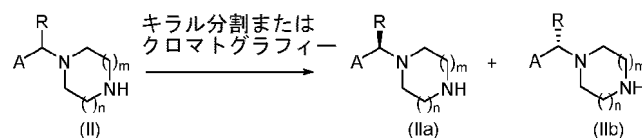
【0093】

式 (I I) のアミンは、当業者に公知であり、実施例において下記の方法を用いる、キラルクロマトグラフィー又は光学活性酸を用いる再結晶によるキラル分割によって式 (I I a) 及び (I I b) のアミンに分離することができる (図式 6)。

【0094】

図式 6

【化 20】



20

【0095】

或いは、式 (I I a) 及び (I I b) のアミンは、それぞれキラルアミン (X V I a) 及び (X V I b) から合成することができる。アミン (X V I a) 及び (X V I b) の試薬 (X V) (P G は保護基、例えば B O C 又は S O₂ T o l であり、L G は脱離基、例えば C l である。) への付加によって、それぞれ保護アミン (I V e) 及び (I V f) が形成されるものと考えられる (Thiel, O. R. et al. J. Org. Chem. 2008, 73, 3508-3515)。

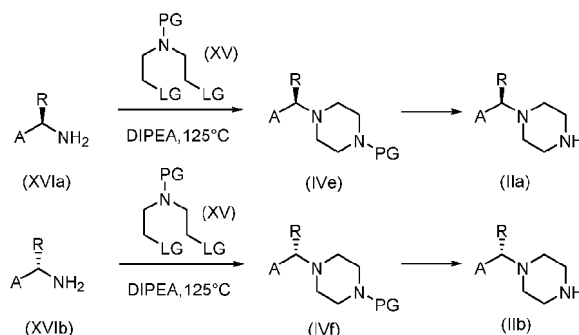
30

脱保護条件は、P G の性質に基づいて選択する必要がある、例えば B O C 保護基の場合には H C l / ジオキサン又は M e O H 又は T F A / D C M である。或いは、室温 ~ 100 °C の範囲の温度での H B r、A c O H と 4-ヒドロキシ安息香酸の混合物又は H₂ S O₄ と トリフルオロ酢酸の混合物を用いて、パラートルエンシルホンアミドなどのスルホンアミド保護基を開裂させることができるものと考えられる。

【0096】

図式 7

【化 21】



40

【0097】

式 (X V I a) 及び (X V I b) のアミンの製造のため、式 (I X) のケトンを用いて、チタ

50

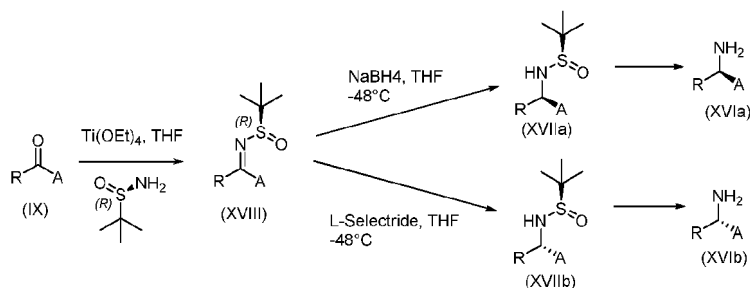
ンエトキシドの存在下に *tert*-ブタンスルフィニアミド基など（これに限定されるものではない）のキラル補助剤と反応させて、キラルイミン（XVII I）に変換することができる（Ellman J. A. et al. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984-995）。それはさらに、Ellman J. A. et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 626-629からの文献に記載のように、還元段階に使用される条件に応じて、スルフィニアミド（XVII a）又は（XVII b）にさらに変換することができる。

【0098】

図式 8

【化22】

10



【0099】

20

或いは、式（XIX）のアルデヒドは、グリニャル試薬など（これに限定されるものではない）の好適な求核剤の付加によって式（VII I）のアルコールに変換することができる（図式9）。

【0100】

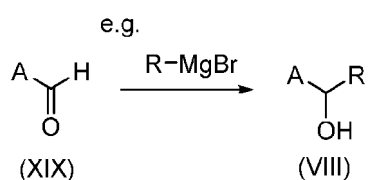
別のプロセスでは、式（IX a）のケトン、室温～110℃の範囲の温度でトルエン中、Pd（PPh₃）₂Cl₂など（これに限定されるものではない）の触媒の存在下での、アリールハライド（XX）とトリブチル（1-エトキシビニル）スズの間のスティール交差カップリング反応によって得ることができる（図式10）。

【0101】

図式 9

30

【化23】

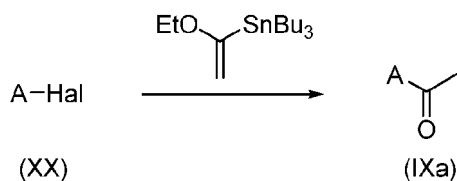


【0102】

図式 10

【化24】

40



【0103】

反応を好ましくは塩基性条件下で行う場合、好適な塩基は、金属酸化物、例えば酸化アルミニウム、アルカリ金属水酸化物（特に、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化リチウム）、アルカリ土類金属水酸化物（特に、水酸化バリウム及び水酸化カリウム）

50

、アルカリ金属アルコレート類（特に、カリウムエタノレート及びナトリウムプロパノエート）、アルカリ金属炭酸塩（例えば、重炭酸ナトリウム）及びいくつかの有機塩基（例えば、特にN，N－ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン又はジエタノールアミン）から選択され得ると考えられる。

【0104】

その反応は、通常、不活性溶媒中で行う。好適な不活性溶媒は、例えば、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン又はキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1，2－ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム又はジクロロメタン；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n－プロパノール、n－ブタノール又はtert－ブタノール；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）又はジオキサン；グリコールエーテル類、例えばエチレングリコールモノメチル若しくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ケトン類、例えばアセトン又はブタノン；アミド類、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルホルムアミド（DMF）；ニトリル類、例えばアセトニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）；二硫化炭素；カルボン酸類、例えばギ酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸（TFA）；ニトロ化合物、例えばニトロメタン又はニトロベンゼン；エステル類、例えば酢酸エチル、又は前記溶媒の混合物である。特に好ましいものは、TFA、DMF、ジクロロメタン、THF、H₂O、メタノール、tert－ブタノール、tertニアミルアルコール、トリエチルアミン又はジオキサンである。

【0105】

使用される条件に応じて、反応時間は数分～14日間であり、反応温度は約－80℃～140℃、通常は－50℃～120℃、好ましくは－20℃～100℃である。

【0106】

式（I）及びその下位式の化合物は、上記の経路によって得ることができる。原料は通常は、当業者には公知であるか、それらは公知の方法によって容易に製造することができる。

【0107】

式（I）の化合物は、修飾されても良く、例えば水素化又は金属還元されて塩素除去されても良く、又は置換反応を受けても良く、及び／又は酸若しくは塩基で、好ましくは強酸で変換されて塩となることもできる。有機化学、化学的戦略及び戦術、合成経路、中間体の保護、開裂及び精製手順、単離及び特性決定に関して、多くの論文及び方法が、当業者には入手可能かつ有用である。一般的な化学修飾は当業者には公知である。アリール類のハロゲン化又は酸、アルコール、フェノール及びそれらの互変異体構造のハロゲンによるヒドロキシ置換は好ましくは、POCl₃、又はSOCl₂、PCl₅、SO₂Cl₂を用いることで行うことができる。場合により、オキサリルクロライドも有用である。温度は、ピリドン構造又はカルボン酸若しくはスルホン酸をハロゲン化する作業に応じて、0℃から還流まで変動し得る。時間も、数分～数時間で調節されるものであり、終夜もあり得る。同様に、アルキル化、エーテル形成、エステル形成、アミド形成は当業者には公知である。アリールボロン酸によるアリール化は、Pd触媒、適切な配位子及び塩基、好ましくはナトリウム、カリウム若しくはセシウムの炭酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩の存在下に行うことができる。Et₃N、DIPEA又はより塩基性の強いDBUなどの有機塩基も用いることができる。溶媒も、トルエン、ジオキサン、THF、ジグリム、モノグリム、アルコール、DMF、DMA、NMP、アセトニトリル、場合により水も、そしてその他で変わり得る。Pd（PPh₃）₄、又はPd（OAc）₂、PdO触媒のPdCl₂型前駆体などの一般に使用される触媒は、より効率的な配位子とのより複雑なものとなっている。C－Cアリール化において、ボロン酸及びエステルに代えて、アリールトリフルオロボレートカリウム塩（スズキーミヤウラカップリング）、有機シラン類（ヒヤマカップリング）、グリニャル試薬（クマダ）、有機亜鉛化合物（ネギシカップリング）及びスタンナン類（スティルカップリング）が有用であることができる。この経験は、N－及

びO-アリール化に移すことができる。N-アリール化及びさらには電子欠乏アニリン類、及びアリールクロライド類及びアニリン類並びにCu触媒作用及びPd触媒作用を用いることによるO-アリール化に関して、多くの論文及び方法が当業者には入手可能かつ有用である。

【0108】

上記方法の最終段階では、化合物の塩、好ましくは式(I)のものが提供されても良い。当該本発明による化合物は、その最終非塩形態で用いることができる。他方、本発明は、当業界で公知の手順によって各種の有機及び無機酸及び塩基から誘導可能な医薬として許容される塩の形態でのこれら化合物の使用も包含する。本発明による化合物の医薬として許容される塩型は、大部分、従来法によって製造される。本発明による化合物がカルボキシル基を含む場合、その好適な塩の一つを、当該化合物の好適な塩基との反応によって生成して、相当する塩基付加塩を得ることができる。そのような塩基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化リチウム；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム及び水酸化バリウム；アルカリ金属アルコキシド類、例えばカリウムエトキシド及びナトリウムプロポキシド；及び各種有機塩基、例えばピペリジン、ジエタノールアミン及びN-メチルグルカミン（メグルミン）、ベンザチン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ベネタミン、ジエチルアミン、ピペラジン、リジン、L-アルギニン、アンモニア、トリエタノールアミン、ベタイン、エタノールアミン、モルホリン及びトロメタミンである。本発明による化合物のアルミニウム塩も同様に含まれる。塩基性中心を含むある種の式Iの化合物の場合、これらの化合物を、医薬として許容される有機及び無機酸、例えばハロゲン化水素類、例えば塩化水素、臭化水素又はヨウ化水素、他の鉱酸及びその相当する塩、例えば硫酸塩、硝酸塩若しくはリン酸塩など、及びアルキル及びモノアリールスルホネート類、例えばメタンスルホネート、エタンスルホネート、トルエンスルホネート及びベンゼンスルホネート、及び他の有機酸及びその相当する塩、例えば炭酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などで処理することで、酸付加塩を形成することができる。従って、本発明による化合物の医薬として許容される酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシレート）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、桂皮酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、グリコール酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸塩（粘液酸から）、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩などがあるが、これに限定されるものではない。

【0109】

好ましくはイオン交換樹脂技術を用いて、両方の種類の塩を形成又は相互変換することができる。

【0110】

上述のものに関して、本発明の関連での本明細書で互換的に用いられる「医薬として許容される塩」及び「生理的に許容される塩」という表現は、特にその塩型が遊離型の有効成分又はそれまでに使用されている有効成分のいずれか他の塩型と比較して有効成分に対して改善された薬物動態特性を与える場合、本発明による化合物をその塩の一つの形態

で含む有効成分を意味するものと取れる。有効成分の医薬として許容される塩型は、以前にはなかった所望の薬物動態特性をこの有効成分に初めて提供することも可能であり、身体中での治療効力に関してこの有効成分の薬力学に良い影響を有することもあり得る。

【0111】

好ましい上記の医薬塩には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩及びトロメタミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0112】

式(I)の塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基型を十分な量の所望の酸と接触させて、従来の方法で塩形成させることで製造される。その遊離塩基は、塩型を塩基と接触させ、従来法で遊離塩基を単離することで再生させることができる。その遊離塩基型は、ある点において、極性溶媒中での溶解度などのある種の物理特性に関して相当するその塩型とは異なる。しかしながら、本発明に関して、当該塩はそうでなければ、その個々の遊離塩基型に相当する。

【0113】

上記のように、式Iの化合物の医薬として許容される塩基付加塩を、アルカリ金属及びアルカリ土類金属又は有機アミンなどの金属又はアミンで形成する。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウムである。好ましい有機アミンは、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミン及びプロカインである。これは限定を表すものではない。

20

【0114】

式Iの酸性化合物の塩基付加塩は、遊離酸型を十分な量の所望の塩と接触させて、従来の方法で塩形成させることで製造される。その遊離酸は、塩型を酸と接触させ、従来法で遊離塩を単離することで再生させることができる。その遊離酸型は、ある点において、極性溶媒中での溶解度などのある種の物理特性に関して相当するその塩型とは異なる。しかしながら、本発明に関して、当該塩はそうでなければ、その個々の遊離酸型に相当する。

30

【0115】

式(I)の化合物が、この種の医薬として許容される塩を形成することができる複数の基を含む場合、式Iは複塩も包含する。代表的な複塩型には、例えば、酸性酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウム及び三塩酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0116】

上記のものに関して、本発明の関連での本明細書で互換的に用いられる「医薬として許容される塩」及び「生理的に許容される塩」という表現は、特にその塩型が遊離型の有効成分又はそれまでに使用されている有効成分のいずれか他の塩型と比較して有効成分に対して改善された薬物動態特性を与える場合、本発明による化合物をその塩の一つの形態で含む有効成分を意味するものと取れる。有効成分の医薬として許容される塩型は、以前にはなかった所望の薬物動態特性をこの有効成分に初めて提供することも可能であり、身体中での治療効力に関してこの有効成分の薬力学に良い影響を有することもあり得る。

40

【0117】

分子構造のため、式(I)の化合物はキラルであることができ、従って各種エナンチオマー型であることができる。従って、それらはラセミ体で、又は光学活性型で存在することができる。

【0118】

本発明による化合物のラセミ体又は立体異性体の医薬活性は異なり得ることから、エナ

50

ンチオマーを用いることが望ましい場合がある。その場合、最終生成物又は中間体も、当業者には公知の化学的若しくは物理的手段によってエナンチオマー化合物に分離することができるか、合成でそのまま用いることもできる。

【0119】

ラセミ体アミンの場合、ジアステレオマーは、光学活性分割剤との反応によって混合物から形成される。好適な分割剤の例は、光学活性酸、例えば（R）及び（S）型の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジ-O-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、好適なN-保護アミノ酸類（例えばN-ベンゾイルプロリン又はN-ベンゼンスルホニルプロリン）、又は各種の光学活性カンファースルホン酸類である。光学活性酸と好適に形成された塩は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、THF、水、ジエチルエーテル、アセトン、メチルtert-ブチルエーテル類及び当業者には公知である他の溶媒など（これらに限定されるものではない）の各種組み合わせの溶媒を用いて結晶化される。光学活性分割剤（例えばジニトロベンゾイルフェニルグリシン、セルローストリアセテート又は炭水化物の他の誘導体又はシリカゲル上に固定化されたキラル誘導されたメタクリレートポリマー）を用いたクロマトグラフィーによるエナンチオマー分割も有利である。このために好適な溶離液は、水系若しくはアルコール系溶媒混合物、例えば、例えば比率82：15：3でのヘキサン／イソプロパノール／アセトニトリルである。

10

【0120】

治療剤を発見及び開発する場合、当業者は、所望のイン・ビトロ特性を保持しながら薬物動態パラメータを至適化しようとする。薬物動態プロファイルが良くない多くの化合物が酸化的代謝を受けやすいと仮定するのが妥当である。現在使えるイン・ビトロ肝臓ミクロソームアッセイは、この種類の酸化的代謝の経過に関する貴重な情報を提供するものであり、そしてそれによって、そのような酸化的代謝に対する抵抗性によって改善された安定性を有する式（I）の重水素化合物の合理的設計が可能となる。それは、式（I）の化合物の薬物動態プロファイルにおける大幅な向上を提供することができ、イン・ビトロ半減期（ $t/2$ ）、最大治療効果時濃度（ C_{max} ）、用量応答曲線下面積（AUC）及びFにおける上昇に関して；及びクリアランス、用量及び材料コスト低下に関して量的に表すことができる。

20

【0121】

本発明のさらなる態様は、グリコシダーゼを阻害するための式（I）による化合物及び／又はその生理的に許容される塩の使用に関する。そのような使用は、特徴上、治療的又は非治療的であることができる。「阻害」という用語は、認識、結合及び遮断を可能とするような形で標的グリコシダーゼと相互作用できる特定の発明の化合物の作用に基づく、グリコシダーゼ活性の低下を示す。理解すべき点として、本発明の化合物は最終的に、標的と相互作用して効果を示す。当該化合物は、少なくとも一つのグリコシドヒドロラーゼに対するそのようなアフィニティを特徴とし、それによって確かな結合及び好ましくはグリコシダーゼ活性の完全な遮断が確保される。より好ましくは、その物質は、単一特異性であることで、選択される単一のグリコシダーゼ標的の独占的かつ指向的認識が保証される。本発明の文脈において、「認識」という用語は、限定的ではないが、特定の化合物と標的の間のあらゆる種類の相互作用、特に共有若しくは非共有結合又は会合、例えば共有結合、疎水性／親水性相互作用、ファンデルワールス力、イオン対、水素結合、配位子-受容体相互作用などに関するものである。そのような関連性は、ペプチド、タンパク質又はヌクレオチド配列などの他の分子の存在も包含し得る。本発明での受容体／配位子-相互作用は好ましくは、高アフィニティ、高選択性及び他の標的分子に対する交差反応性が最小限若しくは皆無であることで、処置を受ける対象者に対する不健康かつ有害な影響が排除されることを特徴とする。

30

40

【0122】

本発明の好ましい実施形態において、グリコシダーゼは、グリコシドヒドロラーゼ類、より好ましくはファミリー84グリコシドヒドロラーゼ類、最も好ましくはO-糖タンパ

50

ク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシダーゼ (OGA)、非常に好ましくは哺乳動物 O-GlcNAcase を含む。本発明による式 (I) の化合物が O-GlcNAcase に選択的に結合することで、例えばリソソーム β-ヘキサミニダーゼをほとんど阻害しないようにしながら、2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (O-GlcNAc) の開裂を選択的に阻害することが特に好ましい。

【0123】

本発明による化合物は好ましくは、有利な生理活性を示し、それは本明細書に記載の又は当業界で公知の酵素活性アッセイで容易に示される。そのようなイン・ビトロアッセイでは、当該化合物は好ましくは、阻害効果を示し、それを引き起こす。IC₅₀ は、その化合物における最大阻害の 50% を生じる化合物濃度である。グリコシダーゼ標的は特に、化合物濃度が 100 μM 未満、好ましくは 10 μM 未満、より好ましくは 1 μM 未満、最も好ましくは 0.2 μM 未満となる場合に、本明細書に記載の化合物によって半分阻害される。最も好ましくは、式 (I) の化合物は 0.02 μM 未満の IC₅₀ を示す。

【0124】

本発明の別の態様は、グリコシダーゼを発現、特に前記グリコシダーゼを発現することができる系を、当該グリコシダーゼが阻害される条件下で少なくとも一つの本発明による式 (I) の化合物及び／又はその生理的に許容される塩と接触させるグリコシダーゼの阻害方法に関する。その方法の好ましい実施形態において、グリコシダーゼを、O-GlcNAcase を選択的に阻害し、より好ましくは 0.2 μM 未満の IC₅₀ を有する化合物と接触させる。その方法をイン・ビトロで行うこと、及び／又はその方法をヒト身体では行わないことも好ましい。その方法の範囲では、細胞系が好ましい。細胞系は、対象者が細胞を含む場合はあらゆる対象者であると定義される。その細胞は、単離状態であるか、培養化であるか、細胞系としてか、集合して組織、臓器若しくは無傷の実験哺乳動物となっているかとは無関係に、あらゆる種類の一次細胞又は遺伝子組み換え細胞を指し、ただしそれらはグリコシダーゼを発現できるものである。やはり理解すべき点として、その細胞は、当該阻害方法を実現するための固有の前提条件としてグリコシダーゼを発現する。細胞がグリコシダーゼを発現する能力を有するか、確かに発現することが特に好ましいが、グリコシダーゼ欠乏細胞を用いる可能性があり、グリコシダーゼを人為的に細胞系に加えることも排除すべきではない。本発明のアッセイは、細胞を使わずに、グリコシダーゼを少なくとも一つの本発明による式 (I) の化合物及び／又はその生理的に許容される塩と接触させるようなイン・ビトロでさらに完全に行うことができる。従って、単離されるグリコシダーゼの量は、これに関しては粗形態又は精製形態で提供される。

【0125】

本明細書で記載のように、グリコシダーゼシグナル伝達経路は、各種疾患、好ましくは神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び卒中に関連している。従って、本発明による化合物は、それらのうちの 1 以上との相互作用による前記シグナル伝達経路に応じて、疾患の予防及び／又は治療で有用である。従って、本発明は、本明細書に記載のシグナル伝達経路の、好ましくは OGA 介在シグナル伝達の阻害剤としての本発明による化合物の治療的及び非治療的使用に関する。

【0126】

本発明の方法は、イン・ビトロ又はイン・ビボのいずれかで行うことができる。特定の細胞の本発明による化合物による治療に対する感受性は特に、研究過程であるか臨床応用過程であるかを問わず、イン・ビトロ試験によって決定することができる。代表的には、活性薬剤がグリコシダーゼ活性を調節できるだけの期間にわたり、通常は約 1 時間～1 週間にわたって、各種濃度の本発明による化合物と細胞の培地を組み合わせる。イン・ビトロ処理は、いずれかのサンプル又は細胞系からの培養細胞を用いて行うことができる。

【0127】

宿主又は患者は、いずれかの哺乳動物種に属することができ、例えば霊長類種、特にヒト；齧歯類、例えばマウス、ラット及びハムスター；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコ

10

20

30

40

50

などである。動物モデルは、実験的研究に興味深いものであり、ヒト疾患の治療のモデルを提供する。

【0128】

シグナル伝達経路の確認のため、そして各種シグナル伝達経路間の相互作用の検出のため、様々な科学者が好適なモデル又はモデルシステムを開発しており、例えば細胞培養モデル及びトランスジェニック動物のモデルがある。シグナル伝達カスケードにおける一定の段階を確認するため、相互作用する化合物を用いて、シグナルを調節することができる。本発明による化合物は、動物及び／又は本願で言及の細胞培養モデル若しくは臨床疾患でのOGA-依存性シグナル伝達経路を調べるための試薬として用いることもできる。

【0129】

本明細書の前述の段落による使用は、イン・ビトロ又はイン・ビボのいずれかのモデルで行うことができる。阻害は、本明細書の中で記載の技術によってモニタリングすることができる。当該イン・ビトロ使用は好ましくは、神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び卒中を患うヒトの検体に適用される。いくつかの具体的な化合物及び／又はその誘導体の試験によって、ヒト対象者の治療に最も適しているその有効成分の選択が可能となる。有利には、イン・ビトロデータに関して、個々の対象者のグリコシダーゼ感受性及び／又は疾患重度に対して、選択される誘導体のイン・ビボ用量を予め調節する。従って、治療効力は顕著に高められる。さらに、予防的若しくは治療的処置及び／又はモニタリングのための医薬製造のための式(I)による化合物及びその誘導体の使用に関して本明細書のその後の内容は、グリコシダーゼ活性、好ましくは都合が良い場合はOGA活性の阻害のための当該化合物の使用に関連するものであり、かつ使用可能なものと考えられるが、それに限定されるものではない。

【0130】

本発明のさらに別の態様は、少なくとも一つの本発明による化合物及び／又はその医薬として使用可能な誘導体、塩、溶媒和物及び立体異性体（あらゆる比率でのこれらの混合物を含む）を含む医薬に関するものである。本発明の意味における「医薬」は、1以上の式(I)の化合物又はその調製物（例えば、医薬組成物又は医薬製剤）を含み、OGA活性に関連する疾患を患う患者の予防、治療、追跡若しくはアフターケアで、全身状態又は臓器の特定の領域の状態の病状改変が少なくとも一時的に可能なように使用することができる、医学分野における薬剤である。

【0131】

結果的に、本発明は、医薬として耐容される補助剤及び／又は賦形剤とともに、有効成分として、有効量の少なくとも一つの本発明による式(I)の化合物及び／又はその生理的に許容される塩を含む医薬組成物に関するものでもある。

【0132】

本発明の意味において、「補助剤」は、同時に、同時点で又は順次投与する場合に、本発明の有効成分に対する特定の応答を可能とし、強化し、又は調節するあらゆる物質を示す。注射溶液用の公知の補助剤は、例えば、アルミニウム組成物、例えば水酸化アルミニウム若しくはリン酸アルミニウム、サポニン類、例えばQS21、ムラミルジペプチド若しくはムラミルトリペプチド、タンパク質、例えばγ-インターフェロン若しくはTNF、M59、スクアレン又は多価アルコール類である。

【0133】

さらに、有効成分は、単独で又は他の治療と組み合わせて投与することができる。医薬組成物で複数の化合物を用いることで相乗効果を達成することができ、すなわち、別の式(I)の化合物又は異なる構造的骨組みの化合物である、有効成分としての少なくとも別の薬剤と、式(I)の化合物を組み合わせる。有効成分は、同時又は順次用いることができる。本発明の化合物は、当業者に公知の薬剤との組み合わせに好適であり（例えば、WO2008/025170）、本発明の化合物とともに有用である。

【0134】

一部の実施形態において、本発明による化合物は、又は本発明による使用のため、他の

10

20

30

40

50

活性薬剤又は医薬組成物と組み合わせて提供することができ、そのような組み合わせ療法は、O-GlcNAc case 活性を調節するのに、例えば神経変性疾患、炎症疾患、心血管疾患若しくは免疫調節疾患又は本明細書で記載の状態を治療するのに有用であり得る。一部の実施形態、本発明による化合物は、又は本発明による使用のため、タウオパシー及びアルツハイマー病の予防若しくは治療で有用な1以上の薬剤と組み合わせて提供することができる。そのような薬剤の例には、下記のものなどがあり得るが、これらに限定されるものではない。

【0135】

－アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChEIs)、例えばAricapt (登録商標) (ドネペジル)、Exelon (登録商標) (リバスティグミン)、Razadyne (登録商標) (Razadyne ER (登録商標)、Reminyl (登録商標)、Nivalin (登録商標)、ガランタミン)、Cognex (登録商標) (タクリン)、NMDA拮抗薬、例えばメマンチン (Axura (登録商標)、Ebixa (登録商標))、Huperzine A、フェンセリン、Debio-9902 SR (ZT-1 SR)、ザナペジル (TAKO147)、ガンスチグミン、NP7557、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体作動薬、5-HT₆受容体拮抗薬、M1ムスカリン性アセチルコリン受容体作動薬及びポジティブアロステリックモジュレーターなど、

－タウ凝集阻害剤、例えばメチレンブルーなど、

－タウ凝集シード形成及び増殖を遮断する薬剤、例えばタウ抗体及びタウワクチンなど

、
－微小管安定剤、例えばAL-108、AL-208、バクリタキセルなど、

－アミロイド β (A β) ペプチド低下剤、例えば β -セクレターゼ (BACE-1) 阻害剤、老人斑消去生物剤、例えばA β 抗体及びA β ワクチン。

【0136】

本発明は、有効量の本発明による化合物及び／又はその医薬として許容される塩、誘導体、溶媒和物及び立体異性体 (あらゆる比率でのそれらの混合物を含む)、及び有効量の別の医薬有効成分の別個のパックからなるセット (キット) に関するものでもある。そのセットは、好適な容器、例えば箱、個々の瓶、袋又はアンプルを含む。そのセットは、例えば、溶解型又は凍結乾燥型で有効量の本発明による化合物及び／又はその医薬として許容される塩、誘導体、溶媒和物及び立体異性体 (あらゆる比率でのそれらの混合物を含む)、及び有効量の別の医薬有効成分をそれぞれ含む、個別のアンプルを含むことができる。

【0137】

医薬製剤は、いずれか所望の好適な方法を介した投与、例えば経口 (口腔若しくは舌下など)、直腸、経鼻、局所 (口腔、舌下若しくは経皮など)、経膈又は非経口 (皮下、筋肉、静脈又は皮内など) 法による投与に向けて適応させることができる。そのような製剤は、例えば、有効成分を賦形剤若しくは補助剤と組み合わせることで、製薬業界で公知の方法を用いて製造することができる。

【0138】

本発明の医薬組成物は、薬品製造工学用の一般的な固体若しくは液体の担体、希釈剤及び／又は付加剤及び通常補助剤を用い、適切な用量で公知の方法で製造される。有効成分と組み合わせて単一製剤を製造する賦形剤材料の量は、治療を受ける宿主及び特定の投与形態に応じて変わる。好適な賦形剤には、腸内投与 (例えば経口投与)、非経口投与又は局所投与などの各種投与経路に好適であり、式 (I) の化合物若しくはその塩と反応しない有機又は無機物質などがある。好適な賦形剤の例は、水、植物油、ベンジルアルコール類、アルキレングリコール類、ポリエチレングリコール類、グリセロールトリアセート、ゼラチン、炭化水素類、例えば乳糖若しくはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク及びワセリンである。

【0139】

経口投与用に適応させた医薬製剤は、独立単位として、例えばカプセル若しくは錠剤；

粉剤若しくは粒剤；水系若しくは非水系液中の液剤若しくは懸濁液；食用泡剤又は泡状食品；又は水中油型乳濁液若しくは油中水型乳濁液として投与することができる。

【0140】

非経口投与用に適応させた医薬製剤には、治療を受ける被投与者の血液と製剤を等張性とする酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤及び溶質を含む水系及び非水系無菌注射液；並びに懸濁液媒体及び増粘剤を含むことができる水系及び非水系無菌懸濁液などがある。当該製剤は、単一用量若しくは多用量容器、例えば密閉されたアンプル及びバイアル中で投与し、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存することができることから、使用直前に無菌担体液、例えば注射用水を加えるだけで良い。処方に従って調製される注射用の液剤及び懸濁液は、無菌粉剤、粒剤及び錠剤か調製することができる。

10

【0141】

言うまでもないが、上記の特に言及した構成成分に加えて、製剤は、特定の種類の製剤に関して当業界で普通である他の薬剤を含んでいても良く、例えば、経口投与に好適な製剤は、香味剤を含んでいても良い。

【0142】

本発明の好ましい実施形態では、医薬組成物は経口投与用に調整される。その製剤は、滅菌することができ、及び／又は補助剤、例えば担体タンパク質（例えば血清アルブミン）、潤滑剤、保存剤、安定剤、充填剤、キレート剤、酸化防止剤、溶媒、結合剤、懸濁剤、湿展剤、乳化剤、塩（浸透圧に影響を与えるため）、緩衝剤物質、着色剤、香味剤及び1以上のさらなる活性物質、例えば1以上のビタミン類を含むことができる。添加剤も当業界で公知であり、それは各種製剤で使用される。

20

【0143】

従って、本発明は、経口投与用の医薬として耐容される補助剤、適宜に少なくとも別の医薬有効成分と組み合わせ、有効成分として有効量の少なくとも一つの本発明による式（I）の化合物及び／又はその生理的に許容される塩を含む医薬組成物に関するものでもある。投与経路及び組み合わせ製品それぞれに関する本明細書の前述の内容は、好都合である場合、両方の特徴の組み合わせに関連するものであり、適用可能であるが、それに制限されるものではない。

【0144】

「有効量」又は「有効用量」又は「用量」という用語は、本明細書において互換的に使用され、疾患若しくは病的状態に予防的若しくは治療上関連のある効果を有する、すなわち、例えば研究者若しくは医師によって求められるか望まれる生理的応答若しくは医学的応答を組織、系、動物若しくはヒトで生じさせる医薬化合物の量を指す。「予防効果」は、疾患が生じる確率を低下させ、さらには疾患発症を防止するものである。「治療上妥当な効果」は、疾患の1以上の症状をある程度軽減するか、疾患若しくは病的状態に関連するかその原因となる1以上の生理パラメータ若しくは生化学パラメータを部分的若しくは完全に正常に戻すものである。さらに、「治療上有効量」という表現は、その量を投与されていない相当する対象者と比較して、次の結果：疾患、症状、状態、愁訴、障害若しくは副作用の改善された治療、治癒、予防若しくは消失、又はさらに、疾患、愁訴若しくは障害の進行の低下をもたらす量を示す。「治療上有効量」という表現は、正常な生理機能を高める上で効果的な量も包含する。

30

40

【0145】

本発明による医薬組成物を投与する上での個々の用量又は用量範囲は、上記疾患の症状を軽減する所望の予防若しくは治療効果を達成するだけ高いものである。特定のヒトへの投与の具体的な用量レベル、回数及び期間は、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の時刻及び経路、排泄速度、併用薬剤及びその特定の治療法を受ける特定の疾患の重度などの各種要素によって決まることは明らかであろう。公知の手段及び方法を用いて、通常の実験のこととして、当業者が正確な用量を決定することができる。本明細書の前記の記述は、好都合であれば、式（I）の化合物を含む医薬組成物に関連するものであり、かつ適用可能であるが、それに限定されるもので

50

はない。

【0146】

医薬製剤は、用量単位当たり所定量の有効成分を含む単位製剤の形態で投与することができる。製剤における予防上若しくは治療上有効成分の濃度は、約0.1～100重量%で変動し得る。好ましくは、式(I)の化合物又はその医薬として許容される塩は、単位用量当たり約0.5～1000mg、より好ましくは1～700mg、最も好ましくは5～100mgの用量で投与される。一般に、そのような用量範囲は、総1日取り込みに適切である。他の言い方では、1日用量は、好ましくは約0.02～100mg/kg体重である。しかしながら、各患者における具体的な用量は、本明細書ですでに記載した非常に多様な因子によって決まる（例えば、治療される状態、投与方法及び患者の年齢、体重及び状態によって決まる）。好ましい用量単位製剤は、上記で示した1日用量又は部分用量の有効成分、又はその相当する部分の有効成分を含むものである。さらに、この種類の医薬製剤は、製薬業界で公知である方法を用いて製造することができる。

10

【0147】

治療上有効量の本発明による化合物は最終的に、治療を行う医師により、又は多くの因子（例えば、動物の年齢及び体重、治療を必要とする正確な状態、状態の重度、製剤の性質及び投与方法）を考慮することで決定すべきであるが、神経変性疾患、例えばタウオパシー及びアルツハイマー病の治療のための本発明による化合物の有効量は、通常は0.1～100mg/kg被投与者（哺乳動物）体重の範囲であり、特に代表的には1～10mg/kg体重/日の範囲である。従って、体重70kgの成体哺乳動物の実際の1日量は通常、70～700mgであり、その量は単一用量/日として、又は通常は一連の部分用量（例えば、2、3、4、5又は6）/日で投与して、総1日用量は同一となるようにすることができる。塩若しくは溶媒和物又はその生理的に機能性の誘導体の有効量は、本発明による化合物自体の有効量の部分として決定することができる。同様の用量が上記の他の状態の治療に好適であると仮定することができる。

20

【0148】

本発明の医薬組成物は、ヒト及び獣医学における医薬として用いることができる。本発明によれば、式(I)の化合物及び／又はその生理的塩は、OGA活性によって引き起こされる、介在される、及び／又は広がる疾患の予防的若しくは治療的処置及び／又はモニタリングに適している。当該疾患が神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び卒中であることが特に好ましく、より好ましくは神経変性疾患、最も好ましくは1以上のタウオパシー、非常に好ましくはアルツハイマー病及び認知症である。理解すべき点として、化合物の宿主は、本発明による保護の本範囲に含まれる。

30

【0149】

本発明の別の態様は、OGA活性によって引き起こされる、介在される、及び／又は広がる疾患の予防的若しくは治療的処置及び／又はモニタリングで使用される、本発明による式(I)の化合物及び／又はその生理的に許容される塩に関するものである。本発明の別の態様は、神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び卒中の予防的若しくは治療的処置及び／又はモニタリングで使用される本発明による式(I)の化合物及び／又はその生理的に許容される塩に関するものである。好ましい実施形態を含む式(I)の化合物に関する本明細書の前記の内容は妥当かつ適用可能であり、神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び卒中の予防的若しくは治療的処置及び／又はモニタリングで使用される式(I)による化合物及び／又はその塩に限定されるものではない。

40

【0150】

本発明の別の態様は、OGA活性によって引き起こされる、介在される、及び／又は広がる疾患の治療方法であって、有効量の少なくとも一つの本発明による式(I)の化合物及び／又はその生理的に許容される塩をそのような処置を必要とする哺乳動物に投与する方法に関するものである。本発明の別の態様は、神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び卒中、好ましくはタウオパシーの治療方法であって、有効量の少なくとも一つの本発明による式(I)の化合物及び／又はその生理的に許容される塩を、そのような処置

50

を必要とする哺乳動物に投与方法に関する。好ましい治療は経口投与である。本明細書の前記の記述は、好都合であれば、治療方法に関連するものであり、かつ適用可能であるが、それに限定されるものではない。

【0151】

神経変性性の疾患又は状態は、より好ましくは、1以上のタウオパシー及びアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALSci）、嗜銀顆粒病、行動異常型前頭側頭型認知症（bvFTD）、ブルーイト病（Bluit disease）、大脳皮質基底核変性症（CBP）、ボクサー認知症、レヴィー小体認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体17に関連したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症（FTDP-17）、前頭側頭葉変性症（FTLD）、神経節腫、神経節細胞腫、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、球状グリアタウオパシー（Globular glial tauopathy）、グアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデンスバツ病（脳内の鉄蓄積1型を伴う神経変性）、鉛脳症、リポフスチン沈着症、髄膜血管腫症、多系統萎縮症、筋強直性ジストロフィー、ニーマン・ピック病（C型）、淡蒼球-橋脳-黒質変性（Pallido-ponto-nigral degeneration）、パーキンソン病、パーキンソン病認知症（PDD）、グアムのパーキンソン認知症症候群、ピック病（PiD）、脳炎後パーキンソニズム（PEP）、原発性進行性失語症、プリオン病（クロイツフェルト-ヤコブ病（GJD）、異型クロイツフェルト-ヤコブ病（vCJD）、致死性家族性不眠症、クールー病など）、進行性超皮質性グリオーシス（Progressive supracortical gliosis）、進行性核上まひ（PSP）、純粹自律神経失調症、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、結節硬化症、ハンチントン病からなる群から選択される。最も好ましいものは、1以上のタウオパシー及びアルツハイマー病である。

【0152】

本発明は、OGA活性によって引き起こされる、介在される、及び／又は広がる疾患の予防的若しくは治療的処置及び／又はモニタリングのための式（I）による化合物及び／又はその生理的に許容される塩の使用に関するものでもある。さらに、本発明は、OGA活性によって引き起こされる、介在される、及び／又は広がる疾患の予防的若しくは治療的処置及び／又はモニタリングのための医薬の製造のための式（I）による化合物及び／又はその生理的に許容される塩の使用に関する。式（I）の化合物及び／又はその生理的に許容される塩はさらに、別の医薬有効成分の製造のための中間体として用いることができる。その医薬は好ましくは、非化学的方法で、例えば有効成分を少なくとも一つの固体、液体及び／又は半液体の担体若しくは賦形剤と組み合わせることで、適宜に適切な製剤での1以上の他の活性物質と組み合わせて製造される。

【0153】

本発明による式（I）の化合物は、疾患発症の前又は後に、1回又は数回投与して、治療法として作用させることができる。前記化合物及び本発明の使用の医薬品が、その治療的処置に使用される。治療上妥当な効果は、障害の1以上の症状をある程度緩和するか、疾患若しくは病的状態に関連するかその原因となる1以上の生理的パラメータ若しくは生化学的パラメータを部分的若しくは完全に正常に戻すものである。例えば応答を強化し、疾患の病原体及び／又は症状を完全に消失させるために、その化合物を明瞭な間隔で投与するのであれば、モニタリングは一種の処置と考えられる。同一化合物又は異なる化合物のいずれかを用いることができる。その医薬は、障害が生じる確率を低下させたり、さらにはOGA活性関連の障害発症を予め予防したり、発生して続いている症状を処置するのに用いることもできる。本発明が対象とする障害は、好ましくは神経変性疾患、糖尿病、癌、心血管疾患及び卒中である。

【0154】

本発明の意味において、予防的処置は、対象者が上記の生理的状态若しくは病的状態の前提条件、例えば家族的素因、遺伝的欠陥又は既往症を有する場合には得策である。

【0155】

本発明の範囲において、式（I）の化合物が初めて提供される。本発明の低分子量化合物は、改善された受動的透過性を有する強力かつ選択的グリコシダーゼ阻害剤である。式（I）の化合物は、基質ポケットで結合する既知のOGA阻害剤であるPUGNAcと競合的であることが明らかになっている。内在性基質は、O-GlcNAc化タンパク質である。核及び細胞質タンパク質のO-GlcNAc化は、動物及び植物における最も一般的な翻訳後修飾の一つである。O-GlcNAc循環は多くの細胞プロセスを調節し、O-GlcNAc化の失調が、タウオパシー及びアルツハイマー病などのいくつかの疾患の病因に関与することを示す証拠が増えている。O-GlcNAcトランスフェラーゼ（OGT）及びO-GlcNAcase（OGA）が、O-GlcNAc循環を調節する二つの酵素である。新たなデータから、OGAを遮断する阻害剤がタウオパシー及びアルツハイマー病患者における健常なO-GlcNAcレベルを維持するのに役立ち得ることで、神経原線維のもつれの形成を阻害することが示唆される。従って、本発明は、OGAシグナル伝達及び阻害に応答する障害の診断及び／又は治療のための、研究手段として有利に適用可能であるグリコシダーゼシグナルカスケードの制御、調節及び／又は阻害における式（I）の化合物の使用を含む。

10

【0156】

当該低分子阻害剤は、それ自体で及び／又は治療有効性の診断法のための物理的測定と組み合わせて適用可能である。前記化合物を含む医薬及び医薬組成物並びにグリコシダーゼ介在状態を治療するための当該化合物の使用は、ヒトか動物かを問わず、健康状態の直接及び即時の改善を生じる広スペクトルの治療法に向けた有望で新規なアプローチである。その効果は、単独で、又は他の神経変性治療と組み合わせてタウオパシー及びアルツハイマー病と効率的に戦う上で特に有効である。

20

【0157】

受動的透過性ととともに、OGAに対する驚くほど高い阻害活性のゆえに、本発明の化合物は有利には、先行技術の他の効力や選択性の低い阻害剤と比較して低い用量で投与しながら、同等又はそれ以上の所望の生理効果をなおも達成することができる。さらに、そのような用量低下によって有利には、医学的副作用が低下するかまったくない。

【0158】

式（I）の化合物、その塩、異性体、互変異体、エナンチオマー型、ジアステレオマー、ラセミ体、誘導体、プロドラッグ及び／又は代謝物は、高い特異性及び安定性、低製造コスト及び取り扱い易さを特徴とする。これらの特徴は、交差反応性の欠如を含む再現性のある作用、並びに標的構造との信頼性のある安全な相互作用の基礎を形成する。

30

【0159】

本明細書で引用の全ての参考文献が、参照によって本発明の開示に組み込まれる。

【0160】

本発明に従って非常に重要である技術について、本明細書で詳細に説明する。詳細に記載されていない他の技術は、当業者に既知である公知の標準的方法に相当するか、当該技術については、引用の参考文献、特許出願若しくは標準的文献でより詳細に記載している。本明細書に記載のものと同様若しくは等価な方法及び材料を、本発明の実施又は試験において用いることができるが、好適な実施例について下記に記載している。下記の実施例は、説明のために提供されるものであるが、本発明はそれに限定されるものではない。その実施例の範囲内で、汚染活性のない標準的な試薬及び緩衝剤（実用的な場合は必ず）を用いる。実施例は特に、それらが、明瞭に示された特徴の組み合わせに限定されず、本発明の技術的問題が解決されるのであれば、例示の特徴を無制限に再度組み合わせることができるように解釈すべきである。同様に、いずれかの請求項の特徴を、1以上の他の請求項の特徴と組み合わせることができる。

40

【0161】

実験の部

式（I）による化合物は、液相及び固相の両方の化学プロトコール又は混合液相及び固

50

相プロトコルを用いて、いくつかの合成アプローチによって容易に入手可能な原料から製造することができる。合成経路の例を、実施例で下記に記載している。報告の収率はいずれも、至適化された収率ではない。別段の断りがない限り、ラセミ混合物として得られる式 (I) 及び関連の式の化合物を分離して、エナンチオマー的に豊富な混合物又は純粋なエナンチオマーを提供することができる。

【0162】

下記の実験的説明で使用される市販の原料は、別途報告がない限り、Aldrich、Sigma、ACROS、ABCR、Combi-Blocks、Matrix、Apollon scientific、Alfa Aesarなどから購入した。

【0163】

10

下記で記載の実施例中に提供のHPLC、MS及びNMRデータは下記のように得られる。

【0164】

^1H NMR分析は、BRUKER NMR、モデルAV-I I及びAV-I I I 400MHz FT-NMRを用いて行った。重溶媒の残留シグナルを内部基準として用いた。化学シフト (δ) は、残留溶媒シグナルに対するppmで報告される ($\delta = \text{DMSO}-d_6$ での ^1H NMRの場合は2.50、及び CDCl_3 では7.26)。s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、br (広い)、quint (五重線)。

【0165】

20

下記の実施例で提供されるMSデータは、質量スペクトラム：LC/MS Agilent (ESI/APCI)、Chemstation、1200シリーズのように得られた。

【0166】

LCMS法：

LCMS法A

方法：A-0.1%TFA/ H_2O 、B-0.1%TFA/ACN：流量-2.0 mL/分

カラム：XBridge C8 (50×4.6mm、3.5 μm +veモード。

【0167】

30

LCMS法B

方法：A-10mm NH_4HCO_3 / H_2O 、B-ACN：流量-1.0 mL/分

カラム：XBridge C8 (50×4.6mm、3.5 μm)、+veモード。

【0168】

LCMS法C

方法：A-10mm NH_4HCO_3 / H_2O 、B-ACN：流量-1.0 mL/分

カラム：XBridge C8 (50×4.6mm、3.5 μm)、-veモード。

【0169】

HPLC分析は、Agilent 1200シリーズ装置を用い、UV検出による%を用いて次のように得た(max plot)。

40

【0170】

HPLC法A

方法：A-0.1%TFA/ H_2O 、B-0.1%TFA/ACN：流量-2.0 mL/分

カラム：XBridge C8 (50×4.6mm、3.5 μm)。

【0171】

HPLC法B

方法：A-10mm NH_4HCO_3 / H_2O 、B-ACN：流量-1.0 mL/分

カラム：XBridge C8 (50×4.6mm、3.5 μm)。

【0172】

50

下記に記載のキラルHPLC法は、好ましくは、Agilent 1260 DAD装置で行うことができる。

【0173】

キラルHPLC（方法A）

移動相：0.1%DEA／n-ヘキサン：IPA：60：40；カラム：CHIRALPAK AD-H（250×4.6）mm、5μm、流量：1.0mL／分。

【0174】

キラルHPLC（方法B）：

移動相：n-ヘキサン：EtOH：90：10；カラム：CHIRALPAK IC（250×4.6）mm、5μm；流量：1.0mL／分。

10

【0175】

キラルHPLC（方法C）：

移動相：0.1%TFA／n-ヘキサン：IPA：60：40；カラム：Chiralcell OD-H（250×4.6）mm、5μm、流量：1.0mL／分。

【0176】

キラルHPLC（方法D）：

移動相：0.1%DEA／ヘキサン：EtOH：80：20；カラム：Chiralcell OJ-Hカラム（250×4.6）mm、5μm；流量：1.0mL／分。

【0177】

キラルHPLC（方法P）：

移動相：0.1%TFA／n-ヘキサン：EtOH：60：40；カラム：CHIRALPAK AD-H（250×4.6）mm、5μm；流量：1.0mL／分。

20

【0178】

キラルHPLC（方法R）：

移動相：0.1%DEA／ヘキサン：IPA：80：20；カラム：Chiralcell OJ-Hカラム（250×4.6）mm、5μm；流量：12.0mL／分。

【0179】

MD Autoprep HPLC条件

質量分取HPLC精製を、Watersからの質量自動精製Fractionlynxで行った。

30

【0180】

MD Autoprep HPLC法A

0.1%HCOOH／H₂O、B-MeOH又はACN、カラム：Symmetry C8（300mm×19mm）、7μm。

【0181】

MD Autoprep HPLC法B

0.1%TFA／H₂O、B-MeOH又はACN、カラム：Symmetry C8（300mm×19mm）、7μm。

【0182】

MD Autoprep HPLC法C

10mM NH₄HCO₃／H₂O、B-MeOH又はACN、カラム：Symmetry C8（300mm×19mm）、7μm。

40

【0183】

MD Autoprep HPLC法D

10mM NH₄OAc／H₂O、B-MeOH又はACN、カラム：Symmetry C8（300mm×19mm）、7μm。

【0184】

分取HPLC条件

移動相：A-10mM NH₄HCO₃／H₂O、B-MeOH又はACN、カラム：Sunfire C8（19mm×250mm）5μm又はSunfire C18（

50

30 mm×250 mm) 10 μm。

【0185】

キラル分取（方法Q）：

移動相：0.1% TFA／n-ヘキサン：EtOH：：60：40、カラム：CHIRALPAK AD-H（250×20）mm、5 μm、流量：12 mL/分。

【0186】

キラルHPLC SFC分析は、好ましくはTHAR SFC AMDS装置で行うことができる。

【0187】

キラルHPLC SFC法A

10

カラム：YMC Cellulose SB（250×4.6）mm、5 μm；共溶媒：0.5% DEA／メタノール；流量：10 mL/分。

【0188】

キラルHPLC SFC法B：

カラム：Lux C2（250×4.6）mm、5 μm；共溶媒：20 mMアンモニア／メタノール 流量：10 mL/分。

【0189】

キラルHPLC SFC法C：

カラム：YMC Cellulose C（250×4.6）mm、5 μm；共溶媒：20 mMアンモニア／メタノール；流量：10 mL/分

20

キラルHPLC SFC法D：

カラム：YMC Amylose SA（250×4.6）mm、5 μm；共溶媒：20 mMアンモニア／IPA；流量：10 mL/分。

【0190】

キラルHPLC SFC法E：

カラム：YMC Amylose SA（250×4.6）mm、5 μm；共溶媒：20 mMアンモニア／MeOH；流量：3 mL/分。

【0191】

キラルHPLC SFC法F：

カラム：Lux C3（250×4.6）mm、5 μm；共溶媒：20 mMアンモニア／メタノール；流量：4 mL/分。

30

【0192】

キラルHPLC SFC法G：

カラム：YMC Cellulose SB（250×4.6）mm、5 μm；共溶媒：20 mMアンモニア／MeOH；流量：4 mL/分。

【0193】

キラルHPLC SFC法H：

カラム：Chiralpak ADH（250×4.6）mm、5 μm；共溶媒：20 mMアンモニア／IPA；流量：4 mL/分。

【0194】

40

キラルHPLC SFC方法I：

カラム：Lux A1（250×4.6）mm、5 μm；共溶媒：20 mMアンモニア／IPA；流量：4 mL/分。

【0195】

キラルHPLC SFC法J：

カラム：YMC Cellulose SB（250×4.6）mm 5 μm；共溶媒：0.5% DEA／メタノール 流量：5 mL/分。

【0196】

キラルHPLC SFC法K：

カラム：YMC Cellulose SB（250×4.6）mm、5 μm；共溶

50

媒：0.5%DEA／メタノール40%；流量：4mL／分。

【0197】

SFC精製は、Prep SFC、THAR-SFC80及びTHAR-SFC200を用いて行った。

【0198】

SFC分取キラル法PA：

カラム：YMC Cellulose SB(250×30)mm、5μm；共溶媒：0.5%DEA／メタノール40%；流量：60mL／分。

【0199】

マイクロ波化学は、Biotageからの単一モードマイクロ波リアクターInitiator（商標名）Sixtyで行った。 10

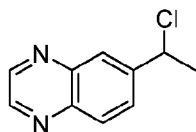
【0200】

中間体又は式Iの化合物の精製に使用される一般的フラッシュクロマトグラフィー条件：シリカゲル230-400メッシュ；溶離液として使用される勾配：10%から80%EtOAc／石油エーテル又は1%から15%MeOH／DCM。

【0201】

中間体1：6-(1-クロロエチル)キノキサリン

【化25】



20

【0202】

段階1：1-(キノキサリン-6-イル)エタン-1-オン

トルエン(20mL)中の6-ブロモキノキサリン(2.0g、9.5mmol)を30分間脱気した。この溶液に、1-エトキシビニルトリブチルスズ(3.8g、10.5mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロライド(0.67g、0.95mmol)を室温に加え、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、セライトで濾過した。溶媒留去後、6N HCl水溶液(20mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。それを濃縮し、飽和NaHCO₃で中和した。所望の生成物をDCM(100mL)で抽出し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(褐色固体)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ9.06-9.04(m、2H)、8.70(d、J=2.4Hz、1H)、8.28(t、J=2.8Hz、1H)、8.16(d、J=11.6Hz、1H)、2.97(s、3H)。LCMS：(方法A)173(M+H)、Rt. 2.25分、99.06%(最大)。

30

【0203】

段階2：1-(キノキサリン-6-イル)エタン-1-オール

1-(キノキサリン-6-イル)エタン-1-オン(0.8g、4.65mmol)の脱水MeOH(20mL)中溶液を攪拌しながら、それに、水素化ホウ素ナトリウム(0.36g、9.3mmol)を0℃で少量ずつ加え、得られた混合物を1時間攪拌した。それを濃縮し、DCM(80mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収率：75%(600mg、暗褐色液体)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ8.91-8.89(m、2H)、8.03(t、J=11.6Hz、2H)、7.87-7.86(m、1H)、5.49(d、J=5.9Hz、1H)、4.97(t、J=6.2Hz、1H)、1.42(d、J=8.6Hz、3H)。LCMS：(方法A)175.0(M+H)、Rt. 1.89分、95.0%(最大)。

40

【0204】

段階3：6-(1-クロロエチル)キノキサリン

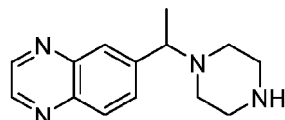
50

1-（キノキサリン-6-イル）エタン-1-オール（0.6 g、3.46 mmol）の脱水DCM（10 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、塩化チオニル（0.5 mL、6.93 mmol）を0℃で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を溶媒留去して乾固させ、それ以上精製せずに用いた。収率：97%（650 mg、オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.74（s、2H）、7.93（s、1H）、7.70-7.68（m、2H）、4.46-4.23（m、1H）、1.87（s、3H）。LCMS：（方法A）193（M+H）、Rt. 3.41分、71.4%（最大）。

【0205】

中間体2：6-（1-（ピペラジン-1-イル）エチル）キノキサリン塩酸塩
【化26】

10



【0206】

段階1：tert-ブチル4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

1-bocピペラジン（3.8 g、20.83 mmol）の脱水DMF（40 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、TEA（8.7 mL、62.4 mmol）及び中間体6（4 g、20.83 mmol）を室温に加え、反応混合物を90℃で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。この粗混合物に、水（50 mL）を加え、生成物をDCM（150 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（褐色固体）。LCMS：（方法A）343.2（M+H）、Rt. 2.59分、75.3%（最大）。

20

【0207】

段階2：6-（1-（ピペラジン-1-イル）エチル）キノキサリン塩酸塩

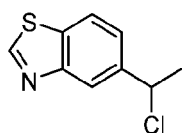
tert-ブチル4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（3.5 g、10.23 mmol）のメタノール（5 mL）中溶液に、ジオキサン/HCl（35 mL、10 V）を室温に加え、反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、ジエチルエーテル（15 mL）で磨砕して、標題化合物を得た。収率：87%（2.1 g、褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：8.94（d、J=6.0 Hz、2H）、8.09（d、J=8.8 Hz、1H）、8.01（s、1H）、7.88（d、J=8.8 Hz、1H）、3.85（d、J=6.8 Hz、1H）、3.54（t、J=5.2 Hz、2H）、3.16（d、J=3.6 Hz、2H）、3.06-2.96（m、1H）、2.92-3.02（m、1H）、2.67（s、2H）、2.55-2.58（m、2H）、1.42（d、J=6.8 Hz、3H）。LCMS：（方法A）243.3（M+H）、Rt. 1.36分、95.02%（最大）。

30

40

【0208】

中間体3：5-（1-クロロエチル）ベンゾ[d]チアゾール
【化27】



【0209】

段階1：1-（ベンゾ[d]チアゾール-5-イル）エタン-1-オン

50

原料として5-ブロモベンゾ[d]チアゾール(3 g、14 mmol)を用い、中間体6、段階1について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率：64.5% (1.6 g、淡黄色固体)。LCMS：(方法A) 178.0 (M+H)、Rt. 2.61分、81.8% (最大)。

【0210】

段階2：1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エタン-1-オール

1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エタン-1-オン(1.6 g、9.0 mmol)のメタノール(20 mL)中溶液を攪拌しながら、それに、水素化ホウ素ナトリウム(683 mg、18 mmol)を0℃でゆっくり加え、1.5時間攪拌した。反応完了をTLCによってモニタリングし、溶媒を45℃で真空下に留去した。残留物をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(50 mL)、ブライン溶液(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。有機層を40℃で留去して標題化合物を得た。収率：91.9% (1.49 g、淡褐色固体)。LCMS：(方法A) 180.0 (M+H)、Rt. 2.35分、92.8% (最大)。

【0211】

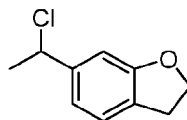
段階3：5-(1-クロロエチル)ベンゾ[d]チアゾール

一般手順Bに従って、1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)エタン-1-オール(1.49 g、8.3 mmol)から標題化合物を合成した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。収率：定量的(1.64 g、淡黄色固体)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 9.43 (s、1H)、8.19–8.17 (m、2H)、7.63–7.61 (m、1H)、5.57–5.52 (m、1H)、1.87 (d、J = 6.7 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 198.0 (M+H)、Rt. 3.98分、62.0% (最大)。

【0212】

中間体4：6-(1-クロロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

【化28】



【0213】

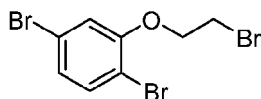
段階1：2-(2,5-ジブロモフェノキシ)エタン-1-オール

1,4-ジブロモ-2-フルオロベンゼン(100 g、395.2 mmol)のエチレングリコール(510 mL)中溶液を攪拌しながら、それに、NMP(50 mL)を室温でN₂雰囲気下に加えた。次に、tBuOK(155.2 g、1383.0 mmol)を10℃で10分間かけてゆっくり加えた。反応混合物を100℃で12時間加熱した。反応完了を、TLCによってモニタリングした。反応混合物を冷却して室温とし、水(200 mL)で希釈し、室温で15分間攪拌した。得られた固体を濾過し、エチレングリコールで洗浄した(30 mLで2回)。水(2200 mL)を濾液に加え、溶液を冷却して15℃とし、1時間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、水(100 mLで2回)、石油エーテル(100 mLで2回)で洗浄し、乾燥させた。トルエンを加え、それを留去することで(200 mLで3回)、それをさらに乾燥させた。次にそれを、それ以上精製せずに次の段階で用いた。収率：77.5% (90 g、淡褐色固体)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃)：δ 7.41 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.06 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.02 (dd、J = 8.4、2.4 Hz、1H)、4.14 (t、J = 4.4 Hz、2H)、4.03–4.00 (m、2H)、2.36 (t、J = 6.4 Hz、1H)。

【0214】

段階2：1,4-ジブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)ベンゼン

【化 29】



【0215】

2-(2,5-ジブロモフェノキシ)エタン-1-オール(45g、152mmol)のトルエン(315mL)中溶液を攪拌しながら、それに不活性雰囲気下に、 PBr_3 (18.47g、68.0mmol)を 0°C でゆっくり加えた。得られた混合物を 90°C で2時間加熱した。それを冷却して 0°C とし、 PBr_3 (8.2g、30.0mmol)及び水(0.9mL)をゆっくり加え、加熱を 90°C で8時間続けた。反応の完結を、TLCによってモニタリングした。反応混合物を冷却して 10°C とし、1N NaOH 溶液(270mL)によって反応停止した。有機相を分離し、水(150mL)、ブライン(150mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、 45°C で真空下に溶媒留去して、標題化合物を得た。収率：90.8%(99g、オフホワイト固体)。 ^1H NMR(400MHz、 CDCl_3)： δ 7.43(d、 $J=8.8\text{Hz}$ 、1H)、7.05–7.02(m、2H)、4.34(t、 $J=6.4\text{Hz}$ 、2H)、3.70(t、 $J=6.4\text{Hz}$ 、2H)。

10

【0216】

段階3：2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボアルデヒド

20

不活性雰囲気下で、冷却して -78°C とした1,4-ジブromo-2-(2-ブロモエトキシ)ベンゼン(99g、275.9mmol)の脱水THF(990mL)中溶液を攪拌しながら、それに、 n -ブチルリチウム(189mL、303.5mmol、1.6Mヘキサン中溶液)を30分間かけてゆっくり加えた。1時間後、同量の n -ブチルリチウム(189mL、303.5mmol、1.6Mヘキサン中溶液)を -78°C で30分間かけてゆっくり加えた。反応混合物を -78°C で1時間攪拌した。DMF(40.3g、551.8mmol)をゆっくり加え、温度を -78°C で45分間維持した。反応混合物を昇温させて 10°C とし、 NH_4Cl の飽和溶液(450mL)によって反応停止した。反応混合物をEtOAcで抽出した(200mLで2回)。合わせた有機層を水(200mL)、ブライン溶液(200mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、 40°C で減圧下に溶媒留去して、標題化合物を得た。収率：粗(40.8g、淡褐色固体)。 ^1H NMR(400MHz、 CDCl_3)： δ 9.93(s、1H)、7.41–7.39(m、2H)、7.28–7.27(m、1H)、4.66(t、 $J=8.8\text{Hz}$ 、2H)、3.30(t、 $J=8.8\text{Hz}$ 、2H)。

30

【0217】

段階4：1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エタン-1-オール

2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボアルデヒド(30g、202mmol)の脱水THF(300mL)中溶液を攪拌しながら、それに不活性雰囲気下に、メチルマグネシウムクロライド溶液(135mL、404mmol、3M THF中溶液)を 0°C で30分間かけてゆっくり加えた。反応混合物を同じ温度で2時間攪拌した。反応の完結を、TLCによってモニタリングした。反応混合物を、 NH_4Cl の飽和溶液(250mL)を用いることで反応停止し、EtOAcで抽出した(100mLで2回)。合わせた有機層を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、 40°C で減圧下に溶媒留去した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(22% EtOAc/石油エーテル)、標題化合物を得た。収率：58.6%(19.5g、淡黄色液体)。 ^1H NMR(300MHz、 CDCl_3)： δ 7.18(d、 $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、6.87(dd、 $J=9.4$ 、 1.2Hz 、2H)、4.89–4.83(m、1H)、4.59(t、 $J=8.7\text{Hz}$ 、2H)、3.21(t、 $J=8.7\text{Hz}$ 、2H)、1.51–1.50(m、3H)。LCMS：(方法A) 147.2($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)、Rt. 2.63分、94.7%(最大)。HPLC：(方

40

50

法A) R t 2. 6 1分、9 6. 5 % (最大)。

【0 2 1 8】

段階5: 6-(1-クロロエチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

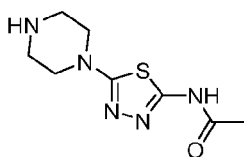
1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エタン-1-オール(9 g、54. 0 mmol)のDCM(180 mL)中溶液を攪拌しながら、それに、SOCl₂(19. 4 g、165 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の完結を、TLCによってモニタリングした。反応混合物を減圧下に40℃で濃縮した。得られた粗混合物をDCMに溶かし、2回溶媒留去し(100 mLで2回)、40℃で真空乾燥して、標題化合物を得た。収率: 粗(100%) (9. 98 g、暗褐色液体)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 7. 16(d、J=7. 6 Hz、1H)、6. 92-6. 88(m、2H)、5. 06(q、J=6. 8 Hz、1H)、4. 59(t、J=8. 8 Hz、2H)、3. 21(t、J=8. 8 Hz、2H)、1. 84(d、J=6. 8 Hz、3H)。

10

【0 2 1 9】

中間体5: N-(5-(ピペラジン-1-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド塩酸塩

【化30】



20

【0 2 2 0】

段階1: tert-ブチル4-(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

2-アミノ5-ブロモ-1, 3, 4-チアジアゾール(10. 0 g、55. 5 mmol)の脱水DMF(100 mL)中溶液を攪拌しながら、それに、K₂CO₃(15. 3 g、111. 1 mmol)及び1-bocピペラジン(12. 4 g、66. 65 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を80℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた粗固体に、DCM(200 mL)を加えた。DCM層を水(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率: 76% (12 g、淡褐色固体)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 6. 51(s、2H)、3. 39(d、J=6. 9 Hz、4H)、3. 19(d、J=7. 7 Hz、4H)、1. 39(s、9H)。LCMS: (方法A) 286. 1 (M+H)、R t. 2. 7 1分、97. 6 % (最大)。

30

【0 2 2 1】

段階2: tert-ブチル4-(5-アセトアミド-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル4-(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(12. 0 g、42. 09 mmol)のピリジン(120 mL)中溶液を攪拌しながら、それに、無水酢酸(5. 1 g、50. 5 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を50℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、ジエチルエーテル(100 mL)で磨砕した。得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル(20 mL)で洗浄し、脱水し、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収率: 87% (12 g、オフホワイト固体)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 12. 07(br s、1H)、3. 45-3. 34(m、8H)、2. 11(s、3H)、1. 42(s、9H)。LCMS: (方法A) 328. 0 (M+H)、R t. 3. 1 1分、86. 3 % (最大)。

40

【0 2 2 2】

50

段階 3: N-(5-(ピペラジン-1-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド塩酸塩

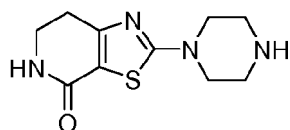
tert-ブチル 4-(5-アセトアミド-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (12.0 g) の脱水ジオキサン (100 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、HCl/ジオキサン (100 mL、4 N) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗生成物をジエチルエーテル (50 mL) に懸濁させた。溶媒留去後に標題化合物を得た。収率: 93% (9 g、白色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 12.07 (br s、1H)、3.67 (s、4H)、3.21 (s、4H)、2.13 (s、3H)。LCMS: (方法 A) 228.0 (M+H)、Rt. 0.71 分、85.3% (最大)。

10

【0223】

中間体 6: 2-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-4 (5H)-オン・2 塩酸塩

【化 31】



【0224】

20

段階 1: tert-ブチル 3-ブromo-2, 4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 2, 4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、4.69 mmol) の脱水CCl₄ (10 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、N-ブromoコハク酸イミド (0.83 g、4.69 mmol) を 10℃ で加えた。反応混合物を 10~15℃ で 2 時間攪拌した。それを減圧下に溶媒留去した。水 (10 mL) を加え、所望の生成物を EtOAc で抽出した (30 mL で 2 回)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を得た。収率: 99% (1.4 g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 5.50 (s、1H)、3.74-3.71 (m、2H)、2.69-2.66 (m、2H)、1.46 (s、9H)。LCMS: (方法 A) 193.8 (M-Boc+H)、Rt. 2.93 分、81.51% (最大)。

30

【0225】

段階 2: tert-ブチル-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-5 (4H)-カルボキシレート

tert-ブチル 4-カルバモチオイルピペラジン-1-カルボキシレート (実施例 5、段階 1 従って合成、1.31 g、5.36 mmol) のイソプロパノール (15 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、第 1 段階で得られた tert-ブチル 3-ブromo-2, 4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.3 g、4.46 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 90℃ で終夜攪拌した。それを冷却して室温とし、減圧下に溶媒留去した。水 (10 mL) を加え、所望の生成物をジエチルエーテルで抽出し (30 mL で 2 回)、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題生成物を得た。収率: 74% (1.42 g、黄色固体)。LCMS: (方法 A) 239.0 (M-Boc+H)、Rt. 0.70 分、48.39% (最大)。

40

【0226】

段階 3: 2-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-4 (5H)-オン・2 塩酸塩

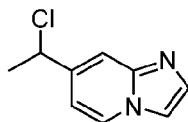
前段階で得られた tert-ブチル-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン

50

ー 5 (4 H) -カルボキシレート (1.3 g、2.96 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、HCl/ジオキサン (4 M 溶液、13 mL、10 V) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。それを留去し、得られた固体を EtOAc で磨砕して (20 mL で 3 回)、標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。収率：99% (粗) (2.25 g、白色固体)。LCMS：(方法 A) 239.0 (M+H)、Rt. 0.663 分、82.012% (最大)。

【0227】

中間体 7：7-(1-クロロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
【化 32】



10

【0228】

段階 1：7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン

4-ブロモピリジン-2-アミン (5 g、28.9 mmol、Molekula Biochem Ltd) の EtOH (50 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、重炭酸ナトリウム (7.28 g、86.7 mmol) 及びクロロアセトアルデヒド (5 mL、115 mmol) を加え、16 時間還流した。反応混合物を真空下に留去し、水 (25 mL) を粗混合物に加えた。得られた溶液を EtOAc で抽出した (50 mL で 2 回)。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率：63% (3.6 g、褐色固体)。LCMS：(方法 B) 199.0 (M+H)、Rt. 3.92 分、94.50% (最大)。

20

【0229】

段階 2：1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)エタン-1-オン

7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.6 g、18.7 mmol) のトルエン (35 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、1-エトキシビニルトリブチルスズ (7.3 mL、20.1 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロライド (0.64 g、0.90 mmol) を不活性雰囲気下に加えた。反応混合物を 90℃ で 16 時間還流させた。それを真空下に留去し、6N HCl 溶液 (20 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。それを NaHCO₃ の飽和溶液 (20 mL) で中和し、EtOAc で抽出した (50 mL で 2 回)。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率：73% (2.1 g、黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.62-8.61 (m、1H)、8.34 (d、J=0.8 Hz、1H)、8.14 (d、J=0.8 Hz、1H)、7.81 (s、1H)、7.32-7.31 (m、1H)、2.65 (s、3H)。LCMS：(方法 B) 161.0 (M+H)、Rt. 3.140 分、95.59% (最大)。

30

【0230】

段階 3：1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)エタン-1-オール

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)エタン-1-オン (2.1 g、13.1 mmol) の MeOH (20 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、水素化ホウ素ナトリウム (0.65 g、17.0 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。それを真空下に留去し、水 (10 mL) を加えた。生成物を DCM で抽出し (50 mL で 2 回)、有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を留去して、標題生成物を得た。収率：98% (2 g、褐色液体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.46-8.44 (m、1H)、7.85 (s、1H)、7.49 (d、J=1.5 Hz、1H)、7.41 (d、J=1.0 Hz、1H)、6.86-6.85 (m、1H)、5.34 (d、J=5.9 Hz、1H)、4.73-4.71 (m、1H)、1.33 (d、J=8.6 Hz、3H)。LCMS：(方法

40

50

B) 163.2 (M+H)、Rt. 2.83分、96.00% (最大)。

【0231】

段階4: 7-(1-クロロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

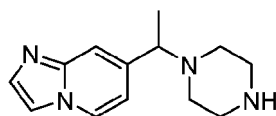
1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)エタン-1-オール(1.1g、6.78mmol)のDCM(10mL)中溶液を攪拌しながら、それに、塩化チオニルを0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。揮発分を真空下に留去し、粗生成物をDCM(10mL)に溶かした。この工程を2回繰り返して、過剰の塩化チオニルを除去した。収率: 93%(1.12g、褐色固体)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 8.93(d、J=9.4Hz、1H)、8.36(d、J=2.5Hz、1H)、8.21(d、J=2.7Hz、1H)、8.03(s、1H)、7.65-7.63(m、1H)、5.63-5.61(m、1H)、1.82(d、J=9.0Hz、3H)。LCMS: (方法A) 181.0 (M+H)、Rt. 1.72分、97.41% (最大)。

10

【0232】

中間体8: 7-(1-(ピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

【化33】



20

【0233】

段階1: tert-ブチル4-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

1-Bocピペラジン(1.1g、6.11mmol)のDMF中溶液を攪拌しながら、それにTEA(2.3mL、16.6mmol)及び中間体7(1.0g、5.55mmol)を加え、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空下に留去し、水(5mL)を加えた。生成物をEtOAcで抽出し(25mLで2回)、有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(オフホワイト固体)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 8.13(d、J=7.0Hz、1H)、7.66(s、1H)、7.60-7.58(m、2H)、7.06(d、J=6.5Hz、1H)、3.53-3.51(m、5H)、2.54-2.44(m、4H)、1.46-1.42(m、12H)。LCMS: (方法A) 331.2 (M+H)、Rt. 1.71分、75.51% (最大)。

30

【0234】

段階2: 7-(1-(ピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩

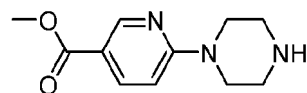
tert-ブチル4-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.7g、2.12mmol)の脱水ジオキサン(100mL)中溶液を攪拌しながら、それに、HCl/ジオキサン(100mL、4N)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗生成物をジエチルエーテル(50mL)に懸濁させた。溶媒留去後に標題化合物を得た。収率: 99%(0.47g、オフホワイト固体)。LCMS: (方法A) 231.3 (M+H)、Rt. 0.49分、86.4% (最大)。

40

【0235】

中間体9: メチル6-(ピペラジン-1-イル)ニコチネート塩酸塩

【化34】



50

【0236】

段階1：tert-ブチル4-（5-（メトキシカルボニル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

1-Bocピペラジン（9.5g、51.28mmol、Symax fine chemicals）の脱水DMF（80mL）中溶液を攪拌しながら、それにTEA（12.9mL、93.24mmol）及びメチル6-クロロニコチネート（8g、46.62mmol、combi block chemicals）を加えた。反応混合物を80℃で14時間攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、水（100mL）に投入した。生成した沈澱を濾過して、標題生成物を得た。収率：96.7%（14.5g、オフホワイト固体）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.66（d、J=2.2Hz、1H）、7.97（dd、J=9.1、2.4Hz、1H）、6.88（d、J=9.1Hz、1H）、3.79（s、3H）、3.66（t、J=4.7Hz、4H）、3.43（t、J=5.2Hz、4H）、1.43（s、9H）。LCMS：（方法A）322.3（M+H）、Rt. 2.42分、99.42%（最大）。

10

【0237】

段階2：メチル6-（ピペラジン-1-イル）ニコチネート塩酸塩

tert-ブチル4-（5-（メトキシカルボニル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（14.5g、45.11mmol）の1,4-ジオキサン（50mL）中溶液を攪拌しながら、それに、HCl/ジオキサン（4Nジオキサン中溶液、145mL、10V）を室温に加え、得られた混合物を3時間攪拌した。生成した白色沈澱を濾過し、ジエチルエーテル（25mL）及びEtOAc（20mLで2回）で洗浄し、Na₂SO₄で脱水して標題生成物を得た。収率：94.6%（11g、淡褐色固体）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 9.29（brs、2H）、8.69（d、J=2.0Hz、1H）、8.04（dd、J=8.8、2.0Hz、1H）、6.99（d、J=8.8Hz、1H）、3.90（t、J=4.8Hz、4H）、3.81（s、3H）、3.18（brs、4H）。LCMS：（方法A）222.1（M-35）、Rt. 1.40分、98.40%（最大）。

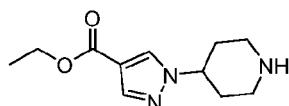
20

【0238】

中間体10：エチル1-（ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート塩酸塩

30

【化35】



【0239】

段階1：tert-ブチル4-（（メチルスルホニル）-オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート：

4-ヒドロキシN-Boc-ピペリジン（8.0g、39.7mmol）及びTEA（14mL、99.3mmol）のDCM（80mL）中溶液を攪拌しながら、それに、メタンスルホニルクロライド（3.6mL、47.6mmol）を0℃で滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応完了を、TLCによってモニタリングした。反応混合物を、水によって反応停止した。有機層を水（50mL）及びブライン（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた標題生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収率：85%（9.9g、淡褐色油状物）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 4.85-4.81（m、1H）、3.64-3.60（m、2H）、3.20（s、3H）、3.18-3.16（m、2H）、1.94-1.89（m、2H）、1.64-1.50（m、2H）、1.40（s、9H）。LCMS：（方法A）180.0（M-boc）、Rt. 2.63分、99.8%（ELSD）。

40

【0240】

50

段階 2 : *tert*-ブチル 4-(4-(エトキシカルボニル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート :

エチル-1-*H*ピラゾールカルボキシレート (5.0 g、3.7 mmol) の DMF (50 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、 Cs_2CO_3 (23 g、71.35 mmol) 及び *tert*-ブチル 4-(メチルスルホニル)-オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (9.9 g、35.6 mmol) を 5℃ で加え、反応混合物を 90℃ で終夜攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。反応混合物を氷冷水に投入した得られた固体を濾過し、水 (50 mL) で洗浄し、真空乾燥した。それを、それ以上精製せずに次の段階で用いた。収率 : 87% (10 g、オフホワイト固体)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.39 (s、1H)、7.87 (s、1H)、4.45-4.39 (m、1H)、4.21 (q、 $J=7.2$ Hz、2H)、4.05-4.02 (m、2H)、2.01-1.98 (m、2H)、1.85-1.78 (m、2H)、1.42 (s、9H)、1.26 (t、 $J=7.2$ Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 222.0 (M-BoC)、Rt. 2.77 分、92.86% (最大)。

【0241】

段階 3 : エチル 1-(ピペリジン-4-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシレート塩酸塩

tert-ブチル 4-(4-(エトキシカルボニル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (10 g、30.92 mmol) の 1,4-ジオキサン (50 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、HCl/ジオキサン (4 M、100 mL、10 V) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。生成した白色沈殿を濾過し、ジエチルエーテル (25 mL) 及び EtOAc (20 mL で 2 回) で洗浄して、標題生成物を得た。収率 : 92% (7.4 g、オフホワイト固体)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.12 (brs、1H)、8.92 (brs、1H)、8.35 (s、1H)、7.91 (s、1H)、4.57-4.52 (m、1H)、4.21 (q、 $J=7.2$ Hz、2H)、3.04-2.88 (m、4H)、2.19-2.13 (m、4H)、1.25 (t、 $J=7.2$ Hz、3H)。

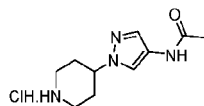
【0242】

LCMS : (方法 A) 224.2 (M-35)、Rt. 1.88 分、95.2% (最大)。

【0243】

中間体 11 : N-(1-(ピペリジン-4-イル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)アセトアミド塩酸塩

【化 36】



【0244】

段階 1 : *tert*-ブチル 4-(4-ニトロ-1*H*-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

4-ニトロ-1*H*-ピラゾール (2.0 g、17.7 mmol、combiblock) の脱水 MeCN (20 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、炭酸カリウム (7.3 g、53.4 mmol) 及び *tert*-ブチル 4-(メチルスルホニル)-オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 10 の段階 1 に記載の方法に従って取得、4.9 g、17.6 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 80℃ で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗固体に DCM (200 mL) を加えた。溶液を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率 : 58% (3 g、淡褐色固体)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)

: δ 8.95 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、4.48–4.43 (m, 1H)、4.05–4.02 (m, 2H)、2.89–2.86 (m, 2H)、2.04–2.01 (m, 2H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.41 (s, 9H)。

【0245】

段階2: tert-ブチル4-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.5 g、6.7 mmol) の脱水MeOH (30 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、窒素雰囲気下に10%パラジウム/活性炭 (250 mg) を加えた。反応液を水素雰囲気下に室温で3時間攪拌した。反応の進行を、TLCによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトで濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮して標題化合物を得た。収率: 70% (2 g、褐色固体)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 7.06 (s, 1H)、6.91 (s, 1H)、4.16–4.08 (m, 1H)、4.01–3.98 (m, 2H)、3.77 (brs, 2H)、3.21–2.87 (m, 2H)、1.92–1.89 (m, 2H)、1.72–1.41 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)。LCMS: (方法A) 267.3 (M+H)、Rt. 1.98分、93.97% (最大)。

10

【0246】

段階3: tert-ブチル4-(4-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル4-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.6 g、6.0 mmol) のDCM中溶液を攪拌しながら、それに、N-メチルモルホリン (0.72 mL、6.6 mmol) 及び無水酢酸 (0.56 mL、6.0 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、ジエチルエーテル (10 mL) で磨砕した。得られた固体を濾過し、ヘキサン (20 mL) で洗浄し、乾燥し、それ以上精製せずに次の段階で用いた。収率: 91.7% (1.7 g、褐色固体)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 9.90 (s, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.40 (s, 1H)、4.32–4.27 (m, 1H)、4.03–4.00 (m, 2H)、3.21–2.87 (m, 2H)、1.96 (s, 3H)、1.95–1.91 (m, 2H)、1.75–1.71 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)。LCMS: (方法A) 309.2 (M+H)、Rt. 3.01分、96.36% (最大)。

20

30

【0247】

段階4: N-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド塩酸塩

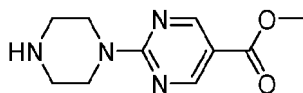
tert-ブチル4-(4-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.7 g) の脱水ジオキサン (10 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、HCl/ジオキサン (17 mL、4 N) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗生成物をジエチルエーテル (20 mL) 中で磨砕し、真空乾燥して、標題生成物を得た。収率: 94.2% (1.2 g、オフホワイト固体)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 10.10 (s, 1H)、9.32 (brs, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.43 (s, 1H)、4.46–4.42 (m, 1H)、3.36–3.32 (m, 2H)、3.05–3.01 (m, 2H)、2.15–2.10 (m, 4H)、1.97 (s, 3H)。LCMS: (方法B) 209.2 (M+H)、Rt. 1.33分、98.71% (最大)。

40

【0248】

中間体12: メチル2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート塩酸塩

【化 37】



【0249】

段階1：5-(4-(1-(1H-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)ethyl)piperidin-1-yl)-1,3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one

メチル2-クロロピリミジン-5-カルボキシレート (5 g、28.97 mmol) の脱水DMF (60 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (12.09 mL、86.92 mmol) 及びtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (5.93 g、31.87 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を100℃で終夜加熱した。それを濃縮して体積を半量とし、濾過した。得られた固体をDCM (35 mL) に溶かし、水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題生成物を得た。収率：70% (7 g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.81 (s、2H)、3.84 (t、J=4.8 Hz、4H)、8.80 (s、3H)、3.48-3.38 (m、4H)、1.42 (s、9H)。LCMS：(方法A) 323.3 (M+H)、Rt. 4.31分、99.89% (最大)。

【0250】

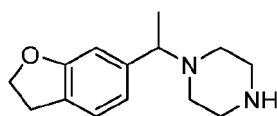
段階2：メチル2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート塩酸塩

5-(4-(1-(1H-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)ethyl)piperidin-1-yl)-1,3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (6.9 g、21.42 mmol) の脱水ジオキサン (30 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、HCl/ジオキサン (50 mL、4 N) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗生成物をジエチルエーテル (50 mL) に懸濁させた。溶媒留去後に標題化合物を得た。収率：98% (4.7 g、オフホワイト固体)。LCMS：(方法A) 223.3 (M-Boc)、Rt. 1.62分、99.83% (最大)。

【0251】

中間体13：1-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン・2塩酸塩

【化 38】



【0252】

段階1：tert-ブチル4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

N-bocピペラジン (5.5 g、29.5 mmol)、TEA (11.9 g、11.8 mmol) のDMF (55 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、中間体4 (7.5 g、41.3 mmol) を室温で加え、得られた混合物を70℃で終夜加熱した。反応の完結を、TLCによってモニタリングした。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗混合物をEtOAc (100 mL) に溶かした。有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (溶離液として12% EtOAc/石油エーテル)、標題化合物を得た。収率：52% (純度58%) (5.1 g、褐色粘稠油状物)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 7.19-7.12 (m、1H)、6.88-6.77 (m、2H)、4.62-4.59 (m、2H)、3.42-3.39 (m、4H)、3.36-3.31 (m、1H)、3.23-3.18 (m、2H)、2.44-2.34 (m

、4 H)、1. 4 6 (s、9 H)、1. 3 5 (d、J = 6. 4 H z、3 H)。LCMS : (方法A) 3 3 3. 3 (M+H)、Rt. 3. 1 2 分、5 8. 0 9 % (最大)。

【0 2 5 3】

段階2 : 1 - (1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エチル) ピペラジン・2 塩酸塩

t e r t - ブチル 4 - (1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (5. 1 g、1 5. 3 m m o l) の 1, 4 ジオキサン (2 5 m L) 中溶液を攪拌しながら、それに、H C l / ジオキサン溶液 (4 M、1 0 V) を 0 °C で加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完結を、T L C によってモニタリングした。反応混合物を減圧下に 4 0 °C で留去した。得られた生成物を n - ヘキサンで磨砕し (1 0 0 m L で 2 回)、傾斜法で 2 回分離した。それを 4 0 °C で真空乾燥して、標題化合物を得た。収率 : 6 6. 2 % (3. 1 g、オフホワイト固体)。¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) : δ 7. 1 5 (d、J = 7. 2 H z、1 H)、6. 7 6 - 6. 7 1 (m、2 H)、4. 3 6 - 4. 3 0 (m、2 H)、3. 5 5 - 3. 5 3 (m、4 H)、3. 4 3 - 3. 4 1 (m、1 H)、3. 1 5 - 3. 1 1 (m、2 H)、2. 5 3 - 2. 4 3 (m、4 H)、1. 3 1 - 1. 2 9 (m、3 H)。LCMS : (方法A) 2 3 3. 2 (M+H)、Rt. 1. 6 7 分、9 0. 3 1 % (最大)。

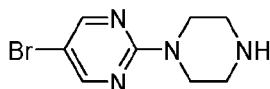
10

【0 2 5 4】

中間体 1 4 : 5 - ブロモ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン塩酸塩

【化 3 9】

20



【0 2 5 5】

段階1 : t e r t - ブチル - 4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

1 - b o c ピペラジン (1 0. 4 2 g、5 6. 8 6 m m o l、S y m a x f i n e c h e m i c a l s) の脱水DMF (1 0 0 m L) 中溶液を攪拌しながら、それに、T E A (1 4. 4 3 m L、1 0 3. 3 9 m m o l) 及び 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン (1 0 g、5 1. 6 9 m m o l、O a k w o o d c h e m i c a l s) を室温に加え、反応混合物を 8 0 °C で 1 4 時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、水 (1 0 0 m L) に投入した。生成した沈澱を濾過し、ジエチルエーテル (5 0 m L) で洗浄して、標題生成物を得た。収率 : 8 4. 5 % (1 5 g、オフホワイト固体)。¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) : δ 8. 4 9 (s、2 H)、3. 6 9 (t、J = 5. 2 H z、4 H)、3. 4 0 (t、J = 5. 1 H z、4 H)、1. 4 2 (s、9 H)。LCMS : (方法A) 3 4 5. 2 3 (M+2)、Rt. 4. 9 2 分、9 9. 6 % (最大)。

30

【0 2 5 6】

段階2 : 5 - ブロモ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン塩酸塩

t e r t - ブチル - 4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 5. 0 g、4 3. 7 m m o l) の 1, 4 - ジオキサン (5 0 m L) 中溶液を攪拌しながら、それに、H C l / ジオキサン (1 5 0 m L、1 0 V、4 N) を 0 °C で加え、室温で 4 時間攪拌した。得られた白色沈澱を濾過し、E t ₂ O (2 5 m L)、E t O A c (2 0 m L で 2 回) で洗浄して、標題生成物を得た。収率 : 9 8. 2 % (1 2. 0 g、オフホワイト固体)。¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) : δ 9. 4 0 (b r s、2 H)、8. 5 4 (s、2 H)、3. 9 3 (t、J = 4. 8 H z、4 H)、3. 1 3 (b r s、4 H)。LCMS : (方法A) 2 4 4. 9 (M-3 5)、Rt. 1. 7 1 分、9 9. 8 % (最大)。

40

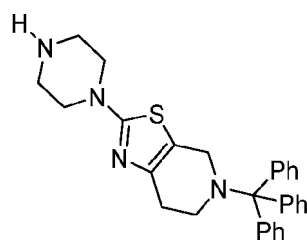
【0 2 5 7】

中間体 1 5 : 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5 - トリチル - 4, 5, 6, 7 - テトラ

50

ヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン

【化40】



【0258】

10

段階1：ベンジル4-カルバモチオイルピペラジン-1-カルボキシレート

1-Z-ピペラジン（8.5 g、38.5 mmol）の脱水THF（100 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、1,1-チオカルボニルジイミダゾール（12.37 g、69.4 mmol）を加え、混合物を60℃で5時間攪拌した。それを減圧下に濃縮し、0℃でNH₃/EtOH（2N、300 mL）を加えた。得られた混合物を、オートクレーブ中、55℃で8時間攪拌した。それを水（100 mL）で希釈し、DCMで抽出した（100 mLで2回）。DCM層を水（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を得た。収率：87%（7 g、白色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.51（s、2H）、7.38–7.31（m、5H）、5.1（s、2H）、3.78（m、4H）、3.43–3.33（m、4H）。LCMS：（方法A）280.2（M+H）、Rt. 2.33分、95.4%（最大）。

20

【0259】

段階2：tert-ブチル2-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン-1-イル）-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシレート

ベンジル4-カルバモチオイルピペラジン-1-カルボキシレート（7.0 g、20.43 mmol）の脱水THF（50 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、トリエチルアミン（5.2 mL、37.5 mmol）及び3-ブロモ-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（8.3 g、30.0 mmol）を0℃に加え、混合物を90℃で8時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。DCM（200 mL）を加え、得られた溶液を水（100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を得た。収率：70%（8 g、白色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.37–7.31（m、5H）、5.1（s、2H）、4.37（s、2H）、3.59–3.51（m、6H）、3.37–3.30（m、4H）、1.4（s、9H）。LCMS：（方法A）459.2（M+H）、Rt. 2.65分、97.3%（最大）。

30

【0260】

段階3：ベンジル4-（4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート：

40

tert-ブチル2-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン-1-イル）-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシレート（3.5 g、7.6 mmol）のDCM中溶液を攪拌しながら、それに、TFA（20% DCM中溶液、50 mL）を0℃に加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応の完結を、TLCによってモニタリングした。それを濃縮し、DCM（200 mL）を加えた。得られた溶液をNaHCO₃（100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。収率：96%（2.6 g、褐色固体）。LCMS：（方法B）359.2（M+H）、Rt. 2.0、98.7%（最大）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）

50

: δ 7.37–7.31 (m, 5H)、5.1 (s, 2H)、3.7 (s, 2H)、3.6–3.59 (m, 4H)、3.35–3.32 (m, 4H)、2.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.49–2.48 (m, 2H)。

【0261】

段階4: ベンジル4-(5-トリチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート:

ベンジル4-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2.9 g、8.1 mmol) の脱水DCM (50 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、トリエチルアミン (3 mL、20.2 mmol) 及びトリチルクロライド (2.92 g、10.0 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。それを氷水によって反応停止した。相を分離し、有機相を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。収率: 58% (3 g、白色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 7.45–7.05 (m, 20H)、5.1 (s, 2H)、3.55–3.1 (m, 4H)、3.33–3.27 (m, 4H)、3.22 (m, 2H)、2.8–2.7 (m, 2H)、2.49–2.48 (m, 2H)。LCMS: (方法A) 600.8 (M+H)、Rt. 8.4. 分、47.70% (最大)。

10

【0262】

段階5: 2-(ピペラジン-1-イル)-5-トリチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン

ベンジル4-(5-トリチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (3.0 g、5 mmol) の脱水エタノール (50 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、6N NaOH (15 mL) を0℃で加えた。反応混合物を85℃で8時間攪拌した。反応の完結を、TLCによってモニタリングした。反応混合物を濃縮し、DCM (200 mL) を加えた。得られた溶液を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。溶媒留去後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を得た。収率: 78% (1.5 g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 6H)、7.32 (t, J = 7.4 Hz, 6H)、7.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H)、3.21–3.15 (m, 6H)、2.80–2.72 (m, 4H)、2.68–2.65 (m, 2H)、2.50–2.42 (m, 3H)。LCMS: (方法A) 467.0 (M+H)、Rt. 7.26. 分、99.4% (最大)。

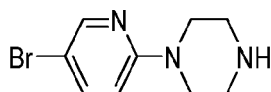
20

30

【0263】

中間体16: 1-(5-ブロモピリジン-2-イル)ピペラジン塩酸塩

【化41】



40

【0264】

段階1: tert-ブチル4-(5-ブロモピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

1-Bocピペラジン (10.6 g、57.29 mmol、Symax fine chemicals) の脱水DMF (100 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (14.43 mL、103.39 mmol) 及び5-ブロモ-2-クロロピリミジン (10 g、52.08 mmol、Oakwood chemicals) を加え、反応混合物を80℃で14時間攪拌した。それを冷却して室温とし、氷水 (100 mL) に投入した。得られた沈殿を濾過し、ヘキサン (50 mL) で洗浄して、標題化合物を得た。収率:

50

58. 8% (10 g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.60 (s、1H)、8.13 (dd、J = 8.6、2.4 Hz、1H)、7.54 (dd、J = 8.4、0.4 Hz、1H)、3.22–3.20 (m、4H)、2.61–2.59 (m、4H)、1.42 (s、9H)。LCMS : (方法A) 343.9 (M+2H)、Rt. 5.58分、98.9% (最大)。

【0265】

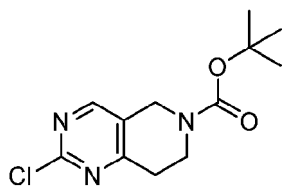
段階2 : 1-(5-ブロモピリジン-2-イル)ピペラジン塩酸塩

tert-ブチル 4-(5-ブロモピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (10 g、29.21 mmol) の1, 4-ジオキサン (50 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、4N HCl/ジオキサン溶液 (100 mL、10 V) を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。生成した白色沈殿を濾過し、残留物をジエチルエーテル (25 mL) で洗浄して、標題化合物を得た。収率 : 95.2% (9 g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.05 (br s、2H)、8.21 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.82 (dd、J = 9.2、2.4 Hz、1H)、6.99 (d、J = 9.2 Hz、1H)、3.80–3.77 (m、4H)、3.33–3.13 (m、4H)。LCMS : (方法A) 243.9 (M+2H)、Rt. 1.69分、99.3% (最大)。

【0266】

中間体17 : tert-ブチル 2-クロロ-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H)-カルボキシレート

【化42】



【0267】

段階1 : 6-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

エチル 1-ベンジル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボキシレート塩酸塩 (15 g、50.4 mmol、combi blocks) 及び尿素 (6.36 g、105 mmol) の脱水MeOH (110 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、ナトリウムメトキシド (16.4 mL、75.14 mmol、25重量%メタノール中溶液) を室温で滴下し、混合物を40時間還流させた。それを冷却して0℃とし、濾過した。残留物を、室温で30分間水 (40 mL) とともに攪拌し、再度冷却して0℃とし、濾過した。残留物をジエチルエーテルで洗浄し (20 mLで2回)、乾燥して、標題化合物を得た。収率 : 60% (7.2 g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.03 (s、2H)、7.33–7.32 (m、4H)、7.26–7.25 (m、1H)、3.56 (s、2H)、2.68 (s、2H)、2.55 (t、J = 5.2 Hz、2H)、2.26 (t、J = 5.2 Hz、2H)。LCMS : (方法A) 258.2 (M+2)、Rt. 1.31分、99.60% (最大)。

【0268】

段階2 : 6-ベンジル-2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン

6-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (7.2 g、27.9 mmol)、POCl₃ (45 mL、6 V) を0℃でゆっくり加え、4時間還流した。反応混合物を真空下に留去した。EtOAc (200 mL) を加え、溶液を冷3M NaOH溶液に注いだ。得られた有機層を分離し、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、溶媒留去して、標題化

10

20

30

40

50

合物を得た。収率：79%（6.5g、褐色固体）。¹H NMR（400MHz、DM SO-d₆）：δ 7.33–7.32（m、5H）、3.77（s、2H）、3.56（s、2H）、2.94（t、J=7.2Hz、2H）、2.80（t、J=6.8Hz、2H）。LCMS：（方法A）296.3（M+2）、Rt. 2.50分、97.94%（最大）。

【0269】

段階3：6-ベンジル-2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン

6-ベンジル-2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン（6g、20.4mmol）のEtOH（120mL）中溶液を攪拌しながら、それに、亜鉛末（10.65g、163mmol）及び水酸化アンモニウム（14.2mL、102mmol）を室温に加え、混合物を78℃で15時間攪拌した。それを冷却して室温とし、セライトで濾過した。得られた濾液を真空下に留去した。得られた粗混合物をEtOAc（150mL）で希釈し、水（15mL）で洗浄した。有機層を無水無水Na₂SO₄で脱水し、真空下に溶媒留去した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率：52%（2.7g、オフホワイト固体）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.48（s、1H）、7.32–7.31（m、5H）、3.71（s、2H）、3.57（s、2H）、2.89（t、J=7.6Hz、2H）、2.79（t、J=7.2Hz、2H）。LCMS：（方法A）260.2（M+2）、Rt. 1.86分、97.15%（最大）。

【0270】

段階4：2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン塩酸塩

6-ベンジル-2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン（2.7g、10.4mmol）の脱水DCM（60mL）中溶液を攪拌しながら、それに、クロルギ酸1-クロロエチル（1.47mL、13.5mmol）を0℃で加えた。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、2時間還流した。反応混合物を真空下に留去し、得られた粗混合物をMeOH（30mL）とともに1時間還流させた。次に、反応混合物を冷却して室温とし、真空下に溶媒留去して、標題化合物を得た。収率：70%（粗）（1.5g、褐色粘稠油状物）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.45（s、1H）、3.84（d、J=5.6Hz、2H）、3.01（t、J=8.0Hz、2H）、2.76（t、J=8.0Hz、2H）。LCMS：（方法B）170.0（M+2）、Rt. 2.16分、81.936%（最大）。

【0271】

段階5：tert-ブチル2-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6（5H）-カルボキシレート

2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン塩酸塩（1.8g、8.73mmol）の脱水THF（20mL）中溶液を攪拌しながら、それに、TEA（6.1mL、43.6mmol）及び無水Boc（3.8mL、17.4mmol）を0℃で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。それをEtOAc（30mL）で希釈し、水（10mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、真空下に溶媒留去した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率：60%（0.9g、オフホワイト固体）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.45（s、1H）、4.56（s、2H）、3.66（t、J=8.0Hz、2H）、2.88（t、J=8.0Hz、2H）、1.50（s、9H）。LCMS：（方法A）270.2（M+2）、Rt. 3.68分、76.45%（最大）。

【0272】

中間体18：2-メチル-1-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）プロパン-1-オール塩酸塩

10

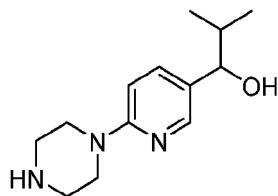
20

30

40

50

【化 4 3】



【0 2 7 3】

段階 1：tert-ブチル 4-（5-（1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

10

tert-ブチル 4-（5-ホルミルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（1.4 g、4.81 mmol）の脱水 THF（14 mL）中溶液に、イソプロピルマグネシウムクロライド（2 M Et₂O 中溶液）（2.9 mL、5.77 mmol）を -10℃ で加え、反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。完了したら（TLC によってモニタリング）、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（10 mL）によって反応停止し、層を分離した。有機層を酢酸エチル（15 mL）で希釈し、ブライン（15 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率：69%（1.1 g、オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.00（d、J = 2.8 Hz、1 H）、7.49–7.45（m、1 H）、6.79–6.82（m、1 H）、5.00（d、J = 6.0 Hz、1 H）、4.13（t、J = 8.4 Hz、1 H）、3.43–3.33（m、8 H）、1.78–1.74（m、1 H）、1.42（s、9 H）、0.87（d、J = 8.80 Hz、3 H）、0.70（d、J = 8.80 Hz、3 H）。LCMS：（方法 A）336.2（M+H）、Rt. 2.97 分、96.7%（最大）。

20

【0 2 7 4】

段階 2：2-メチル-1-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）プロパン-1-オール塩酸塩

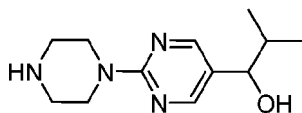
tert-ブチル 4-（5-（1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（1.1 g、3.28 mmol）の脱水 1,4-ジオキサン（11 mL）の中溶液に 0℃ で、4 M HCl / ジオキサン（4 mL）を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。完了したら（TLC によってモニタリング）、反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル（15 mL）で磨砕した。固体を濾過して標題化合物を得た。収率：99%（0.9 g、オフホワイト固体）。LCMS：（方法 A）236.2（M+H）、Rt. 1.32 分、96.6%（最大）。

30

【0 2 7 5】

中間体 20：2-メチル-1-（2-（ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）プロパン-1-オール・2 塩酸塩

【化 4 4】



40

【0 2 7 6】

メチル 2-クロロピリミジン-5-カルボキシレートから出発して中間体 18 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。収率：100%（粗）（200 mg、淡黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.28（s、2 H）、8.32（s、2 H）、4.19–4.18（m、1 H）、3.95–3.92（m、4 H）、3.14–3.13（m、4 H）、1.83–1.81（m、1 H）、0.85（d、J = 6.4 Hz、3 H）、0.73（d、J = 6.8 Hz、3 H）。LCMS：（方

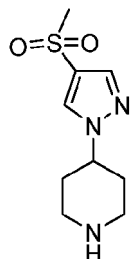
50

法 A) 237.3 (M+H-2HCl)、Rt. 1.81分、58.32% (最大)。HPLC: (方法 A) Rt 1.79分、89.12% (最大)。

【0277】

中間体 21: 4-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン塩酸塩

【化45】



10

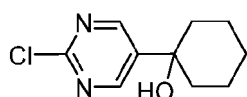
【0278】

4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾールから出発して中間体 10 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。収率: 92% (0.9g、白色固体)。LCMS: (方法 A) 230.0 (M+H)、Rt. 1.89分、90.68% (最大)。

【0279】

中間体 22: 1-(2-クロロピリミジン-5-イル)シクロヘキサノール

【化46】



【0280】

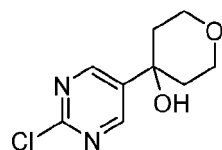
-100℃に冷却した5-ブロモ-2-クロロピリミジン(1g、5.2mmol)のEt₂O中溶液を攪拌しながら、それにn-BuLi(1.6M)(3.88mL、6.2mmol)を20分の期間をかけて加えた。混合物を-100℃で45分間攪拌した。シクロヘキサノン(1.014g、10.34mmol)を-100℃で滴下し、混合物を同じ温度で1時間攪拌した。それをNH₄Clの飽和溶液(10mL)によって反応停止し、EtOAcで抽出した(20mLで2回)。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒留去後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(溶離液: 30% EtOAc/石油エーテル)、標題化合物を得た(黄色粘稠油状物)。LCMS: (方法 A) 213.3 (M+H)、Rt. 2.908分、98.455% (最大)。

30

【0281】

中間体 23: 4-(2-クロロピリミジン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【化47】



40

【0282】

ケトンとしてテトラヒドロピラン-4-オンを加えて、中間体 22 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(黄色固体)。LCMS: (方法 A) 214.9 (M+2H)、Rt. 1.47分、72.0% (最大)。

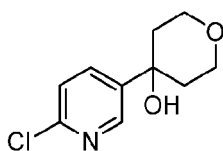
【0283】

中間体 24: 4-(6-クロロピリジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4

50

ーオール

【化 4 8】



【0 2 8 4】

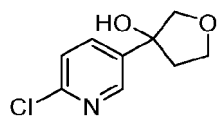
5-ブロモ-2-クロロピリジンから出発して、ケトンとしてテトラヒドロピラン-4-オンを加えて、中間体 2 2 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.78–8.52（m、1 H）、7.96–7.92（m、1 H）、7.49–7.46（m、1 H）、5.35（s、1 H）、3.78–3.72（m、4 H）、2.04–1.94（m、2 H）、1.57–1.53（m、2 H）。LCMS：（方法 A）214.0（M+H）、Rt. 2.08 分、76.24%（最大）。

10

【0 2 8 5】

中間体 2 5：3-（6-クロロピリジン-3-イル）テトラヒドロフラン-3-オール

【化 4 9】



20

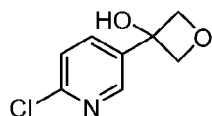
【0 2 8 6】

5-ブロモ-2-クロロピリジンから出発して、ケトンとしてテトラヒドロフラン-3-オンを加えて、中間体 2 2 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。収率：62%（440 mg、無色液体）。LCMS：（方法 A）200.0（M+H）、Rt. 1.91 分、99.02%（最大）。

【0 2 8 7】

中間体 2 6：3-（6-クロロピリジン-3-イル）オキセタン-3-オール

【化 5 0】



30

【0 2 8 8】

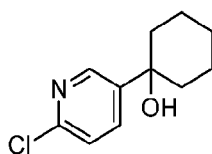
5-ブロモ-2-クロロピリジンから出発して、ケトンとしてオキセタン-3-オンを加えて、中間体 2 2 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（無色液体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.61（d、J=2.8 Hz、1 H）、8.03（q、J=8.4 Hz、1 H）、7.55（d、J=8.4 Hz、1 H）、6.66（s、1 H）、4.78（d、J=7.2 Hz、2 H）、4.69（d、J=7.2 Hz、2 H）。LCMS：（方法 A）185.9（M+H）、Rt. 1.61 分、99.20%（最大）。

40

【0 2 8 9】

中間体 2 7：1-（6-クロロピリジン-3-イル）シクロヘキサン-1-オール：

【化 5 1】



50

【0290】

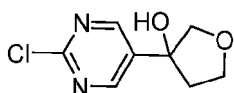
5-ブロモ-2-クロロピリジンから出発して、ケトンとしてシクロヘキサノンを加えて、中間体22について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（白色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.51（s、1H）、7.91（dd、J=2.8、8.2 Hz、1H）、7.44（d、J=8.4 Hz、1H）、5.01（s、1H）、1.75-1.61（m、8H）、1.50（t、J=4.4 Hz、2H）。LCMS：（方法A）212.0（M+H）、Rt. 2.44分、96.05%（最大）。

【0291】

中間体28：3-（2-クロロピリミジン-5-イル）テトラヒドロフラン-3-オール

10

【化52】



【0292】

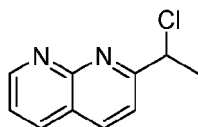
ケトンとしてジヒドロフラン-3（2H）-オンを加えて、中間体22について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（黄色粘稠油状物）。LCMS：（方法A）201.2（M+H）、Rt. 1.421分、96.024%（最大）。

20

【0293】

中間体29：2-（1-クロロエチル）-1,8-ナフチリジン

【化53】



【0294】

段階1：2-メチル-1,8-ナフチリジン

2-アミノ-3-ホルミルピリジン（7 g、57 mmol）のアセトン（70 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、飽和KOHのメタノール中溶液（0.5 mL）を加え、混合物を55℃で6時間攪拌した。反応の完結を、TLCによってモニタリングした。混合物を濃縮し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液：65から85% EtOAc／石油エーテル）、標題化合物を得た。収率：88.3%（7.3 g、淡褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 9.10-9.09（m、1H）、8.18-8.15（m、1H）、8.09（d、J=8.4 Hz、1H）、7.47-7.39（m、1H）、7.29-7.28（m、1H）、2.84（s、3H）。LCMS：（方法B）145.0（M+H）、Rt. 3.06分、97.85%（最大）。HPLC：（方法B）Rt 2.98分、98.09%（最大）。

30

【0295】

段階2：1,8-ナフチリジン-2-カルボアルデヒド

水0.5 mLを含む二酸化セレン（8.61 g、77.56 mmol）の1,4ジオキサン（140 mL）中溶液を100℃で5分間攪拌した。混合物を冷却して0℃とし、2-メチル-1,8-ナフチリジン（7 g、48.5 mmol）を滴下した。混合物を再度100℃で5時間加熱した。反応の完結を、TLCによってモニタリングした。反応混合物をセライト床で濾過し、EtOAc（50 mL）で洗浄し、濃縮した。得られた粗混合物をEtOAc（150 mL）に溶かし、水（60 mLで3回）、ブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た（褐色固体）。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）：δ 10.18（s、1H）、9.28-9.27（m、1H）、8.74（d、J=8.1 Hz、1H）、8.63（d、J=8.1 Hz

40

50

z、1 H)、8. 11 (dd、J = 8. 4、1. 2 Hz、1 H)、7. 83–7. 79 (m、1 H)。LCMS：(方法B) 159. 0 (M+H)、Rt. 2. 44分、91. 59% (最大)。HPLC：(方法B) Rt 2. 41分、87. 86% (最大)。

【0296】

段階3：1-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エタン-1-オール

1, 8-ナフチリジン-2-カルボアルデヒド (3. 3 g、20. 8 mmol) の脱水 THF (100 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、メチルマグネシウムクロライド/THF (14 mL、41. 7 mmol、3 M) を 0℃ で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応の完結を、TLC によってモニタリングした。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) によって反応停止し、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水 (25 mL で 2 回)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (溶離液：65% から 80% EtOAc/石油エーテル)、標題化合物を得た。収率：60. 6% (2. 2 g、褐色粘稠油状物)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)：δ 9. 16–9. 13 (m、1 H)、8. 27–8. 23 (m、2 H)、7. 57–7. 53 (m、2 H)、5. 17–5. 10 (m、1 H)、1. 68–1. 48 (m、3 H)。LCMS：(方法B) 175. 0 (M+H)、Rt. 2. 86分、51. 51% (最大)。HPLC：(方法A) Rt 0. 73分、63. 62% (最大)。

10

【0297】

段階4：2-(1-クロロエチル)-1, 8-ナフチリジン

1-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)エタン-1-オール (500 mg、2. 87 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、塩化チオニルを 0℃ で加え、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応の完結を、TLC によってモニタリングした。反応混合物を減圧下に濃縮した。DCM (20 mL) を加え、溶媒留去した。この工程を 2 回繰り返して、標題生成物を得た。収率：100% (550 mg、褐色粘稠油状物)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆)：δ 9. 29–9. 27 (m、1 H)、8. 89 (dd、J = 8. 1、1. 8 Hz、1 H)、8. 76 (d、J = 8. 4 Hz、1 H)、8. 04 (d、J = 8. 4 Hz、1 H)、7. 96–7. 92 (m、1 H)、5. 63–5. 61 (m、1 H)、1. 96 (d、J = 6. 6 Hz、3 H)。LCMS：(方法A) 193. 0 (M+H)、Rt. 1. 99分、75. 76% (最大)。

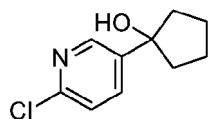
20

30

【0298】

中間体 30：1-(6-クロロピリジン-3-イル)シクロペンタン-1-オール：

【化54】



【0299】

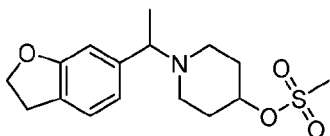
5-ブロモ-2-クロロピリジンから出発して、ケトンとしてシクロペンタノンを加えて、中間体 22 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した (白色固体)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)：δ 8. 52 (s、1 H)、7. 80 (dd、J = 2. 4、8. 2 Hz、1 H)、7. 31 (dd、J = 0. 4、8. 0 Hz、1 H)、2. 04–1. 99 (m、6 H)、1. 92–1. 89 (m、2 H)。LCMS：(方法A) 198. 2 (M+H)、Rt. 2. 29分、89. 7% (最大)。

40

【0300】

中間体 31：1-(1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペリジン-4-イル・メタンスルホネート

【化 5 5】



【0301】

段階 1：1-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペリジン-4-オール：

4-ヒドロキシピペリジン (2.5 g、24.7 mmol) の脱水アセトニトリル (10 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、室温で TEA (10.3 mL、74.1 mmol) 及び 6-(1-クロロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン、(4.5 g、24.7 mmol) を加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた粗混合物に、DCM (50 mL) を加え、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体)。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3)： δ 7.15 (s、1H)、6.74–6.73 (m、2H)、4.54–4.48 (m、4H)、3.14 (t、 $J=11.6$ Hz、2H)、1.96 (d、 $J=9.6$ Hz、2H)、1.80–1.61 (m、3H)、1.41–1.20 (m、6H)。LCMS：(方法 A) 248.1 (M+H)、Rt. 1.67 分、97.8 % (最大)。

【0302】

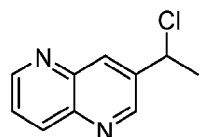
段階 2：1-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペリジン-4-イルメタンスルホネート

段階 1：1-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペリジン-4-オール (0.2 g、0.8 mmol) の脱水 DCM (4 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに TEA (0.33 mL、2.4 mmol) 及びメタンスルホニルクロライド (0.12 mL、1.6 mmol、Spectrochem) を 0°C で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応進行を、TLC によってモニタリングした。反応完結後、反応混合物を DCM (30 mL) で希釈し、10% NaHCO_3 (30 mL) 溶液で洗浄した。有機層を水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒留去後、標題化合物が得られ、それをそれ以上精製せずに用いた。収率：80.2 % (0.2 g、褐色粘稠油状物)。LCMS：(方法 A) 326.3 (M+H)、Rt. 2.72 分、55.05 % (最大)。

【0303】

中間体 32：3-(1-クロロエチル)-1,5-ナフチリジン

【化 5 6】



【0304】

段階 1：3-ブロモ-1,5-ナフチリジン

手順： $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.97 g、3.46 mmol) の濃 H_2SO_4 (25 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、ナトリウム 3-ニトロベンスルホネート (nitrobenesulfonate) (13.01 g、57.80 mmol) 及び $\text{B}(\text{OH})_3$ (2.7 g、43.35 mmol) を室温に加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、この反応混合物に、グリセリン (12.0 g、130.05 mmol)、3-アミノ-5-ブロモピリジン (5.0 g、28.90 mmol) 及び H_2O (25 mL)

を室温に加え、反応混合物を135℃で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、混合物がpH14に達するまで8M NaOHで塩基性とし、DCMで抽出した(100 mLで2回)。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(黄色固体)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.09 (d、J = 2.0 Hz、1H)、9.04 (dd、J = 1.6、4.0 Hz、1H)、8.76 (d、J = 1.6 Hz、1H)、8.47 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.86–7.83 (m、1H)。

【0305】

段階2 : 1-(1, 5-ナフチリジン-3-イル)エタン-1-オン

3-ブロモ-1, 5-ナフチリジン(2 g、9.56 mmol)の脱水トルエン中溶液を攪拌しながら、それに窒素を15分間流した。1-エトキシビニルトリブチルスズ(3.8 g、10.52 mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロライド(0.33 g、4.7 mmol)を加え、混合物を90℃で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、セライトで濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた混合物に6N HCl(50 mL)を加え、溶液を室温で1時間攪拌した。それをNaHCO₃の飽和溶液で中和した。それをEtOAcで抽出した(150 mLで3回)。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。粗取得物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率 : 62% (1.0 g、黄色固体)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.39 (d、J = 2.8 Hz、1H)、9.14–9.12 (m、1H)、8.96 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.51 (d、J = 11.6 Hz、1H)、7.93–7.89 (m、1H)、7.65–7.54 (m、1H)、2.50 (d、J = 2.4 Hz、3H)。

【0306】

LCMS : (方法A) 173.2 (M+H)、Rt. 1.63分、90.89% (最大)。

【0307】

段階3 : 1-(1, 5-ナフチリジン-3-イル)エタン-1-オール

1-(1, 5-ナフチリジン-3-イル)エタン-1-オン(0.8 g、4.64 mmol)のTHF(9.0 mL)及びMeOH(1.0 mL)中溶液を攪拌しながら、それに、水素化ホウ素ナトリウム(0.8 g、19.10 mmol)を0℃で少量ずつ加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷水によって反応停止し、濃縮した。水を加え(100 mL)、EtOAcで抽出した(150 mLで3回)。EtOAc層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた生成物を、それ以上精製せずにそのまま次の段階に用いた。収率 : 75% (0.6 g、黄色固体)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.39 (d、J = 2.8 Hz、1H)、9.14–9.12 (m、1H)、8.96 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.51 (d、J = 11.6 Hz、1H)、7.93–7.89 (m、1H)、7.65–7.54 (m、1H)、2.50 (d、J = 2.4 Hz、3H)。LCMS : (方法A) 175.0 (M+H)、Rt. 0.86分、59.46% (最大)。

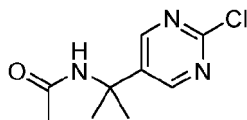
【0308】

段階4 : 3-(1-クロロエチル)-1, 5-ナフチリジン

1-(1, 5-ナフチリジン-3-イル)エタン-1-オール(0.6 g、34.40 mmol)の脱水DCM(10 mL)中溶液を攪拌しながら、それに、塩化チオニル(0.76 mL、10.34 mmol)を0℃で滴下し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、DCMとともに共蒸留して(20 mLで2回)、標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずにそのまま次の段階に用いた。収率 : 75% (0.5 g、黄色固体)。LCMS : (方法A) 193.0 (M+H)、Rt. 1.97分、61.96% (最大)。

【0309】

中間体33：N-（2-（2-クロロピリミジン-5-イル）プロパン-2-イル）アセトアミド
 【化57】



【0310】

段階1：2-（2-クロロピリミジン-5-イル）プロパン-2-オール

10

メチル2-クロロピリミジン-5-カルボキシレート（2.5 g、14.487 mmol）のTHF（10 mL）中反応混合物に、メチルマグネシウムクロライド（14.487 mL、43.463 mmol）を0℃で滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物を1 N HCl 50 mLに投入し、エーテルで抽出した。エーテル層を水で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液：55%から60% EtOAc／石油エーテル）、標題化合物を得た（淡黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 1.48（s、6H）、5.51（s、1H）、8.84（s、2H）。LCMS：（方法A）173.0（M+H）、Rt. 1.659分、98.64%（最大）。

【0311】

20

段階2：N-（2-（2-クロロピリミジン-5-イル）プロパン-2-イル）アセトアミド

2-（2-クロロピリミジン-5-イル）プロパン-2-オール（1.1 g、6.376 mmol）のMeCN中溶液に、濃H₂SO₄（2.37 mL、44.637 mmol）を0℃で滴下し、混合物を室温で24時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を冷却して0℃とし、NH₄OH溶液でゆっくり希釈した。次に、反応混合物をエーテルで抽出した。エーテル層を水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（オフホワイト）。

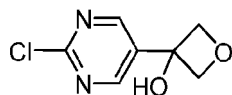
LCMS：（方法A）214.2（M+H）、Rt. 1.662分、98.72%（最大）。

30

【0312】

中間体34：3-（2-クロロピリミジン-5-イル）オキセタン-3-オール

【化58】



【0313】

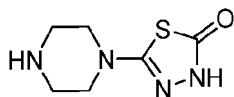
ケトンとしてオキセタン-3-オンを用いて、中間体22について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（オフホワイト結晶）。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.95（s、2H）、6.85（s、1H）、4.78（s、4H）。LCMS：（方法A）187.0（M+H）、Rt. 1.321分、84.213%（最大）。

40

【0314】

中間体36：5-（ピペラジン-1-イル）-1,3,4-チアジアゾール-2（3H）-オン塩酸塩

【化 59】



【0315】

段階1：tert-ブチル4-（ヒドラジンカルボノチオイル）ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（5.0 g、26.845 mmol）のTHF（50 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、トリエチルアミン（22.6 mL、161.072 mmol）及びチオカルボニルジイミダゾール（9.568 g、53.690 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。ヒドラジン水和物（2.68 mL、53.690 mmol）を加え、反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応混合物をブライン溶液50 mLに投入し、EtOAcで抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して粗化合物を得た。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液：1%から2% MeOH / DCM）、標題化合物を得た（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.10（s、1H）、4.43（s、2H）、3.84-0.00（m、4H）、3.57-3.50（m、4H）、1.49（s、9H）。LCMS：（方法A）262.0（M+H）、Rt. 1.659分、92.71%（最大）。

【0316】

段階2：tert-ブチル4-（5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

DCM（20 mL）中のtert-ブチル4-（ヒドラジンカルボノチオイル）ピペラジン-1-カルボキシレート（2.0 g、7.692 mmol）に、トリエチルアミン（3.2 mL、23.076 mmol）及びカルボニルジイミダゾール（3.74 g、23.076 mmol）を室温で加え、室温で4時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をブライン溶液50 mLに投入し、EtOAcで抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液：1%から2% MeOH / DCM）、標題化合物を得た。収率：52.2%（1.1 g、オフホワイト）。¹H NMR：（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 3.54-3.50（m、4H）、3.28-3.25（m、4H）、1.49（s、9H）。LCMS：（方法A）287.0（M+H）、Rt. 2.406分、99.95%（最大）。

【0317】

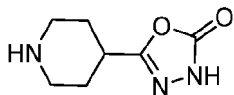
段階3：5-（ピペラジン-1-イル）-1,3,4-チアジアゾール-2（3H）-オン塩酸塩

tert-ブチル4-（ヒドラジンカルボノチオイル）ピペラジン-1-カルボキシレート（1.0 g、mmol）の1,4ジオキサン（10 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、塩酸 / ジオキサン（4 M、10 mL）を0℃で加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。収率：87.0%（550 mg、オフホワイト）。¹H NMR：（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 11.96（s、1H）、9.57（s、2H）、3.47-3.45（m、4H）、3.44-3.15（m、4H）。LCMS：（方法A）186.9（M+H）、Rt. 0.549分、98.72%（最大）。

【0318】

中間体37：5-（ピペリジン-4-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2（3H）-オン塩酸塩

【化 6 0】



【0 3 1 9】

段階 1：tert-ブチル 4-（5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM（10 mL）中の tert-ブチル 4-（ヒドラジンカルボニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.0 g、4.112 mmol）に、トリエチルアミン（1.7 mL、12.337 mmol）及びカルボニルジイミダゾール（2.0 g、12.337 mmol）を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をブライン溶液 50 mL に投入し、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して粗化合物を得た。得られた粗取得物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液：1% から 2% MeOH / DCM）、標題化合物を得た。収率：55.4%（610 mg、オフホワイト）。¹H NMR：（400 MHz、DMSO-d₆）δ 12.10（br、1H）、3.84–3.92（m、2H）、2.80–2.95（m、3H）、1.83–1.91（m、2H）、1.38–1.50（m、2H）、1.39（s、9H）。LCMS：（方法 A）170.2（M+H）、Rt. 2.38 2 分、94.3%（最大）。

【0 3 2 0】

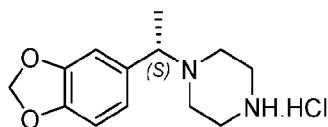
段階 2：5-（ピペリジン-4-イル）-1，3，4-オキサジアゾール-2（3H）-オン塩酸塩

1，4 ジオキサン（5 mL）中の tert-ブチル 4-（5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（520 mg、2.512 mmol）に、4 M 塩酸 / ジオキサン（5 mL）を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮して、標題化合物を得た。収率：95.0%（311 mg、オフホワイト）。LCMS：（方法 A）170.2（M+H）、Rt. 0.610 分、77.0%（最大）。

【0 3 2 1】

中間体 39：（S）-1-（1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）エチル）ピペラジン塩酸塩

【化 6 1】



【0 3 2 2】

段階 1：（R）-N-（1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）エチリデン）-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）エタン-1-オン（105.7 g、644.6 mmol）、（R）-（+）-2-メチル-2-プロパンスルフィニアミド（85.79 g、709 mmol）の THF（1.0 L）中混合物に、チタン（IV）エトキシド（294.06 g、1289.2 mmol）を室温で 30 分かけて加え、35 時間還流した。反応を HPLC によってモニタリングした。反応混合物を冷却して室温とし、水（500 mL）でゆっくり反応停止した。認められた沈殿をセライト床（100 g）で濾過し、EtOAc（2.0 リットル）で洗浄した。有機層を水（500 mL）、ブライン溶液（300 mL）で洗浄し、Na₂SO₄（100 g）で脱水し、減圧下に 50℃ で溶媒留去した。得られた粗生成物をトルエンと共沸蒸留し（500 mL で 2 回）、それ以上精製せずに次の段階にそのまま用いた（164 g、褐色液体）。LCMS：（方

法A) 268.0 (M+H)、Rt. 3.87分、83.05% (最大)。

【0323】

HPLC: (方法A) Rt. 3.81分、57.62% (最大)。

【0324】

段階2: (R)-N-((S)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィнамド

(R)-N-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (96g、359mmol) のTHF (960mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、L-Selectride (539mL、539mmol、1M THF中溶液) を窒素雰囲気下に-50℃で30分かけて加え、1時間攪拌した。TLCによって反応完了を確認した。反応混合物をメタノール (150mL)、水 (750mL) で反応停止し、室温で終夜攪拌した。水層をEtOAcで抽出した (300mLで2回)。合わせた有機層を飽和NH₄Cl (250mLで2回)、ブライン (250mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、減圧下に50℃で溶媒留去した。得られた粗生成物 (明褐色粘稠油状物として) を石油エーテル (250mL) で希釈し、-20℃で30分間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、石油エーテルで洗浄した (100mLで2回)。それを真空乾燥して、標題化合物を得た。収率: 70.2% (68g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆): δ 6.89 (s、1H)、6.83-6.77 (m、2H)、5.99-5.95 (m、2H)、5.25 (d、J=5.2Hz、1H)、4.30 (q、J=6.0Hz、1H)、1.39 (d、J=1.6Hz、3H)、1.11-1.06 (m、9H)。LCMS: (方法A) 270.0 (M+H)、Rt. 3.66分、99.65% (最大)。HPLC: (方法A) Rt. 3.62分、99.69% (最大)。キラルHPLC: (方法C) Rt. 9.71分、100%。

【0325】

段階3: (S)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エタン-1-アミン

(Rs)-N-((S)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (68g、252mmol) のMeOH (680mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、塩化チオニル (74.3g、630mmol) を0℃で15分かけて加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。TLCによって反応完了を確認した。反応混合物を減圧下に50℃で濃縮した。得られた残留物をEtOAc (300mL) に懸濁させ、濾過し、EtOAc (150mL) で洗浄した。生成物を30%アンモニア水溶液 (300mL) で塩基性とし、EtOAcで抽出した (250mLで2回)。合わせた有機層をブライン溶液 (150mLで1回) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下に留去して、標題化合物を得た。収率: 92.84% (38.3g、褐色液体)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆): δ 6.95 (s、1H)、6.81-6.77 (m、2H)、5.95 (s、2H)、3.90 (q、J=6.56Hz、1H)、1.85 (s、2H)、1.19 (m、J=6.56Hz、3H)。LCMS: (方法A) 149.0 (M-16)、Rt. 1.65分、99.56% (最大)。HPLC: (方法A) Rt. 1.60分、99.61% (最大)。キラルHPLC: (方法B) Rt 11.11分、100%。

【0326】

段階4: (S)-1-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エチル)-4-トシルピペラジン

(S)-1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エタン-1-アミン (41g、248mmol) のDIPEA (86.6mL、496mmol) 中溶液を攪拌しながら、それに、N,N-ビス(2-クロロエチル)-p-トルエンスルホンアミド (80.74g、273mmol) を室温で加え、得られた混合物を105℃で終夜加熱した。反応完了をTLCによって確認し、反応混合物を水 (1000mL) で希釈し、E

t O A cで抽出した（500 mLで2回）。合わせた有機層を水（200 mL）、ブライン溶液（200 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒留去後、得られた粗固体を石油エーテル（350 mL）に懸濁させ、室温で10分間攪拌した。懸濁液を濾過し、Et₂Oで洗浄し（200 mLで2回）、真空乾燥して標題化合物を得た。収率：63.2%（61 g、オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.59（d、J=8.2 Hz、2H）、7.45（d、J=8.2 Hz、2H）、6.81–6.77（m、1H）、6.69（d、J=7.4 Hz、1H）、5.96（s、2H）、3.32（q、J=7.76 Hz、1H）、2.81–2.80（m、4H）、2.42（s、3H）、2.36–2.32（m、4H）、1.18（d、J=6.4 Hz、3H）。LCMS：（方法A）389.2（M+H）、Rt. 3.40分、98.09%（最大）。HPLC：（方法A）Rt. 3.30分、98.69%（最大）。キラルHPLC：（方法D）Rt. 15.79分、100.00%。

10

【0327】

段階5：（S）-1-（1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）エチル）ピペラジン塩酸塩

（S）-1-（1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）エチル）-4-ートシルピペラジン（61 g、157 mmol）及び4-ヒドロキシ安息香酸（65.01 g、471 mmol）の混合物に、HBr/酢酸（244 mL）を0℃で加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。TLCによって反応完了を確認した。反応混合物を水（400 mL）で希釈した。沈殿をセライト床で濾過し、水（200 mL）で洗浄した。水系濾液をEtOAc（300 mLで4回）で洗浄し、NaOHペレット（30 g）を用いて0℃でpH 11の塩基性とした（塩基化の際、水溶液の色は明黒色（black）に変わった。）。生成物をEtOAcで抽出した（300 mLで4回）。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、減圧下に溶媒留去した。得られた明黒色油状物を1,4-ジオキサン（50 mL）で希釈し、冷却して0℃とし、4.5 N HCl/ジオキサン溶液（100 mL）を加え、室温で15分間攪拌した。溶媒を45℃で減圧下に留去して、標題化合物を得た（淡褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 12.11（s、1H）、7.32（s、1H）、7.06–6.99（m、2H）、6.07（s、2H）、4.55–4.52（m、1H）、3.80–3.61（m、2H）、3.05–2.95（m、2H）、2.51–2.50（m、4H）、1.68（s、3H）。LCMS：（方法A）235.3（M+H）、Rt. 1.53分、95.85%（最大）。HPLC：（方法A）Rt. 1.52分、95.06%（最大）。キラルHPLC：（方法A）Rt. 8.11分、100%。

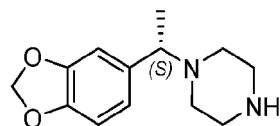
20

30

【0328】

中間体40：（S）-1-（1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）エチル）ピペラジン

【化62】



40

【0329】

1-（1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）エチル）ピペラジンの塩酸塩（20 g）をNaOH溶液（1 M、150 mL）に懸濁させ、EtOAc（150 mL）で抽出した。水層をさらに、EtOAc（50 mL）で2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾去した。溶媒留去後、標題化合物を油状物として単離した（10 g）。水層をさらに、2 M NaOH溶液を加えることでpH 12の塩基性とし（抽出後のpHは約7～8であった。）、EtOAcでさらに抽出した。標題化合物の第2のバッチ（5 g）を単離した。

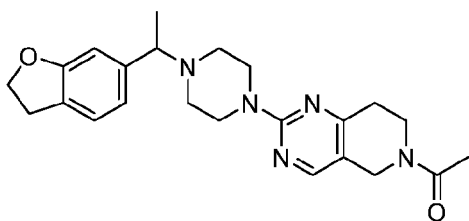
【実施例】

50

【0330】

実施例 5：1-（2-（4-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6（5H）-イル）エタン-1-オン

【化 6 3】



10

【0331】

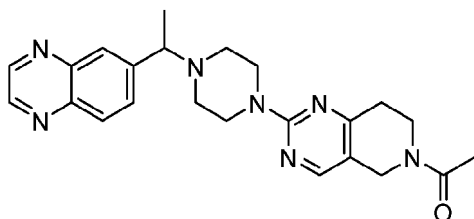
実施例 7 から出発して、実施例 10 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.18（s、1H）、7.14（d、J=7.6 Hz、1H）、6.75（d、J=7.2 Hz、1H）、6.71（s、1H）、4.50（t、J=8.8 Hz、2H）、4.43（s、2H）、4.43-3.66（m、7H）、3.13（t、J=8.4 Hz、2H）、2.73（t、J=6.0 Hz、2H）、2.61-2.59（m、2H）、2.34-2.31（m、2H）、2.08（s、3H）、1.27（d、J=6.40 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）408.2（M+H）、Rt. 2.56 分、97.96%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.49 分、97.69%（最大）。

20

【0332】

実施例 6：1-（2-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6（5H）-イル）エタン-1-オン

【化 6 4】



30

【0333】

実施例 8 から出発して、実施例 10 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。最終生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.94-8.92（dd、J=7.2、2.0 Hz、2H）、8.18（s、1H）、8.09（d、J=8.8 Hz、1H）、8.00（s、1H）、7.92（dd、J=8.8、1.6 Hz、1H）、4.48-4.43（m、2H）、3.77-3.75（m、1H）、3.70-3.69（m、6H）、2.73（t、J=6.0 Hz、2H）、2.51（t、J=1.6 Hz、2H）、2.41（t、J=4.80 Hz、2H）、2.07（s、3H）、1.43（d、J=6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）418.2（M+H）、Rt. 1.94 分、99.44%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 1.99 分、99.23%（最大）。

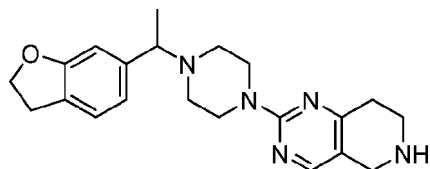
40

【0334】

実施例 7：2-（4-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン

50

【化 6 5】



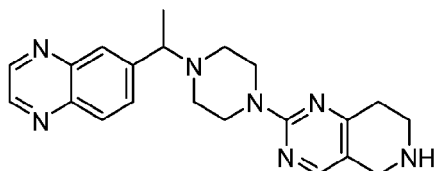
【0 3 3 5】

中間体 1 3 及び中間体 1 7 から出発して、実施例 8 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。収率：65% (0.095 g、淡黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.05 (s、1H)、7.13 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.74 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.70 (s、1H)、4.49 (t、J = 8.8 Hz、2H)、3.75 (s、2H)、3.63–3.63 (m、5H)、3.12 (t、J = 8.8 Hz、2H)、3.04 (t、J = 6.0 Hz、2H)、2.60 (t、J = 5.6 Hz、2H)、2.45–2.41 (m、4H)、1.26 (d、J = 6.8 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 366.3 (M+H)、Rt. 1.98 分、95.91% (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 2.021 分、95.60% (最大)。

【0 3 3 6】

実施例 8 : 2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン

【化 6 6】



【0 3 3 7】

段階 1 : tert-ブチル 2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン-6(5H)-カルボキシレート

中間体 2 (1.7 g、6.28 mmol) の脱水 DMF (15 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (2.67 mL、19.33 mmol) 及び中間体 1 7 (1.3 g、4.83 mmol) を室温に加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合物を真空下に留去した。得られた粗混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、真空下に溶媒留去した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を得た。収率：36% (0.6 g、褐色粘稠油状物)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94 (d、J = 2.4 Hz、2H)、8.17 (s、1H)、7.93–7.90 (m、3H)、4.34 (s、2H)、3.76–3.74 (m、5H)、3.57 (t、J = 7.6 Hz、2H)、2.89–2.89 (m、2H)、2.43–2.41 (m、4H)、1.45 (s、9H)、1.43 (d、J = 11.2 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 476.2 (M+2)、Rt. 3.44 分、87.38% (最大)。

【0 3 3 8】

段階 2 : 2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン

tert-ブチル 2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン-6(5H)-カルボキシレート (0.6 g、1.26 mmol) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、4M HCl / ジオキサン (5 mL) を加え、混合物を室温で 2 時間

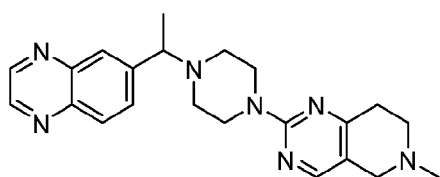
攪拌した。それを真空下に留去した。得られた粗混合物にMeOH（10mL）を加え、溶液を10%NaOH溶液（2mL）で塩基性とした。それを濃縮し、得られた粗混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率：78%（0.37g、褐色固体）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.94–8.92（m、2H）、8.10（s、1H）、8.01（d、J=9.6Hz、2H）、7.93–7.91（m、1H）、3.72–3.72（m、1H）、3.67–3.65（m、6H）、3.33（s、1H）、2.94（t、J=6.0Hz、2H）、2.68（t、J=1.6Hz、2H）、2.55（t、J=5.6Hz、2H）、2.34（t、J=1.60Hz、2H）、1.43（d、J=6.40Hz、3H）。LCMS：（方法A）376.3（M+2）、Rt. 1.53分、97.74%（最大）。HPLC：（方法A）Rt. 1.54分、99.50%（最大）。

10

【0339】

実施例9：6-メチル-2-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン

【化67】



20

【0340】

実施例8（0.15g、0.40mmol）の1,2-ジクロロエタン（3mL）中溶液を攪拌しながら、それに、p-ホルムアルデヒド（0.024g、0.80mmol）を室温に加え、混合物を室温で攪拌した。2時間後、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム（0.25g、1.20mmol）を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をDCM（10mL）で希釈し、水（2mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、真空下に溶媒留去した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（褐色固体）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.94–8.92（m、2H）、8.09（d、J=8.4Hz、1H）、8.05（s、1H）、8.00（s、1H）、7.92（d、J=6.8Hz、1H）、3.88–3.85（m、1H）、3.75（t、J=6.8Hz、4H）、3.32（t、J=5.2Hz、2H）、2.68–2.66（m、2H）、2.63（t、J=12.8Hz、2H）、2.54–2.51（m、2H）、2.42–2.41（m、2H）、2.33（s、3H）、1.43（d、J=6.8Hz、3H）。LCMS：（方法A）390.2（M+2）、Rt. 1.51分、97.08%（最大）。HPLC：（方法A）Rt. 1.55分、96.75%（最大）。

30

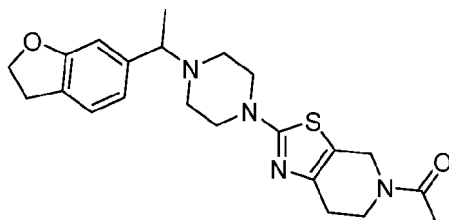
【0341】

実施例10：1-（2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタン-1-オン：

40

SGN020616-01

【化68】



50

【0342】

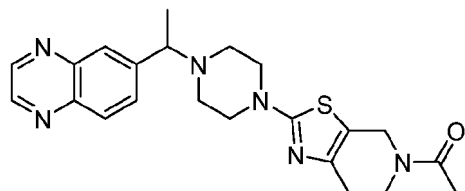
実施例15 (150mg、0.4mmol) のDCM中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (0.11mL、0.81mmol) 及び塩化アセチル (0.038mg、0.48mmol) を0℃で加え、混合物を室温で2時間攪拌した。それを氷水によって反応停止し、二つの相を分離した。有機相をNaHCO₃ (10mL)、ブライン (10mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。溶媒留去後、粗生成物をMD Autoprep HPLC (方法C) によって精製して、標題生成物を得た (白色固体)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 7.15 (d、J=7.6Hz、1H)、6.75 (d、J=7.6Hz、1H)、6.71 (s、1H)、4.53-4.46 (m、4H)、3.71-3.65 (m、2H)、3.39-3.37 (m、1H)、3.33-3.30 (m、4H)、3.13 (t、J=8.4Hz、2H)、2.51-2.50 (m、5H)、2.08 (s、3H)、1.27 (d、J=6.40Hz、3H)。LCMS : (方法A) 413.3 (M+H)、Rt. 2.2分、97.8% (最大)。HPLC : (方法A) Rt 2.3分、98.9% (最大)。

10

【0343】

実施例11 : 1-(2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタン-1-オン :

【化69】



20

【0344】

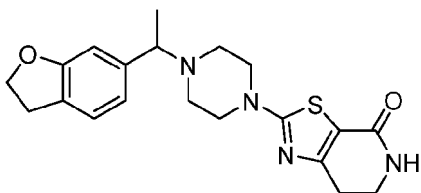
実施例19から出発して、実施例10について記載の手順に従って、標題化合物を合成した (黄色固体)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94 (dd、J=2.0、7.0Hz、2H)、8.09 (d、J=8.8Hz、1H)、8.00 (s、1H)、7.91 (dd、J=2.0、8.6Hz、1H)、4.48 (d、J=14.8Hz、2H)、3.81-3.79 (m、1H)、3.70-3.65 (m、2H)、3.40-3.33 (m、4H)、2.61-2.58 (m、2H)、2.51-2.50 (m、4H)、2.08 (s、3H)、1.44 (d、J=6.80Hz、3H)。LCMS : (方法A) 423.3 (M+H)、Rt. 1.81分、99.2% (最大)。HPLC : (方法A) Rt 1.85分、98.9% (最大)。

30

【0345】

実施例12 : 2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-4(5H)-オン

【化70】



40

【0346】

中間体6 (0.5g、1.61mmol) のDMF (5mL、10V) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (0.89mL、6.4mmol) 及び中間体4 (0.44g、2.41mmol) を室温で加え、混合物を80℃で12時間攪拌した。それを減圧下に

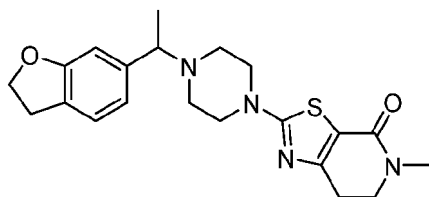
50

濃縮し、得られた粗混合物をMD Autoprep HPLC（方法C）によって精製して、標題化合物を得た（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.29（s、1H）、7.16（d、J = 7.2 Hz、1H）、6.76（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.72（s、1H）、4.51（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.46–3.42（m、4H）、3.38–3.36（m、4H）、3.14（t、J = 8.8 Hz、2H）、2.69（t、J = 7.2 Hz、2H）、2.44–2.43（m、2H）、1.28（d、J = 6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法A）358.0（M+H）、Rt. 2.324分、97.963%（最大）。HPLC：（方法A）Rt. 2.279分、99.224%（最大）。

【0347】

実施例13：2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-5-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-4（5H）-オン

【化71】



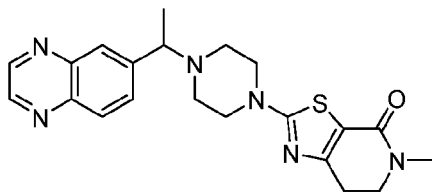
【0348】

実施例12（0.3g、0.78mmol）のTHF（3mL、10V）中溶液を攪拌しながら、それに、NaH（0.125g、3.12mmol）を0℃で加え、混合物を1時間攪拌した。次に、MeI（0.22g、1.56mmol）を同じ温度で加え、攪拌を12時間続けた。反応混合物を氷水（3mL）によって反応停止し、EtOAcで抽出した（10mLで2回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー後、得られた生成物を、MD Autoprep HPLC（方法C）によってさらに精製して、標題化合物を得た（暗黄色粘稠油状物）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.15（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.75（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.71（s、1H）、4.50（t、J = 8.4 Hz、2H）、3.49–3.44（m、7H）、3.18–3.11（m、2H）、2.87（s、3H）、2.80–2.78（m、2H）、2.41–2.39（m、4H）、1.27（d、J = 6.8 Hz、3H）。LCMS：（方法A）399.2（M+H）、Rt. 2.857分、97.21%（最大）。HPLC：（方法A）Rt. 2.512分、98.36%（最大）。

【0349】

実施例14：5-メチル-2-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-4（5H）-オン

【化72】



【0350】

中間体1及び6（暗黄色粘稠油状物）から出発して、実施例13について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.94（d、J = 6.8 Hz、2H）、8.10（d、J = 8.4 Hz、1H）、8.0

10

20

30

40

50

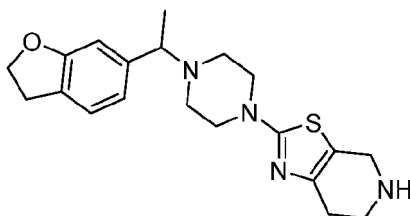
1 (s、1H)、7.92 (d、J=8.8 Hz、1H)、3.83 (d、J=6.8 Hz、1H)、3.49-3.48 (m、6H)、2.87 (s、3H)、2.79 (t、J=7.2 Hz、2H)、2.62-2.61 (m、4H)、1.44 (d、J=6.4 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 409.2 (M+H)、Rt. 1.956分、99.033% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 2.003分、99.291% (最大)。

【0351】

実施例 15：2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

10

【化73】



【0352】

段階 1：2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-5-トリチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

20

中間体 15 (1.5 g、3.2 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (1.3 mL、9.6 mmol) 及び中間体 4 (0.878 g、4.8 mmol) を 0~5℃ で加え、混合物を 100℃ で終夜攪拌した。それを濃縮し、EtOAc (30 mL) を加えた。得られた溶液を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を得た (黄色固体)。LCMS：(方法A) 612.8 (M+H)、Rt. 8.6分、35.4% (最大)。

【0353】

30

段階 2：2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン：

2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-5-トリチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン (0.2 g、0.32 mmol) の DCM 中溶液を攪拌しながら、それに、TFA (20% DCM 中溶液、8 mL) を 0℃ で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCM (200 mL) を加えた。得られた溶液を NaHCO₃ (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物を MD Autoprep HPLC (方法C) によって精製した。収率：62% (70 mg、黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 7.15 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.75 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.71 (s、1H)、4.51 (t、J=8.8 Hz、2H)、3.67 (s、2H)、3.39-3.37 (m、1H)、3.34-3.29 (m、4H)、3.14 (t、J=8.4 Hz、2H)、2.90 (t、J=5.6 Hz、2H)、2.47-2.46 (m、2H)、2.40-2.30 (m、4H)、1.27 (d、J=6.80 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 371.2 (M+H)、Rt. 2.0分、96.4% (最大)。HPLC：(方法A) Rt 1.97分、97.8% (最大)。

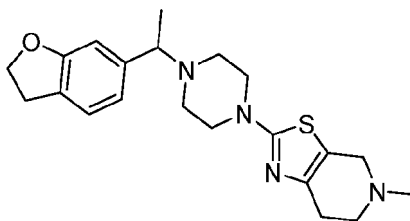
40

【0354】

実施例 16：2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4

50

— c] ピリジン
【化 7 4】



【0355】

10

実施例 15 (0.15 g、0.4 mmol) の MeOH 中溶液を攪拌しながら、それに、パラホルムアルデヒド (0.36 mg、1.2 mmol) 及び水素化ホウ素シアノナトリウム (0.038 mg、0.6 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。それを濃縮し、DCM を加えた。得られた溶液を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去後、粗生成物を MD Auto prep HPLC (方法 C) によって精製して、標題生成物を得た (淡褐色)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.15 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、6.75 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、6.71 (s、1 H)、4.51 (t、J = 8.8 Hz、2 H)、3.39–3.37 (m、4 H)、3.34–3.29 (m、4 H)、3.14 (t、J = 8.4 Hz、2 H)、2.62 (t、J = 5.6 Hz、2 H)、2.56 (t、J = 1.6 Hz、2 H)、2.51–2.50 (m、2 H)、2.33 (s、3 H)、1.27 (d、J = 6.80 Hz、3 H)。LCMS : (方法 A) 385.2 (M+H)、Rt. 1.96 分、96.9 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt 1.99 分、96.5 % (最大)。

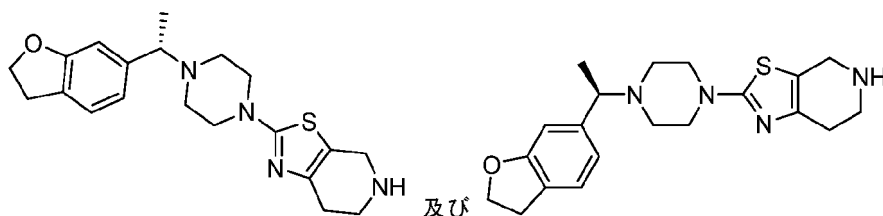
20

【0356】

実施例 17 及び 18 : (S)-2-(4-(1-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)ethyl)piperazine-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine 及び (R)-2-(4-(1-(2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)ethyl)piperazine-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine

30

【化 7 5】



【0357】

40

実施例 15 のラセミ混合物を、キラル分取 HPLC (方法 Q) を用いるキラル分取 HPLC によって分離した。

【0358】

最初に溶出する化合物は、実施例 17 に相当する (黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.15 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、6.75 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、6.71 (s、1 H)、4.50 (t、J = 8.8 Hz、2 H)、3.66 (s、2 H)、3.38–3.37 (m、1 H)、3.30–3.27 (m、4 H)、3.13 (t、J = 8.8 Hz、2 H)、2.89 (t、J = 5.6 Hz、2 H)、2.47–2.45 (m、2 H)、2.40–2.37 (m、4 H)、1.27 (d、J = 6.40 Hz、3 H)。LCMS : (方法 A) 371.2 (M+H)、Rt. 1

50

． 95分、97．9%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 1．98分、98．8%（最大）。キラルHPLC：（方法P）Rt．7．15分、100%（最大）。

【0359】

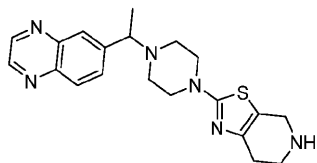
2番目に溶出する化合物は、実施例18に相当する（黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7．15（d、J = 7．6 Hz、1H）、6．75（d、J = 7．6 Hz、1H）、6．71（s、1H）、4．50（t、J = 8．8 Hz、2H）、3．66（s、2H）、3．38－3．37（m、1H）、3．30－3．27（m、4H）、3．13（t、J = 8．8 Hz、2H）、2．89（t、J = 6．0 Hz、2H）、2．47－2．45（m、2H）、2．40－2．37（m、4H）、1．27（d、J = 6．40 Hz、3H）。LCMS：（方法A）371．2（M+H）、Rt．1．95分、99．5%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 1．99分、99．4%（最大）。キラルHPLC：（方法P）Rt．20．9分、100%（最大）。

10

【0360】

実施例19：2－（4－（1－（キノキサリン－6－イル）エチル）ピペラジン－1－イル）－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン：

【化76】



20

【0361】

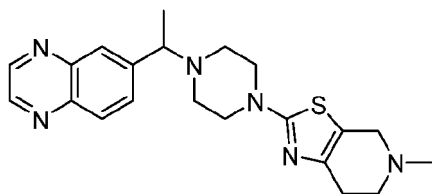
中間体1及び中間体15から出発して、実施例15について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8．93（dd、J = 2．0、5．2 Hz、2H）、8．08（dd、J = 2．0、8．8 Hz、1H）、7．99（s、1H）、7．90（d、J = 8．8 Hz、1H）、3．79－3．77（m、1H）、3．66（s、2H）、3．37－3．30（m、4H）、2．91（t、J = 5．6 Hz、2H）、2．59－2．56（m、2H）、2．56－2．40（m、5H）、1．42（d、J = 6．40 Hz、3H）。LCMS：（方法A）381．2（M+H）、Rt．1．47分、99．5%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 1．52分、99．04%（最大）。

30

【0362】

実施例20：5－メチル－2－（4－（1－（キノキサリン－6－イル）エチル）ピペラジン－1－イル）－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン

【化77】



40

【0363】

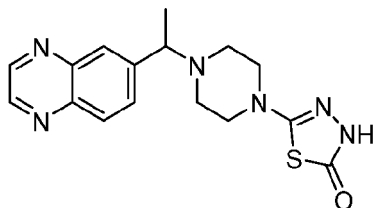
実施例19から出発して、実施例16について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（白色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8．94（dd、J = 2．0、7．0 Hz、2H）、8．08（d、J = 8．4 Hz、1H）、7．99（s、1H）、7．90（d、J = 8．4 Hz、1H）、3．79－3．78（m、1H）、3．39（s、2H）、3．36－3．30（m、4H）、2．66－2．64（m、4H）、2．45－2．44（m、4H）、2．34（s、3H）、1．42（s、3H）。LCMS：（方法A）395．2（M+H）、Rt．1．5分、98．9%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 1．52分、99．1%（最大）。

50

【0364】

実施例 21：5-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2（3H）-オン

【化78】



10

【0365】

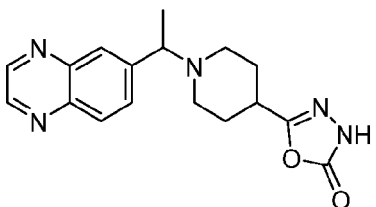
中間体 1 及び中間体 36 から出発して、実施例 12 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（淡褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.87（s、2H）、8.51（s、1H）、8.12（d、J=8.4 Hz、1H）、8.03（s、1H）、7.89（d、J=8.8 Hz、1H）、3.74（d、J=6.0 Hz、1H）、3.38-3.21（m、4H）、2.68-2.66（m、2H）、2.56-2.54（m、2H）、1.50（d、J=6.0 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）343.2（M+H）、Rt. 1.63 分、98.23%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 1.69 分、98.3%（最大）。

【0366】

20

実施例 22：5-（1-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペリジン-4-イル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2（3H）-オン

【化79】



30

【0367】

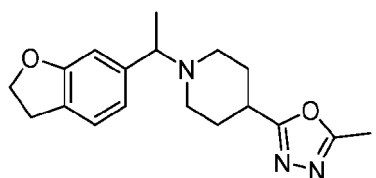
中間体 1 及び中間体 37 から出発して、実施例 12 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（暗褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 12.06（s、1H）、8.93（s、2H）、8.07-7.89（m、3H）、3.81（s、1H）、2.98（s、1H）、2.81（s、1H）、2.11-0.00（m、2H）、1.91-1.83（m、2H）、1.61-0.00（m、2H）、1.42-0.00（m、3H）。LCMS：（方法 A）326.3（M+H）、Rt. 1.55 分、96.75%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 3.48 分、96.9%。

【0368】

40

実施例 23：2-（1-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペリジン-4-イル）-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール

【化80】



【0369】

50

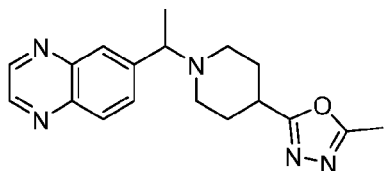
中間体 4 から出発して、実施例 2 4 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（暗黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.13（d、J = 7.2 Hz、1H）、6.73（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.69（s、1H）、4.49（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.40–3.37（m、1H）、3.12（t、J = 8.8 Hz、2H）、2.93–2.90（m、1H）、2.80–2.74（m、2H）、2.43（s、3H）、2.04–1.88（m、4H）、1.69–1.59（m、2H）、1.25（d、J = 6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）314.2（M+1）Rt. 2.263 分、95.868 %（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.220 分、94.865 %（最大）。

【0370】

10

実施例 2 4：2-メチル-5-（1-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペリジン-4-イル）-1, 3, 4-オキサジアゾール

【化 8 1】



【0371】

20

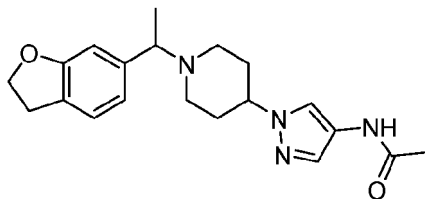
0℃に冷却した 2-メチル-5-（ピペリジン-4-イル）-1, 3, 4-オキサジアゾール塩酸塩（0.3 g、1.47 mmol、ABCR）の DMF（3 mL、10 V）中溶液を攪拌しながら、それに、TEA（0.82 mL、5.89 mmol）と次に中間体 1（0.57 g、2.94 mmol）を加え、混合物を 80℃で 12 時間攪拌した。それを濃縮した。水（3 mL）を加え、EtOAc で抽出した（10 mL で 2 回）。合わせた有機層をブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去後、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（暗黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.94（d、J = 1.6 Hz、1H）、8.92（d、J = 2.0 Hz、1H）、8.08（d、J = 8.8 Hz、1H）、7.98（s、1H）、7.91（d、J = 8.8 Hz、1H）、3.82–3.81（m、1H）、3.00–2.97（m、1H）、2.86–2.84（m、2H）、2.44（s、3H）、2.18–2.16（m、2H）、2.00–1.97（m、2H）、1.78–1.74（m、2H）、1.43（d、J = 6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）324.2（M+1）Rt. 1.624 分、97.172 %（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 1.665 分、97.713 %（最大）。

30

【0372】

実施例 2 5：N-（1-（1-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）アセトアミド

【化 8 2】



40

【0373】

中間体 1 1（0.25 g、1.2 mmol）の DMF（10 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、TEA（0.5 mL、3.6 mmol）及び中間体 4（0.22 g、1.2 mmol）を 0～5℃で加えた。反応混合物を 100℃で終夜攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。反応混合物を 50℃で減圧下に留去し、得られた粗混合物を EtO

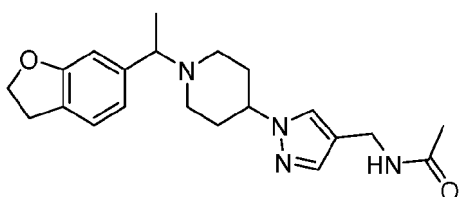
50

Ac (30 mL) で希釈した。有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒留去後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (5% から 8% MeOH / DCM)、標題化合物を得た (黄色固体)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 9.88 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.38 (s、1H)、7.16–6.71 (m、3H)、4.55–4.49 (m、2H)、4.12–3.99 (m、1H)、3.43–3.41 (m、1H)、3.16–3.12 (m、2H)、3.11–3.01 (m、1H)、2.84–2.82 (m、1H)、2.33–1.80 (m、9H)、1.26 (d、 $J=5.20$ Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 355.2 (M+H)、Rt. 2.22 分、97.98% (最大)。HPLC : (方法 A)、Rt. 2.26 分、96.08% (最大)。

10

【0374】

実施例 26 : N-((1-(1-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アセトアミド
【化 83】



20

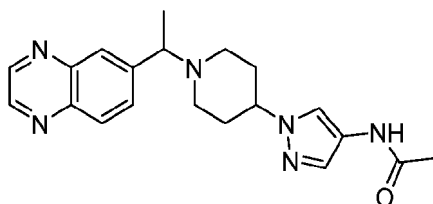
【0375】

実施例 33 から出発して、実施例 112 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。収率 : 62.08% (35 mg、無色固体粘稠油状物)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.06 (d、 $J=4.4$ Hz、1H)、7.62 (s、1H)、7.31 (s、1H)、7.15 (d、 $J=7.2$ Hz、1H)、6.76 (d、 $J=7.6$ Hz、1H)、6.72 (s、1H)、4.51 (t、 $J=8.8$ Hz、2H)、4.06–4.04 (m、3H)、3.43–3.41 (m、1H)、3.16–3.12 (m、2H)、3.03 (d、 $J=10.80$ Hz、1H)、2.84 (d、 $J=9.60$ Hz、1H)、2.08–2.02 (m、1H)、1.97–1.87 (m、5H)、1.80 (s、3H)、1.3 (t、 $J=6.8$ Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 369.2 (M+H)、Rt. 2.161 分、99.71% (最大)。HPLC : (方法 A)、Rt. 2.204 分、98.24% (最大)。

30

【0376】

実施例 27 : N-((1-(1-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド
【化 84】



40

【0377】

中間体 11 (0.5 g、2.4 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (1.0 mL、7.2 mmol) 及び中間体 1 (0.46 g、2.4 mmol) を 0~5℃ で加えた。反応混合物を 100℃ で終夜攪拌した。反応完了を TLC によって確認した。反応混合物を 50℃ で減圧下に留去し、EtOAc (30 mL) で希釈した。有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒留去後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (5% から 8% MeOH / DCM)、標題化合物を得た (黄色固体)。 ^1H NMR (400 MHz

50

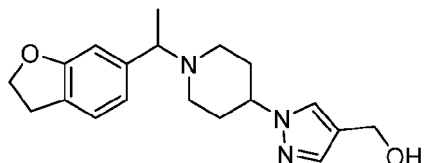
z、DMSO-d₆) : δ 9.88 (s、1H)、8.93 (dd、J=7.2、1.6 Hz、2H)、8.08 (d、J=8.8 Hz、1H)、8.00 (s、1H)、7.93 (dd、J=8.8、1.6 Hz、1H)、7.84 (s、1H)、7.38 (s、1H)、4.12–4.04 (m、1H)、3.84–3.83 (m、1H)、3.09–3.06 (m、1H)、2.90–2.87 (m、1H)、2.14–2.12 (m、2H)、1.95 (s、3H)、1.90–1.88 (m、4H)、1.44 (d、J=6.80 Hz、3H)。LCMS : (方法A) 365.2 (M+H)、Rt. 1.73分、97.63% (最大)。HPLC : (方法A)、Rt. 1.74分、97.46% (最大)。

【0378】

10

実施例 28 : (1-(1-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール

【化85】



【0379】

20

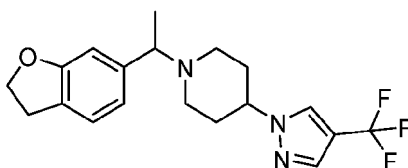
実施例 32 (0.4 g、1.08 mmol) の脱水 THF : MeOH 混合物 (4 : 1、10 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、水素化ホウ素リチウム (0.81 mL、1.62 mmol、2 M THF 中溶液) を 0℃ で加え、反応液を室温で 10 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (10 mL) によって反応停止し、EtOAc (25 mL) で抽出した。有機層をブライン (4 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率 : 56.4% (0.2 g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.62 (s、1H)、7.33 (s、1H)、7.15 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.76 (d、J=7.2 Hz、1H)、6.72 (s、1H)、4.76 (t、J=5.2 Hz、1H)、4.51 (t、J=8.4 Hz、2H)、4.32 (d、J=5.6 Hz、2H)、3.99 (q、J=6.8 Hz、1H)、3.42 (d、J=6.4 Hz、1H)、3.14 (t、J=8.4 Hz、2H)、3.03 (d、J=10.80 Hz、1H)、2.84 (d、J=10.0 Hz、1H)、2.08–2.02 (m、1H)、1.97–1.81 (m、5H)、1.3 (d、J=6.8 Hz、3H)。LCMS : (方法A) 328.3 (M+H)、Rt. 2.14分、96.83% (最大)。HPLC : (方法A) Rt. 2.14分、98.26% (最大)。

30

【0380】

実施例 29 : 1-(1-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン

【化86】



40

【0381】

4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン塩酸塩 (0.25 g、0.98 mmol、Anichem) の脱水 MeCN (5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (0.4 mL、2.94 mmol) 及び中間体 31 (0.27 g、1.47 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 60℃ で 14 時間攪拌した。次に、反応混合物を冷却して室温とし、水 (5 mL) と EtOAc (60 mL) との間で

50

分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をMD A
u t o p r e p H P L C（方法C）によって精製した（黄色粘稠油状物）。 ^1H N M R（400MHz、MeOD）： δ 8.15（s、1H）、7.77（s、1H）、7.
22（d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H）、6.86（d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H）、6.81
（s、1H）、4.57（t、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H）、4.31–4.30（m、1H
）、3.81–3.80（m、1H）、3.44–3.43（m、1H）、3.21（t
、 $J=8.8\text{Hz}$ 、2H）、3.21–3.19（m、1H）、2.50–2.49（m
、2H）、2.22–2.13（m、4H）、1.53（d、 $J=6.0\text{Hz}$ 、3H）。

【0382】

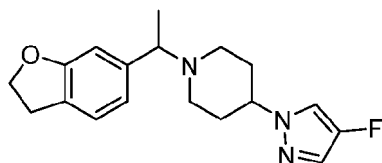
LCMS：（方法A）366.3（M+H）、Rt. 3.36分、97.15%（最大
）。HPLC：（方法A）Rt. 3.31分、95.61%（最大）。

10

【0383】

実施例30：1-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）-4-
（4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン

【化87】



20

【0384】

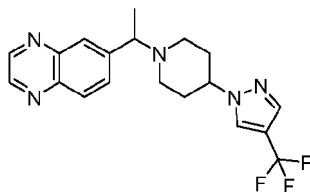
中間体31及び4-フルオロ-1H-ピラゾールから出発して、実施例29について記
載の手順に従って、標題化合物を合成した。粗生成物をMD a u t o p r e p（方法
B）によって精製して、標題化合物を得た（褐色粘稠油状物）。 ^1H N M R（400M
Hz、DMSO- d_6 ）： δ 7.92（d、 $J=4.4\text{Hz}$ 、1H）、7.42（d、 J
=4.0Hz、1H）、7.14（d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H）、6.76–6.71（
m、2H）、4.50（t、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H）、3.95（s、1H）、3.42
–3.40（m、1H）、3.16–3.11（m、2H）、3.04–3.02（m、
1H）、2.84–2.81（m、1H）、2.04（t、 $J=9.60\text{Hz}$ 、1H）、
1.94–1.83（m、4H）、1.80–1.77（m、1H）、1.27（d、 J
=6.40Hz、3H）。LCMS：（方法A）316.2（M+H）、Rt. 2.79
分、98.82%（最大）。HPLC：（方法A）、Rt. 2.77分、98.59%（
最大）。

30

【0385】

実施例31：6-（1-（4-（4-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1
-イル）ピペラジン-1-イル）エチル）キノキサリン

【化88】



40

【0386】

段階1：tert-ブチル4-（4-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1
-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート

4-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール（0.4g、2.93mmol）の脱
水DMF（8mL）中懸濁液を攪拌しながら、それに、 Cs_2CO_3 （1.91g、5.
87mmol）及びtert-ブチル4-（（メチルスルホニル）-オキシ）ピペリジン
-1-カルボキシレート（中間体10の段階1に記載の方法に従って取得、1.23g、

50

5. 87 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 80℃ で終夜攪拌し、反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。生成物を EtOAc で抽出した (10 mL で 2 回)。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、シリカゲル (230~400 メッシュ) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率: 73% (0.69 g、淡褐色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMF SO-d₆) : δ 8.71 (s、1H)、7.90 (s、1H)、4.44 (q、J = 7.6 Hz、1H)、4.04–4.06 (m、2H)、3.10–2.69 (m、2H)、2.02–2.08 (d、2H)、1.84–1.75 (m、2H)、1.42 (s、9H)。LCMS : (方法 A) 264.2 (M–56)、Rt. 4.82 分、91.18 % (最大)。

10

【0387】

段階 2 : 4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン塩酸塩

tert-ブチル 4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.68 g、2.12 mmol) の脱水ジオキサン (2 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、HCl/ジオキサン (5 mL、4 N) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗生成物をジエチルエーテル (15 mL) に懸濁させ、濾過して、標題化合物を得た。収率: 94% (0.51 g、オフホワイト固体)。LCMS : (方法 A) 220.2 (M+H)、Rt. 2.29 分、87.95 % (最大)。

20

【0388】

段階 3 : 6-(1-(4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) キノキサリン

4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン塩酸塩 (0.3 g、1.17 mmol) の DMF (6 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (0.5 mL、3.52 mmol) 及び中間体 1 (0.27 g、1.41 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。反応完了を、TLC によってモニタリングした。反応混合物を減圧下に留去し、EtOAc (10 mL) で希釈した。有機層を水 (5 mL)、ブライン溶液 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去後、粗生成物を、溶離液として 55% から 60% EtOAc/石油エーテルを用いるシリカゲル (230~400 メッシュ) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMF SO-d₆) : δ 9.01–8.82 (m、2H)、8.44 (s、1H)、8.09 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.92 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.88 (s、1H)、4.31–4.07 (m、1H)、3.86 (d、J = 6.4 Hz、1H)、3.10–3.12 (m、1H)、2.92–2.94 (m、1H)、2.16–2.18 (m、2H)、2.03–1.99 (m、4H)、1.45 (d、J = 6.40 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 376.3 (M+H)、Rt. 2.79 分、98.0 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt 2.86 分、97.1 % (最大)。

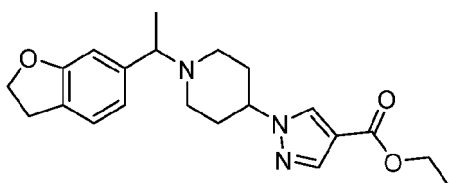
30

40

【0389】

実施例 32 : エチル 1-(1-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル) エチル) ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

【化 89】



50

【0390】

中間体10（2 g、7.70 mmol）の脱水DMF（20 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、TEA（3.2 mL、23.10 mmol）及び中間体4（1.54 g、8.47 mmol）を加えた。反応混合物を60℃で終夜攪拌した。混合物を室温で冷却後、溶媒を留去した。得られた粗混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、水（20 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.33（s、1H）、7.85（s、1H）、7.15（d、J = 7.2 Hz、1H）、6.76（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.72（s、1H）、4.51（t、J = 8.8 Hz、2H）、4.20（q、J = 7.2 Hz、2H）、4.14–4.10（m、1H）、3.46（q、J = 6.8 Hz、1H）、3.14（t、J = 8.4 Hz、2H）、3.03–3.06（m、1H）、2.85–2.87（m、1H）、2.08–2.02（m、1H）、1.98–1.77（m、5H）、1.36–1.24（m、6H）。LCMS：（方法A）370.2（M+H）、Rt. 2.95分、97.6%（最大）。HPLC：（方法A）、Rt. 3.05分、97.08%（最大）。

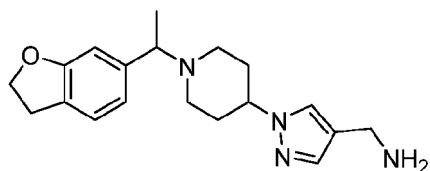
10

【0391】

実施例33：（1-（1-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）エチル）））ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）メタンアミン

【化90】

20



【0392】

実施例28から出発して、実施例126について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（無色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.57（s、1H）、7.30（s、1H）、7.14（d、J = 7.2 Hz、1H）、6.75（dd、J = 7.6、1.2 Hz、1H）、6.71（s、1H）、4.50（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.96（br s、1H）、3.53（s、2H）、3.13（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.03–3.00（m、1H）、2.82–2.81（m、1H）、2.04–2.03（m、1H）、1.96–1.77（m、6H）、1.26（d、J = 6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法A）327.0（M+H）、Rt. 4.26分、96.2%（最大）。

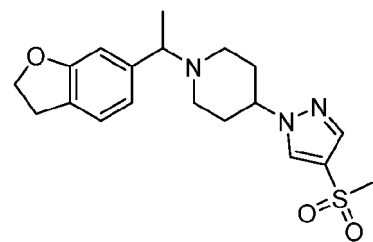
30

【0393】

実施例34：1-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）-4-（4-（メチルスルホニル）-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン

【化91】

40



【0394】

中間体4及び中間体21から出発して、実施例12について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（淡黄色粘稠油状物）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）

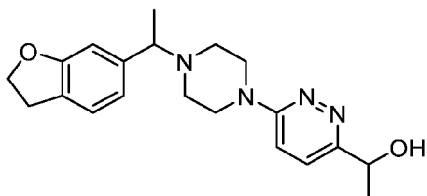
50

) : δ 8.43 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.14 (d, $J=7.6$ Hz、1H)、6.76–6.71 (m, 2H)、4.50–4.48 (m, 2H)、4.16 (t, $J=10.8$ Hz、1H)、3.46–3.43 (m, 1H)、3.17–3.11 (m, 5H)、3.02 (d, $J=10.8$ Hz、1H)、2.85 (d, $J=11.2$ Hz、1H)、2.08–1.83 (m, 6H)、1.27 (d, $J=6.80$ Hz、3H)。LCMS : (方法A) 376.2 (M+H)、Rt. 2.40分、97.18% (最大)。HPLC : (方法A) Rt. 2.40分、97.83% (最大)。

【0395】

実施例35 : 1-(6-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)エタン-1-オール
【化92】

10



【0396】

段階1 : 3-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-6-ヨードピリダジン

20

中間体13 (700mg、2.3mmol)のDMF (10mL)中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (929mg、9.2mmol)及び3-クロロ-6-ヨードピリダジン (826mg、3.4mmol)を室温に加え、得られた混合物を60℃で終夜加熱した。反応の完結を、TLCによってモニタリングした。反応混合物を留去した。得られた粗生成物をDCM (15mL)で磨砕し、濾過した。固体を真空乾燥して、標題化合物を得た (オフホワイト固体)。LCMS : (方法A) 437.3 (M+H)、Rt. 2.71分、79.38% (最大)。

【0397】

段階2 : 1-(6-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)エタン-1-オン

30

3-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-6-ヨードピリダジンから出発して、実施例36段階1について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (溶離液 : 50% EtOAc / 石油エーテル)、標題化合物を得て、それを次の段階で直接用いた (淡褐色油状物)。LCMS : (方法A) 353.2 (M+H)、Rt. 2.51分、23.74% (最大)。

【0398】

段階3 : 1-(6-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)エタン-1-オール

40

1-(6-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)エタン-1-オンから出発して、実施例36段階2について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。粗取得物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (溶離液 : 6% MeOH / DCM)、標題生成物を得た (ベージュ固体)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 7.42 (d, $J=9.6$ Hz、1H)、7.22 (d, $J=9.6$ Hz、1H)、7.14 (d, $J=7.6$ Hz、1H)、6.77–6.71 (m, 2H)、5.32 (d, $J=4.8$ Hz、1H)、4.81–4.78 (m, 1H)、4.49 (t, $J=8.8$ Hz、2H)、3.51–3.35 (m, 5H)、3.12 (t, $J=8.4$ Hz、2H)、2.66–2.32 (m, 4H)、1.34–1.23 (m, 6H)。LCMS : (方法A) 355.2 (M+H)、Rt. 1.93分、96.62% (最大)。HPLC : (方法A) Rt. 1

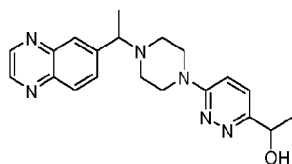
50

． 93 分、97.83 %（最大）。

【0399】

実施例 36：1-（6-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-イル）エタン-1-オール

【化 93】



10

【0400】

段階 1：1-（6-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-イル）エタン-1-オン

実施例 43（500 mg、1.12 mmol）の脱水トルエン中溶液を攪拌しながら、窒素で 15 分間脱気した。1-エトキシビニルトリブチルスズ（450 mg、1.23 mmol）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロライド（80 mg、0.12 mmol）を室温に加えた。反応混合物を 90 °C で終夜攪拌した。それを冷却して室温とし、セライトで濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、HCl 溶液（50 mL、6 N）を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、NaHCO₃ の飽和溶液で中和した。それを DCM（100 mL）で抽出し、有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（淡褐色固体）。LCMS：（方法 A）173.0（M+H）、Rt. 2.20 分、95.3 %（最大）。

20

【0401】

段階 2：1-（6-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-イル）エタン-1-オール

1-（6-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-イル）エタン-1-オン（100 mg、0.21 mmol）の脱水 MeOH（2 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、水素化ホウ素ナトリウム（15 mg、0.41 mmol、spectrochem）を 0 °C で少量ずつ加え、得られた混合物を 1 時間攪拌した。それを減圧下に濃縮した。得られた残留物を DCM（20 mL）に溶かし、ブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物を MD Autoprep HPLC（方法 D）によって精製して、標題化合物を得た（褐色粘稠油状物）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.94（dd、J = 7.2、1.6 Hz、2H）、8.10（d、J = 8.4 Hz、1H）、8.02（s、1H）、7.93（d、J = 8.8 Hz、1H）、7.44（d、J = 9.6 Hz、1H）、7.25（d、J = 9.2 Hz、1H）、5.34（d、J = 4.8 Hz、1H）、4.80（t、J = 4.8 Hz、1H）、3.78（d、J = 6.4 Hz、1H）、3.55-3.51（m、4H）、2.64-2.61（m、2H）、2.51-2.33（m、2H）、1.45（d、J = 6.80 Hz、3H）、1.35（d、J = 6.8 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）365.2（M+H）、Rt. 1.43 分、99.32 %（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 1.46 分、98.77 %（最大）。

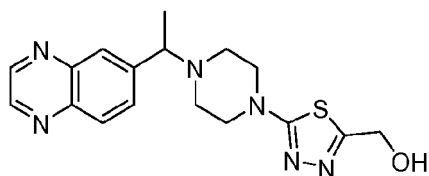
30

40

【0402】

実施例 37：（5-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）メタノール

【化 9 4】



【0 4 0 3】

実施例 1 2 0 から出発して、実施例 1 1 3 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.93（d、J = 6.4 Hz、2H）、8.08（d、J = 8.8 Hz、1H）、8.00（s、1H）、7.90（d、J = 8.8 Hz、1H）、4.56（d、J = 38.4 Hz、2H）、3.89–3.75（m、1H）、3.50–3.38（m、4H）、2.70–2.65（m、2H）、2.49–2.42（m、2H）、1.43（d、J = 6.4 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）357.2（M+H）、Rt. 1.50 分、99.4 %（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 1.52 分、99.30 %（最大）。

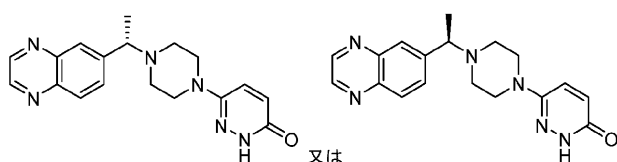
10

【0 4 0 4】

実施例 3 8：（S）-6-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3（2H）-オン又は（R）-6-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3（2H）-オン

20

【化 9 5】



【0 4 0 5】

実施例 3 9 のラセミ混合物を、キラル分取 HPLC（方法 Q）を用いるキラル分取 HPLC によって分離した。

【0 4 0 6】

最初に溶出する化合物は、実施例 3 8 に相当する。収率：28 %（14.32 mg、オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 12.06（s、1H）、8.93（d、J = 6.8 Hz、2H）、8.08（d、J = 8.8 Hz、1H）、7.99（s、1H）、7.89（d、J = 8.8 Hz、1H）、7.45（d、J = 10.4 Hz、1H）、6.74（d、J = 10.0 Hz、1H）、3.79–3.71（m、1H）、3.18–3.16（m、4H）、2.61–2.59（m、4H）、1.43（d、J = 6.40 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）337.2（M+H）、Rt. 1.463 分、99.315 %（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 1.549 分、98.517 %（最大）。キラル HPLC：（方法 P）Rt. 11.173 分、99.708 %（最大）。

30

40

【0 4 0 7】

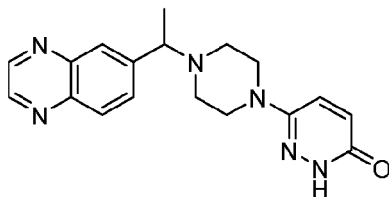
第 2 の溶出化合物：収率：28 %（14.17 mg、オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 12.06（s、1H）、8.93（d、J = 5.6 Hz、2H）、8.08（d、J = 8.4 Hz、1H）、7.99（s、1H）、7.90（d、J = 7.6 Hz、1H）、7.45（d、J = 10.4 Hz、1H）、6.74（d、J = 11.2 Hz、1H）、3.76–3.74（m、1H）、3.19–3.16（m、4H）、2.60–2.57（m、4H）、1.43（d、J = 7.20 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）337.2（M+H）、Rt. 1.462 分、99.692 %（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 1.554 分、99.192 %（最大）。キラル HPLC：（方法 P）Rt. 17.953 分、99.333 %（最大）。

50

【0408】

実施例39：2-アミノ-1-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【化96】



10

【0409】

段階1：6-(1-(4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)キノキサリン

中間体2(0.4g、1.43mmol、ISO0537-008)のTHF(8mL、20V)中溶液を攪拌しながら、それに、TEA(0.598mL、4.3mmol)及び3,6-ジクロロピリダジン(0.427g、2.86mmol)を室温に加え、混合物を70℃で12時間攪拌した。それを真空下に留去した。得られた粗混合物に水(5mL)を加え、EtOAcで抽出した(15mLで2回)。合わせたEtOAc層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(黄色粘稠油状物)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ 3.00MHz、DMSO-d₆：δ 8.94(d、J=3.6Hz、2H)、8.11-8.08(m、3H)、7.52(dd、J=2.7、9.6Hz、1H)、7.35(d、J=9.6Hz、1H)、3.80-3.78(m、1H)、3.58-3.44(m、4H)、2.73-2.59(m、4H)、1.45(d、J=6.6Hz、3H)。LCMS：(方法A)355.2(M+H)、Rt. 1.989分、93.235%(最大)。

20

【0410】

段階2：2-アミノ-1-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

6-(1-(4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)キノキサリンのAcOH(2.3mL)中溶液を攪拌しながら、それに、NaOAc(0.106g、1.29mmol)を加え、混合物をマイクロ波リアクター中200℃で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。10%MeOH/THF(3mL)及びKOH(0.072g、1.29mmol)を加え、混合物を1時間還流させた。溶媒留去後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を得た(褐色粘稠油状物)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ 12.06(s、1H)、8.94(q、J=1.6Hz、2H)、8.09(d、J=8.8Hz、1H)、8.00(d、J=1.6Hz、1H)、7.91(q、J=2.0Hz、1H)、7.46(d、J=10.0Hz、1H)、6.76(d、J=10.0Hz、1H)、3.77-3.76(m、1H)、3.19(t、J=5.2Hz、4H)、2.56-2.55(m、4H)、1.44(d、J=6.40Hz、3H)。LCMS：(方法A)337.0(M+H)、Rt. 1.540分、96.804%(最大)。HPLC：(方法A)Rt 1.509分、99.272%(最大)。

30

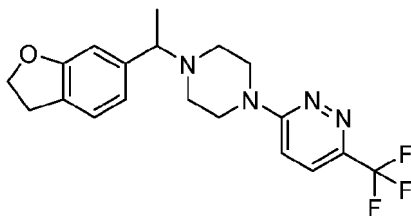
40

【0411】

実施例40：3-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン

SGN020581-01-00501-018N01：

【化 9 7】



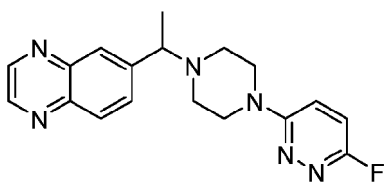
【0 4 1 2】

中間体 1 3 (250 mg、0.81 mmol)、の DMF (3 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (330 mg、3.26 mmol) 及び 3-クロロ-6-(トリフルオロメチル) ピリダジン (224 mg、1.2 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 85℃ で終夜加熱した。反応の完結を、TLC によってモニタリングした。反応混合物を留去した。水 (10 mL) を加え、EtOAc で抽出した (30 mL で 2 回)。合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、溶媒留去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (溶離液：2% から 3% MeOH / DCM)、標題生成物を得た (オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.77 (d、J = 9.6 Hz、1H)、7.35 (d、J = 9.6 Hz、1H)、7.15 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.77-6.73 (m、2H)、4.50 (t、J = 8.4 Hz、2H)、3.68 (t、J = 5.2 Hz、4H)、3.39-3.32 (m、1H)、3.13 (t、J = 8.4 Hz、2H)、2.44-2.39 (m、4H)、1.29 (d、J = 6.8 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 379.2 (M+H)、Rt. 3.06 分、95.18% (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 3.12 分、98.21% (最大)。

【0 4 1 3】

実施例 41 : 6-(1-(4-(6-(1-(4-(6-fluoropyridazin-3-yl) piperidin-1-yl) ethyl) quinolin-1-yl) ethyl) piperidine-1-yl) trifluoromethyl pyridazine

【化 9 8】



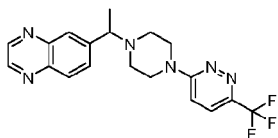
【0 4 1 4】

中間体 2 (0.2 g、0.8 mmol) の脱水 DMF (5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (0.36 mL、2.85 mmol) 及び 3,6-ジフルオロピリダジン (0.19 g、1.90 mmol) を室温で加え、反応混合物を 90℃ で終夜攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、DMF を減圧下に留去した。得られた粗生成物に、水 (20 mL) を加え、生成物を EtOAc で抽出した (30 mL で 2 回)。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (淡褐色粘稠油状物)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 8.12 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.05 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.92 (dd、J = 8.6、1.6 Hz、1H)、7.06 (dd、J = 9.6、6.0 Hz、1H)、7.00 (dd、J = 7.4、3.2 Hz、1H)、3.75-3.68 (m、1H)、3.67-3.56 (m、4H)、2.76-2.70 (m、2H)、2.62-2.57 (m、2H)、1.52 (d、J = 6.8 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 339.2 (M+H)、Rt. 1.77 分、98.68% (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 1.80 分、97.59% (最大)。

【0 4 1 5】

実施例 42：6-（1-（4-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）
 ピペラジン-1-イル）エチル）キノキサリン

【化 99】



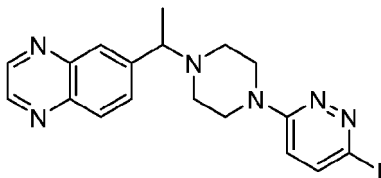
【0416】

中間体 2（0.2 g、0.8 mmol）の脱水 DMF（5 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、TEA（0.36 mL、2.85 mmol）及び 2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリダジン（0.19 g、1.90 mmol）を室温に加え、反応混合物を 90℃で終夜攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、DMF を減圧下に留去した。得られた粗生成物に、水（20 mL）を加え、生成物を EtOAc で抽出した（30 mL で 2 回）。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。この生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 8.87（s、2H）、8.14（d、J = 8.8 Hz、1H）、8.06（s、1H）、7.94（s、1H）、7.47（d、J = 9.6 Hz、1H）、6.90（d、J = 9.6 Hz、1H）、3.80–3.82（m、5H）、2.68–2.70（m、1H）、1.54–1.52（br s、6.8 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）389.2（M+H）、Rt. 2.50 分、99.68%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.53 分、98.79%（最大）。

【0417】

実施例 43：6-（1-（4-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）
 ピペラジン-1-イル）エチル）キノキサリン

【化 100】



【0418】

中間体 2（0.25 g、0.8 mmol）の脱水 DMF（5 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、TEA（0.36 mL、2.85 mmol）及び 3-クロロ-6-ヨードピリダジン（0.123 g、0.99 mmol）を室温に加え、反応混合物を 90℃で終夜攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、DMF を減圧下に留去した。得られた粗混合物に、水（20 mL）を加え、生成物を EtOAc で抽出した（30 mL で 2 回）。得られた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。この粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 8.86–8.84（m、2H）、8.11（d、J = 8.8 Hz、1H）、8.03（d、J = 2.0 Hz、1H）、7.90（dd、J = 8.8、2.0 Hz、1H）、7.45（d、J = 9.6 Hz、1H）、6.60（d、J = 9.6 Hz、1H）、3.65–3.58（m、5H）、2.73–2.67（m、2H）、2.59–2.54（m、2H）、1.51（d、J = 6.8 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）447.0（M+H）、Rt. 2.13 分、99.59%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.16 分、98.99%（最大）。

【0419】

実施例 44：6-（1-（4-（6-メチルピリダジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）エチル）キノキサリン

10

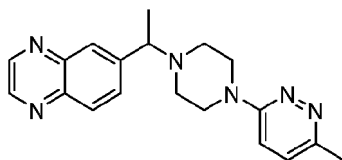
20

30

40

50

【化 101】



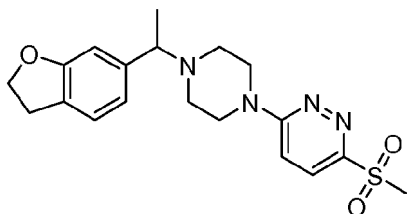
【0420】

実施例 43 (100 mg、0.22 mmol) の脱水トルエン中溶液を攪拌しながら、窒素で 15 分間脱気した。テトラメチルスズ (79.0 mg、0.44 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロライド (14 mg、0.02 mmol) を室温に加え、得られた混合物を 90 °C で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、セライトで濾過した。この濾液を濃縮し、HCl の水溶液 (6 N、50 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、NaHCO₃ の飽和溶液で中和した。それを DCM (100 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗取得物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (褐色粘稠油状物)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94 (d、J = 5.2 Hz、2H)、8.10 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.02 (s、1H)、7.92 (t、J = 6.8 Hz、1H)、7.26 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.17 (d、J = 9.6 Hz、1H)、3.88 (d、J = 15.8 Hz、1H)、3.50 (br s、4H)、2.60 (br s、4H)、2.41 (s、3H)、1.45 (d、J = 5.60 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 335.2 (M+H)、Rt. 1.43 分、96.15 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 1.42 分、96.07 % (最大)。

【0421】

実施例 45 : 3- (4- (1- (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル) エチル) ピペラジン-1-イル) -6- (メチルスルホニル) ピリダジン

【化 102】



【0422】

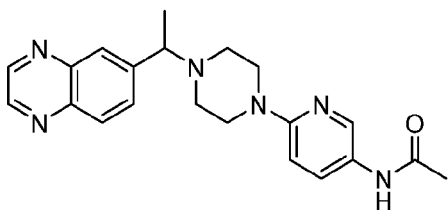
中間体 13 (150 mg、0.49 mmol)、TEA (198 mg、1.96 mmol) の MeCN (5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、3-クロロ-6- (メチルスルホニル) ピリダジン (142 mg、0.73 mmol) を室温に加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応の完結を、TLC によってモニタリングした。反応塊を留去した。水 (10 mL) を加え、EtOAc で抽出した (30 mL で 2 回)。合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、溶媒留去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (溶離液 : 75 % EtOAc / 石油エーテル)、MD Autoprep HPLC (方法 C) によってさらに精製して、標題生成物を得た (オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.81 (d、J = 9.6 Hz、1H)、7.36 (d、J = 9.6 Hz、1H)、7.15 (d、J = 7.2 Hz、1H)、6.76 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.72 (s、1H)、4.50 (t、J = 8.4 Hz、2H)、3.72-3.70 (m、4H)、3.39-3.38 (m、1H)、3.28 (s、3H)、3.13 (t、J = 9.2 Hz、2H)、2.44-2.32 (m、4H)、1.29 (d、J = 6.80 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 389.2 (M+H)、Rt. 2.35 分、97.79 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 2.37 分、97.46 % (

最大)。

【0423】

実施例46：N-(6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミド

【化103】



10

【0424】

中間体2及びN-(6-ブロモピリジン-2-イル)アセトアミド(オフホワイト固体)から出発して、実施例40について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ9.89(s、1H)、8.94(d、J=2.0Hz、1H)、8.93(d、J=1.6Hz、1H)、8.09(d、J=8.8Hz、1H)、8.01(s、1H)、7.93(d、J=8.8Hz、1H)、7.47(d、J=8.0Hz、1H)、7.32(s、1H)、6.44(d、J=8.0Hz、1H)、3.77-3.72(m、1H)、3.51-3.45(m、4H)、2.58-2.53(m、2H)、2.49-2.44(m、2H)、2.04(s、3H)、1.44(d、J=6.80Hz、3H)。LCMS：(方法A)377.2(M+H)、Rt. 1.998分、95.756%(最大)。

20

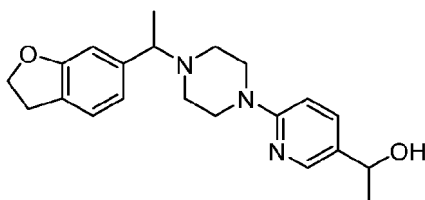
【0425】

HPLC：(方法A)Rt. 2.057分、95.464%(最大)。

【0426】

実施例47：1-(6-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オール

【化104】



30

【0427】

段階1：1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン

2-クロロ-5-ブロモピリジン(5.4g、19.7mmol)の脱水DMF(25mL)中溶液を攪拌しながら、それに、TEA(11.6mL、77.5mmol)及び中間体13(3g、16.4mmol)を室温に加え、混合物を80℃で終夜攪拌した。反応混合物を真空下に留去し、得られた粗混合物をEtOAc(100mL)に溶かし、水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(黄色固体)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ8.13(d、J=2.4Hz、1H)、7.64(dd、J=9.2、2.4Hz、1H)、7.15-7.11(m、1H)、6.78-6.71(m、3H)、4.52-4.48(m、3H)、3.43-3.41(m、4H)、3.17-3.11(m、2H)、2.46-2.43(m、2H)、2.38-2.32(m、2H)、1.28-1.25(m、3H)。LCMS：(方法A)388.0(M+H)、Rt. 2.34分、90.08%(最大)。

40

【0428】

50

段階 2 : 1 - (6 - (4 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン

1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エチル) ピペラジン (0 . 8 g 、 2 . 0 0 m m o l) から出発して、実施例 3 6 段階 1 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率 : 5 3 % (0 . 5 g 、 黄色固体) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8 . 6 9 (s 、 1 H) 、 7 . 9 4 (d 、 $J = 9 . 2 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7 . 1 5 (d 、 $J = 7 . 6 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 6 . 8 3 (d 、 $J = 8 . 8 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 6 . 7 6 (d 、 $J = 7 . 2 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 6 . 7 2 (s 、 1 H) 、 4 . 5 3 - 4 . 4 8 (m 、 3 H) 、 3 . 6 5 - 3 . 6 4 (m 、 4 H) 、 3 . 1 6 - 3 . 1 1 (m 、 2 H) 、 2 . 5 1 - 2 . 5 0 (m 、 4 H) 、 2 . 4 0 (s 、 3 H) 、 1 . 3 1 (d 、 $J = 9 . 2 0 \text{ Hz}$ 、 3 H) 。 LCMS : (方法 A) 3 5 2 . 0 (M + H) 、 R t . 2 . 0 0 分、9 8 . 6 0 % (最大) 。

【 0 4 2 9 】

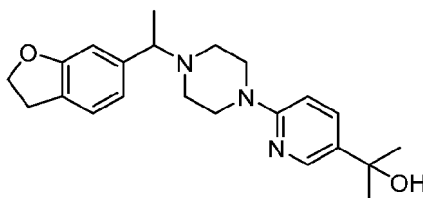
段階 3 : 1 - (6 - (4 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール

脱水 MeOH (5 m L) 中の 1 - (6 - (4 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (0 . 1 g 、 0 . 2 7 m m o l) から出発して、実施例 3 6 段階 2 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。粗取得物を MD Autoprep HPLC (方法 C) によって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8 . 0 2 (s 、 1 H) 、 7 . 4 8 (d 、 $J = 8 . 0 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7 . 1 4 (d 、 $J = 8 . 0 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 6 . 7 6 - 6 . 7 1 (m 、 3 H) 、 4 . 9 9 (d 、 $J = 3 . 6 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 4 . 5 2 - 4 . 4 7 (m 、 3 H) 、 3 . 4 0 - 3 . 3 8 (m 、 5 H) 、 3 . 1 5 - 3 . 1 1 (m 、 2 H) 、 2 . 3 7 - 2 . 3 6 (m 、 4 H) 、 1 . 2 7 (d d 、 $J = 6 . 2$ 、 $2 . 8 \text{ Hz}$ 、 6 H) 。 LCMS : (方法 B) 3 5 4 . 0 (M + H) 、 R t . 5 . 0 6 分、9 7 . 5 5 % (最大) 。 HPLC : (方法 A) R t . 1 . 9 8 分、9 8 . 3 2 % (最大) 。

【 0 4 3 0 】

実施例 4 8 : 2 - (6 - (4 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール

【 化 1 0 5 】

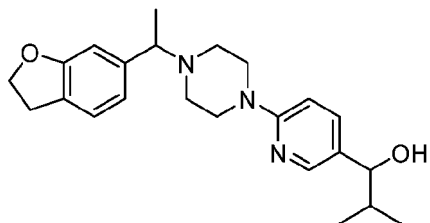


【 0 4 3 1 】

実施例 6 2 (0 . 3 g 、 0 . 3 9 m m o l) から出発して、実施例 8 5 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8 . 1 7 (s 、 1 H) 、 7 . 5 8 (d 、 $J = 8 . 8 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7 . 1 5 (d 、 $J = 6 . 8 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 6 . 7 8 - 6 . 7 0 (m 、 3 H) 、 4 . 9 2 (s 、 1 H) 、 4 . 5 1 (t 、 $J = 8 . 0 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 3 . 3 9 - 3 . 3 4 (m 、 5 H) 、 3 . 1 4 (t 、 $J = 8 . 4 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 2 . 3 9 - 2 . 3 8 (m 、 4 H) 、 1 . 3 9 (s 、 6 H) 、 1 . 2 8 (d 、 $J = 5 . 6 0 \text{ Hz}$ 、 3 H) 。 LCMS : (方法 B) 3 6 8 . 0 (M + H) 、 R t . 5 . 2 8 分、9 8 . 9 2 % (最大) 。 HPLC : (方法 A) R t . 2 . 0 7 分、9 8 . 8 9 % (最大) 。

【0432】

実施例49：1-(6-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オール
【化106】



10

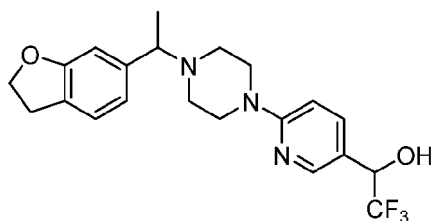
【0433】

中間体4及び中間体18から出発して、実施例12について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(淡褐色固体)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 7.96(s、1H)、7.43(dd、J=8.80、2.00Hz、1H)、7.15(d、J=7.60Hz、1H)、6.78-6.72(m、3H)、4.96(d、J=4.00Hz、1H)、4.51(t、J=8.80Hz、2H)、4.10(t、J=4.40Hz、1H)、3.49-3.36(m、4H)、3.14(t、J=8.80Hz、2H)、2.47-2.46(m、2H)、2.39-2.34(m、2H)、1.79-1.74(m、1H)、1.28(d、J=6.80Hz、3H)、0.87(d、J=6.80Hz、3H)、0.70(d、J=6.80Hz、3H)。LCMS:(方法A)382.3(M+H)、Rt.2.33分、98.4%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.38分、99.4%(最大)。

20

【0434】

実施例50：1-(6-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール
【化107】



30

【0435】

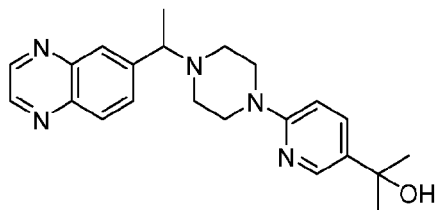
実施例62から出発して、実施例87について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(淡褐色固体)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 8.13(s、1H)、7.57(d、J=8.80Hz、1H)、7.14(d、J=7.60Hz、1H)、6.81-6.74(m、2H)、6.71-6.67(m、2H)、5.02(s、1H)、4.49(t、J=8.80Hz、2H)、3.52-3.40(m、5H)、3.13(t、J=8.40Hz、2H)、2.46-2.33(m、4H)、1.27(d、J=6.40Hz、3H)。LCMS:(方法A)408.0(M+H)、Rt.2.73分、94.3%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.67分、97.8%(最大)。

40

【0436】

実施例51：2-(6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール

【化 108】



【0437】

実施例 66 から出発して、実施例 85 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.93（d、J = 5.2 Hz、2H）、8.16（s、1H）、8.08（d、J = 8.8 Hz、1H）、8.00（s、1H）、7.92（d、J = 8.4 Hz、1H）、7.57（t、J = 6.8 Hz、1H）、6.71（d、J = 9.2 Hz、1H）、4.89（d、J = 6.0 Hz、1H）、3.74（d、J = 6.8 Hz、1H）、3.42（br s、4H）、2.50（br s、4H）、1.43（d、J = 6.4 Hz、3H）、1.37（s、6H）。LCMS：（方法 A）378.3（M+H）、Rt. 1.651 分、98.83%（最大）。HPLC：（方法 A）、Rt. 1.644 分、98.54%（最大）。

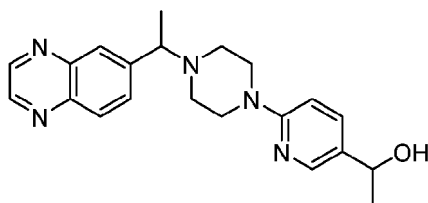
10

【0438】

実施例 52：1-（6-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）エタン-1-オール

20

【化 109】



【0439】

中間体 1 及び中間体 16 から出発して、実施例 84 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.94-8.93（m、2H）、8.08（d、J = 8.8 Hz、1H）、8.01（d、J = 9.6 Hz、2H）、7.91（d、J = 8.8 Hz、1H）、7.48（d、J = 8.4 Hz、1H）、6.74（d、J = 8.8 Hz、1H）、4.99（d、J = 4.0 Hz、1H）、4.62-4.59（m、1H）、3.75-3.73（m、1H）、3.43-3.39（m、4H）、2.60-2.57（m、2H）、2.45-2.44（m、2H）、1.43（d、J = 6.40 Hz、3H）、1.28（d、J = 6.40 Hz、3H）。LCMS：（方法 B）364.0（M+H）、Rt. 4.16 分、98.12%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 1.54 分、99.11%（最大）。

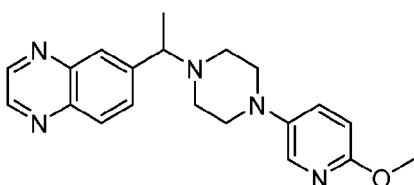
30

【0440】

実施例 53：6-（1-（4-（6-メトキシピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）エチル）キノキサリン

40

【化 110】



【0441】

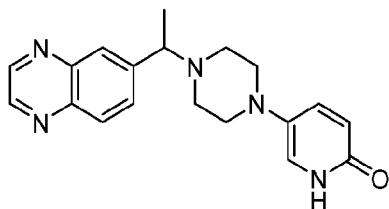
50

中間体 1 及び 1- (5-メトキシ-2-ピリジニル) ピペラジンから出発して、実施例 12 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した (褐色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.93 (q、J = 1.6 Hz、2H)、8.08 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.00 (s、1H)、7.91 (q、J = 1.6 Hz、1H)、7.74 (d、J = 3.2 Hz、1H)、7.40 (q、J = 2.8 Hz、1H)、6.68 (d、J = 8.8 Hz、1H)、3.75 (s、4H)、3.08-3.03 (m、4H)、2.66-2.61 (m、4H)、1.44 (d、J = 6.40 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 350.0 (M+H)、Rt. 1.908 分、97.686 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 1.856 分、98.999 % (最大)。

【0442】

実施例 54 : 5- (4- (1- (キノキサリン-6-イル) エチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2 (1H)-オン

【化 111】



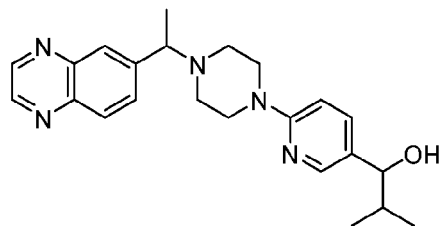
【0443】

冷却して 0℃とした実施例 53 (0.04 g、0.114 mmol) の DCM (0.4 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに BBr₃ / DCM (1M) (0.24 mL、0.228 mmol) を加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 0℃とし、NaHCO₃ の飽和溶液 (1 mL) によって反応停止し、DCM で抽出し (10 mL で 2 回)、ブライン (2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (溶離液 : 10% MeOH / DCM)、標題生成物を得た (暗綿毛状固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 11.16 (s、1H)、8.93 (d、J = 6.8 Hz、2H)、8.08 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.99 (s、1H)、7.89 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.38 (q、J = 3.2 Hz、1H)、6.70 (s、1H)、6.27 (d、J = 9.6 Hz、1H)、3.75-3.73 (m、1H)、2.88-2.81 (m、4H)、2.62-2.56 (m、4H)、1.42 (d、J = 6.80 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 336.2 (M+H)、Rt. 1.555 分、97.205 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 1.523 分、99.129 % (最大)。

【0444】

実施例 55 : 2-メチル-1- (6- (4- (1- (キノキサリン-6-イル) エチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) プロパン-1-オール

【化 112】



【0445】

中間体 1 及び中間体 18 から出発して、実施例 12 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した (淡褐色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94 (dd、J = 7.20、2.00 Hz、2H)、8.09 (d、J = 8.40 Hz

10

20

30

40

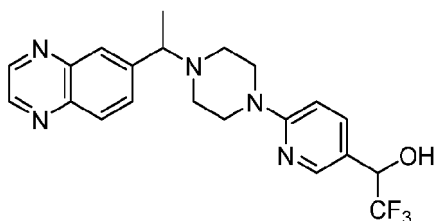
50

z、1H)、8.01 (d、J=1.20 Hz、1H)、7.93 (d、J=2.00 Hz、1H)、7.91 (d、J=1.60 Hz、1H)、7.43 (dd、J=8.80、2.40 Hz、1H)、6.75 (d、J=8.80 Hz、1H)、4.96 (d、J=4.40 Hz、1H)、4.11-4.09 (m、1H)、3.76-3.74 (m、1H)、3.52-3.38 (m、4H)、2.59-2.57 (m、2H)、2.48-2.45 (m、2H)、1.78-1.73 (m、1H)、1.44 (d、J=6.80 Hz、3H)、0.86 (d、J=6.80 Hz、3H)、0.69 (d、J=6.80 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 392.3 (M+H)、Rt. 1.93分、99.2% (最大)。HPLC：(方法A) Rt 1.97分、99.6% (最大)。

【0446】

実施例56：2, 2, 2-トリフルオロ-1-(6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オール

【化113】



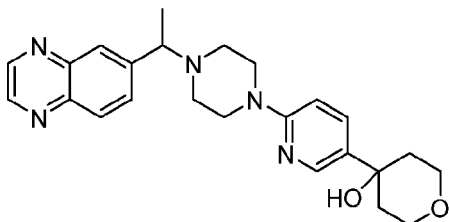
【0447】

実施例66から出発して、実施例87について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(淡褐色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94-8.93 (m、2H)、8.14 (s、1H)、8.09 (d、J=8.40 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.93 (d、J=8.80 Hz、1H)、7.58 (d、J=8.80 Hz、1H)、6.82 (d、J=8.80 Hz、1H)、6.69 (d、J=5.60 Hz、1H)、5.03 (t、J=6.40 Hz、1H)、3.77-3.75 (m、1H)、3.54-3.45 (m、4H)、2.60-2.59 (m、4H)、1.44 (d、J=6.80 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 418.2 (M+H)、Rt. 2.12分、99.3% (最大)。HPLC：(方法A) Rt 2.16分、99.3% (最大)。

【0448】

実施例57：4-(6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【化114】



【0449】

中間体24 (125 mg、0.58 mmol)、中間体2 (212 mg、0.76 mmol) 及びナトリウムtertブトキシド (432 mg、1.46 mmol) の1, 4ジオキサン (4 mL) 中溶液を脱気し、それに室温で、Pd₂(dba)₃ (27 mg、0.03 mmol) 及びBINAP (36 mg、0.05 mmol) を加えた。反応混合物を密閉し、加熱して100℃として終夜経過させた。それをセライトで濾過し、濃縮した。水 (4 mL) を加え、EtOAcで抽出した (10 mLで2回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製

10

20

30

40

50

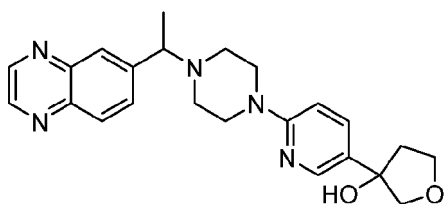
した（溶離液：５％から６％MeOH／DCM）。Et₂O中での磨砕及び濾過後、標題生成物を単離した（褐色固体）。¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）：δ ８．９３（d、J＝５．２Hz、２H）、８．１８（s、１H）、８．０８（d、J＝８．８Hz、１H）、８．００（s、１H）、７．９１（d、J＝８．８Hz、１H）、７．６２－７．５０（m、１H）、６．７４（d、J＝９．２Hz、１H）、４．９２（s、１H）、３．７７－３．７１（m、３H）、３．７０－３．６５（m、２H）、３．５０－３．３９（m、４H）、２．６３－２．５２（m、４H）、１．９１－１．８７（m、２H）、１．５３－１．５０（m、２H）、１．４３（d、J＝６．４０Hz、３H）。LCMS：（方法A）４２０．２（M＋H）、Rt．１．６２分、９５．４０％（最大）。HPLC：（方法A）Rt １．５９分、９８．７５％（最大）。

10

【０４５０】

実施例５８：３－（６－（４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化１１５】



20

【０４５１】

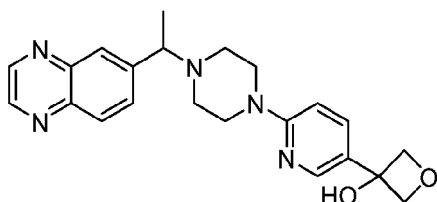
中間体２及び中間体２５から出発して、実施例５７について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（褐色固体）。¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）：δ ８．９３（dd、J＝６．４、２．６Hz、２H）、８．１８（d、J＝２．０Hz、１H）、８．０８（d、J＝８．４Hz、１H）、８．００（s、１H）、７．９１（d、J＝８．４Hz、１H）、７．５６（dd、J＝８．８、５．６Hz、１H）、６．７５（d、J＝８．８Hz、１H）、３．９８－３．９２（m、２H）、３．８０－３．７１（m、２H）、３．６４（d、J＝８．８Hz、１H）、３．５０－３．３７（m、４H）、２．５９－２．５５（m、２H）、２．４７－２．３９（m、３H）、２．１９－２．１３（m、１H）、２．０８－２．０４（m、１H）、１．４（d、J＝６．８Hz、３H）。LCMS：（方法A）４０６．２（M＋H）、Rt．１．５５分、９９．００％（最大）。HPLC：（方法A）Rt １．５３分、９９．３９％（最大）。

30

【０４５２】

実施例５９：３－（６－（４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）オキセタン－３－オール

【化１１６】



40

【０４５３】

中間体２及び中間体２６から出発して、実施例５７について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（淡褐色固体）。¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）：δ ８．９４－８．８２（m、２H）、８．２６（d、J＝２．４Hz、１H）、８．０８（d、J＝８．４Hz、１H）、８．００（s、１H）、７．９２（d、J＝８．４Hz、１H）、７．６８－７．６５（m、１H）、６．８１（d、J＝９．２Hz、１H）、６．２２（d、J＝２．０Hz、１H）、４．７０－４．６４（m、４H）、３．８０－３．７０（m、１H）、３．５８－３．４０（m、４H）、２．６４－２．５７（m、２H）

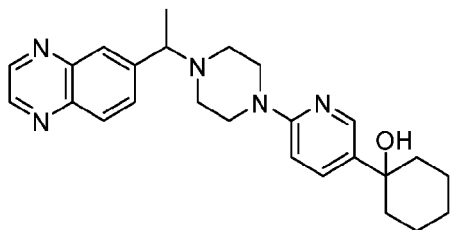
50

)、2.49-2.43 (m、2H)、1.43 (d、J=6.80 Hz、3H)。LCMS: (方法A) 392.2 (M+H)、Rt. 1.51分、98.29% (最大)。HPLC: (方法A) Rt 1.49分、98.37% (最大)。

【0454】

実施例60: 1-(6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)シクロヘキサノール:

【化117】



10

【0455】

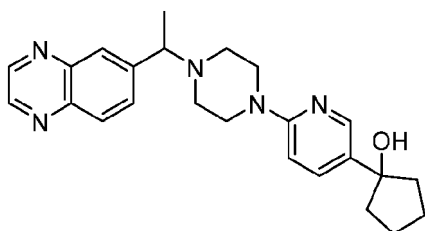
中間体2及び中間体27から出発して、実施例57について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.93 (dd、J=7.2、1.6 Hz、2H)、8.18 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.09 (d、J=8.4 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.93-7.91 (m、1H)、7.58 (d、J=2.4、8.8 Hz、1H)、6.72 (d、J=8.8 Hz、1H)、4.59 (s、1H)、3.76-3.74 (m、1H)、3.48-3.43 (m、4H)、2.60-2.56 (m、2H)、2.46-2.43 (m、2H)、1.69-1.66 (m、3H)、1.63-1.60 (m、4H)、1.45-1.43 (m、5H)、1.30-1.20 (m、1H)。LCMS: (方法A) 418.2 (M+H)、Rt. 2.18分、98.2% (最大)。HPLC: (方法A) Rt 2.16分、98.9% (最大)。

20

【0456】

実施例61: 1-(6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)シクロペンタノール:

【化118】



30

【0457】

中間体2及び中間体30から出発して、実施例57について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.94 (dd、J=1.6、7.0 Hz、2H)、8.18 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.09 (d、J=8.4 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.92 (dd、J=1.6、8.4 Hz、1H)、7.57 (dd、J=2.8、8.8 Hz、1H)、6.73 (d、J=8.8 Hz、1H)、4.68 (s、1H)、3.76-3.74 (m、1H)、3.45-3.44 (m、4H)、2.61-2.58 (m、2H)、2.45-2.43 (m、2H)、1.83-1.80 (m、6H)、1.77-1.68 (m、2H)、1.44 (d、J=6.40 Hz、3H)。LCMS: (方法A) 404.2 (M+H)、Rt. 1.9分、98.6% (最大)。HPLC: (方法A) Rt 1.8分、99.44% (最大)。

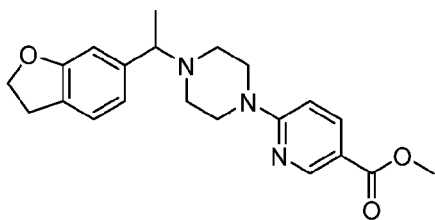
40

【0458】

50

実施例 62：メチル 6-（4-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ニコチネート

【化 119】



10

【0459】

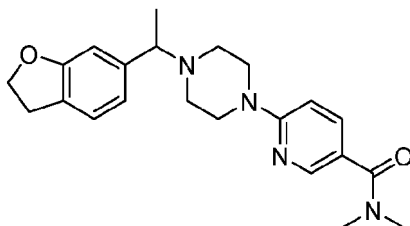
中間体 1 に代えて中間体 4 を用い、実施例 66 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.61（d、J=2.4 Hz、1H）、7.91（dd、J=9.2、2.4 Hz、1H）、7.14（d、J=7.6 Hz、1H）、6.82（d、J=9.2 Hz、1H）、6.76-6.71（m、2H）、4.49（t、J=8.8 Hz、2H）、3.77（s、3H）、3.62-3.61（m、4H）、3.37-3.32（m、1H）、3.12（t、J=8.8 Hz、2H）、2.46-2.33（m、4H）、1.27（d、J=6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）368.3（M+H）、Rt. 2.83 分、99.73%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.89 分、99.60%（最大）。

20

【0460】

実施例 63：6-（4-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-N, N-ジメチルニコチンアミド

【化 120】



30

【0461】

実施例 65（250 mg、0.7 mmol）の DMF（3 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、HATU（322 mg、0.84 mmol）を室温に加えた。混合物を冷却して 0℃とし、ジメチルアミンの THF（1.75 mL、3.5 mmol、2 M）中溶液及び DIPEA（271 mg、2.1 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応の完結を、TLC によってモニタリングした。反応混合物を留去した。得られた粗混合物を EtOAc（40 mL）に溶かし、水（5 mL）、10% NaHCO₃ の溶液（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、溶媒留去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し（溶離液として 3% から 4% MeOH/DCM）、MD Autoprep HPLC（方法 C）によってさらに精製して、標題生成物を得た（ベージュ粘稠油状物）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.20-8.17（m、1H）、7.57（dd、J=8.8、2.4 Hz、1H）、7.14（d、J=7.2 Hz、1H）、6.78-6.71（m、3H）、4.49（t、J=8.8 Hz、2H）、3.52-3.51（m、4H）、3.16-3.10（m、3H）、2.95（s、6H）、2.39-2.32（m、4H）、1.27（d、J=6.8 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）381.2（M+H）、Rt. 2.24 分、97.05%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.28 分、99.83%（最大）。

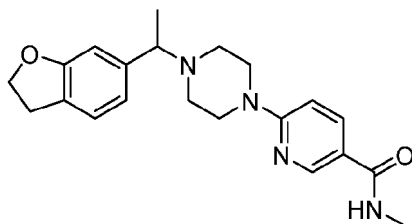
40

【0462】

50

実施例 64：6-（4-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）
 ピペラジン-1-イル）-N-メチルニコチンアミド

【化 1 2 1】



10

【0 4 6 3】

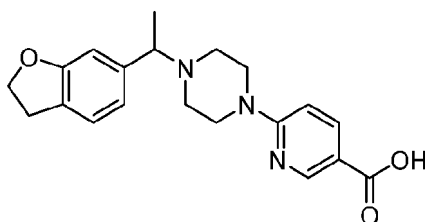
ジメチルアミンに代えてメチルアミンの THF 中溶液（1.75 mL、3.5 mmol、2 M）を用い、実施例 63 について従ったプロトコールに従って、実施例 64 を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液として 2% MeOH/DCM）、標題生成物を得た（淡褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.54（d、J = 2.4 Hz、1 H）、8.17（d、J = 4.4 Hz、1 H）、7.89（dd、J = 9.0、2.0 Hz、1 H）、7.14（d、J = 7.6 Hz、1 H）、6.79–6.71（m、3 H）、4.50（t、J = 8.4 Hz、2 H）、3.55–3.35（m、4 H）、3.13（t、J = 8.8 Hz、2 H）、2.73（d、J = 4.4 Hz、3 H）、2.55–2.34（m、4 H）、1.28（d、J = 6.40 Hz、3 H）。LCMS：（方法 A）367.3（M+H）、Rt. 2.14 分、98.04%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.16 分、96.78%（最大）。

20

【0 4 6 4】

実施例 65：6-（4-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）
 ピペラジン-1-イル）ニコチン酸

【化 1 2 2】



30

【0 4 6 5】

実施例 62（750 mg、2.0 mmol）の THF：H₂O 混合物（9：1、5 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、LiOH（128 mg、3.06 mmol）を室温に加え、得られた混合物を加熱して 55℃ として終夜経過させた。反応の完結を、TLC によってモニタリングした。反応混合物をクエン酸で中和し、45℃ で減圧下に溶媒留去した。残留物を 10% MeOH/DCM（50 mL）に溶かし、濾過し、減圧下に溶媒留去した。得られた粗生成物を MD Autoprep HPLC（方法 B）によって精製して、標題生成物を得た。収率：83%（600 mg、淡褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.50（s、1 H）、7.86（d、J = 8.4 Hz、1 H）、7.14（d、J = 7.6 Hz、1 H）、6.77–6.71（m、2 H）、6.60（d、J = 8.4 Hz、1 H）、4.49（t、J = 8.4 Hz、2 H）、3.43–3.37（m、4 H）、3.32–3.31（m、1 H）、3.13（t、J = 8.4 Hz、2 H）、2.45–2.33（m、4 H）、1.27（d、J = 6.80 Hz、3 H）。LCMS：（方法 A）354.2（M+H）、Rt. 2.30 分、99.16%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.33 分、99.61%（最大）。

40

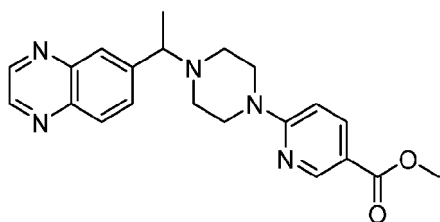
【0 4 6 6】

実施例 66：メチル-6-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジ

50

シー１－イル)ニコチネート

【化１２３】



【０４６７】

10

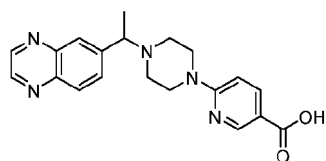
中間体 9 (5.35 g、20.76 mmol) の脱水 DMF (55 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (14.46 mL、103.81 mmol) 及び中間体 1 (4 g、20.76 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で終夜攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に留去した。粗生成物を EtOAc (200 mL) に溶かし、水 (40 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94 (dd、J = 6.8、1.6 Hz、2H)、8.62 (s、1H)、8.10 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.92 (d、J = 11.6 Hz、2H)、6.84 (d、J = 8.8 Hz、1H)、3.79 (brs、1H)、3.78 (s、3H)、3.65 (brs、4H)、2.61–2.56 (m、2H)、2.51–2.43 (m、2H)、1.45 (d、J = 6.40 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 378.3 (M+H)、Rt. 2.24 分、99.68 % (最大)。HPLC : (方法 A)、Rt. 2.30 分、99.34 % (最大)。

20

【０４６８】

実施例 67 : 6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸

【化１２４】



30

【０４６９】

実施例 66 (1.2 g、3.179 mmol) の THF (12 mL)、MeOH (6 mL) 及び水 (2 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、LiOH-H₂O (0.2 g、4.768 mmol) を室温で加え、得られた混合物を同じ温度で 14 時間攪拌した。反応混合物を真空下に留去し、得られた粗混合物を 1.5 N HCl 溶液で pH = 4 の酸性とした。それを 10 % メタノール / DCM (30 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率 : 51 % (600 mg、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、MeOD) : δ 8.98 (s、2H)、8.75 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.31–8.27 (m、2H)、8.11 (dd、J = 9.0、2.4 Hz、1H)、8.02 (dd、J = 2.0、9.0 Hz、1H)、6.90 (d、J = 8.8 Hz、1H)、4.80 (q、J = 6.8 Hz、1H)、4.57–0.00 (m、8H)、1.94 (d、J = 6.8 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 364.2 (M+H)、Rt. 1.74 分、99.73 % (最大)。HPLC : (方法 A)、Rt. 1.75 分、99.87 % (最大)。

40

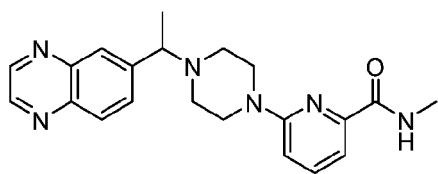
【０４７０】

実施例 68 : N-メチル-6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペ

50

ラジシン-1-イル) ピコリンアミド

【化125】



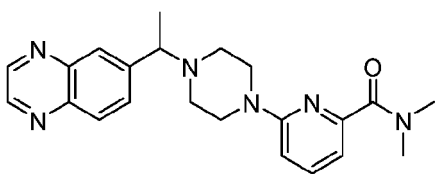
【0471】

中間体2 (0.6 g、1.91 mmol) の脱水1, 4-ジオキサン (10 mL) 中溶液を攪拌し、炭酸セシウム (1.9 g、5.88 mmol) と次に6-クロロ-N-メチルピコリンアミド (0.25 g、1.47 mmol、ABCR) を加えた。窒素を溶液に20分間吹き込み、Pd(OAc)₂ (0.016 g、0.07 mmol) 及び2-2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1-1'-ビナフチル (0.091 g、0.14 mmol) を加えた。反応混合物を100℃で12時間攪拌した。得られた反応混合物をセライトで濾過し、真空下に溶媒留去した。水 (5 mL) を加え、混合物をEtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、溶媒留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した (褐色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94-8.92 (m、2H)、8.41 (d、J=4.0 Hz、1H)、8.09 (d、J=8.8 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.94-7.94 (m、1H)、7.63 (t、J=8.4 Hz、1H)、7.25-7.23 (m、1H)、6.94 (d、J=8.4 Hz、1H)、3.79-3.77 (m、1H)、3.58-3.58 (m、4H)、2.77 (d、J=4.80 Hz、3H)、2.59-2.58 (m、2H)、2.49-2.45 (m、2H)、1.45 (d、J=6.80 Hz、3H)。LCMS : (方法A) 377.2 (M+H)、Rt. 2.14分、95.23% (最大)。HPLC : (方法A) Rt. 2.07分、96.75% (最大)。

【0472】

実施例69 : N、N-ジメチル-6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジシン-1-イル)ピコリンアミド

【化126】



【0473】

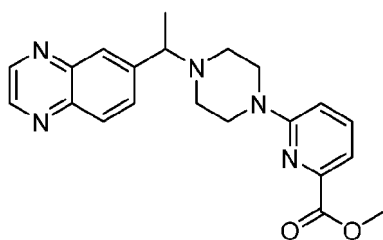
中間体2及び6-クロロ-N、N-ジメチルピコリンアミドから出発して、実施例68について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。得られた粗生成物をMD Autoprep HPLC (方法C) によって精製した (黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94 (d、J=5.2 Hz、2H)、8.09 (d、J=8.8 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.93 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.60 (t、J=8.0 Hz、1H)、6.84 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.75 (d、J=7.2 Hz、1H)、3.78-3.76 (m、1H)、3.50-3.49 (m、4H)、2.95-2.92 (m、6H)、2.60 (t、J=5.20 Hz、2H)、2.46-2.45 (m、2H)、1.45 (d、J=6.40 Hz、3H)。LCMS : (方法A) 391.2 (M+H)、Rt. 99.57分、98.20% (最大)。HPLC : (方法A) Rt. 2.06分、99.57% (最大)。

【0474】

実施例70 : メチル6-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジシン

ー 1 - イル) ピコリネート

【化 1 2 7】



【0 4 7 5】

10

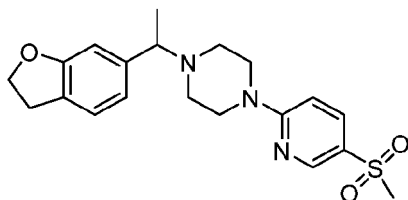
中間体 2 及びメチル 6-クロロピコリネートから出発して、実施例 40 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液：2.3% MeOH / DCM）、標題化合物を得た（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.94（d、J = 5.2 Hz、2H）、8.10（d、J = 8.4 Hz、1H）、8.02（s、1H）、7.93（d、8.2 Hz、1H）、7.66（t、J = 8.4 Hz、1H）、7.29（d、J = 7.2 Hz、1H）、7.04（d、J = 8.8 Hz、1H）、3.81–3.75（m、4H）、3.60–3.40（m、4H）、2.68–2.51（m、2H）、2.39–2.33（m、2H）、1.45（d、J = 6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）378.2（M+H）、Rt. 2.46 分、97.78%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.38 分、97.32%（最大）。

20

【0 4 7 6】

実施例 71：1-（5-（メチルスルホニル）ピリジン-2-イル）-4-（1-（2,3,3a,7a-テトラヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン

【化 1 2 8】



30

【0 4 7 7】

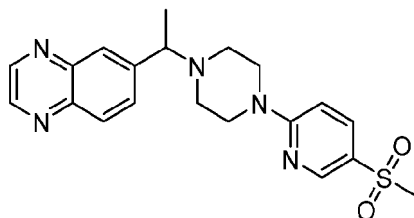
中間体 13 及び 2-クロロ-5-（メチルスルホニル）-ピリジンから出発して、実施例 40 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.47（d、J = 2.4 Hz、1H）、7.86（dd、J = 9.2、2.4 Hz、1H）、7.15（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.91（d、J = 9.2 Hz、1H）、6.77–6.72（m、2H）、4.51（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.64（t、J = 4.8 Hz、4H）、3.38（d、J = 6.8 Hz、1H）、3.18–3.11（m、5H）、2.47–2.35（m、4H）、1.29（d、J = 6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）388.0（M+H）、Rt. 2.63 分、97.77%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.61 分、99.72%（最大）。

40

【0 4 7 8】

実施例 72：6-（1-（4-（5-（メチルスルホニル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）エチル）キノキサリン

【化 1 2 9】



【0 4 7 9】

中間体 2 及び 2-クロロ-5-(メチルスルホニル)-ピリジンから出発して、実施例 40 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.93（dd、J = 6.8、1.6 Hz、2H）、8.46（d、J = 2.8 Hz、1H）、8.09（d、J = 8.8 Hz、1H）、8.00（s、1H）、7.91（dd、J = 8.6、2.0 Hz、1H）、7.85（dd、J = 9.2、2.8 Hz、1H）、3.78（d、J = 6.8 Hz、1H）、3.67（s、4H）、3.13（s、3H）、2.67-2.55（m、2H）、2.46-2.32（m、2H）、1.44（d、J = 6.40 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）398.0（M+H）、Rt 2.04 分、98.07%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 2.01 分、99.13%（最大）。

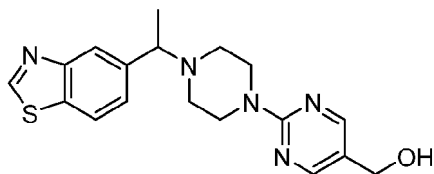
10

【0 4 8 0】

実施例 73：（2-（4-（1-（ベンゾ[d]チアゾール-5-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）メタノール

20

【化 1 3 0】



【0 4 8 1】

中間体 3 及び中間体 12 から出発して、実施例 98 及び 75 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（褐色粘稠油状物）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.37（s、1H）、8.26（s、2H）、8.11（d、J = 8.40 Hz、1H）、8.01（s、1H）、7.49（d、J = 8.40 Hz、1H）、5.03（t、J = 5.20 Hz、1H）、4.29（d、J = 5.60 Hz、2H）、3.71-3.68（m、4H）、3.66-3.63（m、1H）、2.46-2.38（m、4H）、1.39（d、J = 6.40 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）356.3（M+1）、Rt 1.97 分、97.5%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 2.07 分、98.2%（最大）。

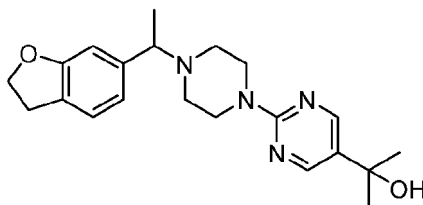
30

【0 4 8 2】

実施例 74：2-（2-（4-（1-（2、3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）プロパン-2-オール

40

【化 1 3 1】



【0 4 8 3】

実施例 98（0.2 g、0.54 mmol）から出発して、実施例 85 について記載の

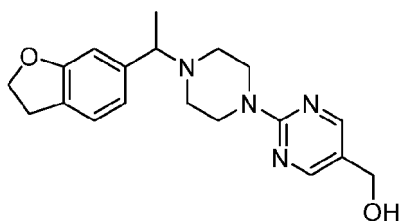
50

手順に従って、標題化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（淡黄色固体）。 ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）： δ 8.38（s、2H）、7.13（d、 $J=7.2$ Hz、1H）、6.75（d、 $J=7.6$ Hz、1H）、6.70（s、1H）、5.04（s、1H）、4.49（t、 $J=8.8$ Hz、2H）、3.64–3.63（m、5H）、3.12（t、 $J=8.8$ Hz、2H）、2.44–2.42（m、4H）、1.38（s、6H）、1.25（d、 $J=6.4$ Hz、3H）。LCMS：（方法A）369.2（M+H）、Rt 2.52分、98.68%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 2.59分、99.01%（最大）。

【0484】

実施例75：（2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）メタノール

【化132】



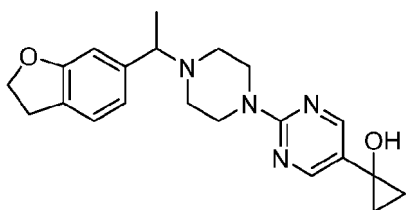
【0485】

冷却して -10°C とした実施例98（0.1 g、0.27 mmol）の脱水THF（4 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、水素化リチウムアルミニウム（0.17 mL、0.35 mmol、2 M THF中溶液、Symax Fine Chemicals）を滴下し、反応混合物を同じ温度で10分間攪拌した。得られた反応混合物を NH_4Cl の飽和溶液（3 mL）によって反応停止し、EtOAc（20 mL）で抽出した。有機層をブライン（4 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（オフホワイト固体）。 ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）： δ 8.26（s、2H）、7.13（d、 $J=7.6$ Hz、1H）、6.73（d、 $J=7.2$ Hz、1H）、6.70（s、1H）、5.02（s、1H）、4.49（t、 $J=8.8$ Hz、2H）、4.27（d、 $J=5.2$ Hz、2H）、3.66（t、 $J=4.4$ Hz、4H）、3.12（t、 $J=8.8$ Hz、2H）、2.44–2.43（m、4H）、1.26（d、 $J=6.4$ Hz、3H）。LCMS：（方法A）341.1（M+H）、Rt 2.22分、99.42%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 2.24分、99.45%（最大）。

【0486】

実施例76：1-（2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）シクロプロパン-1-オール

【化133】



【0487】

実施例98（200 mg、0.5 mmol）のTHF（3 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、チタンイソプロポキシド（78 mg、0.27 mmol）を加えた。次に、エチルマグネシウムブロマイドのジエチルエーテル中溶液（0.54 mL、1.6 mmol、3 M）を 20°C で1時間ゆっくり加え、混合物を同じ温度で3時間攪拌した。反応の完

10

20

30

40

50

結を、TLCによってモニタリングした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（10 mL）によって反応停止し、生成物をEtOAcで抽出した（20 mLで2回）。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し（溶離液：3%から5% MeOH / DCM）、分取HPLC（方法B）によってさらに精製して、標題生成物を得た（淡黄色固体）。

【0488】

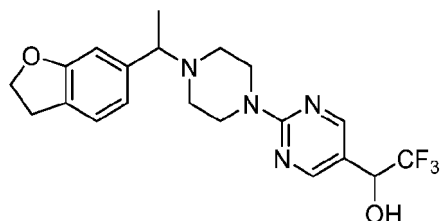
¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.24（s、2H）、7.15（d、J = 7.2 Hz、1H）、6.76（dd、J = 7.6、1.2 Hz、1H）、6.72（s、1H）、5.91（s、1H）、4.50（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.67–3.65（m、4H）、3.35–3.34（m、1H）、3.13（t、J = 8.8 Hz、2H）、2.45–2.32（m、4H）、1.28（d、J = 6.4 Hz、3H）、0.99–0.96（m、2H）、0.87–0.84（m、2H）。LCMS：（方法A）367.3（M+H）、Rt. 2.55分、99.03%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 2.60分、98.90%（最大）。

10

【0489】

実施例77：1-（2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール

【化134】



20

【0490】

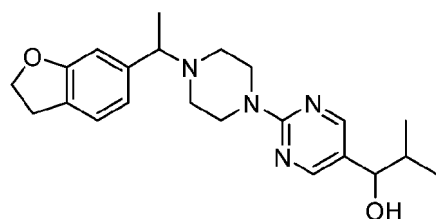
実施例75から出発して、実施例87について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（淡緑色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.37（s、2H）、7.14（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.84（d、J = 5.6 Hz、1H）、6.76–6.71（m、2H）、5.07（t、J = 6.8 Hz、1H）、4.50（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.71–3.69（m、4H）、3.37–3.31（m、1H）、3.13（t、J = 8.8 Hz、2H）、2.44–2.32（m、4H）、1.27（d、J = 6.40 Hz、3H）。LCMS：（方法A）409.2（M+H）、Rt. 3.04分、97.18%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 3.15分、99.10%（最大）。

30

【0491】

実施例78：1-（2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）-2-メチルプロパン-1-オール

【化135】



40

【0492】

中間体4及び中間体20から出発して、実施例12について記載の手順に従って、標題

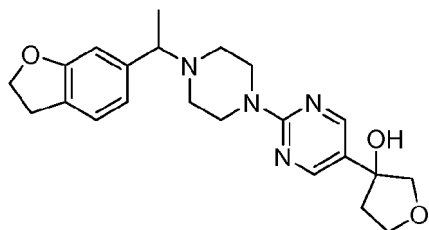
50

化合物を合成した（淡黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.22（s、2H）、7.14（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.76–6.71（m、2H）、5.08（d、J = 4.4 Hz、1H）、4.49（t、J = 8.4 Hz、2H）、4.12–4.09（m、1H）、3.67–3.65（m、4H）、3.32–3.31（m、1H）、3.12（t、J = 8.8 Hz、2H）、2.45–2.32（m、4H）、1.80–1.78（m、1H）、1.27（d、J = 6.40 Hz、3H）、0.85（d、J = 6.40 Hz、3H）、0.71（d、J = 6.40 Hz、3H）。LCMS：（方法A）383.3（M+H）、Rt. 2.93分、99.74%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 3.01分、99.32%（最大）。

【0493】

実施例79：3-（2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）テトラヒドロフラン-3-オール

【化136】



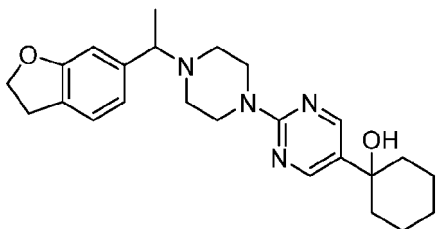
【0494】

中間体13及び中間体28から出発して、実施例40について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.40（s、2H）、7.14（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.75（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.71（s、1H）、5.39（s、1H）、4.49（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.95–3.94（m、2H）、3.77–3.75（m、1H）、3.68–3.67（m、4H）、3.16–3.15（m、2H）、2.44–2.43（m、2H）、2.34–2.33（m、2H）、2.21–2.01（m、4H）、1.27（d、J = 6.80 Hz、2H）。LCMS：（方法A）397.2（M+H）、Rt. 2.331分、97.394%（最大）。HPLC：（方法A）Rt. 2.375分、96.579%（最大）。

【0495】

実施例80：1-（2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）シクロヘキサン-1-オール

【化137】



【0496】

中間体13及び中間体22から出発して、実施例40について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（褐色粘稠油状物）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.40（s、2H）、7.15（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.76（d、J = 7.2 Hz、1H）、6.72（s、1H）、4.74（s、1H）、4.50（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.66（t、J = 4.8 Hz、4H）、3.34（s、1H）、3.13（t、J = 8.8 Hz、2H）、2.44–2.43（m、2H）、2.34（q、J = 4.80 Hz、2H）、1.67–1.64（m、7H）、1.46–1

10

20

30

40

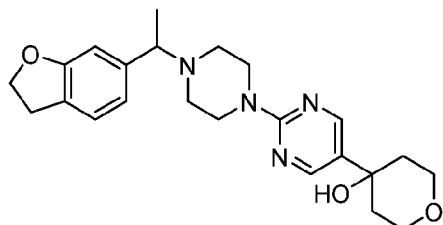
50

. 43 (m、2H)、1.28 (d、J = 6.40 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 409.2 (M+H)、Rt. 3.185分、99.358% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 3.253分、99.334% (最大)。

【0497】

実施例81：4-(2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【化138】



10

【0498】

中間体13及び中間体23から出発して、実施例40について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。粗生成物をMD Autoprep HPLC (方法B)によって精製して、標題化合物を得た(黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.40 (d、J = 6.4 Hz、2H)、7.14 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.76-6.71 (m、2H)、5.06 (s、1H)、4.49 (t、J = 8.8 Hz、2H)、3.74-3.65 (m、8H)、3.34-3.31 (m、1H)、3.12 (t、J = 8.8 Hz、2H)、2.43-2.39 (m、2H)、2.34-2.31 (m、2H)、1.90-1.89 (m、2H)、1.56-1.53 (m、2H)、1.27 (d、J = 6.80 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 411.2 (M+H)、Rt. 2.38分、98.92% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 2.43分、98.50% (最大)。

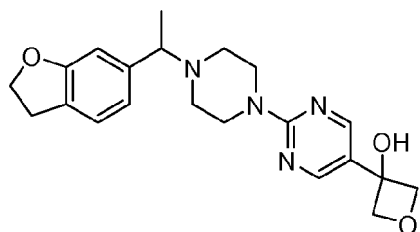
20

【0499】

実施例82：3-(2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)オキセタン-3-オール

30

【化139】



【0500】

中間体13及び中間体34から出発して、実施例40について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離液：3% MeOH/DCM)によって精製して、標題化合物を得た(オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.49 (s、2H)、7.15 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.76 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.72 (s、1H)、6.35 (s、1H)、4.70 (s、4H)、4.50 (t、J = 8.8 Hz、2H)、3.70 (t、J = 4.8 Hz、4H)、3.36-0.00 (m、1H)、3.13 (t、J = 8.4 Hz、2H)、2.45-2.44 (m、2H)、2.37-2.36 (m、2H)、1.28 (d、J = 6.80 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 383.3 (M+H)、Rt. 2.317分、98.76% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 2.334分、99.04% (最大)。

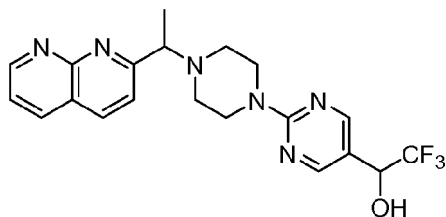
40

50

【0501】

実施例 83：1-（2-（4-（1-（1，8-ナフチリジン-2-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）-2，2，2-トリフルオロエタン-1-オール

【化140】



10

【0502】

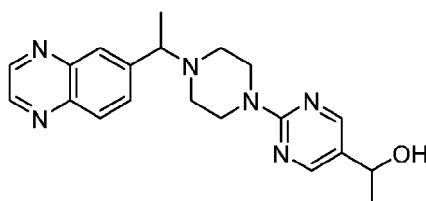
中間体 29 から出発して、実施例 87 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（淡褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.05-9.04（m、1H）、8.44（d、J=8.8 Hz、2H）、8.38（s、2H）、7.80（d、J=8.4 Hz、1H）、7.62-7.59（m、1H）、6.84（d、J=6.0 Hz、1H）、5.09-5.06（m、1H）、3.89-3.87（m、1H）、3.75-3.74（m、4H）、2.67-2.57（m、2H）、2.50-2.32（m、2H）、1.43（d、J=6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）419.2（M+H）、Rt. 2.25 分、96.08%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 2.27 分、97.02%（最大）。

20

【0503】

実施例 84：1-（2-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）エタン-1-オール

【化141】



30

【0504】

段階 1：6-（1-（4-（5-ブロモピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）エチル）キノキサリン

中間体 14（2.5 g、8.99 mmol）の脱水 DMF（25 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、TEA（4.9 mL、35.9 mmol）及び中間体 1（2.6 g、13.4 mmol）を室温に加えた。得られた混合物を 80℃で終夜加熱した。それを減圧下に濃縮し、得られた粗混合物を EtOAc（100 mL）に溶かし、水（20 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.92（d、J=5.6 Hz、2H）、8.30（s、2H）、8.19（d、J=8.4 Hz、1H）、7.99（s、1H）、7.91（d、J=8.4 Hz、1H）、3.69-3.67（m、5H）、2.77-2.75（m、4H）、1.42（d、J=6.8 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）401.2（M+H）、Rt. 2.60 分、70.09%（最大）。

40

【0505】

段階 2：1-（2-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）エタン-1-オン

6-（1-（4-（5-ブロモピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）エチル）

50

キノキサリン (0.8 g、2.00 mmol) から出発して、実施例 36 段階 1 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.93 (d、J = 5.2 Hz、2H)、8.83 (s、2H)、8.09 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.00 (s、1H)、7.92 (d、J = 8.8 Hz、1H)、3.88–3.86 (m、5H)、2.57–2.56 (m、2H)、2.50–2.49 (m、5H)、1.44 (d、J = 6.8 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 363.3 (M+H)、Rt. 2.02 分、90.62 % (最大)。

【0506】

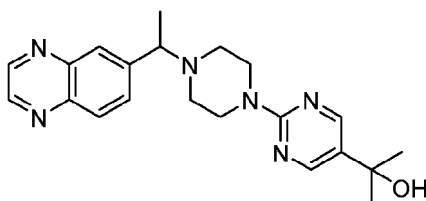
段階 3 : 1-(2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オール

脱水 THF : MeOH (1 : 1、5 mL) 中の 1-(2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オール (0.1 g、0.27 mmol) から出発して、実施例 36 段階 2 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。粗取得物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物を得た。収率 : 67 % (0.067 g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.92 (dd、J = 5.6 Hz、2H)、8.28 (s、2H)、8.08 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.99 (s、1H)、7.91 (d、J = 8.8 Hz、1H)、5.05 (d、J = 4.4 Hz、1H)、4.61–4.58 (m、1H)、3.74–3.69 (m、5H)、2.59–2.57 (m、2H)、2.42–2.40 (m、2H)、1.42 (d、J = 6.8 Hz、3H)、1.39 (d、J = 6.4 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 365.2 (M+H)、Rt. 1.87 分、99.74 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 1.89 分、99.44 % (最大)。

【0507】

実施例 85 : 2-(2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)プロパン-2-オール

【化 142】



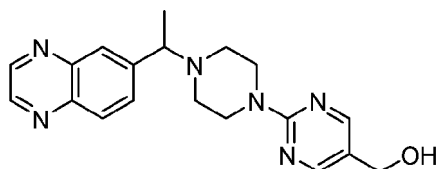
【0508】

実施例 105 (0.15 g、0.39 mmol) の脱水 THF (5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、メチルマグネシウムクロライド (0.4 mL、1.19 mmol、3 M THF 中溶液、Symax Fine Chemicals) を -40 °C で滴下し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。それを NH₄Cl の飽和溶液 (3 mL) によって反応停止し、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーと次に MD Autoprep HPLC (方法 C) によって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.93–8.91 (m、2H)、8.38 (s、2H)、8.08 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.99 (s、1H)、7.90 (d、J = 8.8 Hz、1H)、5.04 (s、1H)、3.74–3.72 (m、5H)、2.55–2.53 (m、2H)、2.41–2.40 (m、2H)、1.42 (d、J = 6.8 Hz、3H)、1.38 (s、6H)。LCMS : (方法 A) 379.0 (M+H)、Rt. 2.10 分、99.26 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 2.04 分、99.15 % (最大)。

【0509】

実施例 86：(2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)メタノール

【化 1 4 3】



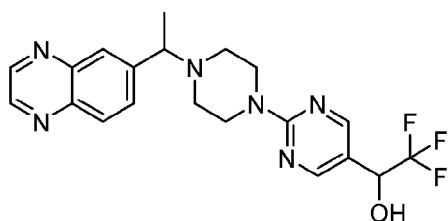
【0 5 1 0】

実施例 105 から出発して、実施例 75 について記載のプロトコールに従って、標題生成物を製造した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（褐色粘稠油状物）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.92（d、J = 5.6 Hz、2H）、8.76（s、2H）、8.08（d、J = 12.0 Hz、1H）、7.99（s、1H）、7.91（d、J = 8.8 Hz、1H）、5.04（t、J = 5.6 Hz、1H）、4.27（d、J = 5.2 Hz、2H）、3.73（t、J = 6.8 Hz、5H）、2.40（t、J = 5.2 Hz、4H）、1.42（d、J = 6.4 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）351.2（M+H）、Rt. 1.689 分、97.79%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 1.72 分、99.19%（最大）。

【0 5 1 1】

実施例 87：2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オール

【化 1 4 4】



【0 5 1 2】

段階 1：2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボアルデヒド

実施例 86（0.65 g、1.85 mmol）の脱水 DCM（110 mL）中溶液を攪拌し、デスマーチンペルヨージナン（1.58 g、3.71 mmol）を 0℃ で加え、混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM（30 mL）で希釈し、NaHCO₃ の飽和溶液で洗浄した（5 mL で 2 回）。得られた DCM 層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、真空下に溶媒留去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率：50%（0.33 g、黄色粘稠油状物）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.79（s、1H）、8.94（d、J = 4.8 Hz、2H）、8.84（s、1H）、8.77–8.77（m、2H）、8.12–8.09（m、2H）、4.23–4.18（m、5H）、3.97–3.91（m、4H）、1.45（d、J = 19.6 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）349.0（M+2）、Rt. 1.98 分、64.53%（最大）。

【0 5 1 3】

段階 2：2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オール

2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボアルデヒド（0.15 g、0.43 mmol）の脱水 DMF（2 mL）中溶液を攪拌し、K₂CO₃（0.118 g、0.86 mmol）及び（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（0.122 g、0.86 mmol）を 10℃ で加え、混合物を

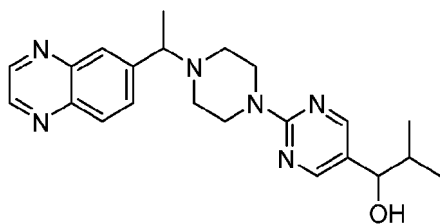
室温で1時間攪拌した。それを水(2 mL)によって反応停止し、EtOAc(15 mL)で抽出した。EtOAc層を無水Na₂SO₄で脱水し、真空下に溶媒留去した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって、次にMD Autoprep HPLC(方法C)によって精製した(オフホワイト固体)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.93 (dd、J=1.6、2 H)、8.39 (s、2 H)、8.09 (d、J=8.8 Hz、1 H)、8.01 (d、J=1.6 Hz、1 H)、7.94–7.94 (m、1 H)、6.83 (d、J=6.0 Hz、1 H)、5.09 (t、J=6.8 Hz、1 H)、3.78–3.77 (m、5 H)、2.52–2.51 (m、2 H)、2.50–2.50 (m、2 H)、1.44 (d、J=6.40 Hz、3 H)。LCMS : (方法A) 419.2 (M+2)、Rt. 2.46分、99.11% (最大)。HPLC : (方法A) Rt. 2.53分、99.48% (最大)。

10

【0514】

実施例88 : 2-メチル-1-(2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)プロパン-1-オール

【化145】



20

【0515】

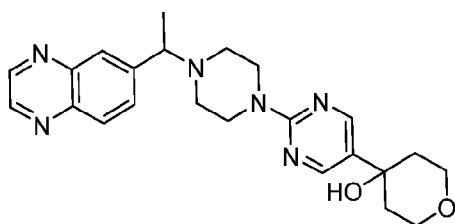
中間体1及び中間体20から出発して、実施例12について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(オフホワイト固体)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94 (dd、J=7.2、1.6 Hz、2 H)、8.23 (s、2 H)、8.09 (d、J=8.8 Hz、1 H)、8.01 (s、1 H)、7.93 (dd、J=8.8、1.6 Hz、1 H)、5.09 (d、J=4.4 Hz、1 H)、4.13–4.12 (m、1 H)、3.77–3.75 (m、1 H)、3.71 (t、J=4.4 Hz、4 H)、2.44–2.43 (m、4 H)、1.80–1.79 (m、1 H)、1.44 (d、J=6.80 Hz、3 H)、0.86 (d、J=6.80 Hz、3 H)、0.72 (d、J=6.80 Hz、3 H)。LCMS : (方法A) 393.2 (M+H)、Rt. 2.37分、96.65% (最大)。HPLC : (方法A) Rt. 2.43分、99.62% (最大)。

30

【0516】

実施例89 : 4-(2-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【化146】



40

【0517】

中間体2及び中間体23から出発して、実施例40について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(44 mg、淡褐色固体)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.93–8.92 (m、2 H)、8.41 (s、2 H)、8.08 (d、J=8.4 Hz、1 H)、7.99 (s、1 H)、7.91 (d、J=8.4 Hz、1 H)

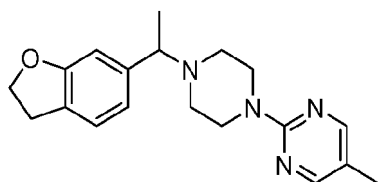
50

、5.06 (s、1H)、3.76–3.66 (m、9H)、2.42–2.40 (m、4H)、1.92–1.89 (m、2H)、1.55–1.52 (m、2H)、1.43 (d、J=6.00 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 421.2 (M+2H)、Rt. 1.96分、98.37% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 1.92分、99.41% (最大)。

【0518】

実施例90：2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリミジン

【化147】



10

【0519】

実施例98 (0.3g、0.82mmol) の脱水THF (6mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、水素化リチウムアルミニウム溶液 (0.17mL、0.35mmol、2M THF中溶液、Symax Fine Chemicals) を0℃で滴下し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。それをNH₄Clの飽和溶液 (10mL) によって反応停止し、EtOAc (35mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : 8.19 (s、2H)、7.14 (d、J=7.6Hz、1H)、6.75 (d、J=8.4Hz、1H)、6.71 (s、1H)、4.49 (t、J=8.4Hz、2H)、3.63–3.61 (m、5H)、3.12 (t、J=8.8Hz、2H)、2.51–2.49 (m、2H)、2.40–2.39 (m、2H)、2.05 (s、3H)、1.26 (d、J=6.4Hz、3H)。LCMS：(方法A) 325.2 (M+H)、Rt. 2.75分、98.02% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 2.77分、98.513% (最大)。

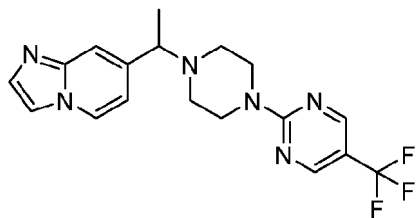
20

30

【0520】

実施例91：7-(1-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン

【化148】



40

【0521】

2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.15g、0.83mmol) の脱水DMF (7mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (0.43mL、3.12mmol) 及び中間体8 (0.24g、1.04mmol) を0℃に加えた。反応混合物を100℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それを溶離液として2%から3%MeOH/DCMを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶媒留去後に、標題化合物を単離した (暗褐色粘稠油状物)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 8.66 (s、2H)、8.48 (d、J=7.2Hz、1H)、7.88 (s、1H)、7.52 (s、1H)、7.43

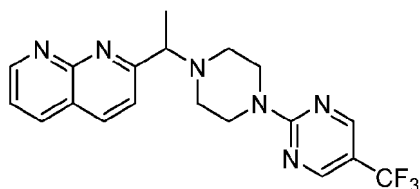
50

(s、1H)、6.93 (d、J=6.8 Hz、1H)、3.82 (t、J=4.4 Hz、4H)、3.60–3.50 (m、1H)、2.59–2.51 (m、2H)、2.49–2.38 (m、2H)、1.34 (d、J=6.8 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 377.2 (M+H)、Rt. 2.29分、99.4% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 2.33分、99.18% (最大)。

【0522】

実施例92：2-(1-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,8-ナフチリジン

【化149】



10

【0523】

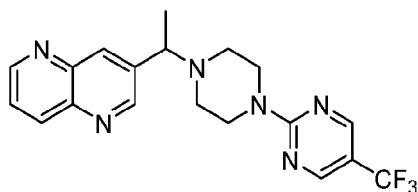
中間体29及び2-(1-ピペラジニル)-5-(トリフルオロメチル)-ピリミジンを用い、実施例12について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(褐色粘稠油状物)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 9.06–9.04 (m、1H)、8.67 (s、2H)、8.46 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.81 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.63–7.60 (m、1H)、3.92–3.90 (m、1H)、3.85–3.84 (m、4H)、2.64–2.60 (m、2H)、2.47–2.43 (m、2H)、1.45 (d、J=6.8 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 389.2 (M+H)、Rt. 2.72分、98.07% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 2.76分、98.46% (最大)。

20

【0524】

実施例93：3-(1-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン

【化150】



30

【0525】

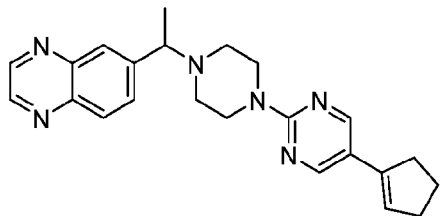
中間体29に代えて中間体32を用い、実施例92について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。粗取得物をカラムクロマトグラフィーと次にMD Autoprep HPLC (方法A)によって精製した(淡黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 9.05–9.05 (m、1H)、9.00–8.99 (m、1H)、8.66 (s、2H)、8.42 (d、J=9.2 Hz、1H)、8.29 (s、1H)、7.78–7.75 (m、1H)、3.92–3.84 (m、5H)、2.58–2.54 (m、4H)、1.47 (d、J=6.8 Hz、3H)。LCMS：(方法A) 389.2 (M+H)、Rt. 2.82分、99.28% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 2.84分、98.54% (最大)。

40

【0526】

実施例94：6-(1-(4-(5-(シクロペンター-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)キノキサリン

【化 1 5 1】



【0 5 2 7】

段階 1: tert-ブチル 4-(5-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

tert-ブチル 4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.5 g、4.37 mmol) の脱水ジエチルエーテル中溶液を冷却して -80℃ とし、不活性雰囲気下に維持した。n-BuLi (1.6 mL、5.24 mmol、2.5 M ヘキサン中溶液) を滴下した。その溶液を -80℃ で 1 時間静置し、反応混合物に同じ温度でシクロペンタノン (1.2 当量) をゆっくり加えた。15 分後、昇温させて室温とし、混合物を室温で 1 時間攪拌した。それを NH₄Cl の飽和溶液 (3 mL) によって反応停止し、EtOAc で抽出した (50 mL で 3 回)。有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.48 (s、2H)、3.83 (t、J = 5.2 Hz、4H)、3.52 (t、J = 5.2 Hz、4H)、2.02–1.94 (m、6H)、1.85–1.84 (m、2H)。LCMS: (方法 A) 349.0 (M+H)、Rt. 2.39 分、98.13% (最大)。

20

【0 5 2 8】

段階 2: 5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン塩酸塩

tert-ブチル 4-(5-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (250 mg、0.71 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、HCl / 1,4-ジオキサン (2.5 mL、4.0 M ジオキサン中溶液) を室温でゆっくり加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をジエチルエーテル (15 mL) で磨砕して、標題化合物を得た。収率: 88% (150 mg、白色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.55 (s、2H)、6.25 (br s、1H)、3.19–3.16 (m、4H)、2.66–2.55 (m、4H)、2.50–2.46 (m、4H)、1.97–1.92 (m、2H)。LCMS: (方法 A) 231.0 (M+H)、Rt. 2.07 分、95.97% (最大)。

30

【0 5 2 9】

段階 3: 6-(1-(4-(5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)キノキサリン

40

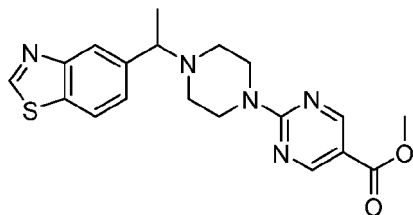
中間体 1 及び 5-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン塩酸塩から出発して、実施例 12 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した (白色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.92 (dd、J = 2.0、-7.2 Hz、2H)、8.45 (s、2H)、8.08 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.00 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.91 (dd、J = 8.8、2.0 Hz、1H)、6.15 (s、1H)、3.77–3.72 (m、4H)、2.67–2.49 (m、4H)、2.45–2.32 (m、4H)、1.91 (t、J = 7.2 Hz、2H)、1.43 (d、J = 6.80 Hz、3H)。LCMS: (方法 B) 387.0 (M+H)、Rt. 6.36 分、98.06% (最大)。HPLC: (方法 A) Rt. 3.36 分、98.14% (最大)。

50

【0530】

実施例 95：メチル 2-（4-（1-（ベンゾ[d]チアゾール-5-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-カルボキシレート

【化152】



10

【0531】

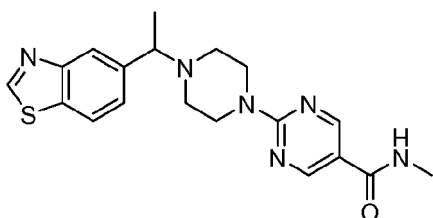
中間体 3 及び中間体 12 から出発して、実施例 12 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（白色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.39（s、1H）、8.76（s、2H）、8.12（d、J=8.00 Hz、1H）、8.03（s、1H）、7.50（d、J=8.40 Hz、1H）、3.85（t、J=4.80 Hz、4H）、3.79（s、3H）、3.70-3.65（m、1H）、2.53-2.51（m、2H）、2.45-2.41（m、2H）、1.41（d、J=6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）384.0（M+1）、Rt 2.71 分、97.0%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 2.66 分、97.8%（最大）。

20

【0532】

実施例 96：2-（4-（1-（ベンゾ[d]チアゾール-5-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド

【化153】



30

【0533】

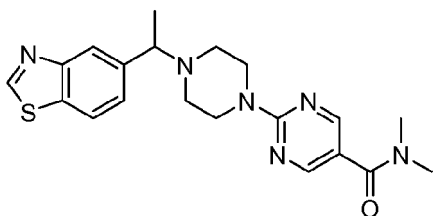
実施例 95 から出発して、実施例 65 及び 64 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（白色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.38（s、1H）、8.70（s、2H）、8.27（d、J=4.40 Hz、1H）、8.11（d、J=8.00 Hz、1H）、8.02（s、1H）、7.49（d、J=8.00 Hz、1H）、3.81-3.78（m、4H）、3.67-3.64（m、1H）、2.73（d、J=4.40 Hz、3H）、2.45-2.32（m、4H）、1.40（d、J=6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）383.0（M+H）、Rt 2.16 分、99.2%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 2.11 分、97.8%（最大）。

40

【0534】

実施例 97：2-（4-（1-（ベンゾ[d]チアゾール-5-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-N,N-ジメチルピリミジン-5-カルボキサミド

【化 1 5 4】



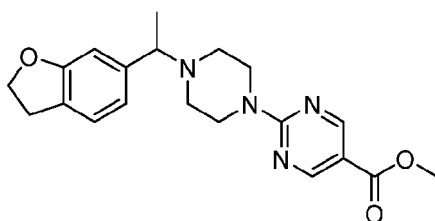
【0 5 3 5】

実施例 9 5 から出発して、実施例 6 5 及び 6 3 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（白色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.38（d、J = 1.20 Hz、1H）、8.44（d、J = 1.20 Hz、2H）、8.11（d、J = 8.40 Hz、1H）、8.02（s、1H）、7.50（d、J = 8.00 Hz、1H）、3.79–3.75（m、4H）、3.73–3.66（m、1H）、2.96（s、6H）、2.45–2.39（m、4H）、1.40（d、J = 6.40 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）397.2（M+H）、Rt. 2.29 分、99.3%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 2.23 分、99.3%（最大）。

【0 5 3 6】

実施例 9 8：メチル 2-（4-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-カルボキシレート

【化 1 5 5】



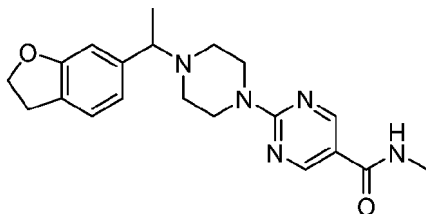
【0 5 3 7】

中間体 1 2（1 g、3.87 mmol）の脱水 DMF（10 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、TEA（1.94 mL、13.95 mmol）及び中間体 4（0.24 g、1.04 mmol）を 0℃で加えた。反応混合物を 100℃で 12 時間加熱した。次に、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離液として 2% から 3% MeOH/DCM）によって精製して、標題化合物を得た（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.76（s、2H）、7.15（d、J = 7.2 Hz、1H）、6.76（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.72（s、1H）、4.50（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.82（t、J = 4.8 Hz、4H）、3.79（s、3H）、3.50–3.42（m、1H）、3.13（t、J = 8.8 Hz、2H）、2.49–2.44（m、2H）、2.42–2.33（m、2H）、1.28（d、J = 6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）369.2（M+H）、Rt. 2.96 分、98.9%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.95 分、98.8%（最大）。

【0 5 3 8】

実施例 9 9：2-（4-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド

【化 1 5 6】



【0 5 3 9】

段階 1：2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 10

実施例 98 (0.840 g、2.28 mmol) のジオキサン (2 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、LiOH (10 M、1.14 mL、1.14 mmol) を室温で加え、得られた混合物を 4 時間攪拌した。反応の完了を、TLC によってモニタリングした。溶媒を留去し、生成物を、トルエンの共沸留去によってさらに脱水した (2 mL で 3 回)。得られた生成物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。収率：99.1% (0.90 g、オフホワイト固体)。LCMS：(方法 A) 355 (M+H)、Rt. 2.421 分 90.06% (最大)。

【0 5 4 0】

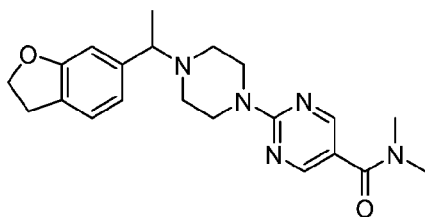
段階 2：2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド 20

2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸から出発し、ジメチルアミンに代えてメチルアミンの THF 中溶液 (3.175 mL、6.35 mmol) を用い、実施例 63 について記載のプロトコールに従って、実施例 99 を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (溶離液として 2% MeOH/DCM)、標題生成物を得た (オフホワイト固体)。LCMS：(方法 A) 368 (M+H)、Rt 2.413 分 94.23% (最大)。HPLC：(方法 A)、Rt 2.344 分、96.76% (最大)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.70 (s、2H)、8.27 (d、J = 4.4 Hz、1H)、7.14 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.76-6.74 (m、2H)、4.49 (t、J = 8.8 Hz、2H)、3.78-3.76 (m、4H)、3.32 (s、1H)、3.14 (t、J = 8.8 Hz、2H)、2.74-2.73 (m、3H)、2.42-2.36 (m、4H)、1.27 (d、J = 6.80 Hz、3H)。

【0 5 4 1】

実施例 100：2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルピリミジン-5-カルボキサミド

【化 1 5 7】



【0 5 4 2】

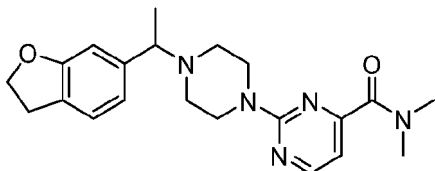
2-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (実施例 99、段階 1) から出発して、実施例 63 について記載のプロトコールに従って、実施例 100 を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (溶離液として 2% MeOH/DCM)、標題生 50

成物を得た（褐色固体）。LCMS：（方法A）382（M+H）、Rt. 2.436分
98.34%（最大）。HPLC：（方法A）、Rt. 2.473分、97.0%（最大）。¹H NMR：（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.45（s、2H）、7.15（d、J=7.2Hz、1H）、6.75（t、J=7.2Hz、1H）、4.50（t、J=8.8Hz、2H）、3.77-3.76（m、4H）、3.13（t、J=8.8Hz、2H）、3.11-2.97（m、7H）、1.29-1.27（m、3H）。

【0543】

実施例101：2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）
ピペラジン-1-イル）-N,N-ジメチルピリミジン-4-カルボキサミド
【化158】

10



【0544】

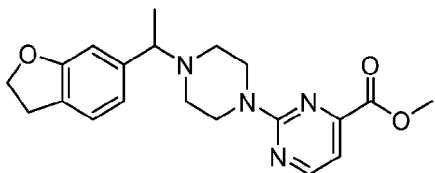
実施例102から出発して、実施例100について記載のプロトコールに従って、実施例101を合成した。収率：62%（321mg、オフホワイト固体）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.43（d、J=5.2Hz、1H）、7.14（d、J=7.2Hz、1H）、6.75（d、J=7.6Hz、1H）、6.71（s、1H）、6.63-6.62（m、1H）、4.49（t、J=8.8Hz、2H）、3.68-3.67（m、4H）、3.36-3.32（m、1H）、3.12（t、J=8.8Hz、2H）、2.94（s、3H）、2.89（s、3H）、2.45-2.33（m、4H）、1.27（d、J=6.40Hz、3H）。LCMS：（方法A）382.2（M+H）、Rt. 2.60分、97.9%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 2.55分、99.26%（最大）。

20

【0545】

実施例102：メチル2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）
エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-4-カルボキシレート
【化159】

30



【0546】

中間体13及びメチル2-クロロピリミジン-4-カルボキシレートから出発して、実施例40について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液：55%から75% EtOAc／石油エーテル）、標題生成物を得た。収率：68.1%（574mg、淡黄色粘稠油状物）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 8.56-8.55（m、1H）、7.14（d、J=7.6Hz、1H）、7.07-7.05（m、1H）、6.75（d、J=7.6Hz、1H）、6.71（s、1H）、4.49（t、J=8.8Hz、2H）、3.84（s、3H）、3.73-3.72（m、4H）、3.37-3.32（m、1H）、3.12（t、J=8.8Hz、2H）、2.38-2.32（m、4H）、1.28（d、J=6.80Hz、3H）。LCMS：（方法A）369.2（M+H）、Rt. 2.83分、98.25%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 2.88分、98.43%（最大）。

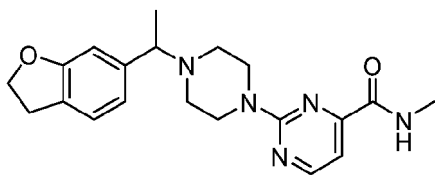
40

50

【0547】

実施例103：2-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-N-メチルピリミジン-4-カルボキサミド

【化160】



10

【0548】

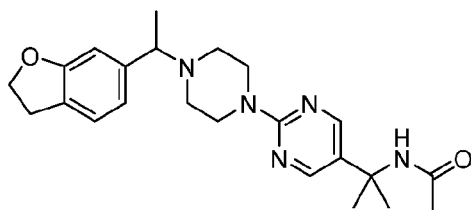
実施例102から出発して、実施例99について記載のプロトコールに従って、実施例103を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液：90% EtOAc／石油エーテル）、標題化合物を得た（淡黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.69（d、J=4.4 Hz、1H）、8.52（d、J=4.8 Hz、1H）、7.15（d、J=7.2 Hz、1H）、7.06（d、J=4.8 Hz、1H）、6.77（dd、J=7.6、1.2 Hz、1H）、6.73（s、1H）、4.51（t、J=8.4 Hz、2H）、3.80-3.79（m、4H）、3.40-3.38（m、1H）、3.14（t、J=8.8 Hz、2H）、2.79（d、J=4.80 Hz、3H）、2.45-2.33（m、4H）、1.30（d、J=6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法A）368.2（M+H）、Rt. 2.62分、97.33%（最大）。HPLC：（方法A）Rt 2.58分、99.41%（最大）。

20

【0549】

実施例104：N-（2-（2-（1-（4-（キノキサリン-6-イル）ピペラジン-1-イル）エチル）ピリミジン-5-イル）プロパン-2-イル）アセトアミド

【化161】



30

【0550】

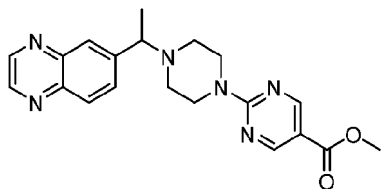
中間体13及び中間体33から出発して、実施例40について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.26（s、1H）、8.04（s、1H）、7.15（d、J=7.6 Hz、3H）、6.72-6.76（m、2H）、4.51（t、J=8.4 Hz、2H）、3.64-3.65（m、4H）、3.14（t、J=8.4 Hz、2H）、2.42-2.44（m、2H）、2.31-2.33（m、2H）、1.79（s、3H）、1.49（s、6H）、1.28（t、J=6.4 Hz、3H）。LCMS：（方法A）410.5（M+H）、Rt. 2.58分、98.25%（最大）。HPLC：（方法A）Rt. 2.61分、99.51%（最大）。

40

【0551】

実施例105：メチル2-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-5-カルボキシレート

【化 1 6 2】



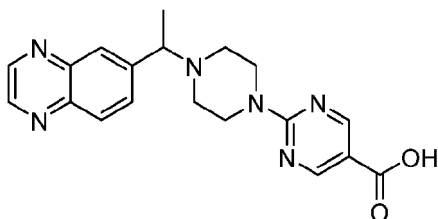
【0 5 5 2】

中間体 1 (0.1 g、0.51 mmol) の脱水 DMF (5.0 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (0.21 mL、1.5 mmol) 及び中間体 12 (0.115 g、0.5 mmol) を室温に加え、反応混合物を 90 °C で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。この得られた粗混合物に、水 (50 mL) を加え、生成物を DCM (150 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (淡黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94 (d、J = 5.6 Hz、2H)、8.77 (s、2H)、8.10 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.93 (d、J = 8.8 Hz、1H)、3.89–3.86 (m、4H)、3.82–3.78 (m、1H)、3.79 (s、3H)、2.56–2.57 (m、2H)、2.46–2.44 (m、2H)、1.44 (d、J = 6.4 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 379.2 (M+H)、Rt. 2.27 分、99.84 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 2.33 分、98.75 % (最大)。

【0 5 5 3】

実施例 106 : 2-((4-((1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)カルボン酸

【化 1 6 3】



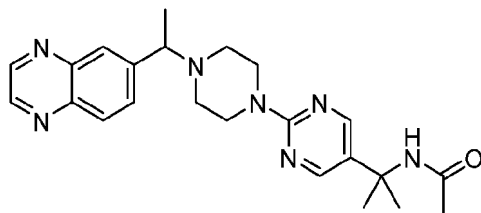
【0 5 5 4】

実施例 105 (1.5 g、5.96 mmol) の THF (15.0 mL)、メタノール (4.5 mL) 及び水 (4.5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、LiOH (330 mg ; 7.92 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を 1N HCl 溶液で pH 4 の酸性とした。得られた沈殿を濾過し、DCM (100 mL) に溶かした。DCM 溶液を水 (1.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、標題化合物を得た (黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.84 (s、1H)、8.93 (dd、J = 2.0、7.2 Hz、2H)、8.73 (s、2H)、8.09 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.01 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.93 (dd、J = 2.0、8.6 Hz、1H)、3.85 (t、J = 5.2 Hz、4H)、3.79 (d、J = 6.8 Hz、1H)、2.60–2.55 (m、2H)、2.50–2.43 (m、2H)、1.44 (d、J = 6.80 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 365.2 (M+H)、Rt. 1.84 分、99.36 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt. 1.88 分、98.35 % (最大)。

【0 5 5 5】

実施例 107 : N-((2-((2-((4-((1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)プロパン-2-イル)アセトアミド

【化 1 6 4】



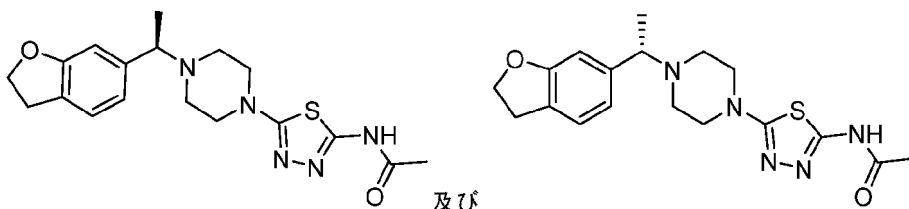
【0 5 5 6】

中間体 2 及び中間体 3 3 から出発して、実施例 4 0 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（淡褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.95（d、J = 1.6 Hz、1H）、8.93（d、J = 1.6 Hz、1H）、8.26（s、2H）、8.10–8.01（m、3H）、7.93（dd、J = 1.6、8.8 Hz、1H）、3.76–3.69（m、5H）、2.57–2.54（m、2H）、2.43–2.40（m、2H）、1.79（s、3H）、1.49–1.43（m、9H）。LCMS：（方法 A）420.2（M+H）、Rt. 2.05 分、97.13%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.09 分、98.84%（最大）。

【0 5 5 7】

実施例 1 0 8 及び 1 0 9：（R）-N-（5-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）アセトアミド及び（S）-N-（5-（4-（1-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）アセトアミド

【化 1 6 5】



【0 5 5 8】

中間体 4 及び中間体 5 から出発して、実施例 1 0 5 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物のラセミ混合物を得た。

【0 5 5 9】

両方のエナンチオマーを、分取キラル法 PA を用いる SFC によってさらに分離した。

【0 5 6 0】

最初に溶出する化合物は、実施例 1 0 8 に相当する（オフホワイト固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 11.99（s、1H）、7.14（d、J = 7.6 Hz、1H）、6.75（d、J = 7.2 Hz、1H）、6.71（s、1H）、4.50（t、J = 8.8 Hz、2H）、3.38–3.36（m、1H）、3.35–3.33（m、4H）、3.13（t、J = 8.4 Hz、2H）、2.42–2.38（m、4H）、2.07（s、3H）、1.27（d、J = 6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）374.2（M+H）、Rt. 2.31 分、99.4%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt. 2.34 分、99.7%（最大）。キラル HPLC：（SFC 方法 K）Rt. 2.81 分、100%（最大）。

【0 5 6 1】

第 2 に溶出する化合物は、実施例 1 0 9 に相当する（白色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 12.05（s、1H）、7.14（d、J = 7.6 Hz

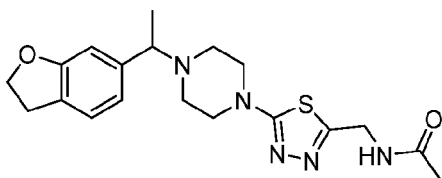
z、1 H)、6.75 (d、J=7.6 Hz、1 H)、6.70 (s、1 H)、4.49 (t、J=8.8 Hz、2 H)、3.37–3.36 (m、1 H)、3.32–3.31 (m、4 H)、3.13 (t、J=8.8 Hz、2 H)、2.41–2.38 (m、4 H)、2.08 (s、3 H)、1.27 (d、J=6.40 Hz、3 H)。LCMS：(方法A) 374.2 (M+H)、Rt. 2.31分、99.37% (最大)。HPLC：(方法A) Rt 2.35分、99.59% (最大)。キラルHPLC：(SFC方法K) Rt. 3.45分、99.42% (最大)。

【0562】

実施例110：(N-((5-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)アセトアミド

10

【化166】



【0563】

実施例124から出発して、実施例112について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(褐色粘稠油状物)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.70–8.59 (m、1 H)、7.15 (d、J=7.60 Hz、1 H)、6.75 (d、J=7.60 Hz、1 H)、6.71 (s、1 H)、4.50 (t、J=8.80 Hz、2 H)、4.37 (d、J=6.00 Hz、2 H)、3.39–3.36 (m、5 H)、3.17–3.11 (m、2 H)、2.42–2.38 (m、4 H)、1.83 (s、3 H)、1.27 (d、J=6.80 Hz、3 H)。LCMS：(方法A) 388.3 (M+H)、Rt. 2.07分、96.1% (最大)。HPLC：(方法A) Rt 2.09分、95.8% (最大)。

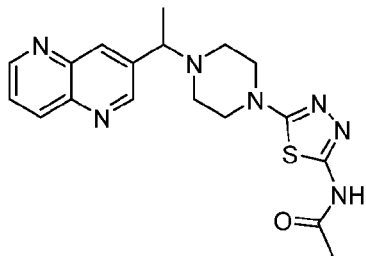
20

【0564】

実施例111：N-((5-(4-(1-(1,5-ナフチリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド

30

【化167】



40

【0565】

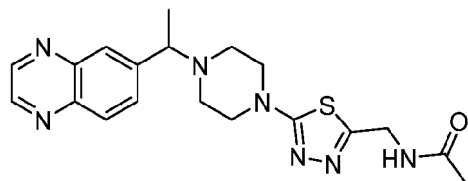
中間体32及び中間体5から出発して、実施例12について記載の手順に従って、標題化合物を合成した(淡黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 12.01 (s、1 H)、9.04–9.00 (m、2 H)、8.42 (d、J=8.4 Hz、1 H)、8.29 (s、1 H)、7.78–7.79 (m、1 H)、3.92 (d、J=6.8 Hz、1 H)、3.38–3.37 (m、4 H)、2.62–2.58 (m、4 H)、2.10 (d、J=9.6 Hz、3 H)、1.47 (d、J=6.8 Hz、3 H)。LCMS：(方法A) 384.2 (M+H)、Rt. 1.62分、94.63% (最大)。HPLC：(方法A) Rt. 1.70分、95.03% (最大)。

【0566】

50

実施例 112: N-((5-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)アセトアミド

【化 168】



【0567】

10

実施例 126 (150 mg、0.42 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 0℃で、ピリジン (0.07 mL) と次に無水酢酸 (0.06 mL、0.63 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。それを水 (3 mL) によって反応停止し、DCM で抽出した (5 mL で 2 回)。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: 6% から 7% MeOH / DCM) によって精製して、標題生成物を得た (黄色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.93 (dd、J = 6.8、2.4 Hz、2H)、8.64 (t、J = 6.0 Hz、1H)、8.08 (d、J = 8.4 Hz、1H)、8.00 (d、J = 1.2 Hz、1H)、7.91–7.89 (m、1H)、4.37 (d、J = 6.0 Hz、2H)、3.80 (q、J = 6.8 Hz、1H)、3.40 (t、J = 4.8 Hz、4H)、2.62–2.58 (m、4H)、1.83 (s、3H)、1.42 (d、J = 6.80 Hz、3H)。LCMS: (方法 A) 398.3 (M+H)、Rt. 1.55 分、98.91% (最大)。HPLC: (方法 A) Rt 1.58 分、98.72% (最大)。

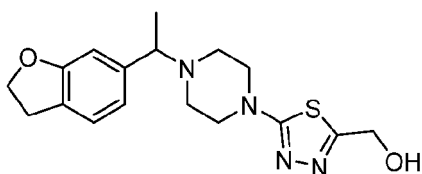
20

【0568】

実施例 113: (5-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール

SGN020621-01-00536-031N01:

【化 169】



30

【0569】

実施例 117 (0.21 g、5.40 mmol) のメタノール (4 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、水素化ホウ素ナトリウム (62 mg、1.62 mmol) を 0℃で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。それを減圧下に濃縮した。EtOAc (10 mL) を加え、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.15 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.75 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.71 (s、1H)、5.86 (t、J = 5.6 Hz、1H)、4.60 (d、J = 6.0 Hz、2H)、4.50 (t、J = 8.4 Hz、2H)、3.39–3.37 (m、5H)、3.13 (t、J = 8.8 Hz、2H)、2.43–2.39 (m、4H)、1.27 (d、J = 6.8 Hz、3H)。LCMS: (方法 A) 347.2 (M+H)、Rt. 2.08 分、96.5% (最大)。HPLC: (方法 A) Rt 2.04 分、96.3% (最大)。

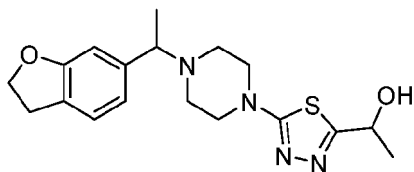
40

【0570】

50

実施例 114：1-（5-（4-（1-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）エタン-1-オール

【化 170】



10

【0571】

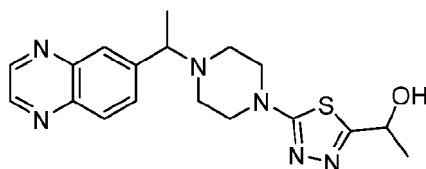
実施例 113 から出発して、実施例 115 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（白色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.14（d、J=7.60 Hz、1H）、6.75（d、J=7.60 Hz、1H）、6.70（s、1H）、6.00（d、J=4.80 Hz、1H）、4.86-4.83（m、1H）、4.49（t、J=8.80 Hz、2H）、3.38-3.35（m、5H）、3.12（t、J=8.40 Hz、2H）、2.41-2.38（m、4H）、1.39（d、J=6.40 Hz、3H）、1.27（d、J=6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）361.2（M+H）、Rt. 2.20 分、97.8%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 2.17 分、98.5%（最大）。

20

【0572】

実施例 115：1-（5-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）エタン-1-オール

【化 171】



30

【0573】

段階 1：（5-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）メタノール

実施例 120 から出発して、実施例 113 について記載のものと同一手順に従って、標題化合物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して（溶離液：4% から 5% MeOH / DCM）、標題化合物を得た（褐色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.95-8.96（m、2H）、8.10（d、J=8.8 Hz、1H）、8.01（s、1H）、7.91（dd、J=8.8、5.2 Hz、1H）、5.88（t、J=6.0 Hz、1H）、4.61（d、J=6.0 Hz、2H）、3.82（q、J=13.6 Hz、1H）、3.43（t、J=4.8 Hz、4H）、2.65-2.60（m、2H）、2.60-2.51（m、2H）、1.44（d、J=6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）357.2（M+H）、Rt. 1.48 分、99.13%（最大）。

40

【0574】

段階 2：5-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボアルデヒド

（5-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジン-1-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）メタノール（0.4 g、1.12 mmol）の脱水 DCM（8 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、デス・マーチンペルヨージナン（571 mg、1.34 mmol）を 0℃ で加え、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌した。

50

反応完了後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液 (10 mL) によって反応停止し、DCMで抽出した (10 mLで3回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (3%から4% MeOH/DCM)、標題化合物を得た。収率: 93% (350 mg、褐色固体)。LCMS: (方法A) 355.0 (M+H)、Rt. 4.44分、89% (最大)。

【0575】

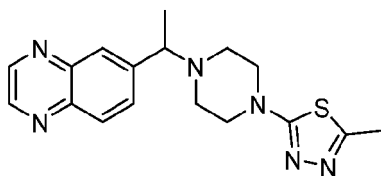
段階3: 1-(5-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エタン-1-オール

冷却して-10℃とした5-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボアルデヒド (100 mg、1.55 mmol) の脱水THF (12 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、メチルマグネシウムクロライド (3M Et₂O中溶液、0.5 mL、1.41 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を水 (2 mL) によって反応停止し、減圧下に濃縮した。粗生成物をDCM (10 mL) に溶かし、飽和 NH_4Cl 溶液 (4 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒留去後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して (溶離液: 5%から6% MeOH/DCM)、標題化合物を得た (褐色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.94-8.93 (m、2H)、8.09 (d、J=8.8 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.91 (d、J=8.8 Hz、1H)、6.02 (d、J=4.8 Hz、1H)、4.86 (t、J=5.2 Hz、1H)、3.81 (t、J=6.4 Hz、1H)、3.42 (s、4H)、2.68-2.58 (m、2H)、2.49-2.43 (m、2H)、1.45-1.40 (m、6H)。LCMS: (方法A) 371.0 (M+H)、Rt. 1.71分、96.06% (最大)。HPLC: (方法A) Rt 1.68分、97.89% (最大)。

【0576】

実施例116: 2-メチル-5-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾールキノキサリン

【化172】



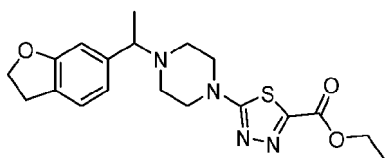
【0577】

中間体2 (0.1 g、0.4 mmol) の脱水DMF (5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (0.15 mL、1.03 mmol) 及び2-クロロ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール (0.066 g、0.4 mmol) を室温に加え、反応混合物を90℃で終夜攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、DMFを減圧下に留去した。得られた粗混合物に、EtOAc (60 mL) を加え、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (淡褐色固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.94 (dd、J=6.9、2.0 Hz、2H)、8.09 (d、J=8.8 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.91 (d、J=8.8 Hz、1H)、3.82 (q、J=6.4 Hz、1H)、3.41-3.40 (m、4H)、2.62-2.60 (m、4H)、2.51 (s、3H)、1.44 (d、J=6.8 Hz、3H)。LCMS: (方法A) 341.2 (M+H)、Rt. 1.69分、99.6% (最大)。HPLC: (方法A) Rt 1.74分、98.6% (最大)。

【0578】

実施例117: エチル5-(4-(1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)

エチル) ピペラジン-1-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキシレート
【化173】



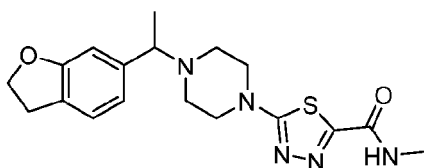
【0579】

エチル 5-クロロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキシレート (0.25 g、1.29 mmol) の脱水 DMF (2.5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、K₂CO₃ (0.54 g、3.89 mmol) 及び中間体 13 (0.59 g、1.93 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 80 °C で終夜攪拌した。それを減圧下に濃縮した。EtOAc (10 mL) を加え、得られた溶液を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。収率：51% (0.26 g、オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.15 (d、J = 7.60 Hz、1H)、6.75 (d、J = 7.60 Hz、1H)、6.71 (s、1H)、4.50 (t、J = 8.80 Hz、2H)、4.33 (q、J = 6.80 Hz、2H)、3.54 (t、J = 5.20 Hz、4H)、3.43-3.41 (m、1H)、3.13 (t、J = 8.40 Hz、2H)、2.45-2.32 (m、4H)、1.31-1.27 (m、6H)。LCMS : (方法 A) 389.2 (M+H)、Rt. 2.88 分、95.7% (最大)。HPLC : (方法 A) Rt 2.81 分、96.5% (最大)。

【0580】

実施例 118 : 5-(4-(1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

【化174】



【0581】

実施例 117 から出発して、実施例 121 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した (褐色粘稠油状物)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.74 (q、J = 4.8 Hz、1H)、7.16 (d、J = 7.2 Hz、1H)、6.76 (d、J = 1.2 Hz、1H)、6.72 (s、1H)、4.51 (t、J = 8.40 Hz、2H)、3.49 (t、J = 4.80 Hz、4H)、3.43-3.41 (m、1H)、3.14 (t、J = 8.80 Hz、2H)、2.75 (d、J = 4.8 Hz、3H)、2.53-2.51 (m、2H)、2.46-2.42 (m、2H)、1.28 (d、J = 6.8 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 374.0 (M+H)、Rt. 2.35 分、96.4% (最大)。

【0582】

HPLC : (方法 A) Rt 2.30 分、98.2% (最大)。

【0583】

実施例 119 : 5-(4-(1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-N, N-ジメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

CC1(CCN(C1)Cc2ccc3c(c2)OCO3)c4nn[nH]4C(=O)N(C)C

実施例 117 から出発して、実施例 122 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した（淡黄色固体）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.15（d、J = 8.0 Hz、1 H）、6.75（d、J = 8.0 Hz、1 H）、6.71（s、1 H）、4.50（t、J = 8.4 Hz、2 H）、3.48（t、J = 4.80 Hz、4 H）、3.39 - 3.98（m、4 H）、3.13（t、J = 9.20 Hz、2 H）、2.99（s、3 H）、2.63 - 2.58（m、2 H）、2.42 - 2.41（m、2 H）、1.27（d、J = 6.80 Hz、3 H）。LCMS：（方法 A）388.0（M + H）、Rt. 2.53 分、99.3 %（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 2.48 分、98.9 %（最大）。

実施例 120：エチル 5-（4-（1-（キノキサリン-6-イル）エチル）ピペラジ
ン-1-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキシレート

CCOC(=O)C1=NC2=NC(=N1)N(CCN(C2)C(C)C3=CC4=CC=NC=C4N3)S2

中間体 2 (2.62 g、9.40 mmol) の脱水 DMF (25 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに、TEA (2.8 mL、20.15 mmol) 及びエチル 5-クロロ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート (1.2 g、6.71 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 100℃ で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた粗混合物を DCM (35 mL) に溶かし、水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒留去後、得られた生成物を Et_2O 中で磨碎して (4 mL で 2 回)、標題化合物を得た。収率：50% (1.3 g、オフホワイト固体)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.93 (d、 $J=6.0$ Hz、2 H)、8.09 (d、 $J=8.8$ Hz、1 H)、8.01 (s、1 H)、7.91 (d、 $J=8.8$ Hz、1 H)、4.33 (q、 $J=7.2$ Hz、2 H)、3.85 (t、 $J=6.0$ Hz、1 H)、3.58 (s、4 H)、2.70–2.58 (m、2 H)、2.58–2.50 (m、2 H)、1.44 (d、 $J=6.4$ Hz、3 H)、1.29 (t、 $J=6.80$ Hz、3 H)。LCMS : (方法 A) 399.2 (M+H)、Rt. 2.22 分、96.96% (最大)。HPLC : (方法 A) Rt 2.27 分、96.97% (最大)。

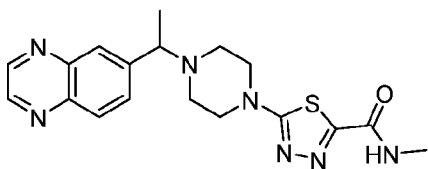
実施例 121: N-メチル-5-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

20

30

40

【化 1 7 7】



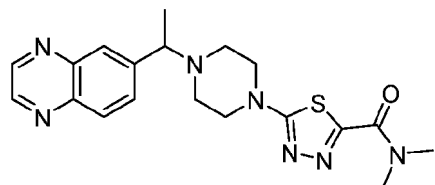
【0 5 8 8】

実施例 1 2 0 (0.22 g、0.55 mmol) 及びメチルアミン (2 M THF 中溶液、0.94 mL、1.83 mmol) の脱水トルエン (3 mL) 中溶液に、ビスートリメチルアルミニウム 1, 4 ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン付加物 (241 mg、0.94 mmol) を 0 °C で加え、封管中、得られた混合物を 100 °C で終夜加熱した。反応完了後、溶媒を留去する。水を加え、EtOAc で抽出した (8 mL で 2 回)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。得られた残留物を MD Autoprep HPLC (方法?) によって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.95 (dd、J = 7.2、2.6 Hz、2H)、8.74 (d、J = 4.8 Hz、1H)、8.10 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.91 (dd、J = 8.4、5.2 Hz、1H)、3.84 (q、J = 13.2 Hz、1H)、3.53 (t、J = 4.8 Hz、4H)、2.75 (d、J = 4.4 Hz、3H)、2.68–2.61 (m、2H)、2.57–2.51 (m、2H)、1.44 (d、J = 6.40 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 384.2 (M+H)、Rt. 1.74 分、99.16 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt 1.77 分、99.41 % (最大)。

【0 5 8 9】

実施例 1 2 2 : N, N-ジメチル-5-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

【化 1 7 8】



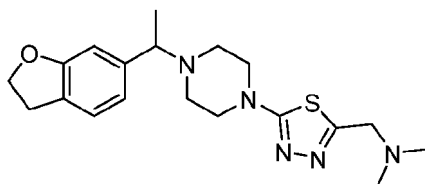
【0 5 9 0】

メチルアミン溶液に代えてジメチルアミンの THF 中溶液 (2 M、3 mL、6.27 mmol) を用い、実施例 1 2 1 について記載のプロトコールに従って、実施例 1 2 2 を合成した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : 3 % から 4 % MeOH / DCM) によって精製して、標題化合物を得た (オフホワイト固体)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.94 (d、J = 5.2 Hz、2H)、8.10 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.93–7.83 (m、1H)、3.93–3.76 (m、1H)、3.54 (t、J = 4.8 Hz、4H)、3.42 (s、3H)、3.00 (s、3H)、2.65–2.61 (m、4H)、1.45 (d、J = 6.8 Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 398.0 (M+H)、Rt. 1.99 分、96.23 % (最大)。HPLC : (方法 A) Rt 1.95 分、96.55 % (最大)。

【0 5 9 1】

実施例 1 2 3 : 1-(5-(4-(1-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N, N-ジメチルメタンアミン

【化 1 7 9】



【0 5 9 2】

段階 1：（5－（4－（1－（2，3－ジヒドロベンゾフラン－6－イル）エチル）ピペラジン－1－イル）－1，3，4－チアジアゾール－2－イル）メチルメタンスルホネート

10

実施例 1 1 3（0.1 g、0.29 mmol）の脱水 DCM（2 mL）中溶液に、DIP EA（0.15 mL、0.86 mmol）及びメタンスルホニルクロライド（0.027 mL、0.34 mmol）を 0℃で加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応完了したら、10% NaHCO₃ 溶液（2 mL）を加え、混合物を 5 分間攪拌した。2 層を分離し、有機層をブライン（2 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去によって標題化合物を得て、それを次の段階で直接用いた。収率：85%（0.12 g、褐色粘稠油状物）。LCMS：（方法 A）365.0（M+H）、Rt. 2.66 分、87.5%（最大）。

【0 5 9 3】

20

段階 2：1－（5－（4－（1－（2，3－ジヒドロベンゾフラン－6－イル）エチル）ピペラジン－1－イル）－1，3，4－チアジアゾール－2－イル）－N，N－ジメチルメタンアミン

（5－（4－（1－（2，3－ジヒドロベンゾフラン－6－イル）エチル）ピペラジン－1－イル）－1，3，4－チアジアゾール－2－イル）メチルメタンスルホネート（0.1 g、0.24 mmol）の脱水 THF（1 mL）中溶液を攪拌しながら、それに、N，N－ジメチルアミン溶液（2 M THF 中溶液、0.12 mL、1.22 mmol）を室温で加え、反応混合物を封管中、加熱して 80℃として 6 時間経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を DCM（5 mL）に溶かし、ブライン（5 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（褐色粘稠油状物）。

30

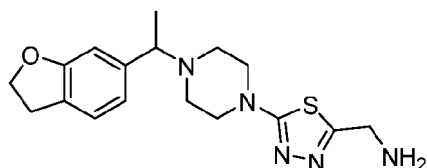
¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 7.16（d、J=7.60 Hz、1H）、6.76（d、J=7.60 Hz、1H）、6.72（s、1H）、4.51（t、J=8.40 Hz、2H）、3.62（s、2H）、3.45－3.36（m、5H）、3.14（t、J=8.40 Hz、2H）、2.61－2.56（m、2H）、2.47－2.39（m、2H）、2.20（s、6H）、1.28（d、J=6.80 Hz、3H）。LCMS：（方法 A）374.2（M+H）、Rt. 1.86 分、97.0%（最大）。HPLC：（方法 A）Rt 1.89 分、97.2%（最大）。

【0 5 9 4】

実施例 1 2 4：（5－（4－（1－（2，3－ジヒドロベンゾフラン－6－イル）エチル）ピペラジン－1－イル）－1，3，4－チアジアゾール－2－イル）メタンアミン

40

【化 1 8 0】



【0 5 9 5】

N，N－ジメチルアミン溶液に代えて NaN₃ / DMF を用いて、実施例 1 1 3 から出

50

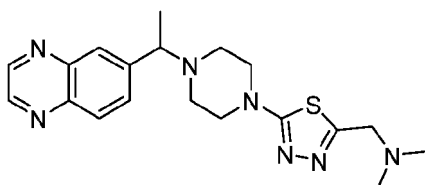
発して、実施例 1 2 3 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。得られたアジドメチル類縁体を、 H_2 雰囲気下に Pd/C (10 重量%) で還元した (黄色固体)。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.14 (d、 $J=7.60$ Hz、1H)、6.75 (d、 $J=7.60$ Hz、1H)、6.70 (s、1H)、4.49 (t、 $J=8.80$ Hz、2H)、3.86 (s、2H)、3.41–3.34 (m、5H)、3.13 (t、 $J=8.40$ Hz、2H)、2.42–2.37 (m、4H)、1.27 (d、 $J=6.40$ Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 346.3 (M+H)、Rt. 1.84 分、97.7% (最大)。HPLC : (方法 A) Rt 1.82 分、97.9% (最大)。

【0596】

実施例 1 2 5 : N, N-ジメチル-1-(5-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メタンアミン

【化 1 8 1】



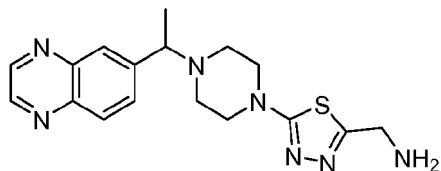
【0597】

実施例 1 1 5 段階 1 生成物から出発して、実施例 1 2 3 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した (37 mg、褐色固体)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.95 (dd、 $J=6.8, 2.6$ Hz、2H)、8.10 (dd、 $J=8.4$ Hz、1H)、8.01 (s、1H)、7.91 (dd、 $J=8.8, 5.2$ Hz、1H)、3.88–3.72 (m、1H)、3.62 (s、2H)、3.42 (t、 $J=4.8$ Hz、5H)、2.63–2.61 (m、3H)、2.19 (s、6H)、1.44 (d、 $J=6.8$ Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 384.0 (M+H)、Rt. 1.44 分、96.27% (最大)。HPLC : (方法 A) Rt 1.43 分、98.70% (最大)。

【0598】

実施例 1 2 6 : (5-(4-(1-(キノキサリン-6-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メタンアミン

【化 1 8 2】



【0599】

N, N-ジメチルアミン溶液に代えて NaN_3 / DMF を用い、実施例 1 1 5 段階 1 生成物から出発して、実施例 1 2 3 について記載の手順に従って、標題化合物を合成した。得られたアジドメチル類縁体を、 H_2 雰囲気下に Pd/C (10 重量%) で還元した。収率 : 83% (190 mg、オフホワイト固体)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.93 (d、 $J=5.2$ Hz、2H)、8.08 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、8.00 (s、1H)、7.90 (d、 $J=8.2$ Hz、1H)、3.89–3.72 (m、3H)、3.39 (t、 $J=4.8$ Hz、4H)、2.65–2.52 (m、4H)、1.43 (d、 $J=6.4$ Hz、3H)。LCMS : (方法 A) 356.3 (M+H)、Rt. 1.35 分、97.28% (最大)。HPLC : (方法 A) Rt 1.3

7 分、97.78%（最大）。

【0600】

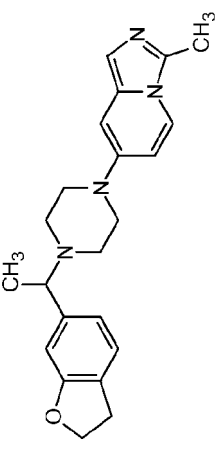
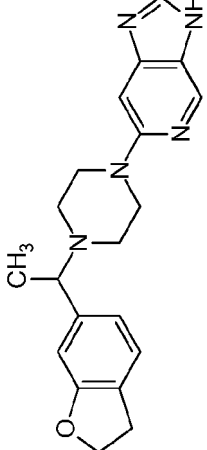
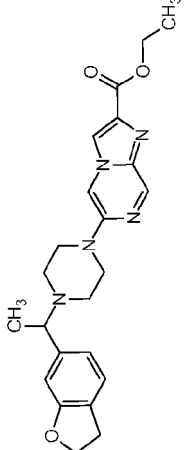
前記実施例に記載の手順に従って、下記実施例を合成した。これらの化合物並びにそれらの互変異体、エナンチオマー及び塩は、本発明のさらなる好ましい実施形態である。

【0601】

表 2

【表 2】

Table 2

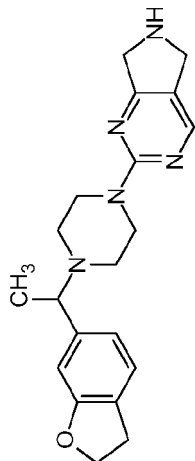
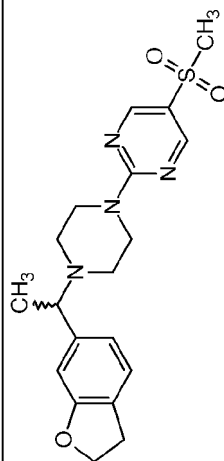
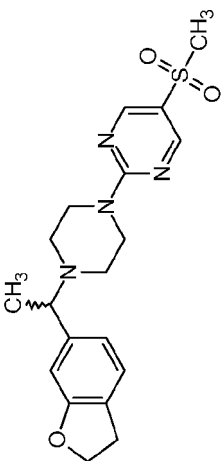
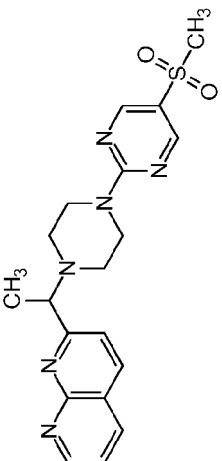
実施例	構造	立体配置の説明	¹ H NMR
231		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79-6.73 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.15-2.99 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.40 Hz, 3H).
232		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.37-3.32 (m, 5H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 4H), 1.29-1.28 (m, 3H).
233		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 5H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 6H).

10

20

30

40

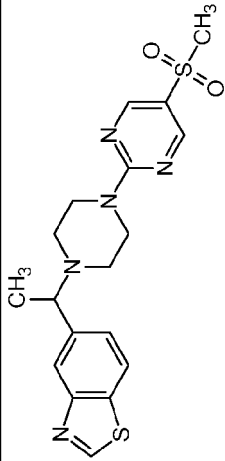
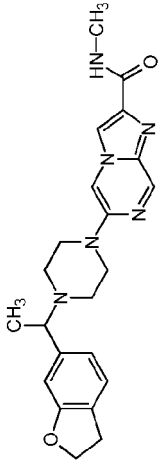
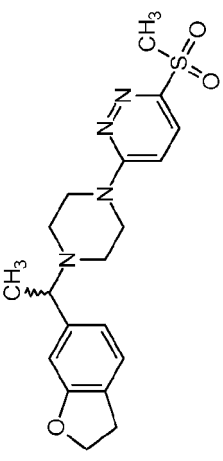
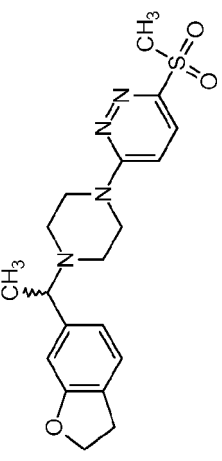
234		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.21 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.40 Hz, 3H).
235		キラルHPLC SFC法D: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.68 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
236		キラルHPLC SFC法D: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.68 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
237		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.43-8.41 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

10

20

30

40

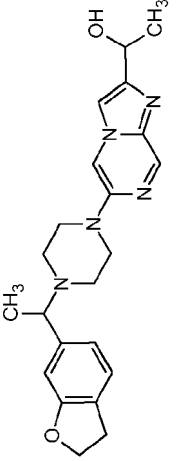
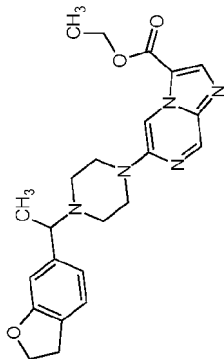
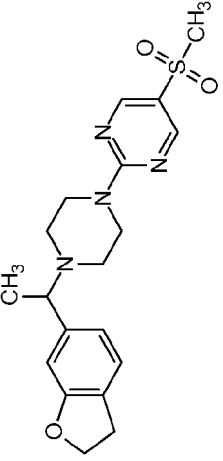
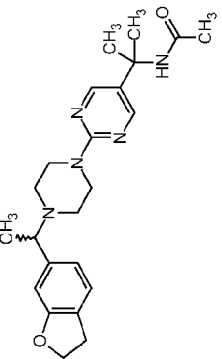
238		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.56-2.33 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
239		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 4H), 3.14 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 4.40 Hz, 3H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.40 Hz, 3H).
240		キラルHPLC SFC法A: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.83 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 3.74-3.72 (m, 4H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.80 Hz, 3H).
241		キラルHPLC SFC法A: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.84 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.310 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

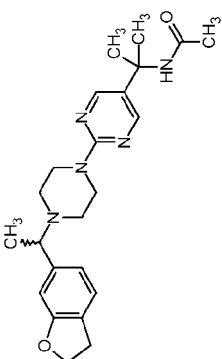
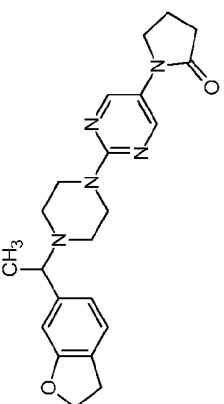
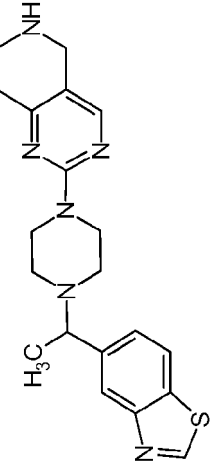
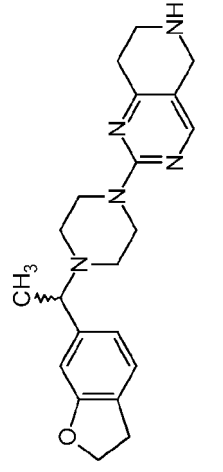
242		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.80 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.46-5.44 (m, 1H), 5.12 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 4H), 3.15 (t, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 2.59-2.56 (m, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 3H).
243		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.92 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.26 (br s, 4H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 6H).
244		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.68 (s, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.14 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.39-2.35 (m, 4H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 3H).
245		キラルHPLC SFC法B: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.27 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3H).

10

20

30

40

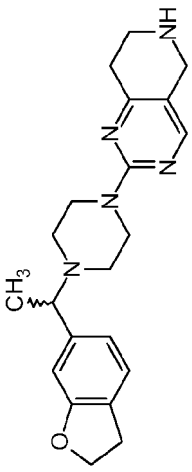
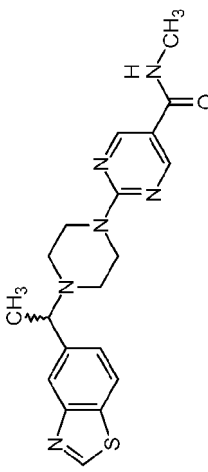
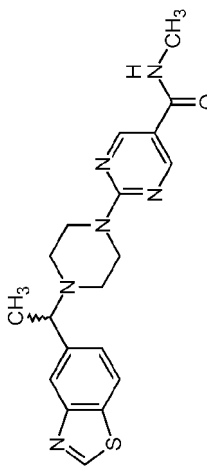
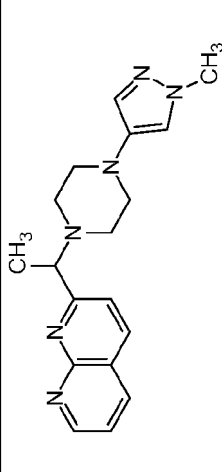
246		キラルHPLC SFC法B: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.27 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.82-3.52 (m, 4H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.49-2.29 (m, 4H), 1.80 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.28 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 3H).
247		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.57 (s, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
248		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.68-3.66 (m, 5H), 3.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 3H).
249		キラルHPLC Method D: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.02 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.67-3.65 (m, 5H), 3.18-3.17 (m, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.33-2.32 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

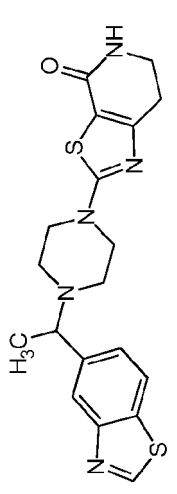
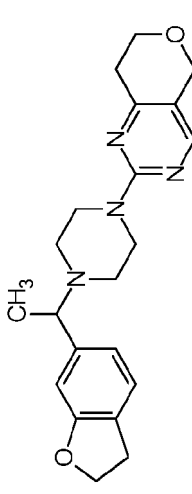
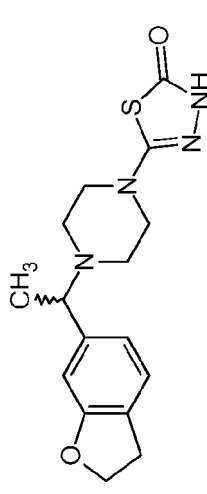
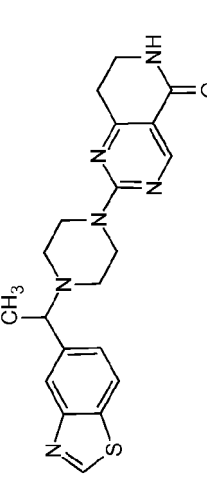
250		キラルHPLC Method D: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.01 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.66-3.64 (m, 5H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55-2.54 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
251		キラルHPLC SFC法C: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.39-8.22 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 4H), 3.72-3.63 (m, 1H), 2.75 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.51-2.36 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
252		キラルHPLC SFC法C: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.38-8.22 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.72-3.62 (m, 1H), 2.74 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.51-2.37 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
253		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.13-9.12 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.05-2.87 (m, 4H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

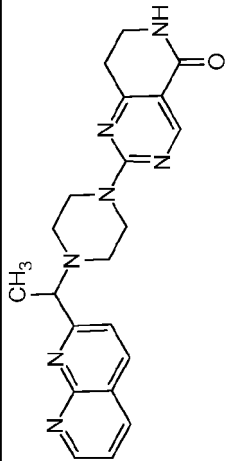
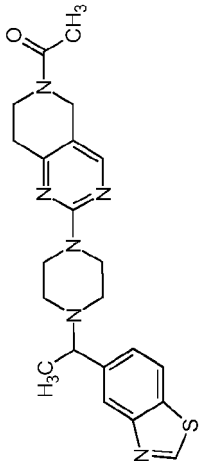
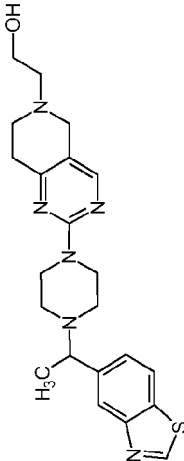
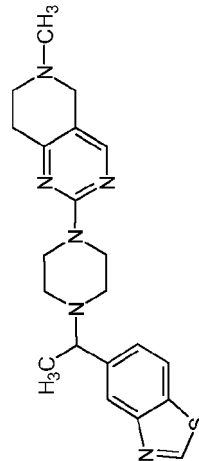
254		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.49-3.48 (m, 4H), 3.36 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3H).
255		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.05 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.53-4.47 (m, 4H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 4H), 3.17-3.11 (m, 3H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 1.23-1.23 (m, 3H).
256		キラルHPLC Method R: 第2の溶出 化合物	¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.71 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 6H), 2.47-2.34 (m, 4H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
257		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.65 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 4H), 1.41 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 3H).

10

20

30

40

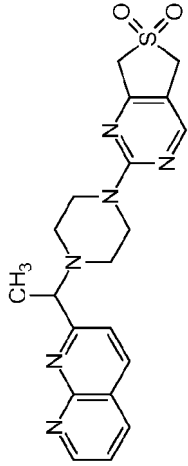
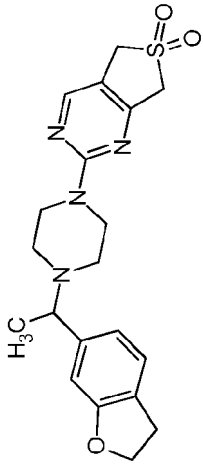
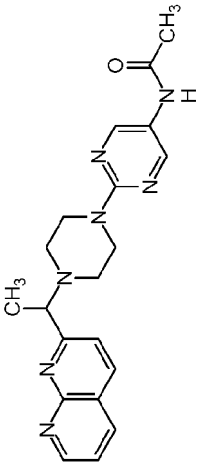
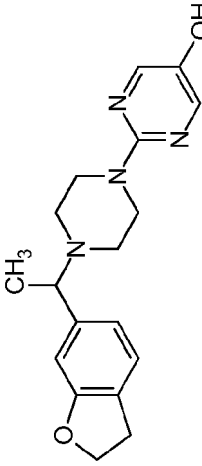
258		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.05 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67-7.52 (m, 1H), 3.99-3.73 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 6H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.45 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
259		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.12-4.12 (m, 1H), 3.69-3.68 (m, 6H), 3.19-3.18 (m, 2H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.40 (d, J = 4.40 Hz, 3H).
260		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.67-3.63 (m, 5H), 3.58-3.56 (m, 2H), 3.44-3.44 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.51-2.51 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.40 Hz, 3H).
261		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67-3.64 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

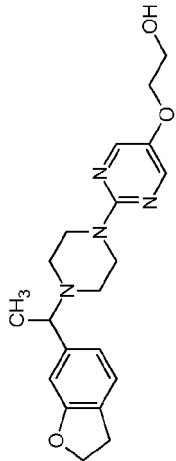
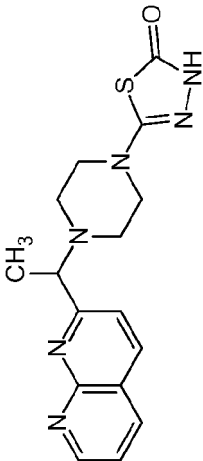
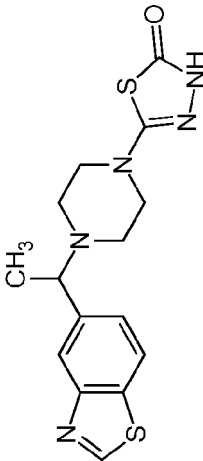
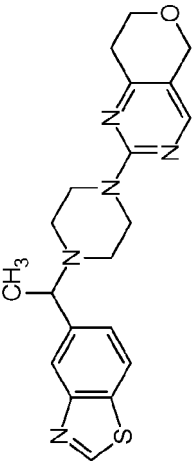
262		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.05 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.69-2.45 (m, 4H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3H).
263		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.31 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.60-3.72 (m, 4H), 3.17-3.10 (m, 3H), 2.45-2.33 (m, 4H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
264		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.83 (s, 1H), 9.06-9.04 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 4H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 4H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 3H).
265		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.22-9.20 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.14 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

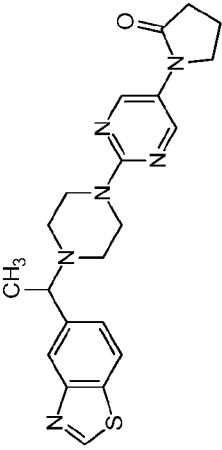
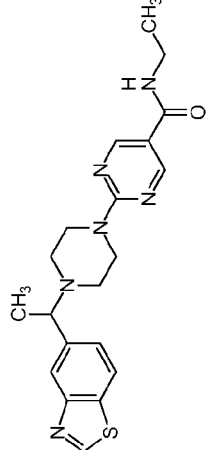
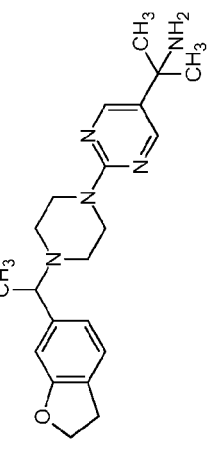
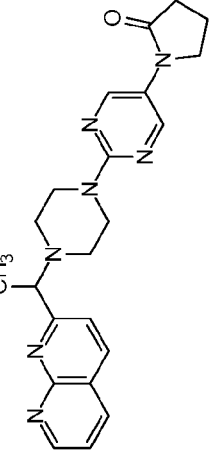
266		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.18 (s, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.86 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
267		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.73 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 4H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
268		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.71 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.47-8.47 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
269		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.89 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 5H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 4H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

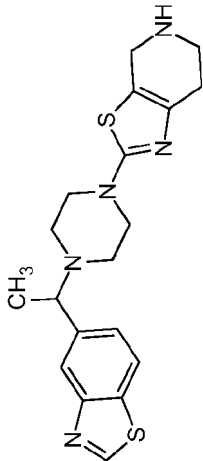
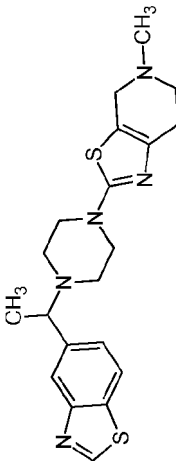
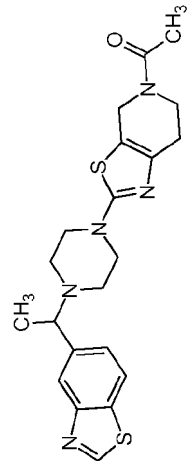
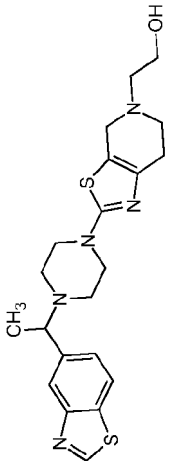
270		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79-3.52 (m, 7H), 2.45-2.36 (m, 6H), 2.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
271		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.30 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 4H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 4H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
272		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.46 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 4H), 3.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.42-2.44 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.28 (t, J = 6.4 Hz, 3H).
273		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.4, 4.3 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 6H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.45 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

10

20

30

40

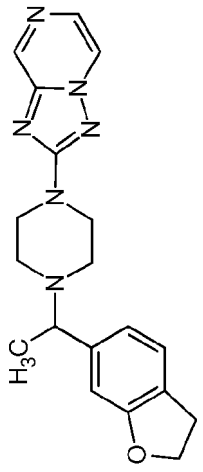
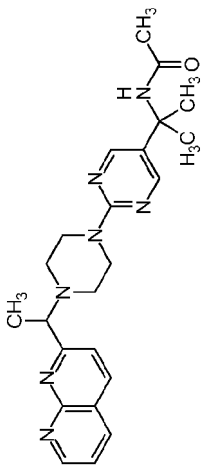
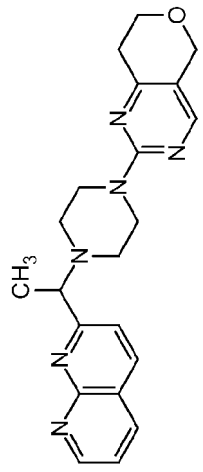
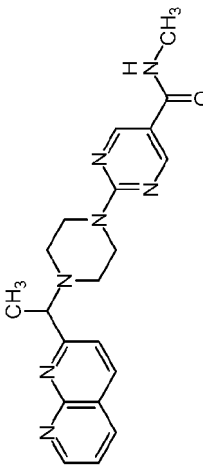
274		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 3H), 3.32-3.29 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44-2.42 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
275		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.59-2.41 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
276		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 3H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 4H), 2.07-2.03 (m, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
277		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 4H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 6H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

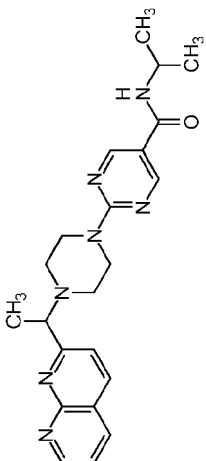
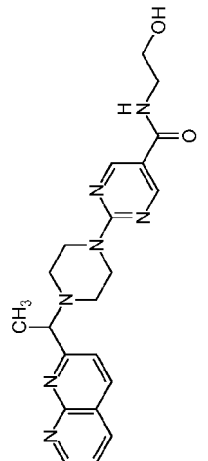
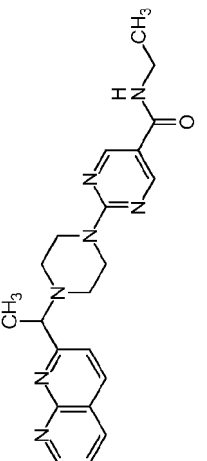
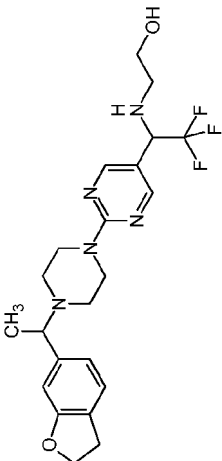
278		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.93 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
279		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.05-9.05 (m, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 4H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.47-2.46 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
280		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.04 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 4H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.46-2.45 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
281		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.29-8.27 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 5H), 2.74-2.73 (m, 3H), 2.67-2.49 (m, 4H), 1.45 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

10

20

30

40

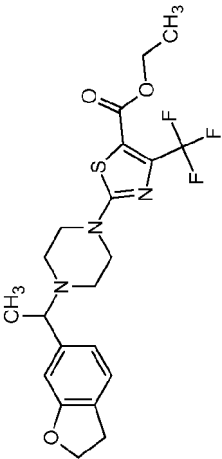
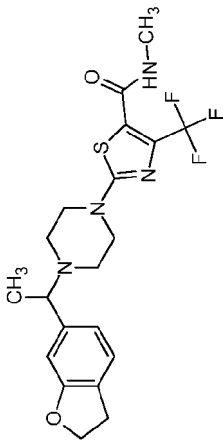
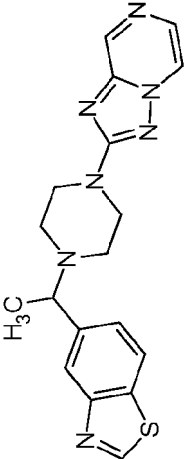
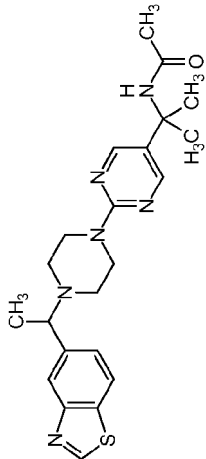
282		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 4H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
283		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.05-9.01 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 4.71 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
284		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.05-9.01 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
285		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.38 (s, 2H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 6.51-6.49 (m, 1H), 4.50-4.50 (m, 4H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.70-3.69 (m, 5H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.31-3.10 (m, 2H), 2.33-2.31 (m, 4H), 1.25 (d, J = 13.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

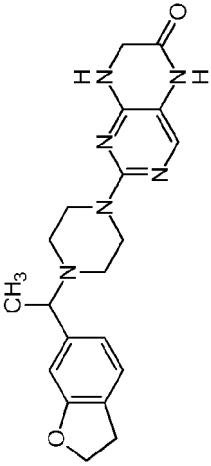
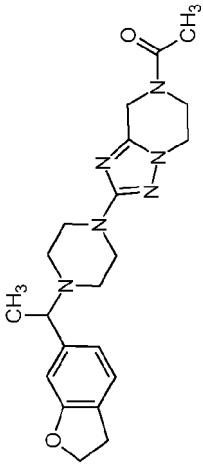
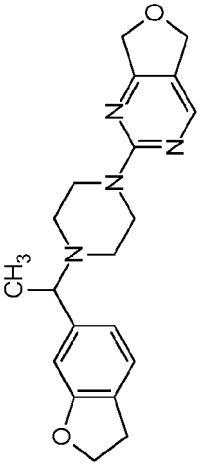
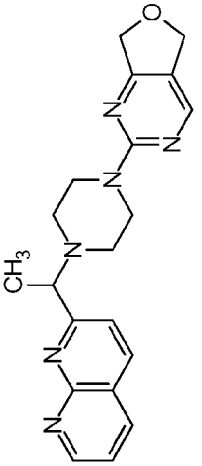
286		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.45-2.44 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
287		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.42-3.40 (m, 5H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.70-2.68 (m, 3H), 2.43-2.40 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
288		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
289		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67-3.64 (m, 5H), 2.50-2.32 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10

20

30

40

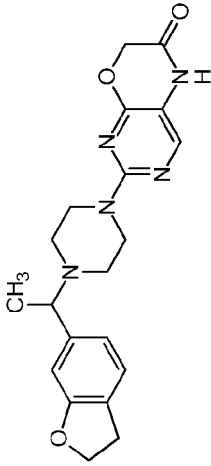
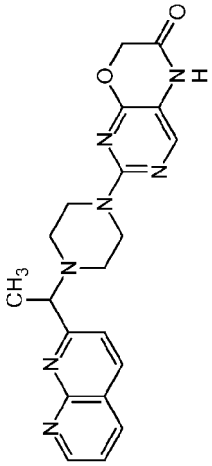
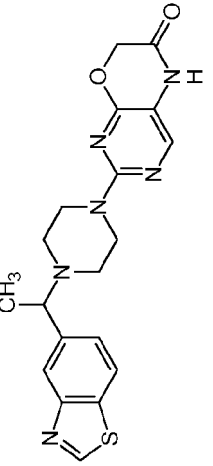
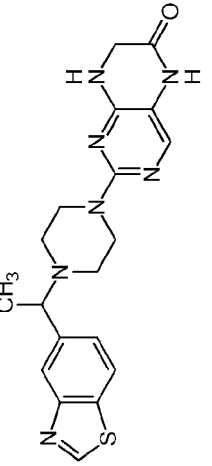
290		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.12 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 5H), 3.15 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.36-2.30 (m, 4H), 1.25 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 3H).
291		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 4H), 3.14 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
292		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.92 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.50 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.17-3.11 (m, 3H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 3H).
293		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 4H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3H).

10

20

30

40

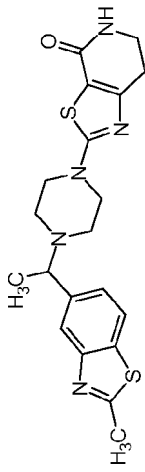
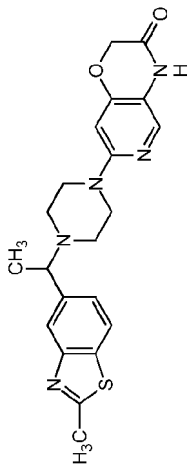
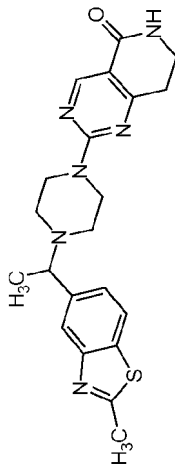
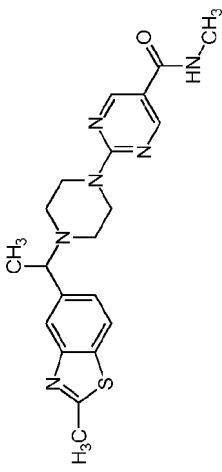
294		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.57 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.80 Hz, 3H).
295		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.56 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 4H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
296		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.57 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.64-3.58 (m, 5H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.40 Hz, 3H).
297		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.14 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59-3.55 (m, 4H), 2.45-2.40 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

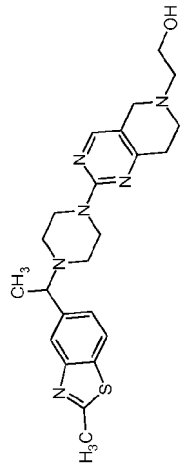
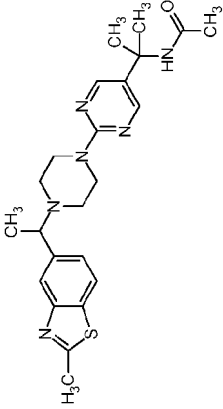
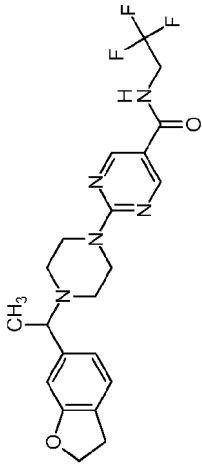
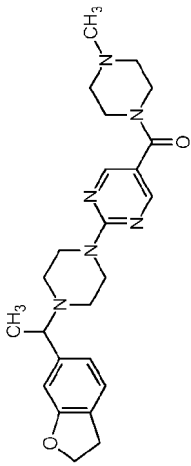
298		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
299		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.59 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
300		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92-3.75 (m, 4H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
301		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.72 (s, 2H), 8.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.64-3.60 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.76-2.74 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

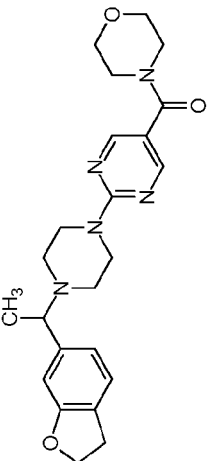
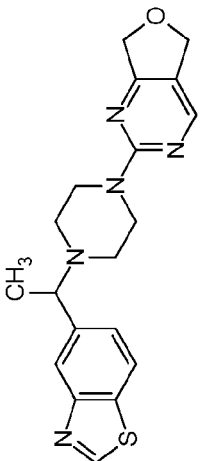
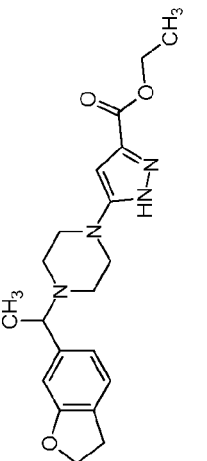
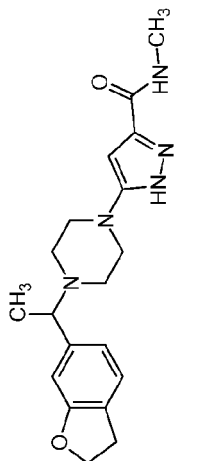
302		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.31-5.30 (m, 1H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.89-3.76 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.68-2.68 (m, 2H), 2.51-2.51 (m, 2H), 1.40 (d, J = 5.2 Hz, 3H).
303		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.26 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
304		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.92 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.40 Hz, 3H).
305		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.40 (s, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 7H), 2.25-2.10 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

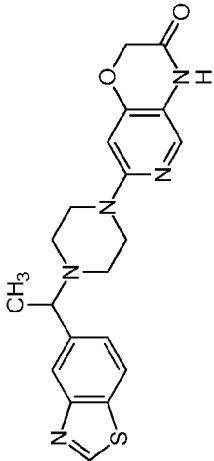
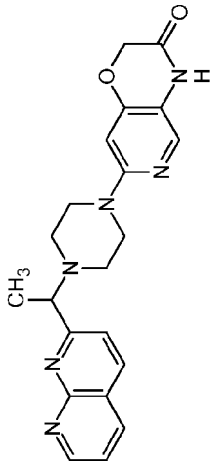
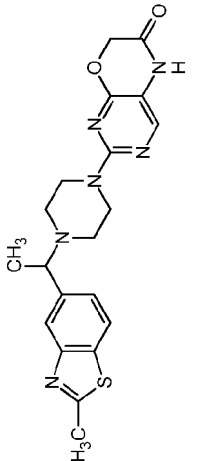
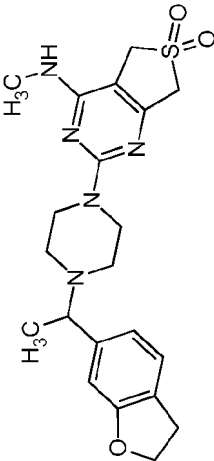
306		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.43 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 10.0 Hz, 4H), 3.59 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 3.54-3.45 (m, 4H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.28 (s, 3H).
307		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.74-3.60 (m, 5H), 2.45-2.51 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
308		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.97-12.71 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.23-5.89 (m, 1H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 4H), 2.50-2.39 (m, 4H), 1.29-1.26 (m, 6H).
309		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.49-12.37 (m, 1H), 8.24-8.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.17-5.79 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

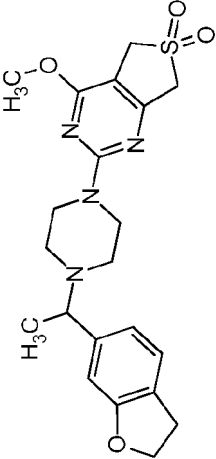
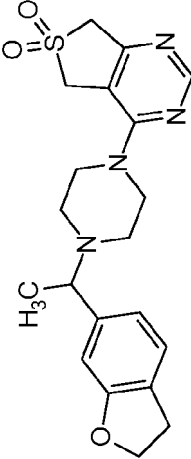
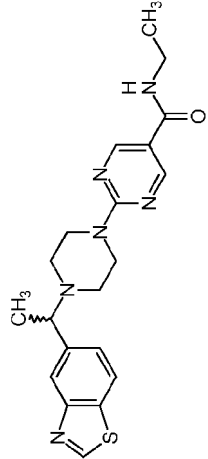
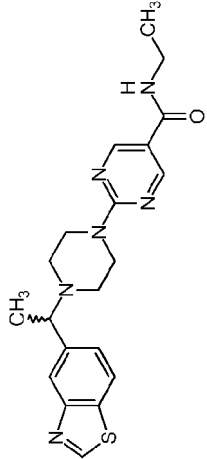
310		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.57 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.39 (d, J = 2.8 Hz, 3H).
311		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.59 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.85 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
312		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.59-3.57 (m, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.80 Hz, 3H).
313		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.64 (br s, 4H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.33-2.30 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.40 Hz, 3H).-1H missing.

10

20

30

40

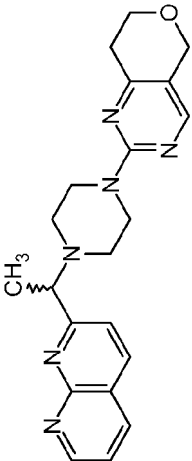
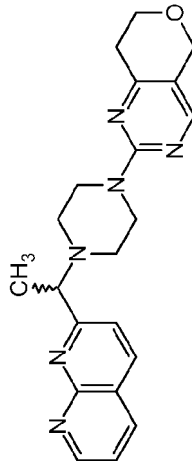
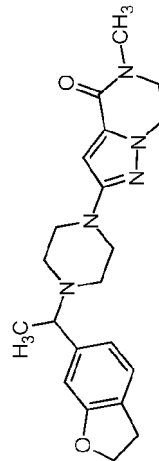
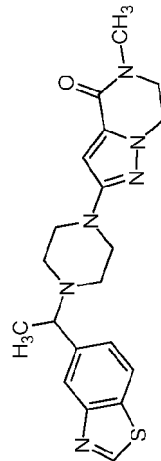
314		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (br s, 4H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.36-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.80 Hz, 3H).
315		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.46 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.80 Hz, 3H).
316		キラルHPLC SFC法C: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.38-8.27 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 4H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.20 Hz, 3H).
317		キラルHPLC SFC法C: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89-3.76 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.40 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.20 Hz, 3H).

10

20

30

40

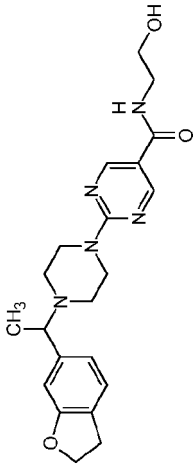
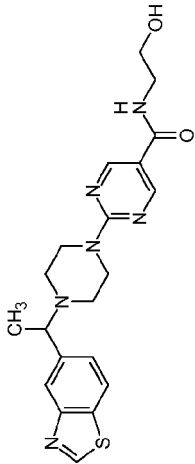
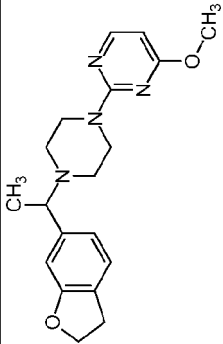
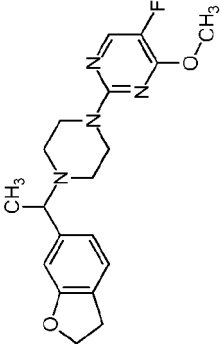
318		キラルHPLC SFC法E: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.06 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 4H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
319		キラルHPLC SFC法E: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.04 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 4H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.46-2.45 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
320		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32-0.00 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.46-2.33 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.80 Hz, 3H).
321		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.6-2.5 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.40-1.39 (m, 3H).

10

20

30

40

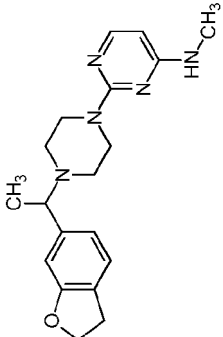
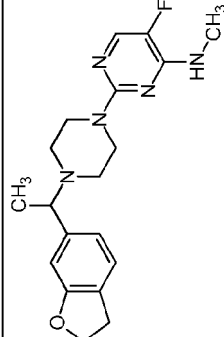
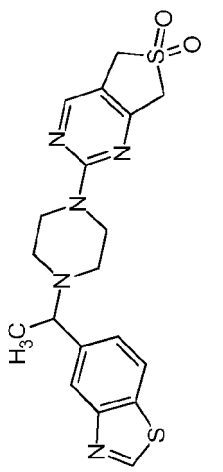
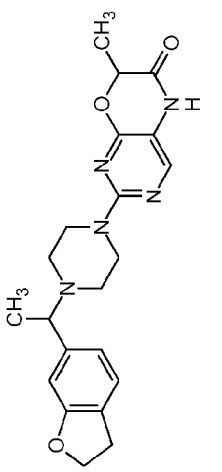
322		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.73-4.72 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 3.79-3.78 (m, 4H), 3.49-3.48 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.29-1.28 (m, 3H).
323		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.37 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 3.79-3.78 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
324		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
325		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 4H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.45-2.25 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

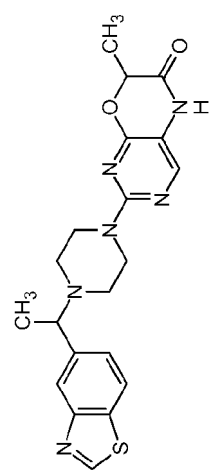
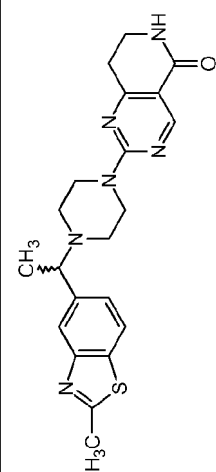
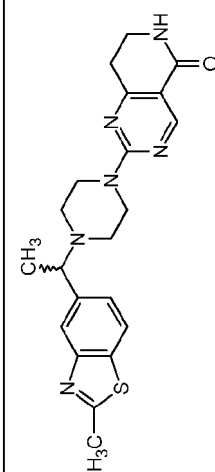
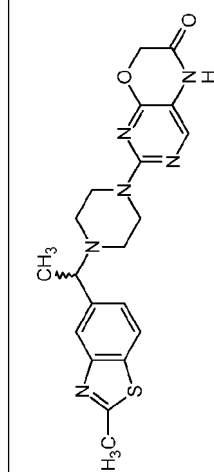
326		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.66 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.73-2.68 (m, 3H), 2.38-2.30 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
327		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.71 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.62-3.34 (m, 4H), 3.32 (s, 1H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.33-2.29 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
328		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.08-8.98 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05-7.85 (m, 1H), 7.61-7.45 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.92-3.40 (m, 5H), 2.69-2.38 (m, 4H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
329		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.53 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 13.80, 7.20 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.80 Hz, 4H), 3.29 (s, 1H), 3.14 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.46 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 8.00 Hz, 3H).

10

20

30

40

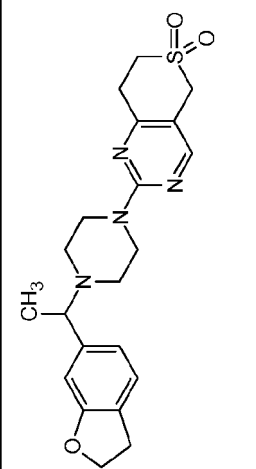
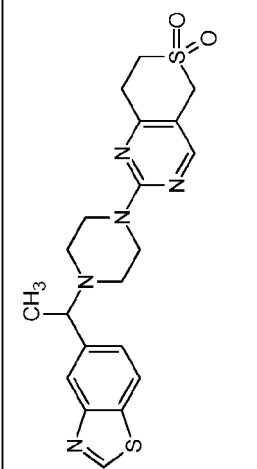
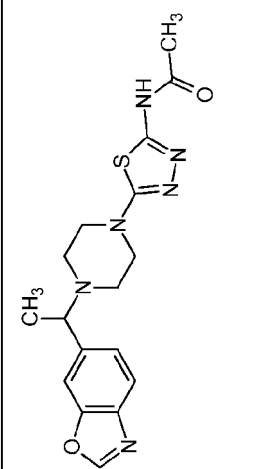
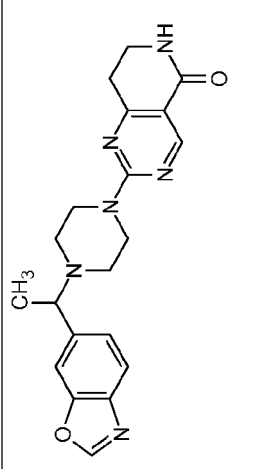
330		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.53 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 5H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
331		キラルHPLC SFC法: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82-3.81 (m, 4H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.37-3.36 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
332		キラルHPLC SFC法: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
333		キラルHPLC SFC法: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.89-10.39 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.67-3.52 (m, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

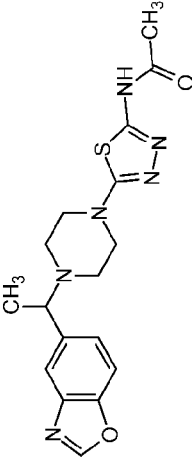
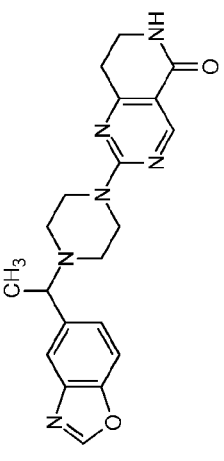
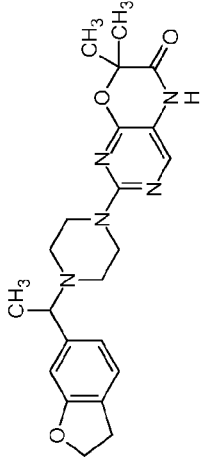
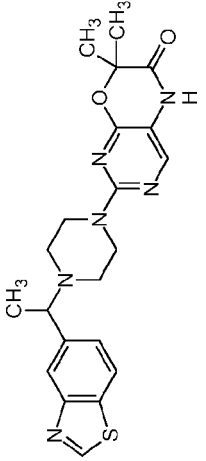
10

20

30

40

334		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.11 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 4H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
335		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.93 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3H).
336		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 4H), 2.52-2.46 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H).
337		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 4H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.41-2.37 (m, 4H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

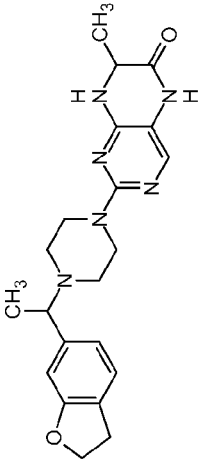
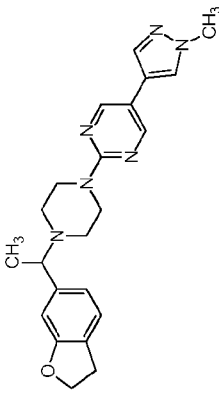
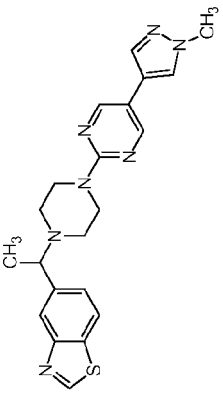
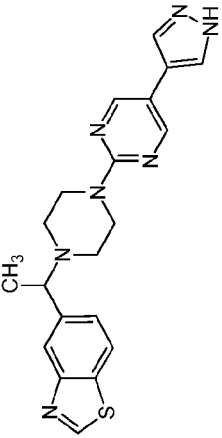
338		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.37-3.36 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
339		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.80 Hz, 3H).
340		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.50-2.48 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
341		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.50 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 5H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

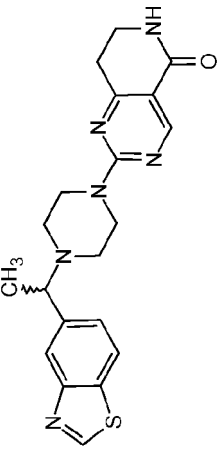
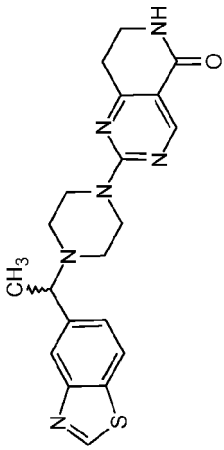
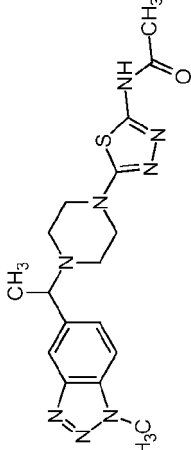
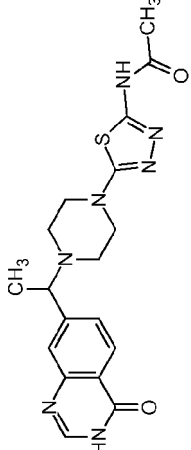
342		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.08 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 5H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.36-2.32 (m, 4H), 1.30-1.28 (m, 6H).
343		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.55 (s, 2H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (dt, J = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 1.28 (d, J = 8.8 Hz, 3H).
344		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.395 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
345		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.94 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 5H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 1.45 (d, J = 2.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

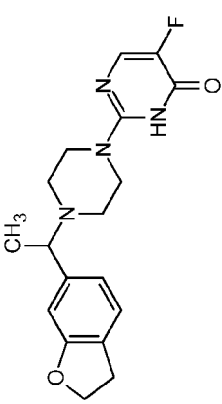
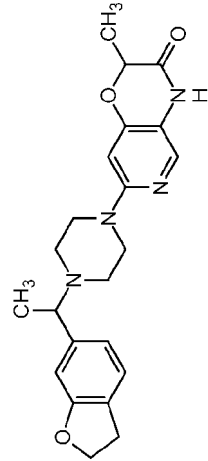
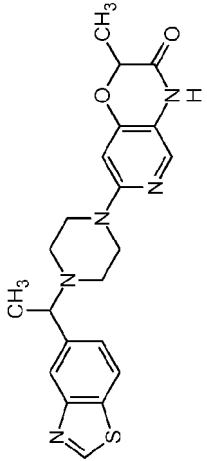
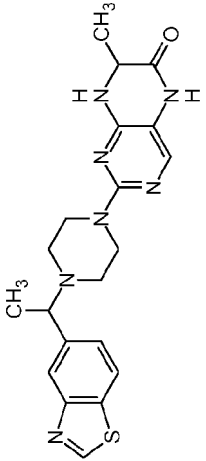
346		キラルHPLC SFC法G: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.46-2.40 (m, 4H), 1.40 (d, J = 5.2 Hz, 3H).
347		キラルHPLC SFC法G: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.40 Hz, 3H).
348		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
349		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.05 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 4H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

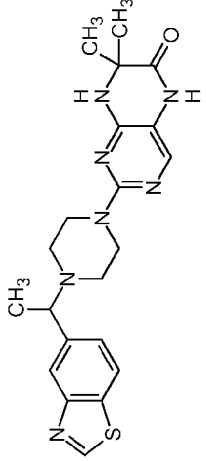
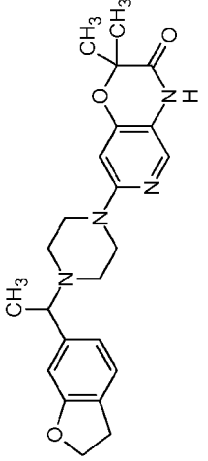
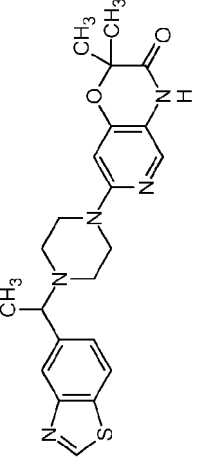
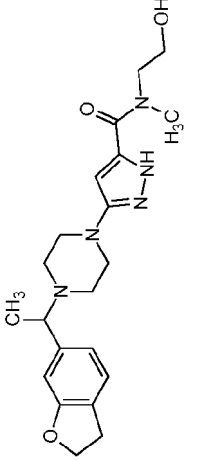
350		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.42-7.37 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 4H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3H).
351		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.729 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.32-3.19 (m, 5H), 3.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.45-2.33 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
352		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.53 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 4H), 2.41-2.39 (m, 4H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H).
353		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.06 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 5H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

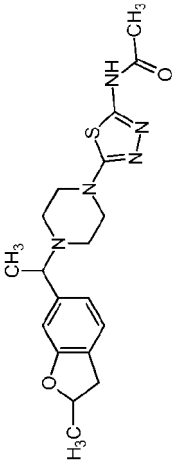
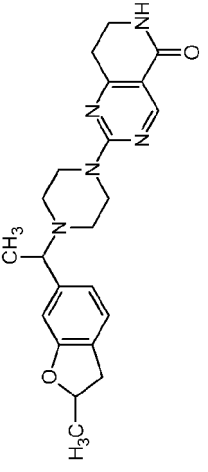
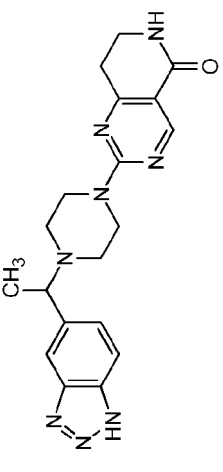
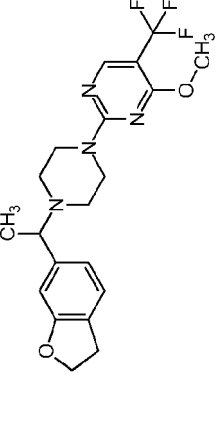
354		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.05 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 5H), 2.47-2.46 (m, 2H), 2.36-2.35 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H).
355		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 5H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
356		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.48 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.39-2.33 (m, 4H), 1.39-1.35 (m, 9H).
357		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.39 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.57-3.10 (m, 5H), 3.26-2.96 (m, 9H), 2.51-2.39 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10

20

30

40

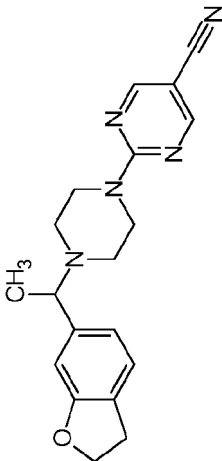
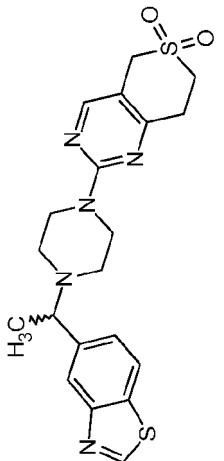
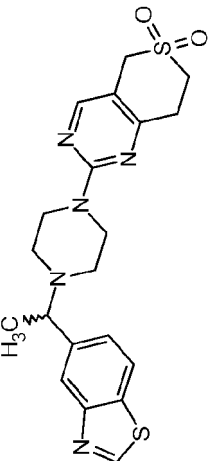
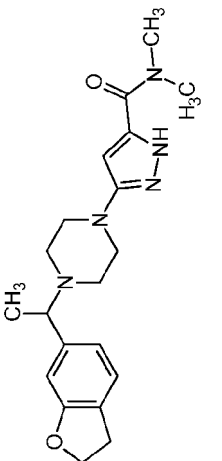
358		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.12 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.34-3.31 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).
359		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 4H), 3.38-3.24 (m, 5H), 2.80-2.67 (m, 4H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.39-1.37 (m, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
360		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.57 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.37-3.34 (m, 3H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
361		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.24 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.59 (t, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86-3.76 (m, 4H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.21 (t, <i>J</i> = 8.00 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 4H), 1.31-1.26 (m, 3H).

10

20

30

40

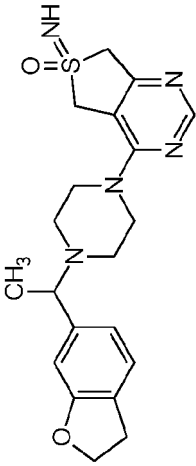
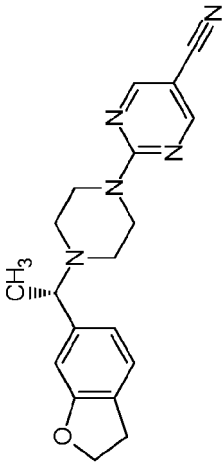
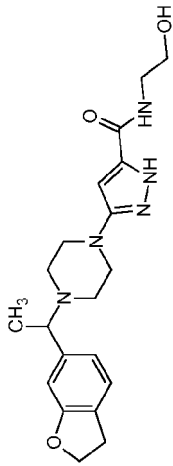
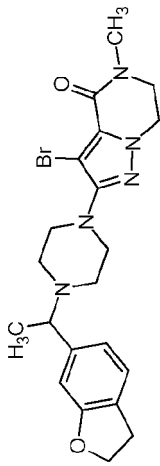
362		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.73 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.40-2.34 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
363		キラルHPLC SFC法: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 4H), 3.64 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
364		キラルHPLC SFC法: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 4H), 3.65 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
365		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.35 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.71 (ms, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.35-3.3 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 5H), 3.12-2.95 (m, 6H), 2.41-2.33 (m, 4H), 1.55 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10

20

30

40

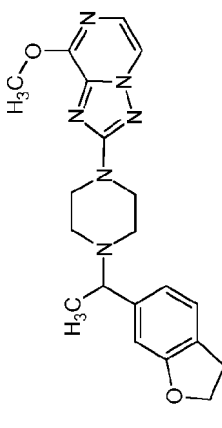
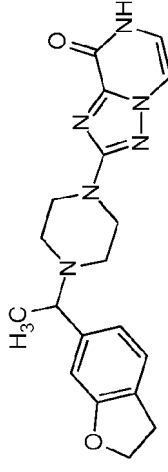
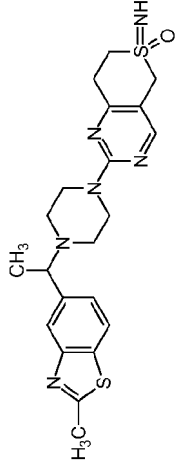
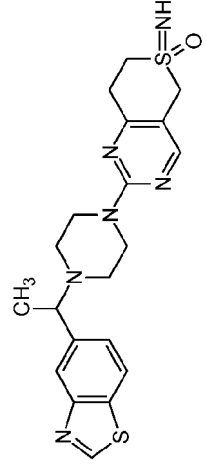
366		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.45 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 39.2 Hz, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
367		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.71 (s, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.36 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.45-2.39 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
368		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.48-12.44 (m, 1H), 8.24-7.77 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.24-5.81 (m, 1H), 4.74-4.72 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 4H), 2.50-2.34 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
369		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 6H), 2.96 (s, 3H), 2.51-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.80 Hz, 3H).

10

20

30

40

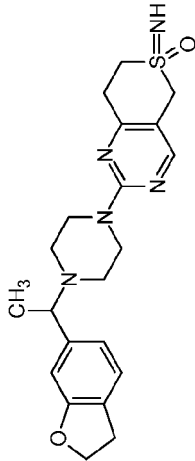
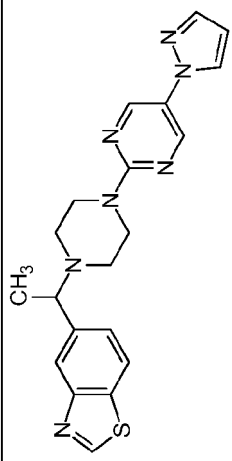
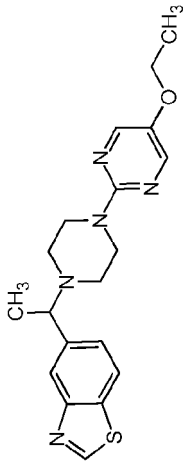
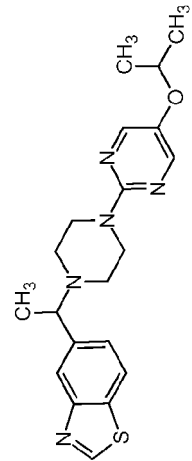
370		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.43-2.34 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
371		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.48-4.34 (m, 4H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.49-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
372		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.60 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.45-2.33 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
373		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.72-3.64 (m, 5H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52-2.39 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.80 Hz, 3H).

10

20

30

40

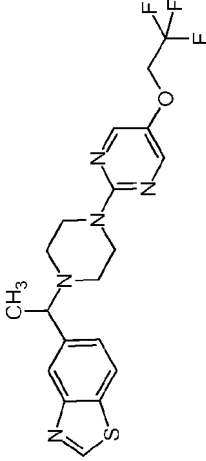
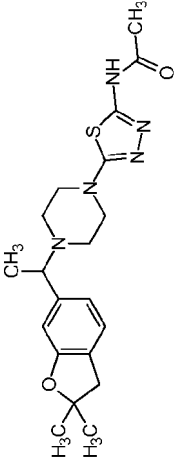
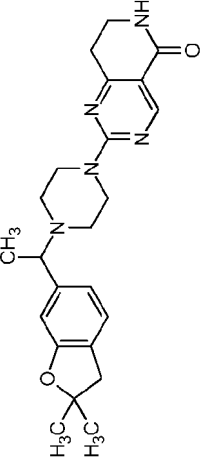
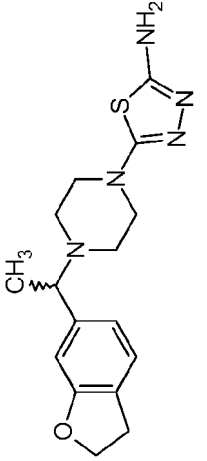
374		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 5H), 2.50-2.31 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
375		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.40 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.37-3.67 (m, 5H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.43 (d, J = 4.8 Hz, 3H).
376		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64-3.62 (m, 5H), 2.45-2.39 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
377		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.43 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 5H), 2.45-2.39 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

10

20

30

40

378		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.65-3.64 (m, 5H), 2.45-2.39 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
379		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.00 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.37-3.33 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.50-2.35 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
380		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.80-3.79 (s, 4H), 3.37-3.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.37-2.34 (m, 4H), 1.40 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
381		キラルHPLC SFC法I: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.37-3.365 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 6H), 2.45-2.36 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

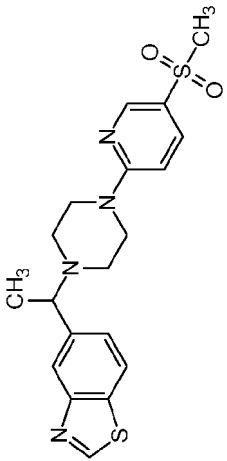
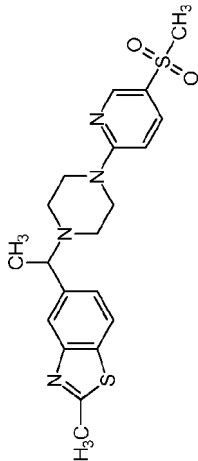
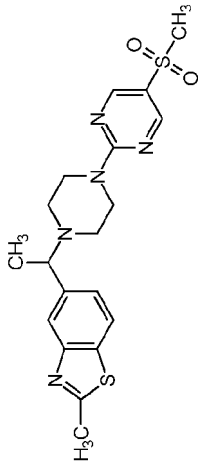
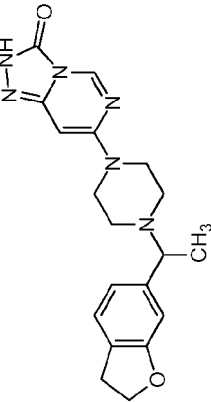
382		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.03 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
383		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.57 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 4H), 3.60 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.38-2.22 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
384		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.67 (s, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
385		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.10 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.44-2.29 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

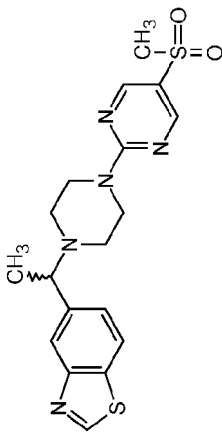
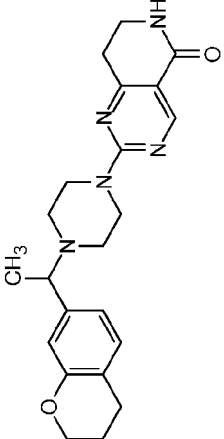
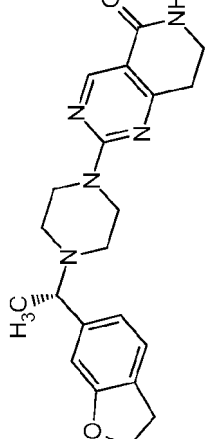
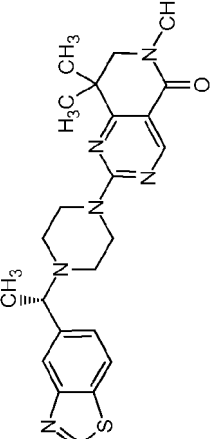
386		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 5H), 3.14 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
387		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 5H), 3.13 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.55-2.55 (m, 2H), 2.45-2.43 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
388		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.69-8.67 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.64-3.63 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.43-2.40 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
389		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.84 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.42-3.20 (m, 1H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

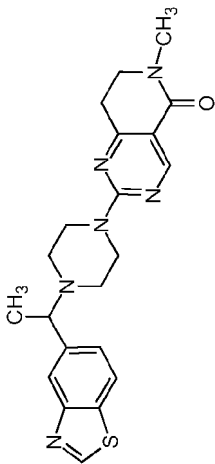
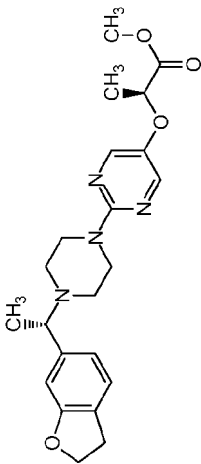
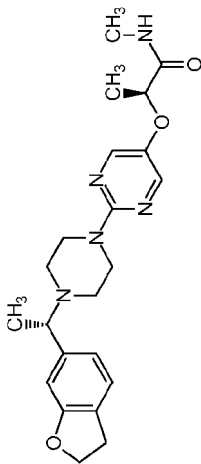
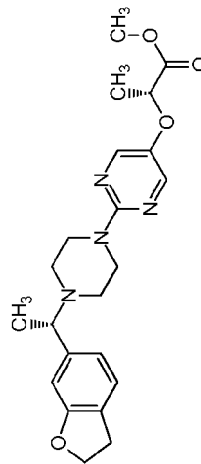
390		キラルHPLC SFC法: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz 1H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.68 (q, d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.56-2.41 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
391		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.16 d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.15 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 10H), 1.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
392		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.38-3.37 (m, 3H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.80 Hz, 3H).
393		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 4H), 3.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.46-2.33 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H).

10

20

30

40

394		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.64-3.63 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
395		S-Eナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.16 (s, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.90 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 6.4 Hz, 3H).
396		S-Eナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.26 (s, 2H), 8.04 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.58 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.60-3.58 (m, 4H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.45-2.33 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
397		S-Eナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.17 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H), .

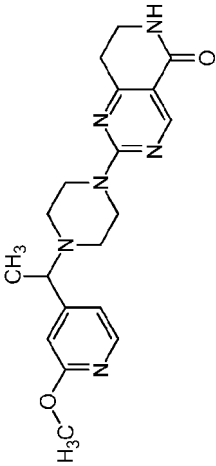
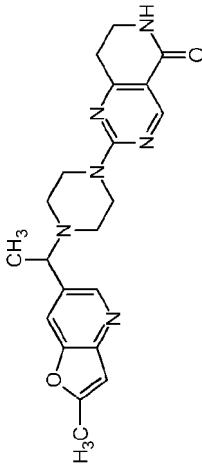
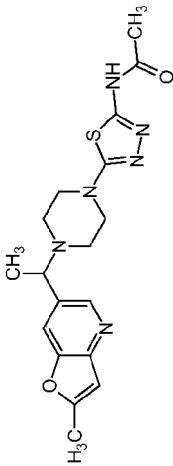
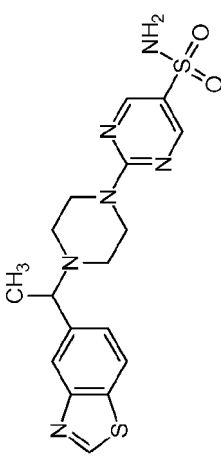
10

20

30

40

398		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.15 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.58 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.18-3.11 (m, 3H), 2.67-2.59 (m, 3H), 2.35-2.34 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
399		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.46-2.42 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
400		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, J = 4.8 Hz, 5H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
401		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.75-8.74 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.67 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.56-2.39 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

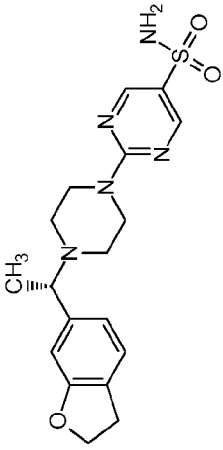
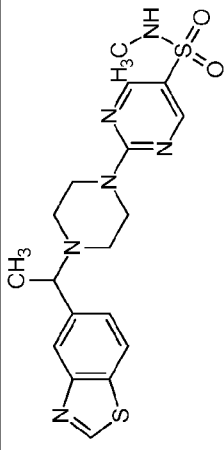
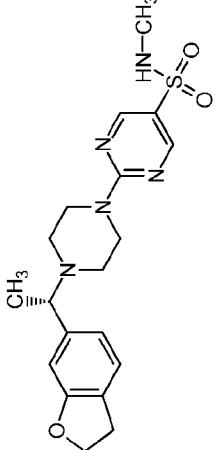
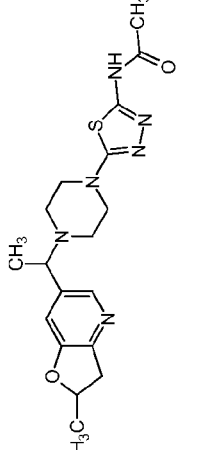
402		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.83-3.50 (m, 7H), 3.48 (q, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
403		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 4H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 3H).
404		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.40 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.72-3.51 (m, 1H), 3.36 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
405		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.68-3.66 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 4H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

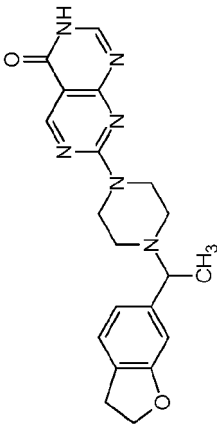
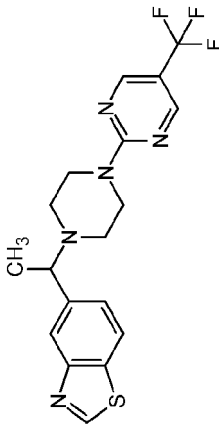
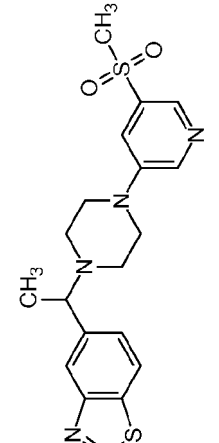
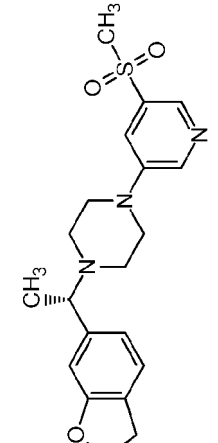
406		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.62 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.80-3.80 (m, 4H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.46-2.35 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
407		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.12 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.68 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
408		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (s, 2H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.48-2.37 (m, 7H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
409		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 5.20 Hz, 3H).

10

20

30

40

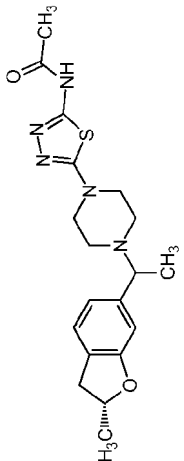
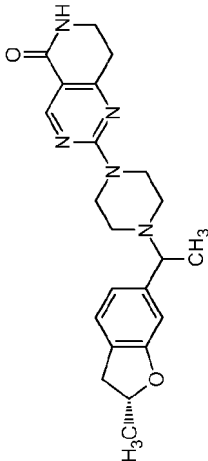
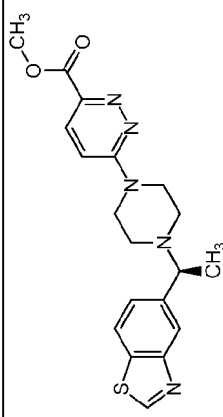
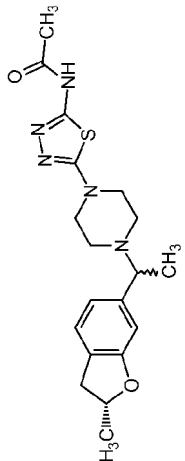
410		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.38 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.50-2.34 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
411		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.41 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 4H), 3.66 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
412		ラセミ体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H), 1.43 (s, 3H).
413		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 7H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

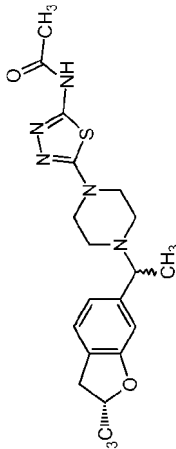
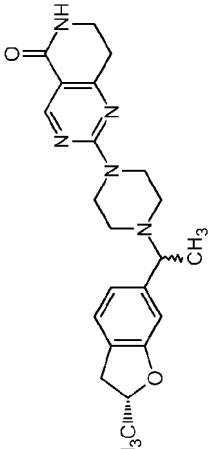
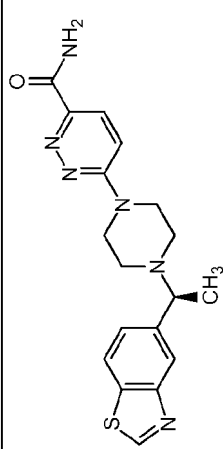
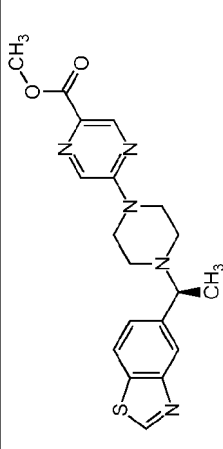
414		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.02 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.38-3.24 (m, 6H), 2.74 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
415		ラセミ体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.88 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.80-3.79 (m, 4H), 3.38-3.23 (m, 4H), 2.80-2.71 (m, 3H), 2.51-2.37 (m, 4H), 1.38 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
416		S-エナンチオマー	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.40 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 4H), 3.70-3.68 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)
417		キラルHPLC SFC法F :第1の溶出 化合物	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.03 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 5H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (t, <i>J</i> = 6.40 Hz, 3H).

10

20

30

40

418		キラルHPLC SFC法F: 第2の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.03 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.90 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 5H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
419		キラルHPLC SFC法F: 第1の溶出 化合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = Hz, 1H), 4.89 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.37-3.33 (m, 3H), 2.80-2.77 (m, 3H), 2.37-2.34 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.40 Hz, 3H).
420		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.70-3.3.68 (m, 5H), 2.51-2.50 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
421		S-エナンチオマー	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73-3.3.68 (m, 5H), 2.57-2.43 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

【0602】

実施例B01：ヒトO-GlcNAcase酵素阻害アッセイ

2% DMSO中の適切な濃度の阻害剤のマッキルベイン緩衝液中溶液 (pH 6.5) (用量応答曲線計算用) 5 μLを、384ウェルプレート (Greiner、781900

50

）の各ウェルに加える。次に、20 nMのHis 標識 hOGA 及び 10 μ M の FL-GlcNAc (フルオレセインモノ- β -D-(2-デオキシ-2-N-アセチル)グルコピラノシド; Marker Gene Technologies Inc、M1485) を、384 ウェルプレートに最終容量 20 μ L となるように加えた。室温で 60 分インキュベーション後、停止緩衝液 (200 mM グリシン、pH 10.75) 10 μ L を加えることで反応を停止した。蛍光 (λ_{exc} 485 nm; (λ_{em} 520 nm) のレベルを PHERAstar 機械で読み取った。測定された蛍光の量を、阻害剤濃度に対してプロットして、S 字用量応答曲線を得て、IC₅₀ を計算した。全ての個々のデータを、バックグラウンド (Thiamet 3 μ M = 100% 阻害) を減算することで補正し、0.5% DMSO を対照値と見なした (阻害なし)。

10

【0603】

実施例 B02：薬力学モデル：総タンパク質 O-GlcNAc 化イムノアッセイ (RL2 mAb、中規模電気化学発光 (ECL) アッセイ)

試験化合物を、C57BL/6J マウスに経口投与した。化合物投与から所定の時間間隔で、代表的には 2~48 時間、好ましくは 4~24 時間の範囲の時間で、採血のための断頭及び前脳切開によってマウスを屠殺した。右脳半球を 2 mL プリセリズ管に入れ、ドライアイスで急速冷凍し、-80℃で保存した。左半球を 2 mL エッペンドルフ管に入れ、ドライアイスで急速冷凍し、さらなる処理まで -80℃で保存した。血液検体を 35 IU のヘパリンを含む Sarsstedt 管に採取し、4℃に維持した。3800 $\times$ g、4℃で 10 分間遠心後、各検体からの血漿 50 μ L を 1.5 mL エッペンドルフ管に移し、-80℃で保存した。

20

【0604】

免疫アッセイのための可溶性脳タンパク質の調製のため、半球を、プロテアーゼ阻害剤カクテルを含む氷冷 Cytobuster 試薬 (71009-Merck Millipore) 緩衝液中で均質化した。4℃で 17000 $\times$ g で 15 分間遠心した後、上清をポリカーボネート管 (1 mL) に移し入れた。上清を 100000 $\times$ g、4℃で 1 時間遠心することで透明化し、製造者説明書に従って、BCA キット (23227-Pierce, Rockford, IL) を用いることでタンパク質濃度を求めた。

【0605】

総タンパク質 O-GlcNAc 化イムノアッセイ：

30

サンプルを無作為化し、120 μ g/mL (25 μ L/ウェル) の可溶性脳タンパク質を、4℃で終夜にわたり、マルチアレイ 96 ウェル高結合プレート (L15XB-3 High bind-Meso Scale Discovery) に直接コーティングした。洗浄 (PBS-T 緩衝液で 3 回) 後、プレートを MSD ブロッカー A 溶液で、攪拌下に室温 (RT) で 1 時間ブロックした。洗浄 (PBS-T 緩衝液で 3 回) 後、プレートを、O-GlcNAc 部分 (RL2; MA1-072-Thermo Scientific) に対する 0.1 μ g/mL のマウスモノクローナル抗体とともに、攪拌下に室温で 1 時間インキュベートした。ECL アッセイのため、洗浄 (PBS-T 緩衝液で 3 回) 後、1 μ g/mL の SULFO-TAG (商標名) 標識抗マウス二次抗体 (Meso Scale Discovery) を加え、プレートを室温で攪拌下に 1 時間インキュベートし、光から保護した。洗浄 (PBS-T 緩衝液で 3 回) 後、150 μ L/ウェルの 1 倍 Read Buffer T をプレートに加えてから、Sector Imager 6000 (Meso Scale Discovery) で読み取った。

40

【0606】

実施例 B03：医薬製剤

(A) 注射バイアル：本発明による有効成分 100 g 及びリン酸水素二ナトリウム 5 g の 2 回蒸留水 (3 リットル) 中溶液を、2 N 塩酸を用いて pH 6.5 に調節し、無菌濾過し、注射バイアルに入れ、無菌条件下で凍結乾燥し、無菌条件下に密閉した。各注射バイアルは、有効成分 5 mg を含んでいた。

【0607】

50

(B) 坐剤：本発明による有効成分 20 g の混合物を、ダイズレシチン 100 g 及びカオバター 1400 g とともに融解させ、鋳型に注ぎ込み、放冷した。各坐剤は、有効成分 20 mg を含んでいた。

【0608】

(C) 液剤：2 回蒸留水 (940 mL) 中の本発明による有効成分 1 g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 9.38 g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 28.48 g 及び塩化ベンザルコニウム 0.1 g から、液剤を調製した。pH を 6.8 に調節し、液剤を 1 リットルとし、放射線によって滅菌した。この溶液を点眼液の形態で使用可能であると考えられる。

【0609】

(D) 軟膏：本発明による有効成分 500 mg を、無菌条件下に、ワセリン 99.5 g と混和した。

10

【0610】

(E) 錠剤：各錠剤が有効成分 10 mg を含むように、従来の方法で、本発明による有効成分 1 kg、乳糖 4 kg、ジャガイモデンプン 1.2 kg、タルク 0.2 kg 及びステアリン酸マグネシウム 0.1 kg の混合物を圧縮して、錠剤を得た。

【0611】

(F) コート錠：実施例 E と同様にして打錠し、次にショ糖、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカント及び色素のコーティング剤で従来法によってコーティングした。

【0612】

(G) カプセル：本発明による有効成分 2 kg を、各カプセルが有効成分 20 mg を含むように、従来法によって、硬ゼラチンカプセルに入れた。

20

【0613】

(H) アンプル：本発明による有効成分 1 kg の 2 回蒸留水 (60 リットル) 中溶液を滅菌濾過し、アンプル中に移し入れ、無菌条件下に凍結乾燥し、無菌条件下に密閉した。各アンプルは有効成分 10 mg を含んでいた。

【0614】

(I) 吸入噴霧剤：本発明による有効成分 14 g を等張性 NaCl 溶液 10 リットルに溶かし、溶液を、ポンプ機構を有する市販の噴霧容器に移し入れた。その溶液は、口若しくは鼻に噴霧することができると考えられる。1 回噴霧 (約 0.1 mL) は、約 0.14 mg の用量に相当した。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/054280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 C07D405/14 C07B59/00 C07D401/12 C07D407/12
 C07D413/12 C07D417/12 C07D417/14 C07D471/04 C07D475/04
 C07D487/04 C07D495/04 C07D498/04 C07D513/04 A61K31/506

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07B A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2016/030443 A1 (ASCENEURON SA [CH]) 3 March 2016 (2016-03-03) claims; examples 53,91,114; tables -----	1-15
Y	WO 2014/159234 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; YU HENRY [US]; LIU-BUJALSKI LESLEY [US]; JOHNS) 2 October 2014 (2014-10-02) page 1 - page 5; claims 1,8; compound 58 -----	1-15
Y	WO 02/094799 A2 (NEUROGEN CORP [US]; HUTCHISON ALAN [US]; PETERSON JOHN [US]; DOLLER DA) 28 November 2002 (2002-11-28) page 5, line 16 - line 20; claims 1,51; compounds 46,77 ----- -/--	1-15

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2017

Date of mailing of the international search report

22/05/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/054280

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/110982 A2 (NEUROGEN CORP [US]; HUTXHINSON ALAN J [US]; CHENARD BERTRAND L [US]; T) 24 November 2005 (2005-11-24) cited in the application paragraph [0117]; claims 1,43; tables -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/054280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016030443 A1	03-03-2016	AU 2015308437 A1 SG 11201701315V A WO 2016030443 A1	16-03-2017 30-03-2017 03-03-2016
WO 2014159234 A1	02-10-2014	AU 2014241065 A1 CA 2899088 A1 CN 105143222 A EP 2970272 A1 JP 2016517411 A US 2016031871 A1 WO 2014159234 A1	13-08-2015 02-10-2014 09-12-2015 20-01-2016 16-06-2016 04-02-2016 02-10-2014
WO 02094799 A2	28-11-2002	BR 0209932 A CA 2448080 A1 CN 1703401 A EP 1389189 A2 JP 2005515961 A KR 20040012851 A MX PA03010612 A US 2005065162 A1 US 2005182068 A1 US 2006229298 A1 WO 02094799 A2	13-10-2004 28-11-2002 30-11-2005 18-02-2004 02-06-2005 11-02-2004 02-04-2004 24-03-2005 18-08-2005 12-10-2006 28-11-2002
WO 2005110982 A2	24-11-2005	US 2006142301 A1 US 2007249616 A1 WO 2005110982 A2	29-06-2006 25-10-2007 24-11-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 491/052 (2006.01)
 C 0 7 D 519/00 (2006.01)
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)
 C 0 7 D 491/048 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 471/04 1 1 4 A
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 A
 C 0 7 D 471/04 1 1 3
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 X
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 E
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 487/04 1 4 0
 C 0 7 D 491/052
 C 0 7 D 519/00 3 1 1
 C 0 7 D 519/00 3 0 1
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z
 C 0 7 D 487/04 1 4 5
 C 0 7 D 487/04 1 4 7
 C 0 7 D 491/048
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 T
 C 0 7 D 487/04 1 4 1
 C 0 7 D 495/04 1 1 1
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 487/04 1 4 8
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/498
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81)指定国

AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G

T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448

弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100203035

弁理士 五味渕 琢也

(74)代理人 100185959

弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 クアットロパーニ, アンナ

スイス国、1 1 8 0・ロール、グランリュ・5

(72)発明者 クルカルニ, サントシュ・エス

インド国、5 6 0 0 7 8・バンガロール、ジェイピー・ナガー・シックスス・フェーズ、テンプル・ツリーズ・アパートメント・エー 2 0 6

(72)発明者 ギリ, アワダット・ガジェンドラ

インド国、5 6 0 0 9 9・バンガロール、チャンダプラ、スーリヤ・シティ、フラット・ナンバー・4 0 8・エムビー 4

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 BB06 BB07 BB08 CC08 CC16 CC18 EE01

EE03 EE04 FF01 FF02 FF03 GG03 GG04 HH02 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB09 CC34 CC58 CC62 CC67 CC72

CC73 CC76 CC78 DD10 DD12 DD22 DD28 DD29 DD31 DD34

DD42 DD52 DD67 EE01

4C065 AA03 AA04 AA05 BB06 BB09 BB11 CC01 DD02 DD03 EE02

HH01 HH06 HH09 JJ01 JJ04 KK01 KK06 LL01 LL08 PP07

PP14 PP15 PP17 PP18 QQ04 QQ05

4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 DD40 EE12 EE15 FF05 GG10 HH08

HH18 JJ04 JJ06 JJ08 KK11 KK14 LL01

4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 CC16 DD10 EE07 EE13 FF07 FF08

GG07 GG08 HH05 HH07 HH08 JJ03 MM02 MM08 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC50 BC52 BC71 BC73 BC84 BC85

CB05 CB08 CB09 CB22 CB27 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10

GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA36 ZA94

ZB26 ZC20 ZC35