(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-540532
(P2024-540532A)
(43)公表日　令和6年10月31日(2024.10.31)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 231/56 (2006.01)		C07D	231/56	Z	4C086
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	144	
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	519/00	311	
A61K 31/4985(2006.01)		A61K	31/4985		
A61K 31/4995(2006.01)		A61K	31/4995		

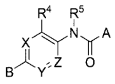
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全481頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-529550(P2024-529550)
(86)(22)出願日　令和4年11月18日(2022.11.18)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月5日(2024.7.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/080182
(87)国際公開番号　WO2023/092098
(87)国際公開日　令和5年5月25日(2023.5.25)
(31)優先権主張番号　63/280,939
(32)優先日　令和3年11月18日(2021.11.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　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,
最終頁に続く

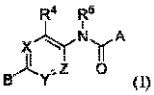
(71)出願人　524176753
アールジェンタ セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１８０１， ウォーバン， トレードセンター ３００， スイート ６６００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　複素環式アミド及びその使用方法

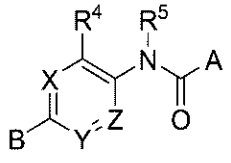
(57)【要約】
本開示は、式（Ｉ）


（Ｉ）、

及びその下位式の化合物に関し、かつそれらの薬学的に許容される塩、薬学的組成物、使用方法、及びそれらの調製方法に関する。本開示の化合物は、プレｍＲＮＡなどのｍＲＮＡにコードされた遺伝子のスプライシングを調節する小分子スプライシングモジュレーター化合物、ならびにスプライシングを調節し、関連する疾患及び状態を治療するための化合物の使用方法として機能し得る。本明細書に開示される化合物は、様々な遺伝的経路に対する活性を有し得、したがって、ヒトまたは動物体の疾患または障害の治療方法において有用である。

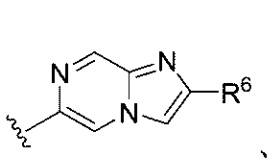
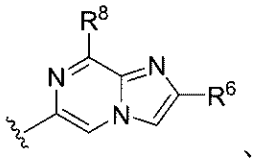
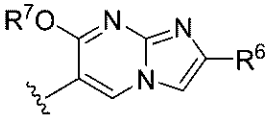
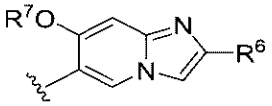
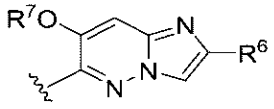
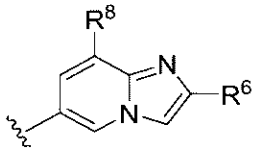
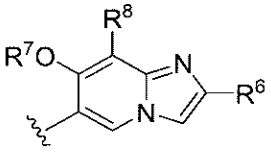
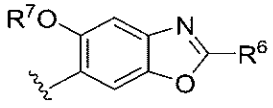
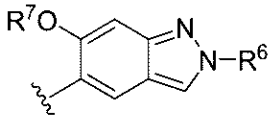
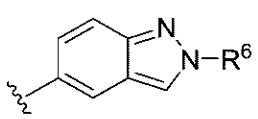
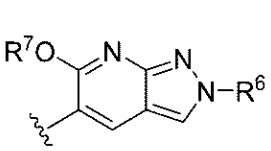
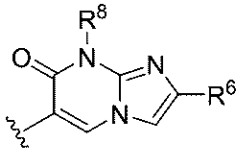
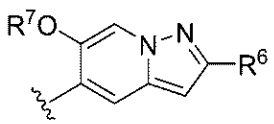

(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物、
【化１】



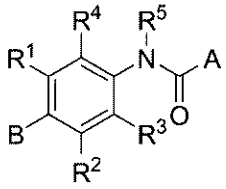
（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、ＮまたはＣＲ^{1}であり、Ｙが、ＮまたはＣＲ^{2}であり、Ｚが、ＮまたはＣＲ^{3}であり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換され、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルであり、
Ａが、
【化２】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、及び

、からなる群から選択され、
Ａが、１～４個のＲ^{9}で任意に置換され、

R^6が、C_1-C_3アルキルまたはC_1-C_3ハロアルキルであり、
R^7が、H、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン及びC_1-C_6アルキルから独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、
R^8が、ハロゲン、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6ハロアルキル、またはC_1-C_6シクロアルキルであり、
各R^9が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－C_1-C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_8シクロアルキルオキシ、C_3-C_8シクロアルキル、NH_2、ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）－C_1-C_6アルキル、－Ｎ（C_1-C_6アルキル）－Ｃ（Ｏ）－C_1-C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$からなる群から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、C_3-C_8シクロアルキル、またはNH_2で任意に置換され、
Ｂが、窒素原子によって式（Ｉ）に結合しておらず、１～６個のR^{12}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであるか、または
Ｂが、$NR^{10}R^{11}$であり、
R^{10}が、－（CH_2）$_{0-3}$アリール、－（CH_2）$_{0-3}$ヘテロアリール、－（CH_2）$_{0-3}$ヘテロシクロアルキル（少なくとも１個の窒素環原子を含む）、またはC_1-C_8ヘテロアルキル（少なくとも１個の窒素原子を含む）であり、各R^{10}が、１～６個のR^{12}で任意に置換され、
R^{11}が、水素、C_{1-7}アルキル、C_{1-7}ハロアルキル、またはC_{3-8}シクロアルキルであるか、あるいは
R^{10}及びR^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含むヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、１～６個のR^{12}で任意に置換され、
各R^{12}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－C_1-C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ヘテロアルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、－（CH_2）$_{0-2}$－C_3-C_8シクロアルキル、－（CH_2）$_{0-2}$－SO_2－C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ヘテロアルキレン－C_3-C_8シクロアルキル、－Ｏ－C_3-C_8シクロアルキル、－４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル、C_1-C_6ヘテロアルキレン－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－（CH_2）$_{0-2}$－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－NH_2、ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）－C_1-C_6アルキル、－Ｎ（C_1-C_6アルキル）－Ｃ（Ｏ）－C_1-C_6アルキル、－Ｃ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$からなる群から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、またはNH_2で任意に置換され、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ヘテロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、またはNH_2で任意に置換されるか、あるいは
同じ炭素上の２個のR^{12}が、ケト（＝Ｏ）として一緒になることができる、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｘ、Ｙ、及びＺの０、１、または２が、Ｎである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
前記化合物が、式（Ｉａ）の化合物、

【化３】



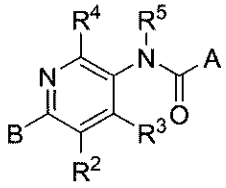
（Ｉａ）、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】

前記化合物が、式（Ｉｂ）の化合物、

【化４】



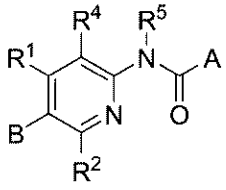
（Ｉｂ）、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項５】

前記化合物が、式（Ｉｃ）の化合物、

【化５】



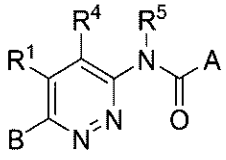
（Ｉｃ）、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項６】

前記化合物が、式（Ｉｄ）の化合物、

【化６】



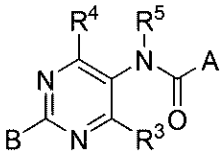
（Ｉｄ）、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項７】

前記化合物が、式（Ｉｅ）の化合物、

【化７】



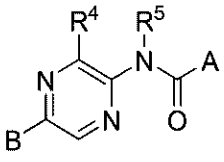
（Ｉｅ）、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項８】

前記化合物が、式（Ｉｆ）の化合物、

【化８】



（Ｉｆ）、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項９】

R^1、R^2、R^3、及びR^4が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、及びC_1-C_6シクロアルキルオキシからなる群から選択される、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１０】

R^1、R^2、R^3、及びR^4が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1-C_6アルコキシ、及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択される、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１１】

R^1、R^2、R^3、及びR^4が、各々、Ｈである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。

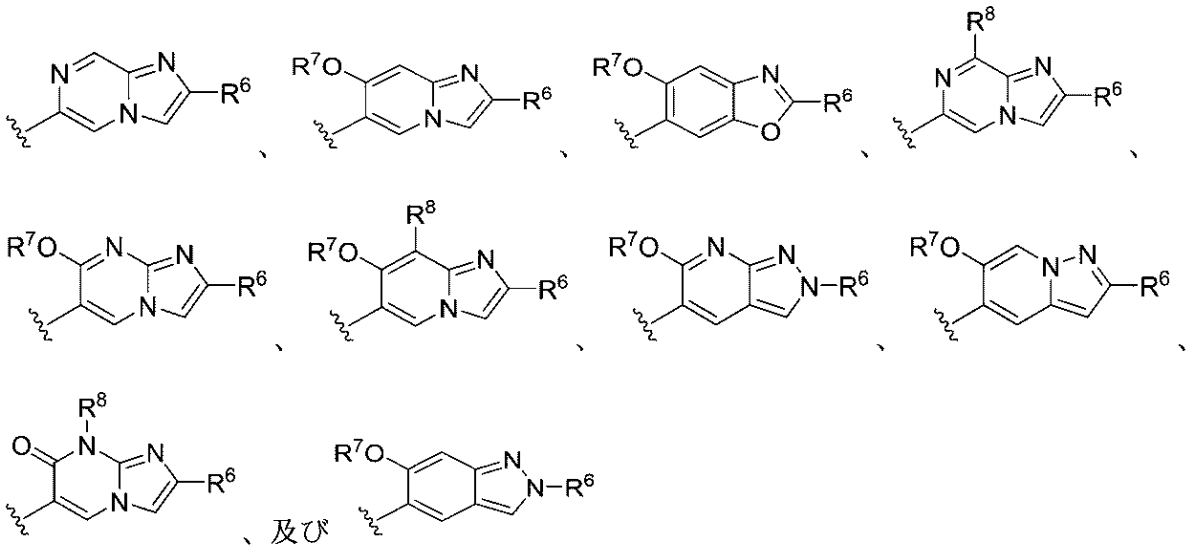
【請求項１２】

R^5が、Ｈである、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１３】

Ａが、

【化９】



、からなる群から選択され、

Ａが、１～３個のＲ^{9}で任意に置換されている、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１４】

Ａが、ハロゲン及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択される１個のＲ^{9}によって置換されている、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１５】

Ａが、Ｒ^{9}によって置換されていない、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１６】

Ｒ^{6}が、Ｍｅである、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１７】

Ｒ^{7}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物。

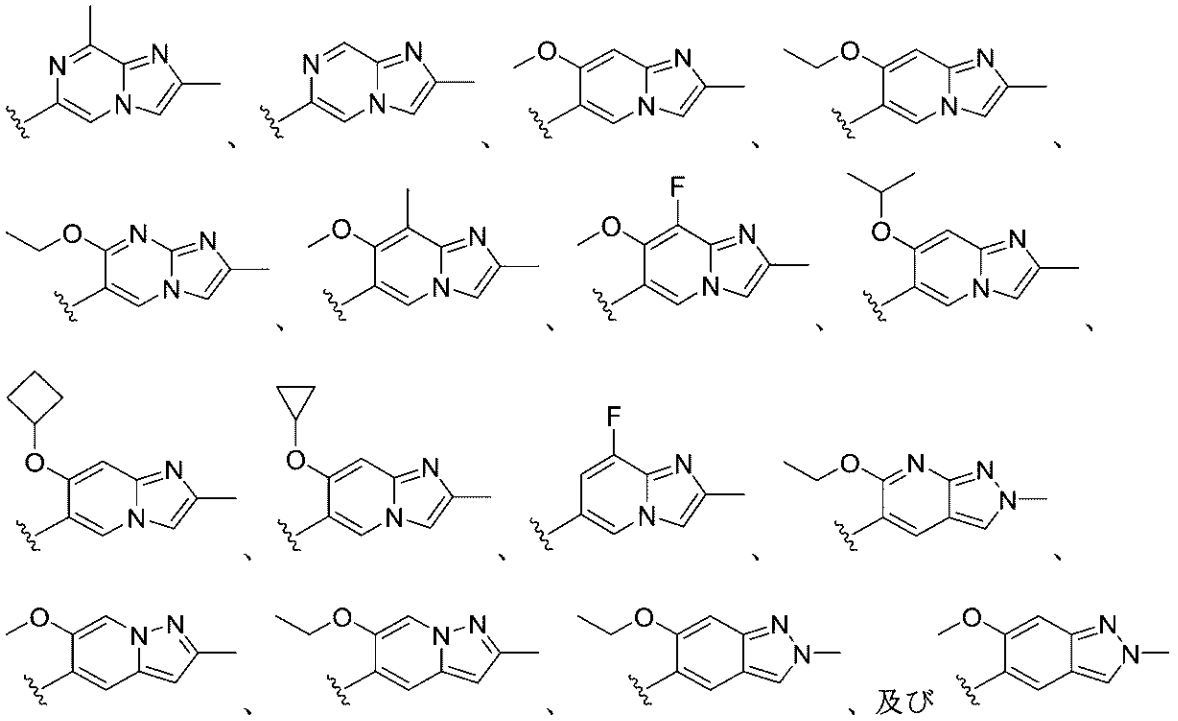
【請求項１８】

Ｒ^{7}が、Ｍｅ、Ｅｔ、イソプロピル、またはシクロブチルである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１９】

Ａが、

【化１０】

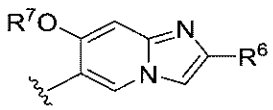


、からなる群から選択される、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２０】

Ａが、

【化１１】

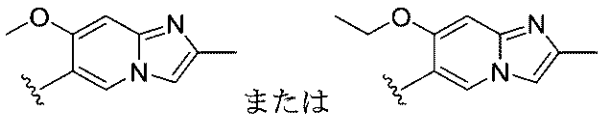


である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２１】

Ａが、

【化１２】

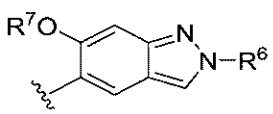


である、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物。

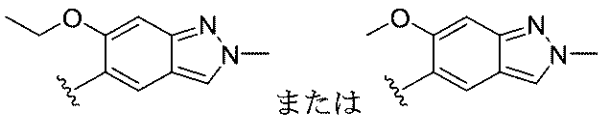
【請求項２２】

Ａが、

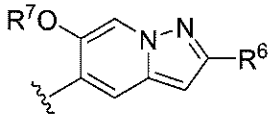
【化１３】



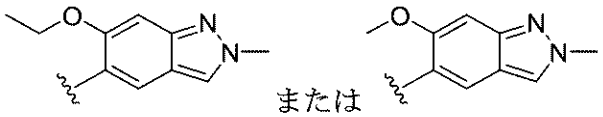
である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２３】
Ａが、
【化１４】



である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２４】
Ａが、
【化１５】

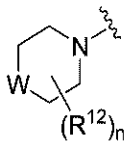


である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２５】
Ａが、
【化１６】

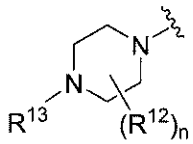


である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｂが、ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、
Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含む単環式または二環式ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、１、２、３、または４個のＲ^{12}で任意に置換されている、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２７】
Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１または２個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含む４～７個の環原子の単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、１、２、３、または４個のＲ^{12}で任意に置換されている、請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｂが、

【化１７】



であり、
Ｗが、ＮＲ^{13}またはＣＲ^{14}Ｒ^{14}であり、
Ｒ^{13}が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、及び－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、前記シクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、
各Ｒ^{14}が、独立して、ＨまたはＲ^{12}であり、
ｎが、０、１、２、３、または４である、請求項１～２７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２９】
各Ｒ^{12}が、ハロゲン、ヒドロキシ、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルからなる群から独立して選択され、アルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、ヘテロシクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルで任意に置換され、
Ｒ^{13}が、Ｈまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項１～２８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３０】
各Ｒ^{12}が、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３１】
Ｂが、
【化１８】



である、請求項１～３０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３２】
Ｒ^{13}が、Ｈまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項１～３１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３３】
各Ｒ^{12}が、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項１～３２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｂが、合計１、２または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含む二環式６～１４員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルが、１、２、３、または４個のＲ^{12}で任意に置換されている、請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３５】

各Ｒ^{12}が、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項１～３４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３６】

Ｂが、ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、Ｒ^{11}が、水素、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-8}$シクロアルキルである、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３７】

Ｒ^{11}が、ＨまたはＣ$_{1-7}$アルキルであり、Ｒ^{10}が、少なくとも１個の窒素原子を含むＣ$_1$－Ｃ$_8$ヘテロアルキルである、請求項１～３６のいずれか１項に記載の化合物。

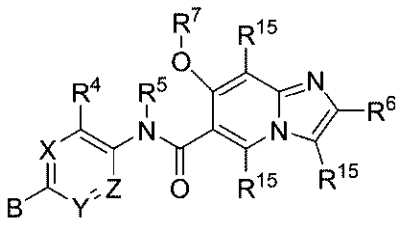
【請求項３８】

Ｒ^{10}が、少なくとも１個の窒素環原子を含む－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$ヘテロシクロアルキルであり、各Ｒ^{10}が、１～６個のＲ^{12}で任意に置換されている、請求項１～３６のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３９】

前記化合物が、式（Ｉｇ）の化合物、

【化１９】



（Ｉｇ）

、

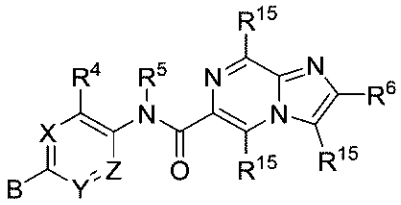
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各Ｒ^{15}が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４０】

前記化合物が、式（Ｉｈ）の化合物、

【化２０】



（Ｉｈ）

、

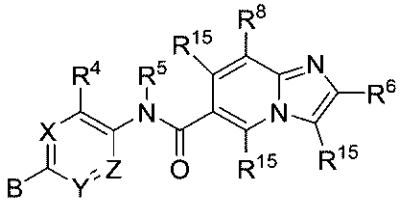
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各Ｒ^{15}が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４１】

前記化合物が、式（Ｉｉ）の化合物、

【化２１】



（Ｉｉ）

、

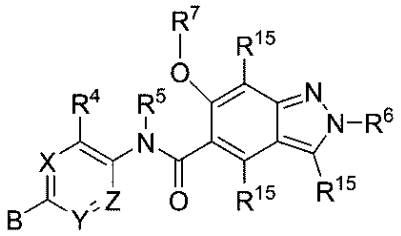
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４２】

前記化合物が、式（Ｉｊ）の化合物、

【化２２】



（Ｉｊ）

、

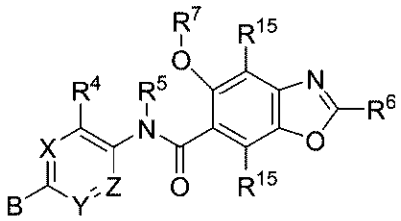
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４３】

前記化合物が、式（Ｉｋ）の化合物、

【化２３】



（Ｉｋ）

、

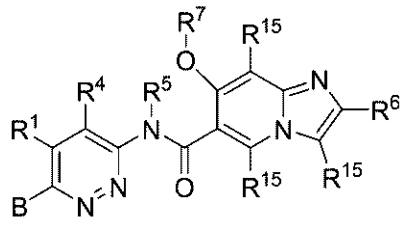
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４４】

前記化合物が、式（Ｉｍ）の化合物、

【化２４】



（Ｉｍ）

、

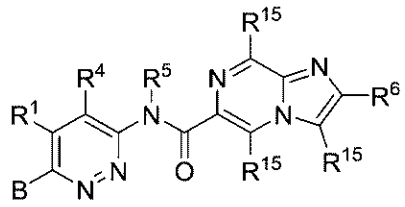
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４５】

前記化合物が、式（Ｉｎ）の化合物、

【化２５】



（Ｉｎ）

、

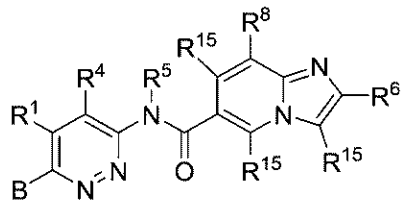
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４６】

前記化合物が、式（Ｉｏ）の化合物、

【化２６】



（Ｉｏ）

、

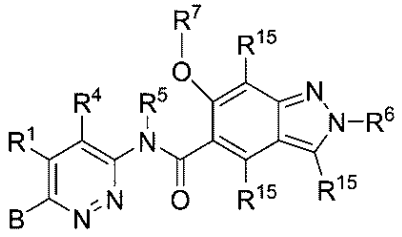
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４７】

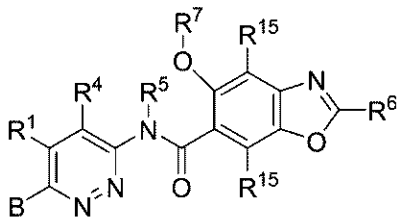
前記化合物が、式（Ｉｐ）の化合物、

【化２７】



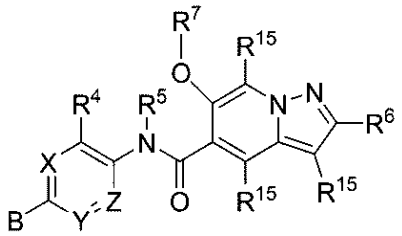
（Ｉｐ）、

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４８】
前記化合物が、式（Ｉｑ）の化合物、
【化２８】



（Ｉｑ）、

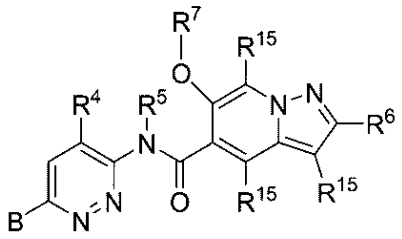
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４９】
前記化合物が、式（Ｉｒ）の化合物、
【化２９】



（Ｉｒ）、

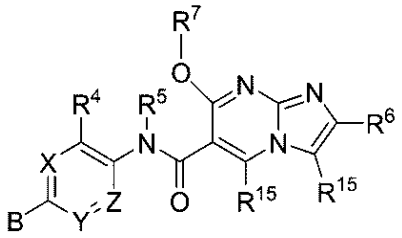
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５０】
前記化合物が、式（Ｉｓ）の化合物、

【化３０】



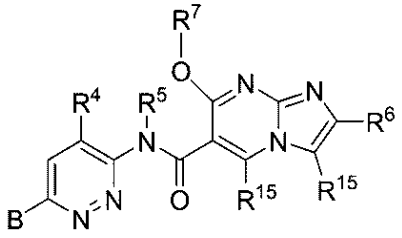
（Ｉｓ）、

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ^{15}が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５１】
前記化合物が、式（Ｉｔ）の化合物、
【化３１】



（Ｉｔ）

、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ^{15}が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５２】
前記化合物が、式（Ｉｕ）の化合物、
【化３２】



（Ｉｕ）

、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ^{15}が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５３】
Ｒ^{5}が、Ｈである、請求項３９～５２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５４】
表１の化合物から選択される、請求項１～５３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５５】

請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項５６】

小分子スプライシングモジュレーターとして使用するための、請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５７】

請求項１～５４及び５６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項５８】

ヌクレオチド反復拡張に関連する障害を治療する方法であって、対象に、治療有効量の請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物または請求項５５に記載の薬学的組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項５９】

前記ヌクレオチド反復拡張が、２回以上反復されるヌクレオチド配列を含み、前記ヌクレオチド配列が、ＣＡＧ、ＣＡＧ／ＣＴＧ、ＧＣＧ、ＧＣＮ、ＣＧＧ、ＣＣＧ、ＣＣＣＣＧＣＣＣＣＧＣＧ、ＧＣＡ、ＧＧＧＧＣＣ、ＣＴＧ、ＧＡＡ、ＡＴＴＣＴ、ＴＧＧＡＡ、ＧＧＣＣＴＧ、ＡＡＧＧＧ、ＣＣＣＴＣＴ、ＡＴＴＴＴ／ＡＴＴＴＣ、及びＣＣＣＴＣＴからなる群から選択される、請求項５８に記載の方法。

【請求項６０】

前記ヌクレオチド反復拡張が、２回以上反復されるトリヌクレオチド配列を含み、前記トリヌクレオチド配列が、ＣＡＧ、ＣＴＧ、ＣＧＧ、及びＧＣＮからなる群から選択される、請求項５８に記載の方法。

【請求項６１】

疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物または請求項５５に記載の薬学的組成物を投与することを含み、前記疾患が、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症、ＳＣＡ１（脊髄小脳失調症１型）、ＳＣＡ２（脊髄小脳失調症２型）、ＳＣＡ３（脊髄小脳失調症３型またはＭａｃｈａｄｏ－Ｊｏｓｅｐｈ病）、ＳＣＡ６（脊髄小脳失調症６型）、ＳＣＡ７（脊髄小脳失調症７型）、ＳＣＡ１２（脊髄小脳失調症１２型）、ＳＣＡ１７（脊髄小脳失調症１７型）、ＦＲＡＸＡ（脆弱性Ｘ症候群）、ＦＸＴＡＳ（脆弱性Ｘ関連振戦／失調症候群）、ＦＲＡＸＥ（脆弱性ＸＥ精神遅延）、Ｂａｒａｔｅｌａ－Ｓｃｏｔｔ症候群、ＦＲＤＡ（Ｆｒｉｅｄｒｅｉｃｈ失調症）、ＤＭ１（筋強直性ジストロフィー１型）、ＤＭ２（筋強直性ジストロフィー２型）、ＳＣＡ８（脊髄小脳失調症８型）、フックス角膜内皮ジストロフィー、Ｄｅｓｂｕｑｕｏｉｓ骨異形成症、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭認知症からなる群から選択される、前記方法。

【請求項６２】

疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物または請求項５５に記載の薬学的組成物を投与することを含み、前記疾患が、ハンチントン病である、前記方法。

【請求項６３】

疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物または請求項５５に記載の薬学的組成物を投与することを含み、前記疾患が、筋強直性ジストロフィー１である、前記方法。

【請求項６４】

疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物または請求項５５に記載の薬学的組成物を投与することを含み、前記疾患が、ＦＲＡＸＡ（脆弱性Ｘ症候群）、ＦＸＴＡＳ（脆弱性Ｘ関連振戦／失調症候群）、ＦＲＡＸＥ（脆弱性ＸＥ精神遅延）からなる群から

選択される、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年１１月１８日に出願された米国仮出願第６３／２８０，９３９号の優先権及び利益を主張し、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
ヒト遺伝子の９０％以上が、選択的スプライシングを介して複数の成熟転写産物を産生する。このプロセスは、発達過程中に、ならびに内部及び外部シグナルに応答して、異なる細胞及び組織タイプで異なる転写産物を生成するために不可欠である。選択的スプライシングは、タンパク質コード遺伝子だけでなく、マイクロＲＮＡ遺伝子及び長い非コード遺伝子を含む他のほとんどの種類の遺伝子についても一般的である。スプライシングは、スプライソソームによって行われる。小核ＲＮＡ（ｓｎＲＮＡ）は、スプライソソームの重要な構成要素である。主なスプライソソームは、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ４、Ｕ５、及びＵ６ ｓｎＲＮＡを含み、ヒトイントロンの約９５％の除去を触媒し、残りのイントロン（Ｕ１２型のイントロンと呼ばれる）は、Ｕ１１、Ｕ１２、Ｕ４ａｔａｃ、Ｕ５、及びＵ６ａｔａｃ ｓｎＲＮＡを含む小規模のスプライソソームによって除去される。これらのｓｎＲＮＡは、それぞれのタンパク質パートナーと複合体を形成して、小核リボ核タンパク質（ｓｎＲＮＰ）の機能単位を形成する。
【０００３】
スプライシングは、高度に調節されたプロセスであり、シス要素とトランス因子の両方によって規制が行われる。ｓｎＲＮＡによって認識されるシス要素には、５’スプライス部位、３’スプライス部位、及び分岐点が含まれ、これらの各々は、スプライソソームの成分によって認識される配列モチーフと関連している。加えて、イントロンスプライシングエンハンサー（ＩＳＥ）、イントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）、エキソンスプライシングエンハンサー（ＥＳＥ）、及びエキソンスプライシングエンハンサー（ＥＳＳ）が存在し、これらは、一般にＲＮＡ結合タンパク質（ＲＢＰ）として知られる無数のトランス因子によって認識される。これらのＲＢＰのいくつかは、配列決定特異的な方法でシス要素に直接結合し、一方、他のＲＢＰは、ＲＮＡ構造（例えば、ＲＮＡ二本鎖または非対合ループ領域）を認識し、さらに他のものは、タンパク質－タンパク質相互作用を介して機能する。ヒトゲノムには、約１６００のＲＢＰが注釈されており、それらは、細胞型特異的な方法で発現され、スプライシング調節のための広範な調節ネットワークを形成する。
【０００４】
スプライシングの調節不全は、ヒト疾患の約半数に関与している。いくつかの疾患は、スプライソソーム成分またはＲＢＰの変異によって引き起こされるが、他の疾患は、スプライス部位、分岐点、または様々なスプライシングエンハンサー及びサイレンサーなどのシス要素の変異によって引き起こされる。ＣＲＩＳＰＲベースのゲノム編集、ウイルス支援遺伝子療法、または様々なオリゴヌクレオチドベースの技術など、これらの疾患を治療するための現在のアプローチは、改善され続けているが、それらは、依然として大きな技術的及び臨床的課題に苦しんでいる。特に、オリゴヌクレオチドベースの治療法は、好ましくない薬物動態を示し、経口投与することができず、多くの組織、特に脳に効果的に送達することができない。小分子薬物は、優れた薬物動態、有効な送達、及びバイオアベイラビリティを有し、ＲＮＡスプライシングを調節するために利用可能になったのは最近になってからである。しかし、現在の分子は、いくつかの限られた化学シリーズによってもたらされる。故に、追加の小分子スプライシングモジュレーター（ＳＭＳＭ）を開発する大きな必要性が存在する。
【０００５】

ヒトにおけるほぼ５０の遺伝性障害は、ゲノムＤＮＡにおける単一反復のコピーの数の増加に起因する。これらのＤＮＡ反復は、細胞複製、修復、及び組み換え機構を破壊する異常な構造的特性を有するため、そのような拡大の傾向があるように思われる。拡大ＤＮＡ反復の存在は、ヒト細胞における遺伝子発現を変化させ、疾患につながる。

【０００６】

これらの遺伝性疾患のうちの１つは、ハンチントン病（ＨＤ）である。ＨＤは、認識機能障害、認知症、運動協調性の喪失を伴う、治療法のない致命的な神経変性疾患である。これは、ハンチントン遺伝子（ＨＴＴ）コード領域におけるポリグルタミンの伸長をコードするＣＡＧトリヌクレオチド反復の長さの進行性及び遺伝性の増加を特徴とする。これらの反復は、１世代から次の世代へと増加し得る。ＨＴＴ遺伝子の正常対立遺伝子は、３６個未満のＣＡＧ反復を含有するが、変異対立遺伝子は、３６個を超える反復を含有する。ほとんどのＨＤ患者は、この疾患を引き起こす１つの正常対立遺伝子及び１つの変異対立遺伝子を有する。機能的には、ＣＡＧ反復の異常な蓄積は、変異型ＨＤタンパク質に有害な機能獲得をもたらし、凝集、タンパク質の沈着（すなわち封入体）の形成、細胞死の誘発を引き起こすと考えられている。疾患の重症度は、概して、変異型ＨＴＴタンパク質における反復拡大の程度を反映する。

【０００７】

筋強直性ジストロフィー１型（ＤＭ１）及び２型（ＤＭ２）は、それぞれ、筋強直性ジストロフィータンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ）及びジンクフィンガーのタンパク質９（ＺＮＦ９）の転写の３’－ＵＴＲ及びイントロン１領域におけるポリＣＵＧ及びポリＣＣＵＧの長い反復と関連する。正常な個体は、最大３０回のＣＴＧ反復を有するが、ＤＭＩ患者は、５０から数千の範囲のより高い反復数を有する。疾患の重症度及び発症年齢は、反復数と相関する。成人発症患者は、軽度の症状を示し、１００回未満の反復があり、若年発症ＤＭ１患者は、最大５００回の反復があり、先天性症例は、典型的には約１，０００回のＣＴＧ反復がある。ＣＵＧ反復を含有する拡大転写産物は、二次構造を形成し、核内に核球として蓄積し、ＲＮＡ結合タンパク質（ＲＮＡ－ＢＰ）を隔離する。

【０００８】

出生時に遺伝する反復の余分なコピーに加えて、多くの反復拡大疾患では、反復は、非常に不安定であり、その反復数は、患者の生涯を通して拡大し続けている。この反復不安定性は、ＰＭＳ１、ＭＬＨ１、ＭＳＨ３を含むＤＮＡミスマッチ修復（ＭＭＲ）プロセスにおけるタンパク質によって媒介されることが実験的に示されている。ゲノムワイド関連研究からのヒト遺伝学データは、ＭＭＲタンパク質のバリアントが、運動開始時の年齢、進行速度、及び体細胞不安定性を含む臨床的に関連するＨＤ症状と関連していることを示した。ＭＭＲ遺伝子をノックダウン及びノックアウトすることは、反復拡大疾患の様々な前臨床モデルにおいて体細胞反復拡大を停止または遅延させることが示されている。したがって、種々の反復拡大性疾患を治療するための潜在的な治療剤としてのＭＭＲ遺伝子のスプライシングモジュレーターの必要がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００９】

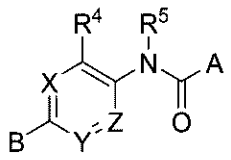
ここでは、神経変性疾患及び反復拡張疾患を含む多種多様な疾患を治療するために使用することができる一連の新規の小分子スプライシングモジュレーター（ＳＭＳＭ）について説明する。これらのＳＭＳＭは、スプライス部位、分岐点、スプライシングエンハンサー、またはスプライシングサイレンサーなどのシス要素である一次ＲＮＡ転写産物の領域を標的とする。これらの領域は、バルジと呼ばれるＲＮＡ二本鎖中の不対合ヌクレオチドを含有し得る。バルジは、自然に生じるか、または疾患によって引き起こされ得る。ＳＭＳＭがＲＮＡ転写物と接触すると、スプライソソームまたは他のトランス因子、最も注目すべきはＲＮＡ結合タンパク質（ＲＢＰ）によって結合され得る。本明細書に報告されるＳＭＳＭは、成熟転写産物の配列または量における変化を引き起こし得、これは、転写産物がタンパク質コードである場合、機能的タンパク質の配列または量における差異を引き

起こし得るか、あるいは転写産物が非コードである場合、機能的ＲＮＡの配列または量における差異を引き起こし得る。

【００１０】

いくつかの態様では、本開示は、とりわけ、式（Ｉ）の化合物：

【化１】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

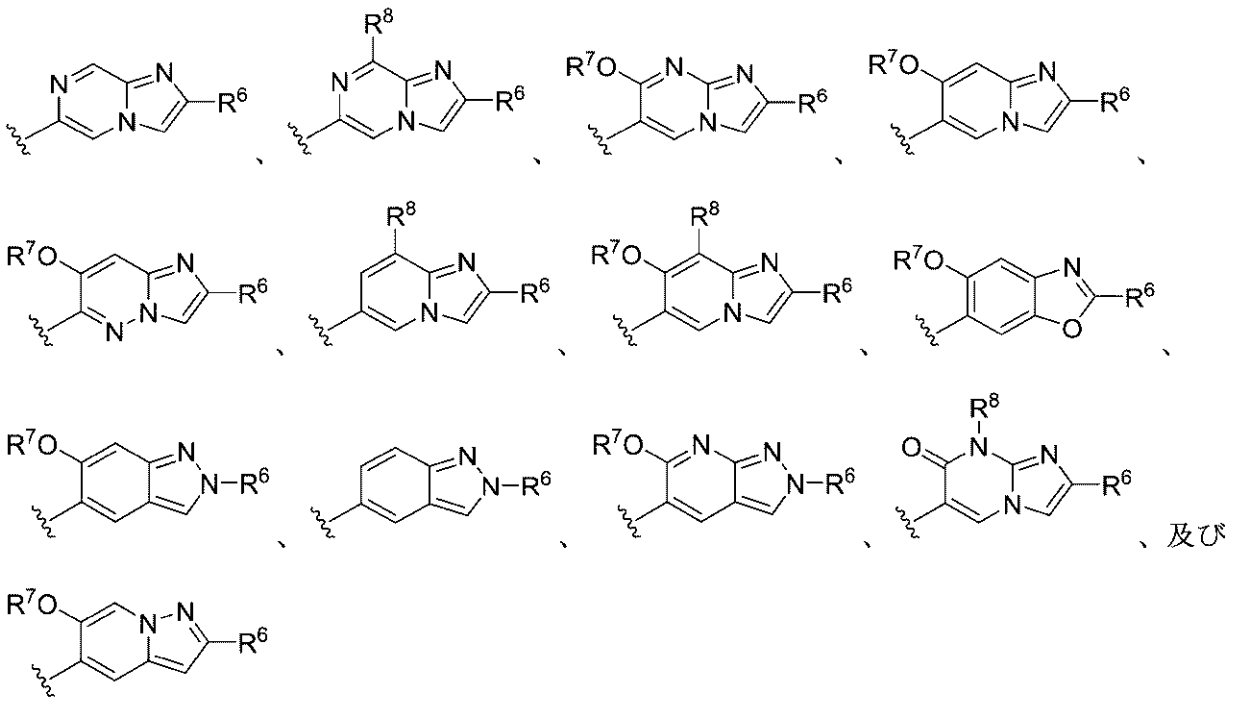
Ｘが、ＮまたはＣＲ^{1}であり、Ｙが、ＮまたはＣＲ^{2}であり、Ｚが、ＮまたはＣＲ^{3}であり、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換され、

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルであり、

Ａが、

【化２】



、からなる群から選択され、

Ａが、１～４個のＲ^{9}で任意に置換され、
Ｒ^{6}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{7}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{8}が、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、
各Ｒ^{9}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換され、
Ｂが、窒素原子によって式（Ｉ）に結合しておらず、１～６個のＲ^{12}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであるか、あるいは
Ｂが、ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、
Ｒ^{10}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$アリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ヘテロアリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ヘテロシクロアルキル（少なくとも１個の窒素環原子を含む）、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$ヘテロアルキル（少なくとも１個の窒素原子を含む）であり、各Ｒ^{10}が、１～６個のＲ^{12}で任意に置換され、
Ｒ^{11}が、水素、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-8}$シクロアルキルであるか、あるいは
Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含むヘテロシクロアルキルを形成し、ヘテロシクロアルキルが、１～６個のＲ^{12}で任意に置換され、
各Ｒ^{12}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換されるか、あるいは
同じ炭素上の２個のＲ^{12}が、ケト（＝Ｏ）として一緒になることができる、当該化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【００１１】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される化合物を調製するための方法（例えば、本明細書に記載される１つ以上のステップを含む方法）によって得ることができ

るか、またはそれによって得られる化合物を提供する。
【００１２】
いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む薬学的組成物を提供する。
【００１３】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される中間体を提供し、本明細書に記載される化合物を調製するための方法において使用するのに好適である（例えば、中間体は、本明細書に記載される中間体から選択される）。
【００１４】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害の治療または予防を必要とする対象において本明細書に開示される疾患または障害を治療または予防する方法であって、治療有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または本開示の薬学的組成物を、対象に投与することを含む、方法を提供する。
【００１５】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害の治療を必要とする対象において本明細書に開示される疾患または障害を治療する方法であって、治療有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または本開示の薬学的組成物を、対象に投与することを含む、方法を提供する。
【００１６】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害の治療または予防に使用するための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。
【００１７】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害の治療に使用するための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。
【００１８】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を治療または予防するための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用を提供する。
【００１９】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を治療するための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用を提供する。
【００２０】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を治療または予防するための薬剤の製造における本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用を提供する。
【００２１】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を治療するための薬剤の製造における本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用を提供する。
【００２２】
いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。
【００２３】
いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される１つ以上のステップを含む、化合物の調製方法を提供する。
【００２４】

特に定義されない限り、本明細書で用いる全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等の方法及び材料が、本開示の実施または試験で使用され得るが、好適な方法及び材料が、以下に記載される。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、全体が参照により組み込まれる。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先する。加えて、材料、方法、及び例は、単なる例示であり、限定することを意図するものではない。

【００２５】

本開示の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００２６】

本明細書に記載される化合物は、概して、本明細書に開示される疾患及び障害を治療するように設計される。

定義

【００２７】

特に明記しない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される以下の用語は、以下に記載される以下の意味を有する。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、またはC_7アルキル」または「C_1－C_7アルキル」は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、またはC_7直鎖（直鎖状）飽和脂肪族炭化水素基及びC_3、C_4、C_5、C_6、またはC_7分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。例えば、C_1－C_7アルキルは、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、及びC_7アルキル基を含むことが意図される。アルキルの例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｉ－ペンチル、またはｎ－ヘキシルなどであるが、これらに限定されない、１～６個の炭素原子を有する部分が挙げられる。いくつかの実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、６個以下の炭素原子（例えば、直鎖の場合はC_1－C_6、分岐鎖の場合はC_3－C_6）を有し、別の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、４個以下の炭素原子を有する。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、２～６個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基、１つ以上の炭素－炭素二重結合、及び３重結合を含まないことが意図される（「C_2－C_6アルケニル」）。１つ以上の炭素－炭素二重結合は、内部（２－ブテニルなど）または末端（１－ブテニルなど）であり得る。C_2－C_6アルケニル基の例としては、エテニル（C_2）、１－プロペニル（C_3）、２－プロペニル（C_3）、１－ブテニル（C_4）、２－ブテニル（C_4）、ブタジエニル（C_4）などが挙げられる。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、２～６個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基、１つ以上の炭素－炭素三重結合、及び任意に１つ以上の二重結合を含むことが意図される（「C_2－C_6アルキニル」）。１つ以上の炭素－炭素三重結合は、内部（２－ブチニルなど）または末端（１－ブチニルなど）であり得る。C_2－C_4アルキニル基の例としては、エチニル（C_2）、１－プロピニル（C_3）、２－プロピニル（C_3）、１－ブチニル（C_4）、２－ブチニル（C_4）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３１】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されたアルキル」という用語は、非置換アルキル、または炭化水素主鎖の１つ以上の炭素上の１個以上の水素原子を置換する、指定された置換基を有するアルキルを指す。そのような置換基としては、例えば、アルキル、ア

ルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素芳香族部分が挙げられ得る。

【００３２】

他の任意に置換された部分（任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールなど）は、非置換部分及び指定された置換基のうちの１つ以上を有する部分の両方を含む。例えば、置換ヘテロシクロアルキルとしては、２，２，６，６－テトラメチル－ピペリジニル及び２，２，６，６－テトラメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジニルなどの１つ以上のアルキル基で置換されているものが挙げられる。

【００３３】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」、「C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、もしくはC_8ヘテロアルキル」または「C_1－C_8ヘテロアルキル」は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、もしくはC_8直鎖（直鎖状）飽和脂肪族炭化水素基及びC_3、C_4、C_5、C_6、C_7、もしくはC_8分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図しており、炭素の少なくとも１つは、Ｎ、Ｏ、またはＳで置き換えられている。ヘテロ原子は、ヘテロ原子の価を完了するために任意の必要な水素に結合される（例えば、CH_2は、「Ｏ」または「ＮＨ」で置き換えられてもよく、ＣＨは、Ｎなどで置き換えられてもよい）。そのような置換基は、例えば、－Ｏ－ＣＨ（CH_3）$_2$、－CH_2－Ｎ（CH_3）－$CH_2CH_2OCH_3$、－Ｓ－CH_2CH_2－Ｏ－CH_2CH_3などを含むことができる。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキレン」は、２つの開放価を有する二価のヘテロアルキル基である。そのような置換基は、例えば、－CH_2－Ｏ－CH_2－、－Ｏ－CH_2ＣＨ（CH_3）－ＮＨ－CH_2－、－CH_2－Ｏ－CH_2CH_2－Ｓ－CH_2－などを含むことができる。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、基－ＯＲを指し、式中、Ｒはアルキルである。特定のアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキソキシ、及び１，２－ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち、１～６個の炭素原子を有する。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、３～３０個の炭素原子（例えば、C_3－C_{12}、C_3－C_{10}、またはC_3－C_8）を有する飽和または部分的に不飽和の炭化水素単環式または多環式（例えば、縮合、架橋、またはスピロ環）系を指す。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、及びアダマンチルが挙げられるが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルの場合、シクロアルキル中の環のうちの１つのみが非芳香族である必要がある。

【００３７】
本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」という用語は、別段の指定がない限り、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される、１個以上のヘテロ原子（Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｐ、またはＳｅなど）、例えば、１または１～２または１～３または１～４または１～５または１～６個のヘテロ原子、または例えば、１、２、３、４、５、または６個のヘテロ原子を有する、飽和または部分的に不飽和の３～８員の単環式、７～１２員の二環式（縮合、架橋、またはスピロ環）、あるいは１１～１４員の三環系（縮合、架橋、またはスピロ環）を指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、１，４－ジアゼパニル、１，４－オキサゼパニル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタニル、１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、１－オキサスピロ［４．５］デカニル、１－アザスピロ［４．５］デカニル、３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－イソベンゾフラン］－イル、７’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，５’－フロ［３，４－ｂ］ピリジン］－イル、３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－フロ［３，４－ｃ］ピリジン］－イル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－メチル－２－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－アザスピロ［４．５］デカニル、２－メチル－２－アザスピロ［４．５］デカニル、２－オキサ－アザスピロ［３．４］オクタニル、２－オキサ－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。多環式ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロシクロアルキル中の環のうちの１つのみが非芳香族（例えば、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｃ］イソオキサゾリル）である必要がある。

【００３８】
本明細書で使用される場合、「シクロアルキルオキシ」という用語は、シクロアルキルが本明細書で定義されるとおりである－Ｏ－シクロアルキル基を指す。好ましくは、シクロアルキルオキシは、C_1－C_6シクロアルキルオキシである。例としては、シクロプロパノキシ及びシクロブタノキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３９】
本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、芳香環系に提供される６～１４個の環炭素原子及びゼロヘテロ原子を有する単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）４ｎ＋２芳香環系（例えば、環状配列で共有される６、１０、または１４個のπ電子を有する）のラジカルを指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。便宜上、アリールは、フェニルである。

【００４０】
本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子、ならびに窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される１個以上のヘテロ原子、例えば、１または１～２または１～３または１～４または１～５または１～６個のヘテロ原子、または例えば、１、２、３、４、５、または６個のヘテロ原子からなる、安定した５、６、または７員の単環式または７、８、９、１０、１１、または１２員の二環式芳香族複素環

を含むことが意図される。窒素原子は、置換または非置換であってもよい（すなわち、ＮまたはＮＲであり、式中、Ｒは、Ｈ、または定義される他の置換基である）。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化されてもよい（すなわち、Ｎ→Ｏ及びＳ（Ｏ）ｐ、式中、ｐ＝１または２）。芳香族複素環中のＳ及びＯ原子の総数は、１以下であることに留意されたい。ヘテロアリール基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。ヘテロアリール基はまた、多環式系（例えば、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｃ］イソオキサゾリル）を形成するように芳香族ではない脂環式または複素環式環と縮合または架橋され得る。

【００４１】

さらに、「アリール」及び「ヘテロアリール」という用語は、多環式アリール及びヘテロアリール基、例えば、三環式、二環式、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、ナフトリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

【００４２】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、上記のような置換基を有する１つ以上の環位置（例えば、Ｎなどの環形成炭素またはヘテロ原子）、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、リン酸塩、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素芳香族部分で置換され得る。アリール及びヘテロアリール基はまた、多環式系（例えば、テトラリン、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルなどのメチレンジオキシフェニル）を形成するように芳香族ではない脂環式または複素環式環と縮合または架橋され得る。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、指定された原子上の任意の１個以上の水素原子が、指定された原子の通常の原子価を超えない限り、指定された基からの選択で置き換えられ、置換が安定した化合物をもたらすことを意味する。置換基がオキソまたはケト（すなわち、＝Ｏ）である場合、原子上の２個の水素原子が置き換えられる。ケト置換基は、芳香族部分には存在しない。本明細書で使用される場合、環二重結合は、２つの隣接する環原子の間に形成される二重結合（例えば、Ｃ＝Ｃ、Ｃ＝Ｎ、またはＮ＝Ｎ）である。「安定した化合物」及び「安定した構造」は、反応混合物からの有用な純度までの単離、及び効果的な治療剤への製剤化に耐えるのに十分な堅牢性を有する化合物を示すことを意味する。

【００４４】

置換基への結合が、環内の２個の原子を接合する結合を横切るように示される場合、そのような置換基は、環内の任意の原子に結合し得る。置換基が所定の式の化合物の残りの部分に結合するのに介する原子を示さずに、その置換基が列挙される場合、そのような置換基は、そのような式中の任意の原子を介して結合し得る。置換基及び／または可変物の

組み合わせは、許容されるが、そのような組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【００４５】

任意の可変物（例えば、Ｒ）が化合物についての任意の構成要素または式中に１回より多く現れる場合、各々におけるその定義は、他のいずれにおける定義とも無関係である。したがって、例えば、基が０～２個のＲ部分で置換されていることが示されている場合、その基は、任意に、最大２個のＲ部分で置換され得、各出現時にＲは、Ｒの定義とは独立して選択される。また、置換基及び／または可変物の組み合わせは、許容されるが、そのような組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、－ＯＨまたは－Ｏ$^-$を有する基を含む。

【００４７】

本明細書で使用される場合、「シアノ」という用語は、基－ＣＮを指す。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、１つ以上のハロゲンで置換された分岐鎖または非分岐鎖アルキルを指す。例えば、C_{1-7}ハロアルキルは、少なくとも１つのＨがハロゲンによって置換される、１～７個の炭素のアルキル基である。ハロアルキルの例としては、CFH_2、CF_2H、CF_3、CH_2CF_3、CF_2CF_3、Ｃ（Ｆ）（CH_3）$_2$、CH_2CH_2Br、ＣＨ（Ｉ）CH_2F、及びCH_2Clが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５０】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されたハロアルキル」という用語は、１個以上の炭化水素骨格炭素原子上の１個以上の水素原子を置き換える指定された置換基を有する非置換ハロアルキルを指す。そのような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素芳香族部分が挙げられ得る。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「Ａ、Ｂ、またはＣのうちの１つ以上」、「Ａ、Ｂ、及びＣのうちの１つ以上」、「Ａ、Ｂ、及びＣのうちの１つ以上」、「１つ以上のＡ、Ｂ、及びＣ」、「Ａ、Ｂ、及びＣからなる群から選択される」、「Ａ、Ｂ、及びＣから選択される」などの表現は、互換的に使用され、全て、別段の指示がない限り、Ａ、Ｂ、及び／またはＣからなる群からの選択、すなわち、１つ以上のＡ、１つ以上のＢ、１つ以上のＣ、またはそれらの任意の組み合わせを指す。

【００５２】

本開示は、本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物の合成のための方法を提供することを理解されたい。本開示はまた、実施例に示されるものと同様に、以下のスキ

ームに従って、本開示の様々な開示された化合物の合成のための詳細な方法も提供する。

【００５３】

本明細書全体を通して、組成物が特定の構成要素を有する、含む、または含むものとして記載されている場合、組成物もまた、列挙された構成要素から本質的になる、またはそれからなることが企図されることを理解されたい。同様に、方法またはプロセスが、特定のプロセスステップを有する、含む、または含むと記載されている場合、プロセスはまた、列挙されたプロセスステップから本質的になるか、またはそれからなる。さらに、ステップの順序または特定の動作を行うための順序は、本発明が動作可能である限りは、重要でないことが理解されたい。さらに、２つ以上のステップまたは動作を、同時に実行してもよい。

【００５４】

本開示の合成プロセスは、多種多様な官能基を許容することができるため、様々な置換された出発材料を使用され得ることが理解されたい。プロセスは、場合によっては、化合物をその薬学的に許容される塩にさらに変換することが望ましい場合があるが、一般に、全体のプロセスの終わりまたは終わり近くで、所望の最終化合物を提供する。

【００５５】

本開示の化合物は、当業者に既知であるか、または本明細書の教示に照らして当業者に明らかであろう標準的な合成方法及び手順を用いることによって、市販の出発材料、文献で知られている化合物、または容易に調製可能な中間体を使用して、様々な方法で調製され得ることを理解されたい。有機分子の調製及び官能基の変換及び操作のための標準的な合成方法及び手順は、関連する科学文献または当該分野の標準的な教科書から得ることができる。いずれかの１つまたは複数の資料に限定されないが、例えば、Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．，Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，５th ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）、Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）、及びＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９５）の古典的なテキストは、参照により本明細書に組み込まれ、当業者に既知の有機合成の有用かつ認識された参照教科書である。

【００５６】

当業者であれば、本明細書に記載される反応配列及び合成スキームの間に、保護基の導入及び除去などの特定のステップの順序が変更され得ることに留意するであろう。当業者は、特定の基が、保護基の使用を介して反応条件からの保護を必要とし得ることを認識するであろう。保護基はまた、分子中の同様の官能基を区別するためにも使用され得る。保護基のリスト及びこれらの基を導入及び除去する方法は、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９の中に見出すことができる。

【００５７】

別段の指定がない限り、治療方法の任意の説明は、本明細書に記載されるような治療または予防を提供するための化合物の使用、ならびにそのような状態を治療または予防するための薬剤を調製するための化合物の使用を含むことが理解されたい。別段の指定がない限り、治療方法の任意の説明は、本明細書に記載されるような治療または予防を提供する

ための化合物の使用、ならびにそのような状態を治療するための薬剤を調製するための化合物の使用を含むことが理解されたい。治療には、ヒト、またはげっ歯類及び他の疾患モデルを含む非ヒト動物の治療が含まれる。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、「それを必要とする対象」という用語と互換性があり、どちらも、疾患を有するか、または疾患を発症するリスクが高い対象を指す。「対象」は、哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えば、ヒト、または適切な非ヒト哺乳動物、例えば、霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、またはブタであり得る。対象はまた、鳥または家禽であり得る。一実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。それを必要とする対象は、本明細書に開示される疾患または障害を有すると以前に診断または特定された対象であり得る。それを必要とする対象はまた、本明細書に開示される疾患または障害に罹患している対象であり得る。あるいは、それを必要とする対象は、一般集団と比較してそのような疾患または障害を発症するリスクが高い対象（すなわち、一般集団と比較してそのような障害を発症する傾向がある対象）であり得る。それを必要とする対象は、本明細書に開示される疾患または障害（すなわち、治療に応答しないか、またはまだ応答していない本明細書に開示される疾患または障害）の難治性（ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ）または耐性（ｒｅｓｉｓｔａｎｔ）を有し得る。対象は、治療開始時に耐性を示し得るか、または治療中に耐性を示すようになり得る。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、本明細書に開示される疾患または障害に対する全ての既知の有効な治療を受け、失敗した。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、少なくとも１つの事前の治療を受けた。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療する」という用語は、疾患、状態、または障害と戦うことを目的とした対象の管理及びケアを説明し、疾患、状態、もしくは障害の症状もしくは合併症を軽減するため、または疾患、状態、もしくは障害を排除するために、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩の投与を含む。「治療する」という用語はまた、インビトロまたは動物モデルの細胞の治療も含むことができる。

【００６０】

「治療すること」または「治療」への言及が、状態の確立された症状の軽減を含むことを理解されたい。したがって、健康状態、障害、または状態を「治療すること」または「治療」には、（１）健康状態、障害、または状態に罹患している可能性があるかまたはその素因があり得るが、健康状態、障害、または状態の臨床的または準臨床的症状をまだ経験していないかまたは呈していないヒトにおいて発達する健康状態、障害、または状態の臨床的症状の出現を遅延させること、（２）健康状態、障害、または状態を阻害すること、すなわち、疾患の発症またはその再発（維持治療の場合）またはその少なくとも１つの臨床的または非臨床的症状を阻止、軽減、または遅延すること、あるいは（３）疾患を和らげるかまたは減弱すること、すなわち、健康状態、障害、もしくは状態、またはその臨床的もしくは準臨床的症状のうちの少なくとも１つの退行を引き起こすことが含まれる。

【００６１】

本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩はまた、関連する疾患、状態、もしくは障害を予防するために、またはそのような目的のために好適な候補を特定するために使用することができるか、または使用され得ることが理解されたい。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「予防すること」、「予防する」、または「に対して保護すること」という用語は、かかる疾患、状態、または障害の症状または合併症の発症を低減または排除することを説明する。

【００６３】

当業者は、本明細書で説明される既知の技法または同等の技法の詳細な説明のために一般的な参照テキストを参照し得ることを理解されたい。これらのテキストには、Ａｕｓｕ

bel et al.，Current Protocols in Molecular Biology，John Wiley and Sons，Inc.（2005）、Sambrook et al.，Molecular Cloning，A Laboratory Manual（3rd edition），Cold Spring Harbor Press，Cold Spring Harbor，New York（2000）、Coligan et al.，Current Protocols in Immunology，John Wiley & Sons，N.Y.、Enna et al.，Current Protocols in Pharmacology，John Wiley & Sons，N.Y.、Fingl et al.，The Pharmacological Basis of Therapeutics（1975），Remington's Pharmaceutical Sciences，Mack Publishing Co.，Easton，PA，18th edition（1990）が含まれる。これらのテキストは、もちろん、本開示の態様を作成または使用する際に参照することもできる。

【００６４】

本開示はまた、少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤または担体と組み合わせて、本明細書に記載される任意の化合物を含む薬学的組成物も提供することを理解されたい。

【００６５】

本明細書で使用される場合、「薬学的組成物」という用語は、対象への投与に好適な形態で本開示の化合物を含有する製剤である。一実施形態では、薬学的組成物は、バルクまたは単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル、ＩＶバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器上の単一のポンプ、またはバイアルを含む、様々な形態のうちのいずれかである。単位用量の組成物中の活性成分（例えば、開示される化合物またはその塩、水和物、溶媒和物、もしくは異性体の製剤）の量は、有効量であり、関与する特定の処置に従って変動する。当業者は、対象の年齢及び状態に応じて投薬量に慣例的な変更を加えることが必要な場合があることを理解するであろう。投薬量はまた、投与の経路にも応じて異なる。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、頬側、舌下、胸膜内、髄腔内、鼻腔内などを含む、様々な経路が、企図される。本開示の化合物の局所または経皮投与のための剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、及び吸入剤が挙げられる。一実施形態では、活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要な任意の防腐剤、緩衝剤、または推進剤と混合される。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のないヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な利益／リスク比に見合う、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、担体、及び／または剤形を指す。

【００６７】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、一般に安全であり、非毒性かつ生物学的にもその他の面でも望ましくないものではない薬学的組成物を調製する際に有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒトの薬剤使用に許容可能な賦形剤を含む。本明細書及び特許請求の範囲で使用されるような、「薬学的に許容される賦形剤」は、１つ及び１つを超えるそのような賦形剤の両方を含む。

【００６８】

本開示の薬学的組成物は、その意図される投与経路と適合するように製剤化されることを理解されたい。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、摂取）、吸入、経皮（局所）、及び経粘膜投与が挙げられる。非経口、皮内、または皮下適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含むことができる：注射用蒸留水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレング

リコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤、ベンジルアルコール及びメチルパラベンなどの抗微生物剤、アスコルビン酸及び重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩などの緩衝液、及び塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの浸透圧を調整するための薬剤。ｐＨは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基を用いて調整することができる。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器、または複数回投与バイアルに封入することができる。

【００６９】

本開示の化合物または薬学的組成物は、化学療法治療に現在使用されている周知の方法の多くにおいて、対象に投与することができることが理解されたい。例えば、本開示の化合物は、血流または体腔に注入されてもよく、経口摂取されてもよく、またはパッチを伴って皮膚を通して塗布されてもよい。選択される用量は、効果的な治療を構成するのに十分であるが、許容できない副作用を引き起こすほど高くてはならない。疾患状態（例えば、本明細書に開示される疾患または障害）及び対象の健康状態は、治療中及び治療後の合理的な期間にわたって綿密に監視されるべきである。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、特定された疾患または状態を治療する、寛解させる、または防止するか、あるいは検出可能な治療的または抑制的効果を示す医薬品の量を指す。この効果は、当該技術分野で知られている任意のアッセイ方法によって検出することができる。対象の正確な有効量は、対象の体重、サイズ、及び健康、状態の性質及び程度、ならびに投与のために選択される治療薬または治療薬の組み合わせに応じて異なる。所与の状況に対する治療有効量は、臨床医のスキル及び判断の範囲内である定期的な実験によって決定することができる。

【００７１】

「治療有効量」は、疾患を治療するために対象に投与されたときに、その疾患についてそのような治療を行うのに十分である化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、ならびに治療を受ける対象の年齢、体重などに応じて変化するであろう。

【００７２】

任意の化合物について、治療有効量は、細胞培養アッセイ、例えば、腫瘍性細胞、または動物モデル、通常はラット、マウス、ウサギ、イヌ、またはブタのいずれかにおいて最初に予測することができることを理解されたい。動物モデルはまた、投与の適切な濃度範囲及び経路を決定するためにも使用され得る。次いで、そのような情報を使用して、ヒトにおける投与のための有用な用量及び経路を決定することができる。治療／予防の有効性及び毒性は、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順、例えば、ＥＤ$_{50}$（集団の５０％に治療的に有効な用量）及びＬＤ$_{50}$（集団の５０％％に致死的な用量）によって決定され得る。毒性と治療効果との間の用量比が、治療指数であり、これを、比ＬＤ$_{50}$／ＥＤ$_{50}$として表すことができる。大きい治療指数を示す薬学的組成物が好ましい。投薬量は、使用される剤形、対象の感受性、及び投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。

【００７３】

投薬量及び投与は、十分なレベルの活性剤（複数可）を提供するか、または所望の効果を維持するように調整される。考慮に入れてもよい因子としては、疾患状態の重症度、対象の一般的な健康状態、対象の年齢、体重、及び性別、食事、投与の時間及び頻度、薬物の組み合わせ（複数可）、反応感度、ならびに療法への耐性／応答が挙げられる。

【００７４】

本開示の活性化合物を含有する薬学的組成物は、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、浮遊、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセスによって、一般に知られている方法で製造することができる。薬学的組成物は、薬学的に使用することができる調製物への活性化合物の加工を促進する賦形剤及び／または補助剤を含む１つ以上の薬

学的に許容される担体を使用して従来の方法で製剤化され得る。当然、適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。

【００７５】

注射用に好適な薬学的組成物は、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、滅菌注射液または分散液の即時調製用の滅菌粉末を含む。静脈内投与のために、好適な担体としては、生理的食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ、Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，Ｎ．Ｊ．）またはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）が挙げられる。全ての場合において、組成物は、無菌でなければならず、容易な注射できる程度の流動性を有する必要がある。組成物は、製造及び貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、ならびにそれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散の場合には必要とされる粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。微生物作用の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどによって達成することができる。多くの場合、等張化剤、例えば、糖、多価アルコール（マンニトール及びソルビトールなど）、ならびに塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含めることによって、もたらすことができる。

【００７６】

滅菌注射溶液は、必要な量の活性化合物を、必要に応じて、上に列挙された成分のうちの１つまたはその組み合わせを有する適切な溶媒中に組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、活性化合物を、基本的な分散媒及び上で列挙されたものからの必要とされる他の成分を含有する滅菌ビヒクル中に組み込むことによって、調製される。滅菌注射液の調製のための滅菌粉末の場合、調製方法は、活性成分に、その事前に滅菌濾過された溶液からの任意の追加的な所望の成分を添加した粉末をもたらす、真空乾燥及び凍結乾燥である。

【００７７】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または食用の薬学的に許容される担体を含む。それらは、ゼラチンカプセルに封入するか、または錠剤に圧縮することができる。経口治療投与の目的のために、活性化合物を賦形剤と一緒に組み込み、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で使用することができる。経口組成物は、マウスウォッシュとして使用するための流体担体を使用して調製することもでき、流体担体中の化合物は、経口適用され、口内で流動させられた後、吐出されるかまたは嚥下される。薬学的に適合する結合剤、及び／またはアジュバント材料を、組成物の一部として含むことができる。錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、以下の成分：微結晶性セルロース、ゴムトラガカント、もしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンまたはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、もしくはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはＳｔｅｒｏｔｅｓなどの潤滑剤；二酸化ケイ素コロイドなどの流動促進剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ風味剤などの香味剤のうちのいずれか、または同様の性質の化合物を含み得る。

【００７８】

吸入による投与のために、好適な推進剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含有する加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で、化合物を送達することができる。

【００７９】

全身投与はまた、経粘膜または経皮的手段によることもできる。経粘膜または経皮投与のために、浸透すべき障壁に適切な浸透剤が、製剤に使用される。そのような浸透剤は、一般に当該技術分野で公知であり、例えば、経粘膜投与のために、洗剤、胆汁塩、及びフ

シジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、点鼻スプレーまたは坐剤の使用によって達成することができる。経皮投与のために、活性化合物は、一般に当該技術分野で公知であるように、軟膏、膏薬、ゲル、またはクリーム中に製剤化される。

【００８０】

活性化合物は、化合物が身体から迅速に除去されるのを防止する薬学的に許容される担体、例えば、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出製剤で調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤を調製するための方法は、当業者には明白であろう。材料はまた、Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＮｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．から商業的に入手することもできる。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて感染細胞に標的化されるリポソームを含む）もまた、薬学的に許容される担体として使用することができる。これらは、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号に記載されるように、当業者に公知の方法に従って調製することができる。

【００８１】

投与の容易さ及び投薬量の均一性のために、投薬量単位形態の経口組成物または非経口組成物を製剤化することが特に有益である。本明細書で使用される単位剤形は、対象を治療するための単位の投薬（ｕｎｉｔａｒｙ　ｄｏｓａｇｅｓ）として適した、物理的に別々の単位を指し；各単位は、必要とされる薬学的担体に関連して所望の治療効果をもたらすように算出された、既定量の活性化合物を含有する。本開示の単位剤形の仕様は、活性化合物の独特の特徴及び達成されるべき特定の治療効果によって決定付けられ、かつそれに直接依存する。

【００８２】

治療用途において、本開示に従って使用される薬学的組成物の投薬量は、選択された投薬量に影響を及ぼす、とりわけ、薬剤、レシピエント対象の年齢、体重、及び臨床状態、ならびに治療を施す臨床医または医療従事者の経験及び判断に応じて変動する。一般に、用量は、本明細書に開示される疾患または障害の症状を緩除化し、好ましくは退縮をもたらし、また好ましくは、疾患または障害の完全な退縮をもたらすのに十分でなければならない。医薬品の有効量は、臨床医または他の資格のある観察者によって言及されるような、客観的に識別可能な改善を提供するものである。生存及び成長の改善は、退縮を示す。本明細書で使用される場合、「投与有効方式（ｄｏｓａｇｅ　ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ　ｍａｎｎｅｒ）」という用語は、対象または細胞において所望の生物学的効果を得るための活性化合物の量を指す。

【００８３】

薬学的組成物は、投与指示書とともに、容器、パック、またはディスペンサー内に含めることができることが理解されたい。

【００８４】

塩をさらに形成することができる本開示の化合物については、これらの形態の全てもまた、特許請求される開示の範囲内で企図されることを理解されたい。

【００８５】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物がその酸または塩基塩を作製することによって修飾された、本開示の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来の非毒性塩または四級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような従来の非毒性塩としては、２－アセトキシ安息香酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、１，２－エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル（ｇｌｙｃｏｌｌｙａｒｓａ

ｎｉｌｉｃ）酸、ヘキシルレソルシン（ｈｅｘｙｌｒｅｓｏｒｃｉｎｉｃ）酸、ヒドラバム（ｈｙｄｒａｂａｍｉｃ）酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチン酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び一般的に存在するアミン酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから選択される無機酸及び有機酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８６】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエチルアミン塩、コリン塩、メグルミン塩、ベンザチン塩、トロメタミン塩、アンモニア塩、アルギニン塩、またはリジン塩である。

【００８７】

薬学的に許容される塩の他の例としては、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、４－メチルビシクロ－［２．２．２］－オクト－２－エン－１－カルボン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ムコン酸などが挙げられる。本開示はまた、親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンによって置き換えられる場合、または有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなどと配位結合する場合に形成される塩も包含する。塩形態において、化合物と塩のカチオンまたはアニオンの比は、１：１、または１：１以外の任意の比、例えば、３：１、２：１、１：２、または１：３であり得ることが理解されたい。

【００８８】

化合物、またはその薬学的に許容される塩は、経口、経鼻、経皮、肺、吸入、頬側、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸内、胸膜内、髄腔内、及び非経口的に投与される。一実施形態では、化合物は、経口投与される。当業者は、特定の投与経路の利点を認識するであろう。

【００８９】

塩は、例えば、本明細書に開示される置換化合物上で、アニオンと正荷電基（例えば、アミノ）との間に形成され得る。好適なアニオンとしては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、スルファメート、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、及び酢酸塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）が挙げられる。

【００９０】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、薬学的に許容される塩を形成するのに好適なアニオンを指す。同様に、本明細書に開示される置換化合物上のカチオンと負荷電基（例えば、カルボキシレート）との間に塩を形成することもできる。好適なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びテトラメチルアンモニウムイオン、またはジエチルアミンイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。本明細書に開示される置換化合物はまた、四級窒素原子を含有するそれらの塩を含む。

【００９１】

本開示の化合物、例えば、化合物の塩は、水和もしくは非水和（無水）形態のいずれかで、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在し得ることを理解されたい。水和物の非

限定的な例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【００９２】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、化学量論的または非化学量論的量のいずれかの溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、一定のモル比の溶媒分子を結晶性固体状態中に捕捉し、それにより溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は、水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物は、アルコラートである。水和物は、１個以上の水分子と、水がH_2Oとしてその分子状態を保持する物質の１個の分子との組み合わせによって形成される。

【００９３】

本明細書で使用される場合、「類似体」という用語は、別のものと構造的に類似しているが、組成が（１個の原子の異なる元素の原子による置き換えでもしくは特定の官能基の存在で、または１つの官能基の別の官能基による置き換えなどで）わずかに異なる化合物を指す。したがって、類似体は、参照化合物と、機能及び外観が類似または同等であるが、構造または起源が類似または同等ではない、化合物である。

【００９４】

本明細書で使用される場合、「誘導体」という用語は、共通のコア構造を有し、本明細書に記載される様々な基で置換される、化合物を指す。

【００９５】

本明細書で使用される場合、「バイオ等量式（ｂｉｏｉｓｏｓｔｅｒｅ）」という用語は、原子または原子団の、別の、広範に類似の原子または原子団との交換から生じる、化合物を指す。バイオ等量置換の目的は、親化合物と類似の生物学的特性を有する新たな化合物を作製することである。バイオ等量置換は、物理化学的ベースであっても位相幾何学ベースであってもよい。カルボン酸のバイオ等量式の例としては、アシルスルホンアミド、テトラゾール、スルホネート、及びホスホネートが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Ｐａｔａｎｉ　ａｎｄ　ＬａＶｏｉｅ，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．９６，３１４７－３１７６，１９９６を参照されたい。

【００９６】

また、本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの特定の化合物は、例えば、水和形態などの溶媒和形態でも非溶媒和形態でも存在し得ることを理解されたい。好適な薬学的に許容される溶媒和物は、例えば、半水和物、一水和物、二水和物、または三水和物などの水和物である。

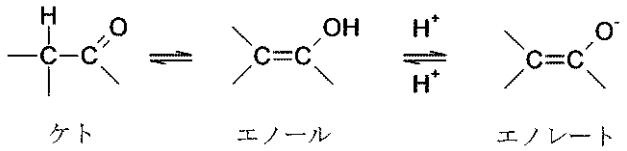
【００９７】

式（Ｉ）への言及は、式（Ｉ）の下位式、例えば、式（Ｉｘ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉｋ）、（Ｉｍ）、（Ｉｎ）、（Ｉｏ）、（Ｉｐ）、及び（Ｉｑ）を含むことができる。

【００９８】

本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物は、いくつかの異なる互変異性形態で存在し得、式（Ｉ）の化合物への言及は、そのような形態を全て含む。誤解を避けるために、化合物がいくつかの互変異性体形態のうちの１つで存在することができ、１つのみが具体的に記載または示されている場合、他の全ての化合物は、それにもかかわらず、式（Ｉ）によって包含される。互変異性形態の例としては、例えば、以下の互変異性の対：ケト／エノール（以下に示す）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エニチオール、及びニトロ／アシニトロなどの、ケト－、エノール－、及びエノラート－形態が挙げられる。

【化３】



【００９９】

アミン官能基を含有する本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物はまた、Ｎ－酸化物も形成し得る。アミン官能基を含有する式（Ｉ）の化合物への本明細書の言及はまた、Ｎ－酸化物も含む。化合物がいくつかのアミン官能基を含む場合、１個または２個以上の窒素原子が酸化されて、Ｎ－酸化物を形成し得る。Ｎ－酸化物の特定の例は、三級アミンまたは窒素含有複素環の窒素原子のＮ－酸化物である。Ｎ－酸化物は、過酸化水素または過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）などの酸化剤による、対応するアミンの処理することによって形成することができ、例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｂｙ Ｊｅｒｒｙ Ｍａｒｃｈ，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，ｐａｇｅｓを参照されたい。より具体的には、Ｎ－酸化物は、例えばジクロロメタンなどの不活性溶媒中でアミン化合物をメタ－クロロペルオキシ安息香酸（ｍＣＰＢＡ）と反応させるＬ．Ｗ．Ｄｅａｄｙ（Ｓｙｎ．Ｃｏｍｍ．１９７７，７，５０９－５１４）を参照されたい）の手順によって作製することができる。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「異性（ｉｓｏｍｅｒｉｓｍ）」という用語は、同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の順序または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物を意味する。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。互いに鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、互いの重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」または時には光学異性体と称される。反対のキラリティの等量の個々の光学異性体形態を含有する混合物は、「ラセミ混合物」と称される。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、「キラル中心」という用語は、４つの非同一の置換基に結合した炭素原子を指す。

【０１０２】

本明細書で使用される場合、「キラル異性体」という用語は、少なくとも１つのキラル中心を有する化合物を意味する。１つを超えるキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、または「ジアステレオマー混合物」と称されるジアステレオマーの混合物として存在し得る。１つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（ＲまたはＳ）によって特徴付けられ得る。絶対構成は、キラル中心に結合された置換基の空間における配置を指す。検討中のキラル中心に結合した置換基は、ｔｈｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｒｕｌｅ ｏｆ Ｃａｈｎ，Ｉｎｇｏｌｄ ａｎｄ Ｐｒｅｌｏｇの配列規則に従ってランク付けされる（Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｅｒ．Ｅｄｉｔ．１９６６，５，３８５；エラッタ５１１、Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．１９６６，７８，４１３、Ｃａｈｎ ａｎｄ Ｉｎｇｏｌｄ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５１（Ｌｏｎｄｏｎ），６１２、Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｅｎｔｉａ １９５６，１２，８１、Ｃａｈｎ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｅｄｕｃ．１９６４，４１，１１６）。

【０１０３】

本明細書で使用される場合、「幾何異性体」という用語は、二重結合またはシクロアルキルリンカー（例えば、１，３－シクロブチル）の周りの回転が阻害されるためにそれらの存在を負うジアステレオマーを意味する。これらの立体配置は、接頭辞シス及びトラン

スまたはＺ及びＥ（これは、Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇ規則に従って、基が分子内の二重結合の同じ側にあるかまたは反対側にあるかを示す）によってそれらの名称で区別される。

【０１０４】

本開示の化合物は、異なるキラル異性体または幾何異性体として示され得ることが理解されたい。また、化合物がキラル異性体または幾何異性体の形態を有する場合、全ての異性体の形態が本開示の範囲内に含まれることが意図されており、化合物の命名は、全ての異性体が同じレベルの活性を有し得るわけではないことを理解されたい。

【０１０５】

本開示で論じられる構造及び他の化合物は、その全てのアトロプ異性体を含むことを理解されたい。また、全てのアトロプ異性体が同じレベルの活性を有し得るわけではないことも理解されたい。

【０１０６】

本明細書で使用される場合、「アトロプ異性体」という用語は、２つの異性体の原子が空間で異なる配置をとる立体異性体の一種である。アトロプ異性体の存在は、中心結合の周りの大きな基の回転障害によって、回転が制限されることに由来し、存在する。そのようなアトロプ異性体は、典型的には混合物として存在するが、最近のクロマトグラフィー技術の進歩の結果として、選択された場合には２つのアトロプ異性体の混合物を単離することが可能となった。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、ある異性体形態から別の異性体形態へと容易に変換される２つ以上の構造異性体のうちの１つである。この変換は、隣接する共役二重結合のスイッチを伴う水素原子の正式な移動をもたらす。互変異性体は、溶液中の互変異性体セットの混合物として存在する。互変異性化が可能な溶液では、互変異性体の化学的平衡に達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びｐＨを含むいくつかの要因に依存する。互変異性によって相互変換可能である互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。可能である互変異性の様々なタイプのうち、２つが一般的に観察される。ケト－エノール互変異性において、電子と水素原子の同時シフトが起こる。環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基（－ＣＨＯ）が同じ分子中のヒドロキシ基（－ＯＨ）のうちの１つと反応して、グルコースによって示されるような環式（環状）形態を与える結果として生じる。

【０１０８】

本開示の化合物は、異なる互変異性体として示され得ることを理解されたい。また、化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本開示の範囲内に含まれることが意図されており、化合物の命名は、任意の互変異性形態を排除するものではないことを理解されたい。特定の互変異性体は、他の互変異性体よりも高いレベルの活性を有し得ることを理解されたい。

【０１０９】

同じ分子式を有するが、その原子の結合の性質もしくは配列、または空間内におけるその原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と称される。空間におけるそれらの原子の配列が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。互いに鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、互いの重ね合わせ合わせることができない鏡像である立体異性体は、「光学異性体」と称される。化合物が非対称中心を有する場合、例えば、それは４つの異なる基に結合され、一対の光学異性体が可能である。光学異性体は、その非対称中心の絶対構成によって特徴付けることができ、Ｃａｈｎ及びＰｒｅｌｏｇのＲ－及びＳ－配列決定規則によって記載され、または分子が偏光面を回転させ、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（＋）または（－）－異性体として）として指定される様式によって記載される。キラル化合物は、いずれかの個々の鏡像異性体として、またはその混合物として存在し得る。等比率の光学異性体を含有する混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。

【０１１０】

本開示の化合物は、１つ以上の非対称中心を有してもよく、したがって、そのような化合物は、個々の（Ｒ）－または（Ｓ）－ステレオ異性体として、またはそれらの混合物として生成することができる。別段の指定がない限り、本明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の説明または命名は、個々の光学異性体及びそのラセミまたはそれ以外の混合物の両方を含むことを意図される。立体化学の決定及び立体異性体の分離のための方法は、例えば、光学的に活性な出発材料からの合成またはラセミ形態の分解によって、当該技術分野で周知である（Ｃｈａｐｔｅｒ ４ ｏｆ “Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ Ｊ．Ｍａｒｃｈ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１の議論を参照されたい）。本開示の化合物のいくつかは、幾何異性体中心（Ｅ異性体及びＺ異性体）を有し得る。

【０１１１】

したがって、本開示は、有機合成によって利用可能にされ、そのプロドラッグの切断によってヒトまたは動物体内で利用可能にされる場合、本明細書で定義される本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物を含む。したがって、本開示は、有機合成手段によって生成される本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物、ならびに前駆体化合物の代謝によってヒトまたは動物体内で生成されるかかる化合物も含み、本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物は、合成的に生成される化合物または代謝的に生成される化合物であり得る。

【０１１２】

化合物を利用する投薬量レジメンは、対象の種類、種、年齢、体重、性別、及び医学的状態、治療される状態の重症度、投与経路、対象の腎機能及び肝機能、ならびに用いられる特定の化合物またはその塩を含む様々な要因に従って選択される。通常の熟練した医師または獣医師は、状態の進行を予防、対抗、または阻止するために必要な薬物の有効量を容易に決定及び処方することができる。通常の熟練した医師または獣医師は、状態の進行に対抗または停止するために必要な薬物の有効量を容易に決定及び処方することができる。

【０１１３】

本開示の開示される化合物の製剤化及び投与のための技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，１９th ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９９５）において見出され得る。一実施形態では、本明細書に記載される化合物、及びその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて薬学的調製物において使用される。好適な薬学的に許容される担体としては、不活性固体充填剤または希釈剤、ならびに滅菌された水溶液または有機溶液が挙げられる。化合物は、そのような薬学的組成物中に、本明細書に記載される範囲内の所望の投薬量を提供するのに十分な量で存在する。

【０１１４】

別段の指示がない限り、本明細書で使用される全てのパーセンテージ及び比率は、重量によるものである。本開示の他の特徴及び利点は、異なる実施例から明白である。提供される実施例は、本開示を実施するのに有用な異なる構成要素及び方法論を示す。これらの実施例は、特許請求される開示を限定するものではない。本開示に基づいて、当業者は、本開示を実施するのに有用な他の構成要素及び方法論を識別し、採用することができる。

【０１１５】

本明細書に記載される合成スキームにおいて、化合物は、単純化のために１つの特定の構成で描かれ得る。そのような特定の構成は、本開示を１つ以上の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体に限定するものとして解釈されるべきではなく、また、異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体の混合物を排除するものではない。しかしながら、所与の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体は、別の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体よりも高いレベルの活性を有し得ることが理解されたい。

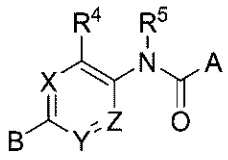
【０１１６】
本明細書で引用されている全ての刊行物及び特許文書は、そのような刊行物または文書がそれぞれ、参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個別に示されるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。刊行物及び特許文献の引用は、いずれかについても関連する先行技術であることを認めるものとして意図されておらず、その内容または日付について何ら承認するものでもない。本発明は、現在、書面による説明によって説明されているが、当業者は、本発明が様々な実施形態で実践され得ること、及び以下の前述の説明及び実施例が、例示の目的のためであり、以下の特許請求の範囲を限定するものではないことを認識するであろう。

【０１１７】
本明細書で使用される場合、「本開示の化合物」という語句は、一般的かつ特異的に本明細書に開示されるそれらの化合物を指す。

本開示の化合物

【０１１８】
いくつかの態様では、本開示は、とりわけ、式（Ｉ）の化合物：

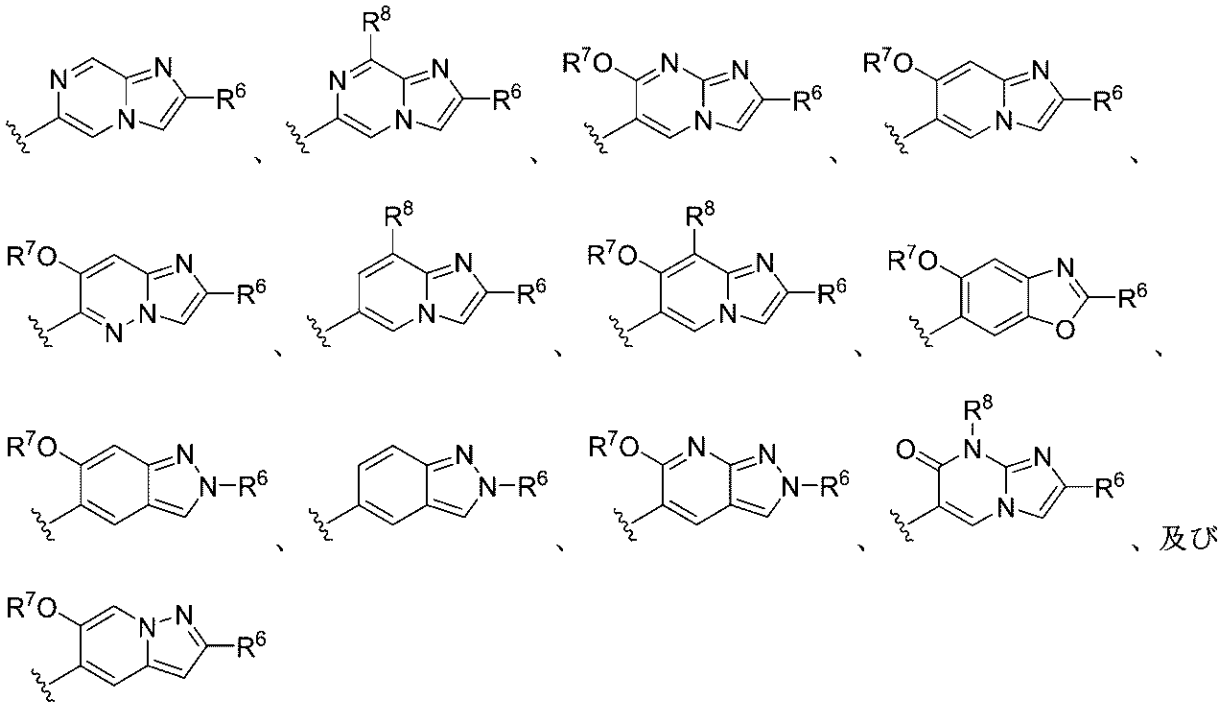
【化４】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、ＮまたはＣＲ^{1}であり、Ｙが、ＮまたはＣＲ^{2}であり、Ｚが、ＮまたはＣＲ^{3}であり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換され、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルであり、
Ａが、

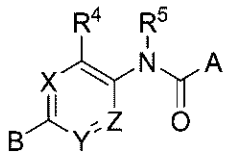
【化５】



、からなる群から選択され、
Ａが、１～４個のＲ^{9}で任意に置換され、
Ｒ^{6}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{7}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{8}が、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、
各Ｒ^{9}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換され、
Ｂが、窒素原子によって式（Ｉ）に結合しておらず、１～６個のＲ^{12}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであるか、あるいは
Ｂが、ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、
Ｒ^{10}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$アリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ヘテロアリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$ヘテロシクロアルキル（少なくとも１個の窒素環原子を含む）、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$ヘテロアルキル（少なくとも１個の窒素原子を含む）であり、各Ｒ^{10}が、１～６個のＲ^{12}で任意に置換され、
Ｒ^{11}が、水素、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-8}$シクロアルキルであるか、あるいは
Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを

含むヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、１～６個のＲ^{12}で任意に置換され、
各Ｒ^{12}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－ＳＯ$_2$－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、－４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＮＨ$_2$で任意に置換されるか、あるいは
同じ炭素上の２個のＲ^{12}が、ケト（＝Ｏ）として一緒になることができる、当該化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

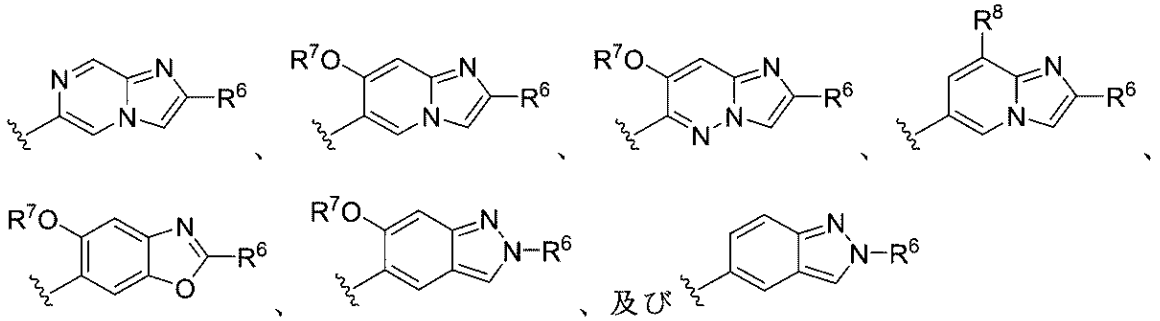
【０１１９】
いくつかの態様では、本開示は、とりわけ、式（Ｉ）の化合物：
【化６】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、ＮまたはＣＲ^{1}であり、Ｙが、ＮまたはＣＲ^{2}であり、Ｚが、ＮまたはＣＲ^{3}であり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルであり、
Ａが、

【化７】



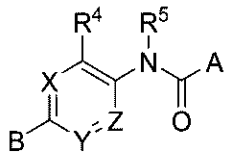
、からなる群から選択され、
Ａが、１～４個のＲ^{9}で任意に置換され、
Ｒ^{6}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{7}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、
Ｒ^{8}が、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、
各Ｒ^{9}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換され、
Ｂが、ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、
Ｒ^{10}が、１～６個のＲ^{12}で任意に置換された、１個の窒素環原子を含む－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$ヘテロシクロアルキルであり、
Ｒ^{11}が、水素、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-8}$シクロアルキルであるか、あるいは
Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含むヘテロシクロアルキルを形成し、ヘテロシクロアルキルが、１～６個のＲ^{12}で任意に置換され、
各Ｒ^{12}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル

、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＮＨ$_2$で任意に置換されるか、あるいは
同じ炭素上の２個のＲ^{12}が、ケト（＝Ｏ）として一緒になることができる、当該化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１２０】

いくつかの態様では、本開示は、とりわけ、式（Ｉ）の化合物：

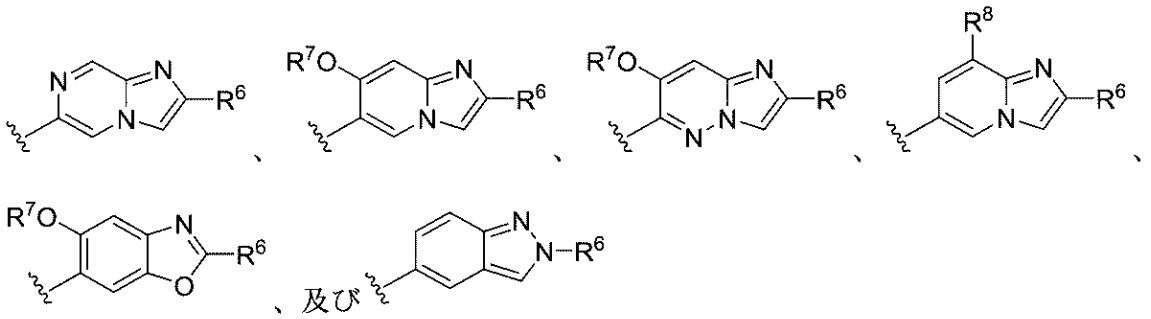
【化８】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、ＮまたはＣＲ^{1}であり、Ｙが、ＮまたはＣＲ^{2}であり、Ｚが、ＮまたはＣＲ^{3}であり、
Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、及びＲ^{4}が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルであり、
Ａが、

【化９】



、からなる群から選択され、
Ａが、１～４個のＲ^{9}で任意に置換され、
Ｒ^{6}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキルであり、
Ｒ^{7}が、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
Ｒ^{8}が、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$シクロアルキルであり、
各Ｒ^{9}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_1$－

Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルオキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＮＨ２で任意に置換され、

Ｂが、ＮＲ１０Ｒ１１であり、

Ｒ１０が、１～６個のＲ１２で任意に置換された、１個の窒素環原子を含む－（ＣＨ２）０－１ヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ１１が、水素、Ｃ１－７アルキル、Ｃ１－７ハロアルキル、またはＣ３－８シクロアルキルであるか、あるいは

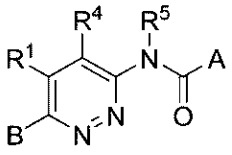
Ｒ１０及びＲ１１が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含むヘテロシクロアルキルを形成し、ヘテロシクロアルキルが、１～６個のＲ１２で任意に置換され、

各Ｒ１２が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－（ＣＨ２）０－２－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、５～６員の単環式ヘテロシクロアルキル、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２であって、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、またはＮＨ２で任意に置換され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、またはＮＨ２で任意に置換されている、当該化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１２１】

いくつかの態様では、本開示は、とりわけ、式（Ｉｘ）の化合物：

【化１０】



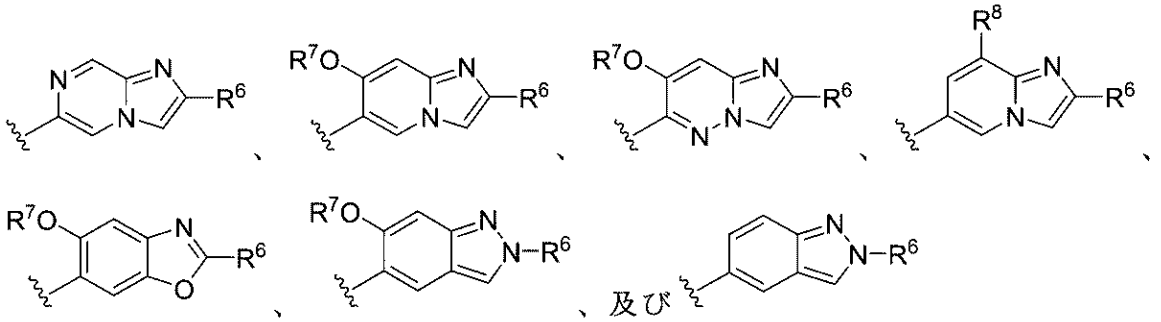
（Ｉｘ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Ｒ１及びＲ４が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６シクロアルキルオキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＮＨ２で任意に置換され、

Ｒ５が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり、

Aが、
【化１１】



、からなる群から選択され、
Aが、１～４個のR^{9}で任意に置換され、
R^{6}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロアルキルであり、
R^{7}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、
R^{8}が、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、
各R^{9}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換され、
Bが、ＮR^{10}R^{11}であり、
R^{10}が、１～６個のR^{12}で任意に置換された、１個の窒素環原子を含む－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$ヘテロシクロアルキルであり、
R^{11}が、水素、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-8}$シクロアルキルであるか、あるいは
R^{10}及びR^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含む単環式または二環式ヘテロシクロアルキルを形成し、ヘテロシクロアルキルが、１～６個のR^{12}で任意に置換され、
各R^{12}が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、アル

キル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＮＨ$_2$で任意に置換されるか、あるいは
同じ炭素上の２個のＲ^{12}が、ケト（＝Ｏ）として一緒になることができる、当該化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

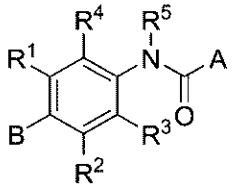
【０１２２】

いくつかの実施形態では、Ｘ、Ｙ、及びＺの０、１、または２は、Ｎである。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉａ）の化合物、

【化１２】



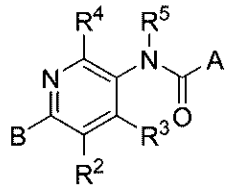
（Ｉａ）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｂ）の化合物、

【化１３】



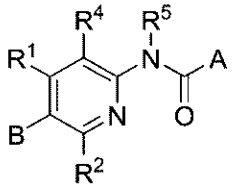
（Ｉｂ）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｃ）の化合物、

【化１４】



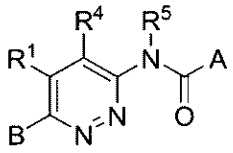
（Ｉｃ）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｄ）の化合物、

【化１５】



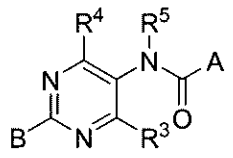
（Ｉｄ）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｅ）の化合物、

【化１６】



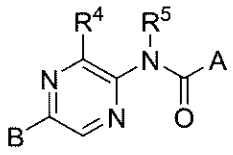
（Ｉｅ）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｆ）の化合物、

【化１７】



（Ｉｆ）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、R^1、R^2、R^3、及びR^4は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、及びC_1－C_6シクロアルキルオキシからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^1、R^2、R^3、及びR^4は、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、及びC_1－C_6アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^1、R^2、R^3、及びR^4は、各々、Ｈである。

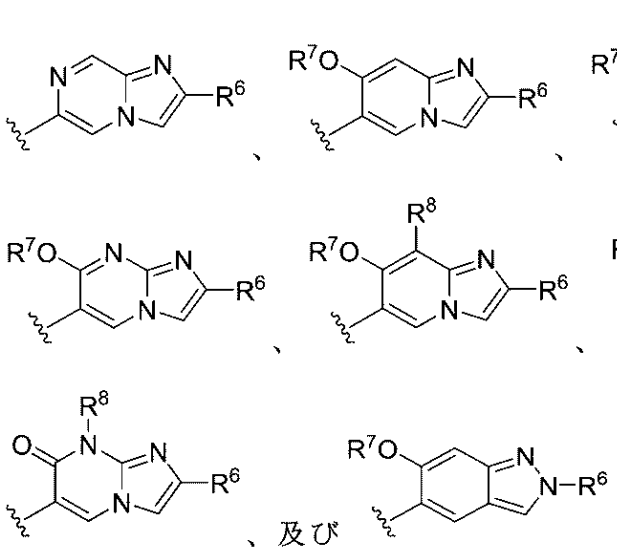
【０１３０】

いくつかの実施形態では、R^5は、Ｈである。

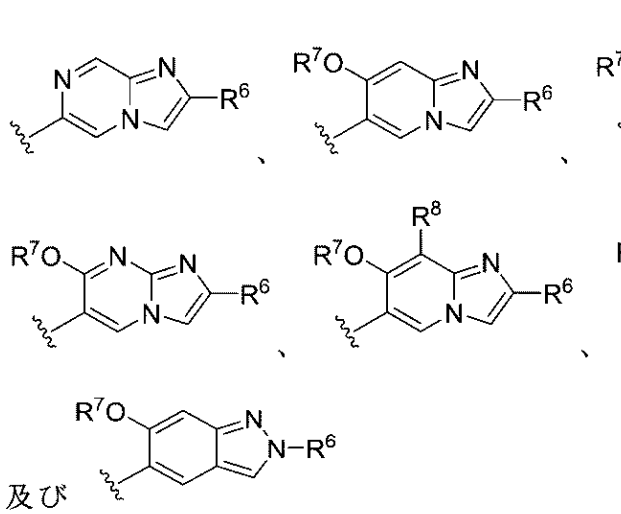
【０１３１】

いくつかの実施形態では、Ａは、

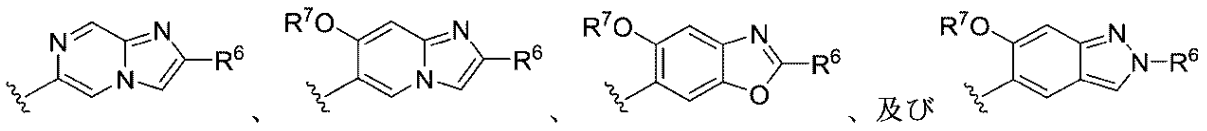
【化１８】



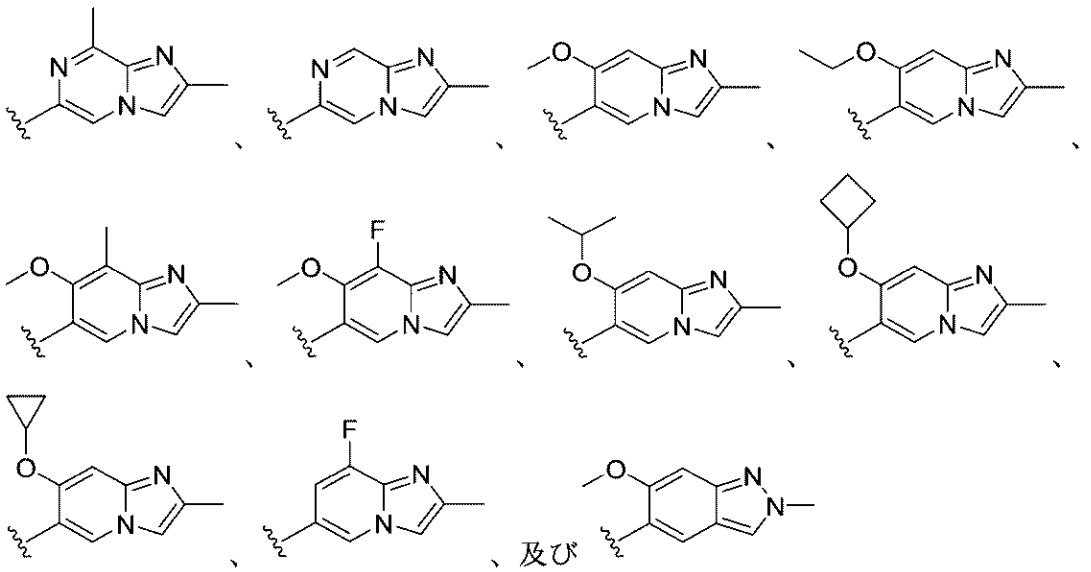
、からなる群から選択され、
Ａは、１～３個のＲ^{9}で任意に置換されている。
【０１３２】
いくつかの実施形態では、Ａは、
【化１９】



、からなる群から選択され、
Ａは、１～３個のＲ^{9}で任意に置換されている。
【０１３３】
いくつかの実施形態では、Ａは、
【化２０】

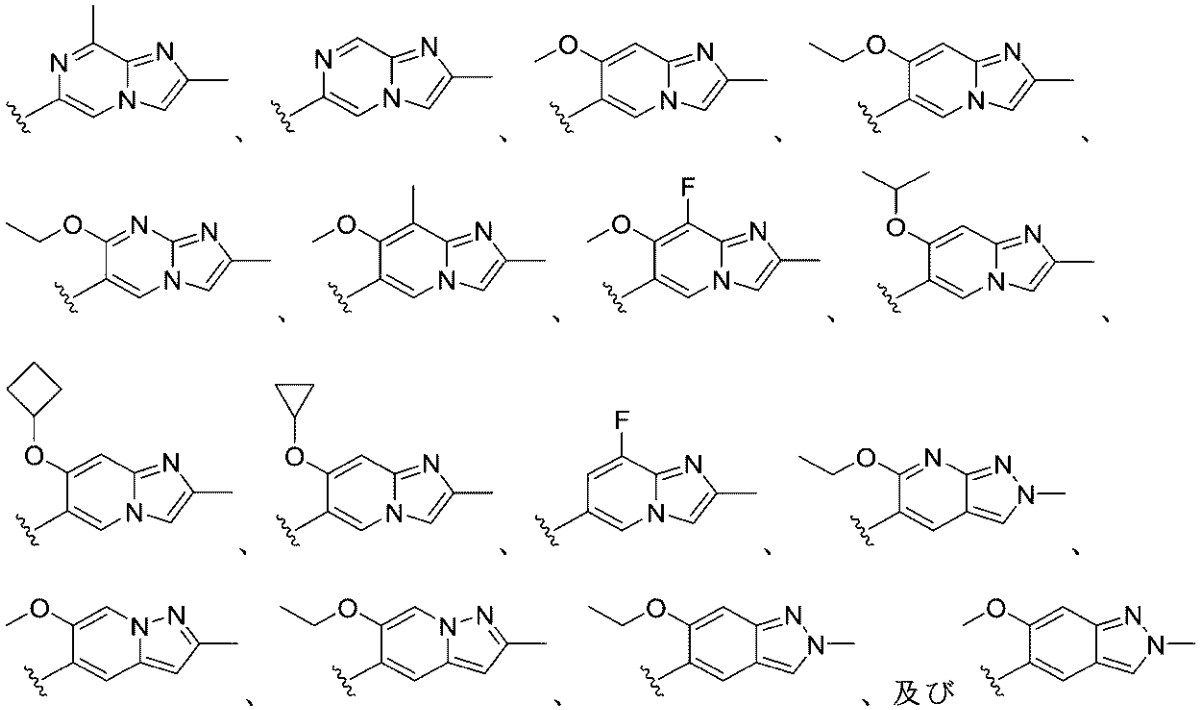


、からなる群から選択され、
Ａは、１～３個のＲ^{9}で任意に置換されている。
【０１３４】
いくつかの実施形態では、Ａは、ハロゲン及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択される１個のＲ^{9}によって置換されている。いくつかの実施形態では、Ａは、Ｒ^{9}によって置換されていない。
【０１３５】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｍｅである。
【０１３６】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｍｅ、Ｅｔ、イソプロピル、またはシクロブチルである。
【０１３７】
いくつかの実施形態では、Ａは、
【化２１】



、からなる群から選択される。
【０１３８】
いくつかの実施形態では、Ａは、

【化２２】

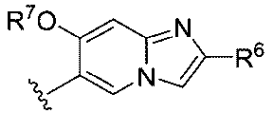


、からなる群から選択される。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、Ａは、

【化２３】

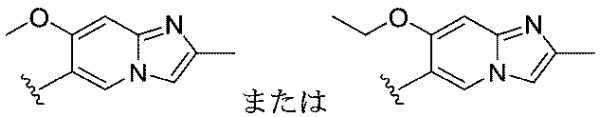


である。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、Ａは、

【化２４】

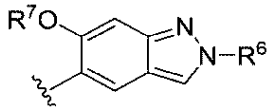


である。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、Ａは、

【化２５】

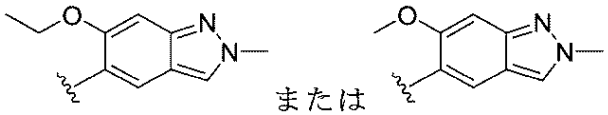


である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、Ａは、

【化２６】

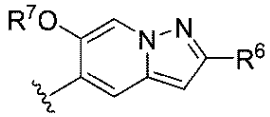


である。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、Ａは、

【化２７】

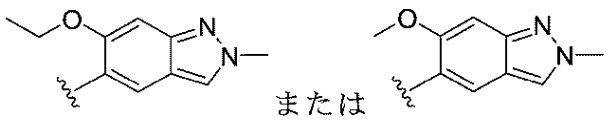


である。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、Ａは、

【化２８】



である。

【０１４５】

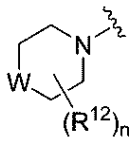
いくつかの実施形態では、Ｂは、$NR^{10}R^{11}$であり、R^{10}及びR^{11}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含むヘテロシクロアルキルを形成し、ヘテロシクロアルキルは、１、２、３、または４個のR^{12}で任意に置換されている。

【０１４６】

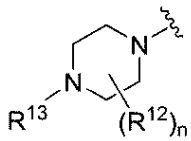
いくつかの実施形態では、R^{10}及びR^{11}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１または２個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含む４～７個の環原子の単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、ヘテロシクロアルキルは、１、２、３、または４個のR^{12}で任意に置換されている。

いくつかの実施形態では、Ｂは、

【化２９】



であり、
Ｗは、ＮＲ^{13}またはＣＲ^{14}Ｒ^{14}であり、
Ｒ^{13}は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、及び－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、シクロアルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、
各Ｒ^{14}は、独立して、ＨまたはＲ^{12}であり、
ｎは、０、１、２、３、または４である。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、各Ｒ^{12}は、ハロゲン、ヒドロキシ、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルからなる群から独立して選択され、アルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、ヘテロシクロアルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルで任意に置換され、
Ｒ^{13}は、Ｈまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、各Ｒ^{12}は、ハロゲン、ヒドロキシ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルからなる群から独立して選択され、アルキルは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、
Ｒ^{13}は、Ｈまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、各Ｒ^{12}は、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、Ｂは、
【化３０】



である。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{13}は、Ｈまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、各Ｒ^{12}は、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、Ｂは、合計１、２または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含む二環式の６～１４員のヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、１、２、３、または４個のＲ^{12}で任意に置換されている。
【０１５４】

いくつかの実施形態では、各R^{12}は、独立して、C_1－C_6アルキルである。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、Ｂは、$NR^{10}R^{11}$であり、R^{11}は、水素、C_{1-7}アルキル、C_{1-7}ハロアルキル、またはC_{3-8}シクロアルキルである。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、R^{11}は、ＨまたはC_{1-7}アルキルであり、及びR^{10}は、少なくとも１個の窒素原子を含むC_1－C_8ヘテロアルキルである。

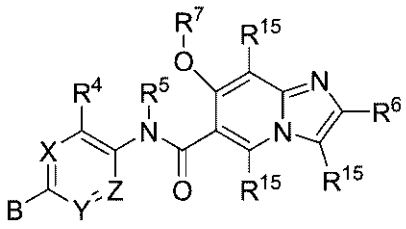
【０１５７】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、少なくとも１個の窒素環原子を含む－（CH_2）$_{0-3}$ヘテロシクロアルキルであり、各R^{10}は、１～６個のR^{12}で任意に置換されている。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｇ）の化合物、

【化３１】



（Ｉｇ）

、

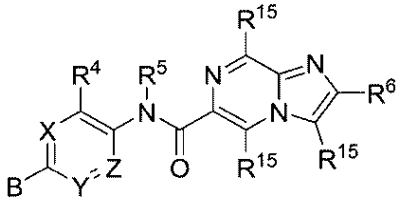
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各R^{15}は、独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、またはC_1－C_6ハロアルキルである。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｈ）の化合物、

【化３２】



（Ｉｈ）

、

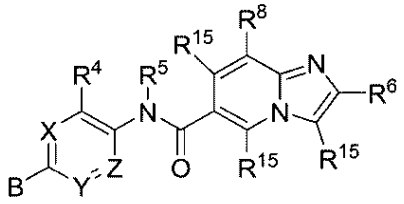
またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、各R^{15}は、独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、またはC_1－C_6ハロアルキルである。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｉ）の化合物、

【化３３】



（Ｉｉ）

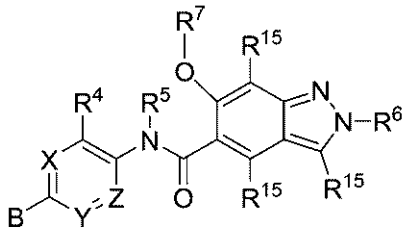
、

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｊ）の化合物、

【化３４】



（Ｉｊ）

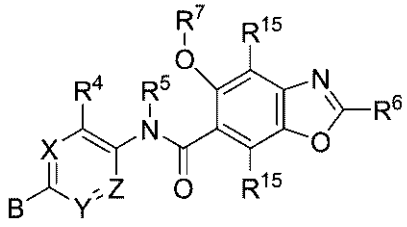
、

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｋ）の化合物、

【化３５】



（Ｉｋ）

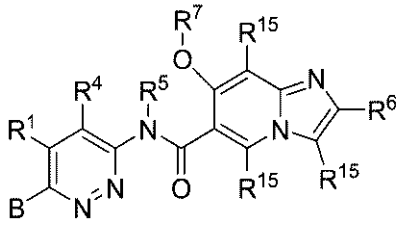
、

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。

【０１６３】

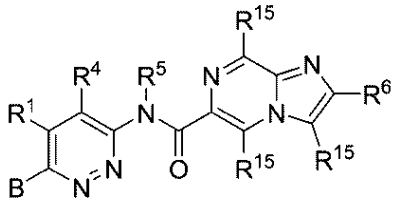
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｍ）の化合物、

【化３６】



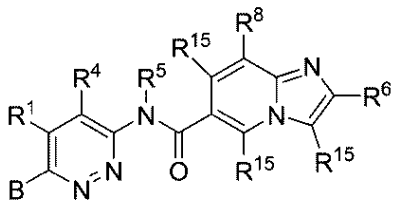
（Ｉｍ）

、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０１６４】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｎ）の化合物、
【化３７】



（Ｉｎ）

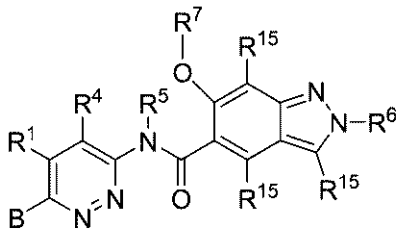
、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０１６５】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｏ）の化合物、
【化３８】



（Ｉｏ）

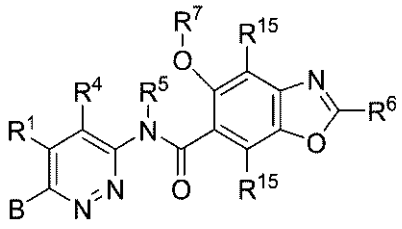
、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０１６６】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｐ）の化合物、

【化３９】



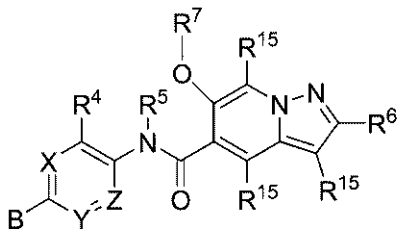
（Ｉｐ）

、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０１６７】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｑ）の化合物、
【化４０】



（Ｉｑ）

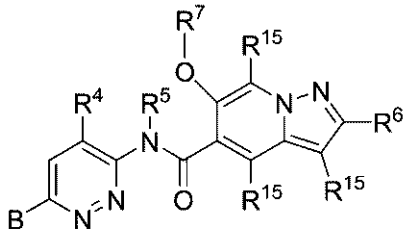
、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０１６８】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｒ）の化合物、
【化４１】



（Ｉｒ）

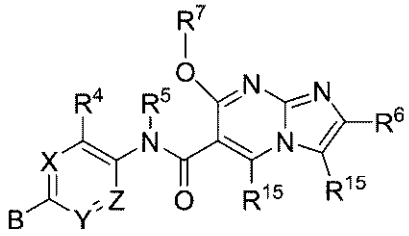
、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０１６９】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｓ）の化合物、

【化４２】



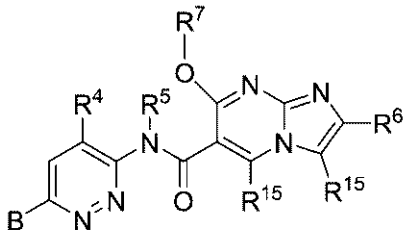
（Ｉｓ）

、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０１７０】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｔ）の化合物、
【化４３】



（Ｉｔ）

、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０１７１】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉｕ）の化合物、
【化４４】



（Ｉｕ）

、
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、各Ｒ１５は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである。
【０１７２】
いくつかの実施形態では、化合物は、表１の化合物から選択される。
【０１７３】
いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩と

、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物を提供する。

【０１７４】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を治療または予防するための薬剤の製造における本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【０１７５】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。

【０１７６】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される１つ以上のステップを含む、化合物を調製する方法を提供する。

【０１７７】

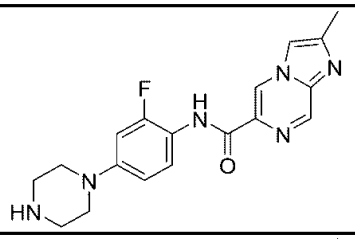
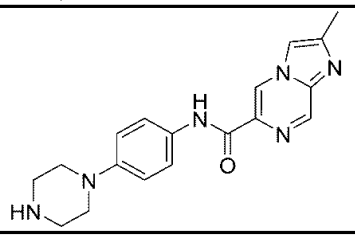
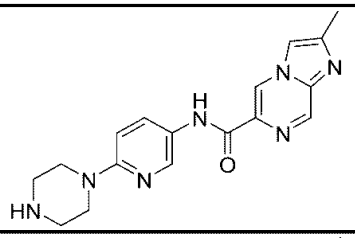
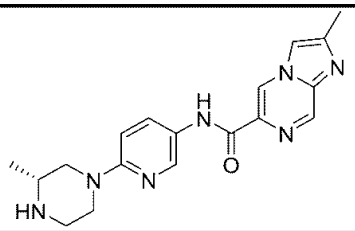
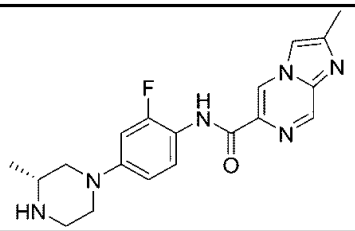
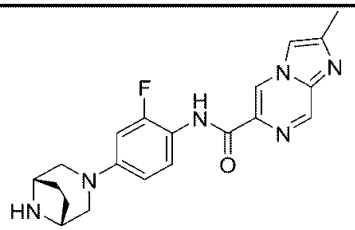
いくつかの実施形態では、化合物は、表１に記載される化合物及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【０１７８】

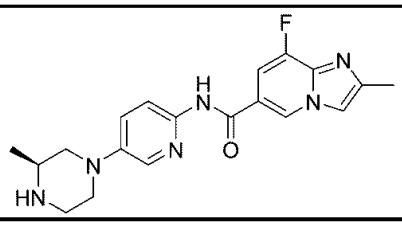
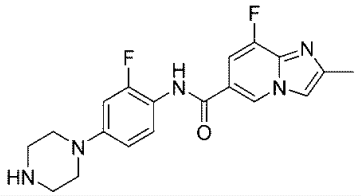
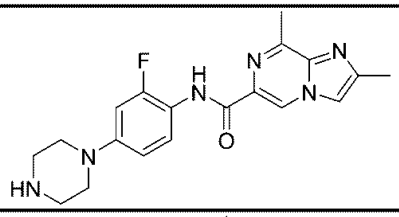
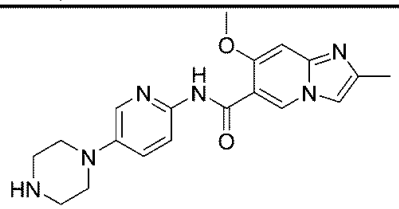
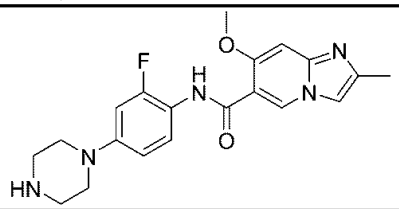
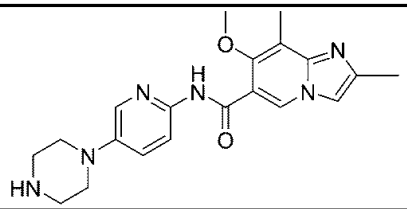
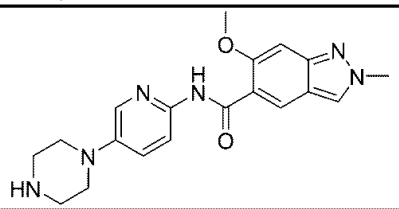
いくつかの実施形態では、化合物は、表１に記載される化合物から選択される。

【表１－１】

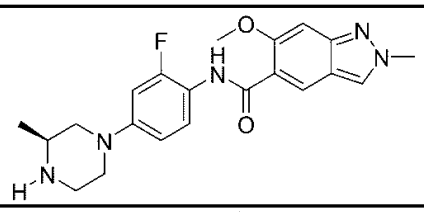
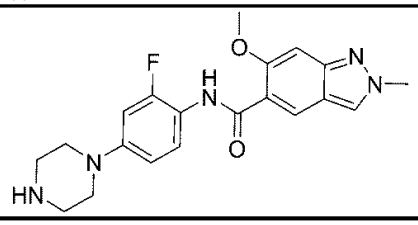
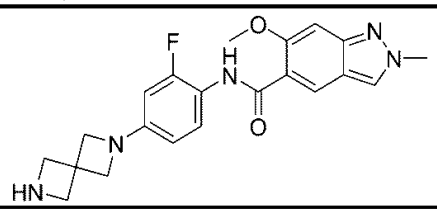
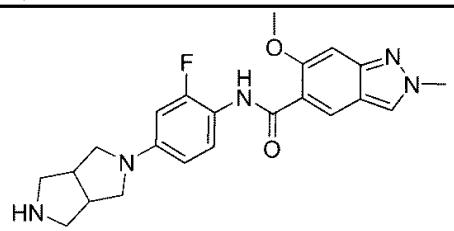
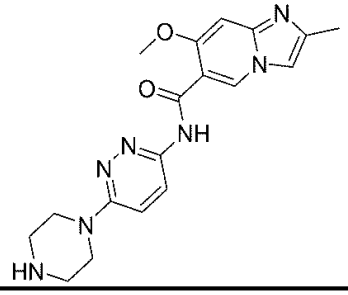
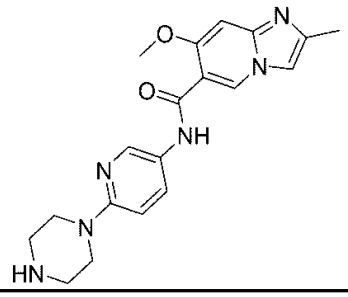
表１．本開示の例示的な化合物

化合物	構造
101	
102	
103	
104	
105	
106	

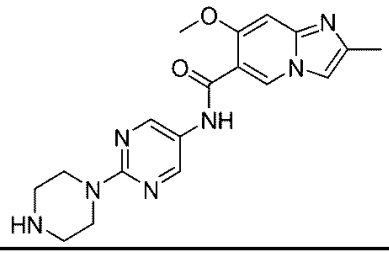
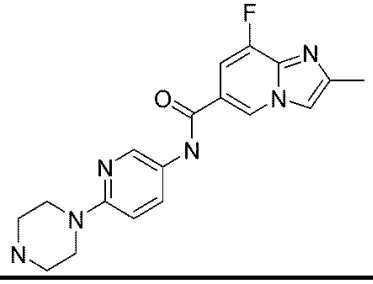
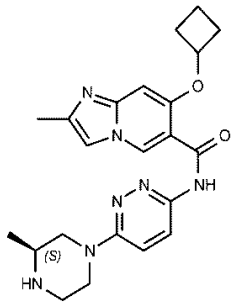
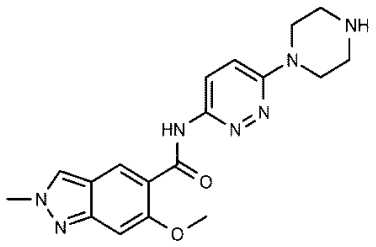
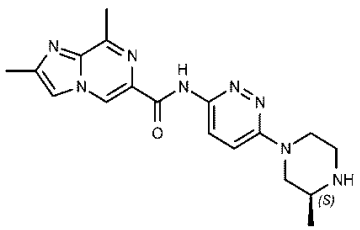
【表１－２】

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

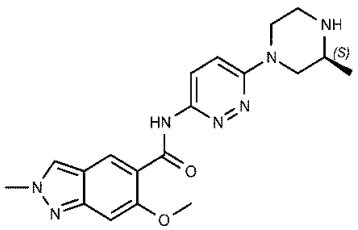
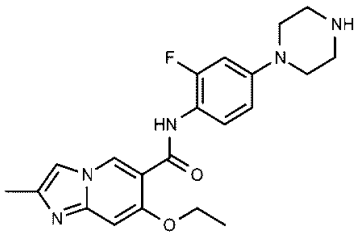
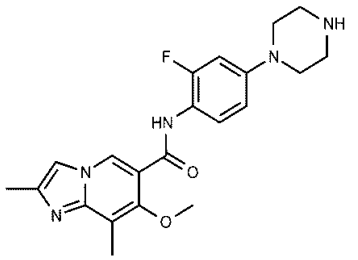
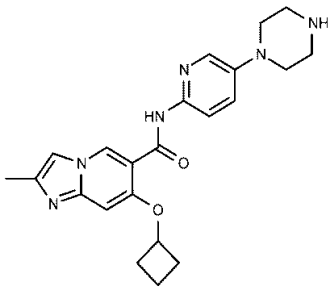
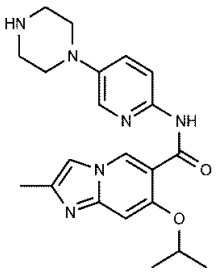
【表１－３】

114	
115	
116	
117	
118	
119	

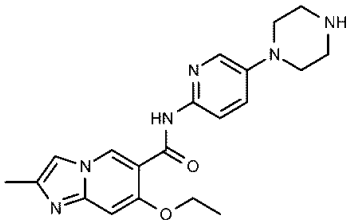
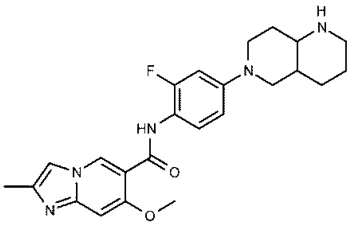
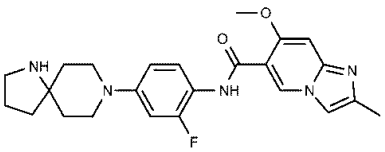
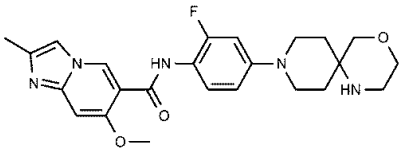
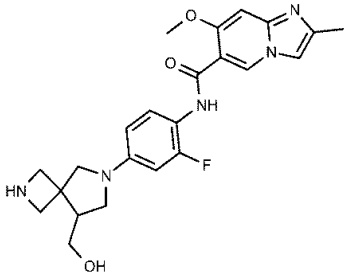
【表１－４】

120	
121	
122	
123	
124	

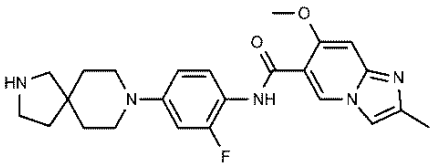
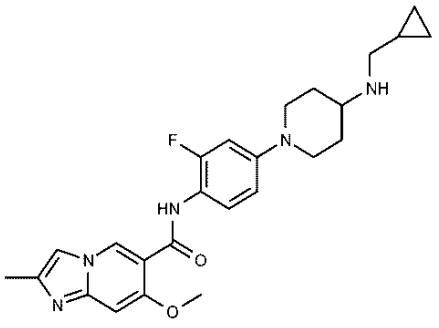
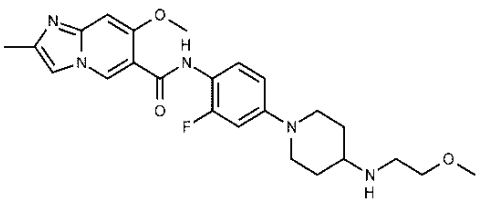
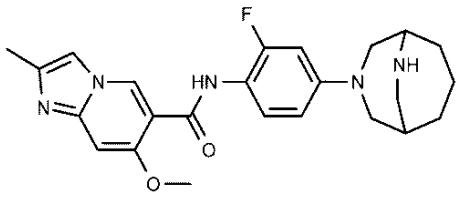
【表１－５】

125	
126	
127	
128	
129	

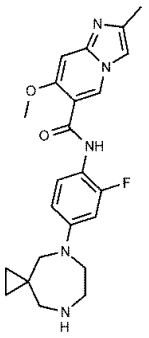
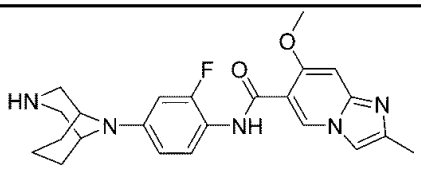
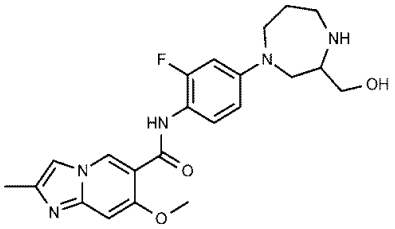
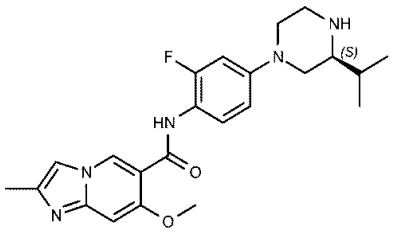
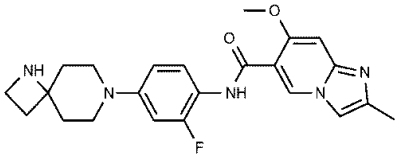
【表１－６】

130	
131	
132	
133	
134	

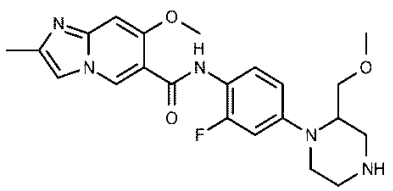
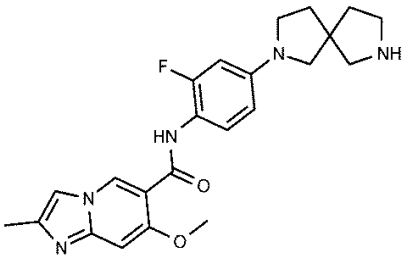
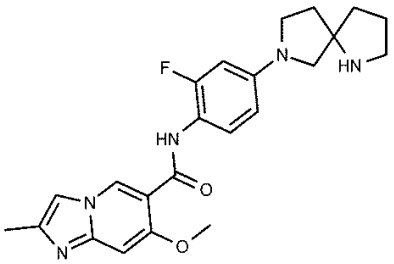
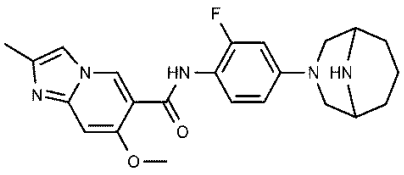
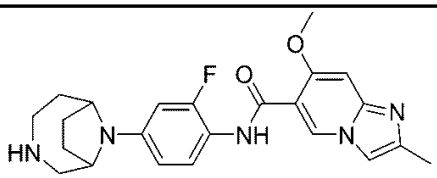
【表１－７】

135	
136	
137	
138	

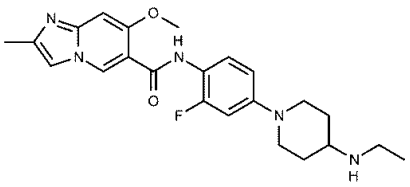
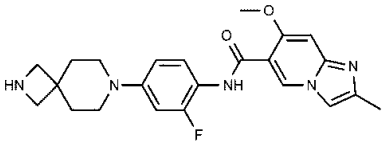
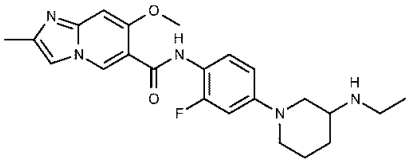
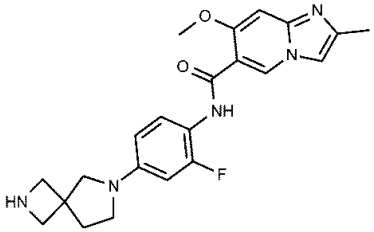
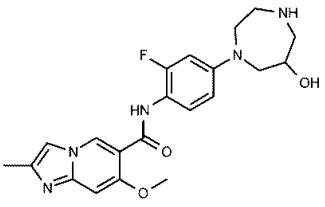
【表１－８】

139	
140	
141	
142	
143	

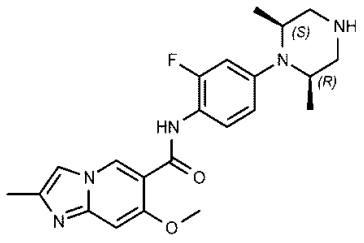
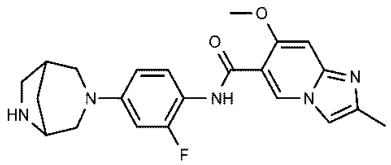
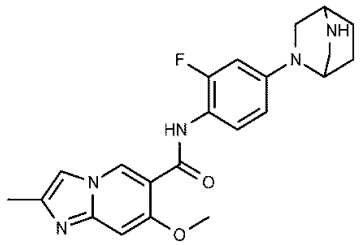
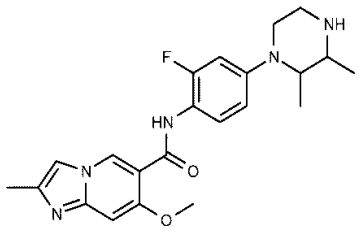
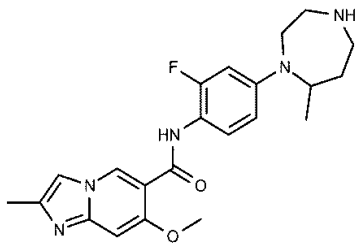
【表１－９】

144	
145	
146	
147	
148	

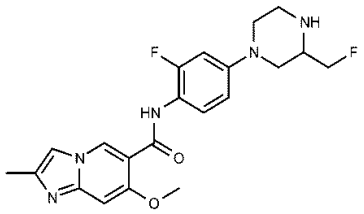
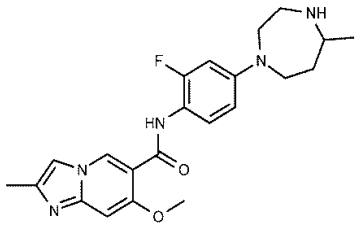
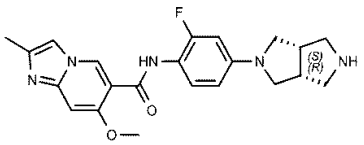
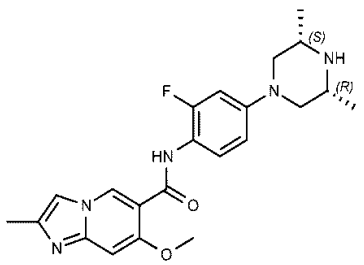
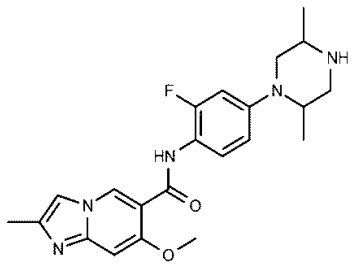
【表１－１０】

149	
150	
151	
152	
153	

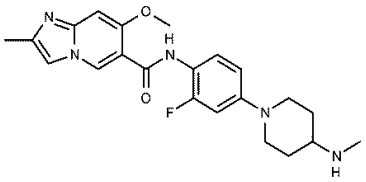
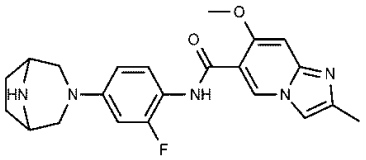
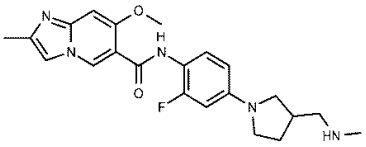
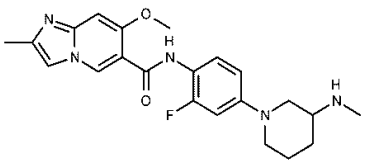
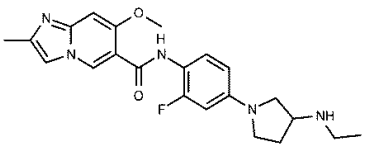
【表１－１１】

154	
155	
156	
157	
158	

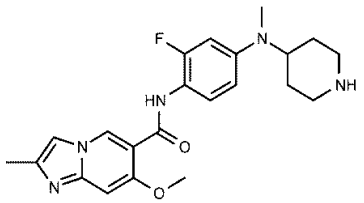
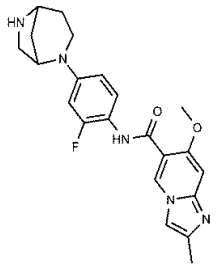
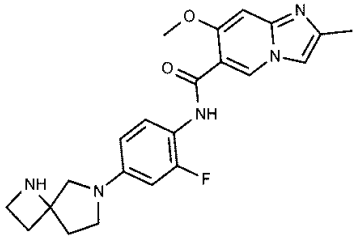
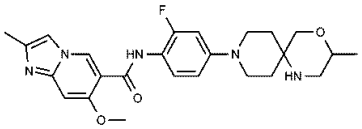
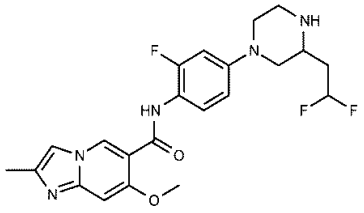
【表１－１２】

159	
160	
161	
162	
163	

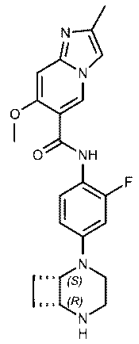
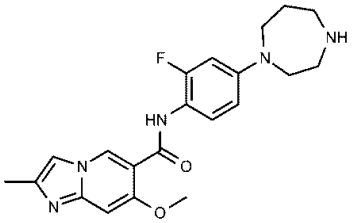
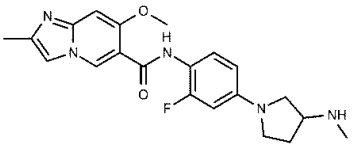
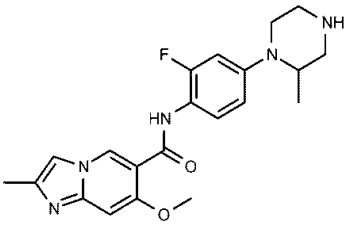
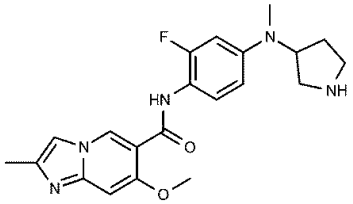
【表１－１３】

164	
165	
166	
167	
168	

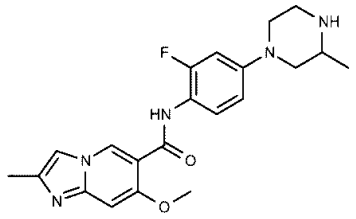
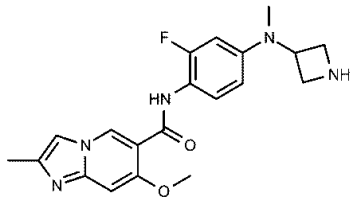
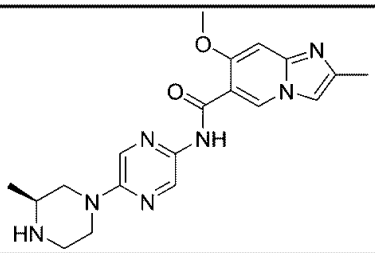
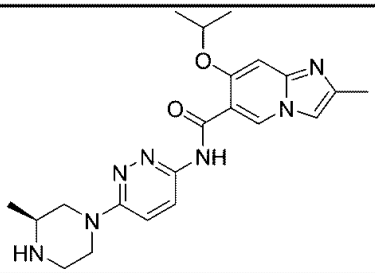
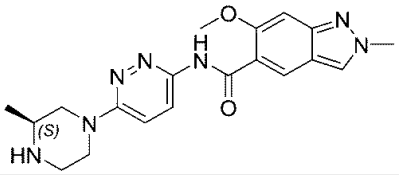
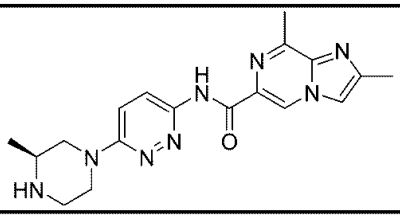
【表１－１４】

169	
170	
171	
172	
173	

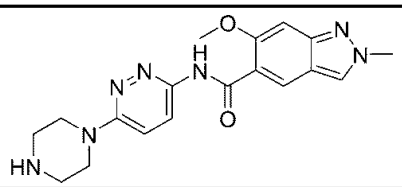
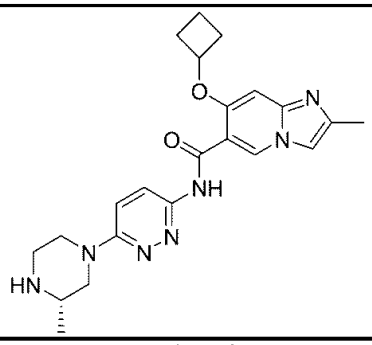
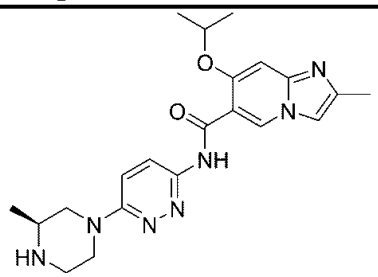
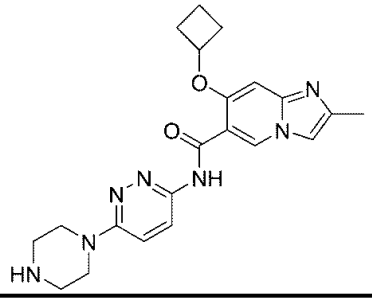
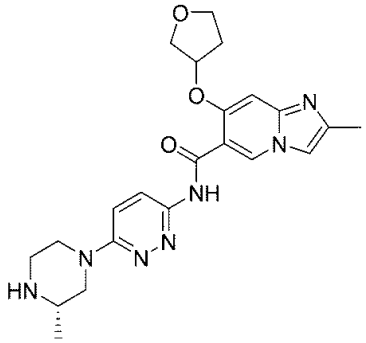
【表１－１５】

174	
175	
176	
177	
178	

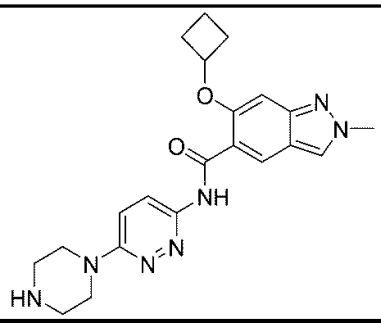
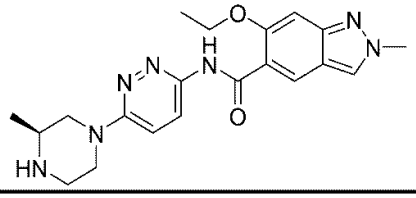
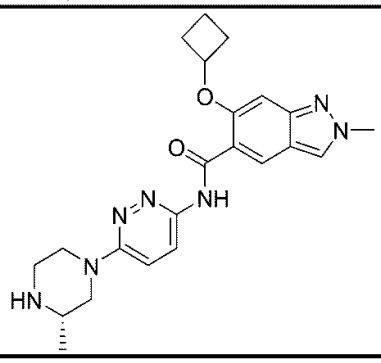
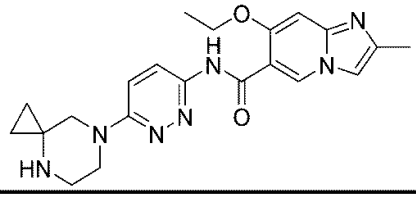
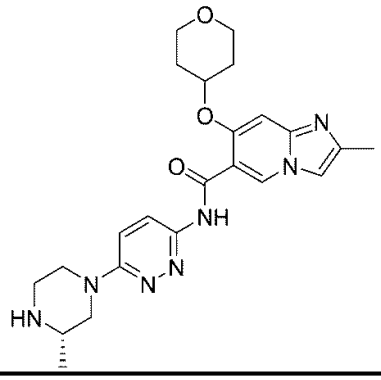
【表１－１６】

179	
180	
198	
199	
200	
201	

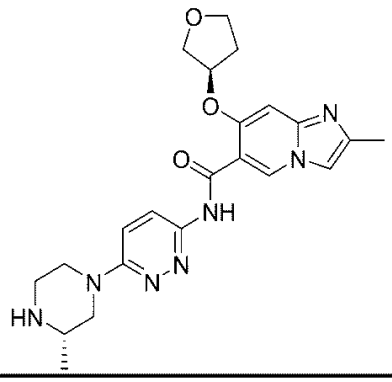
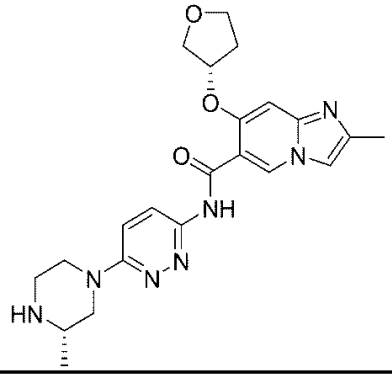
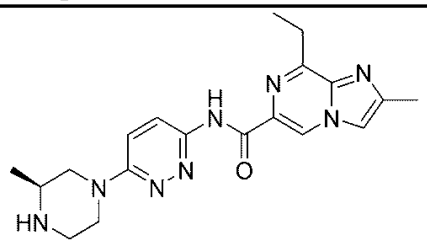
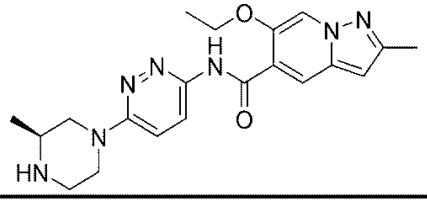
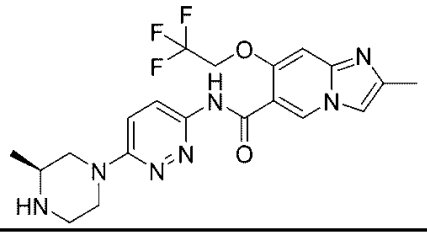
【表１－１７】

202	
203	
204	
205	
206	

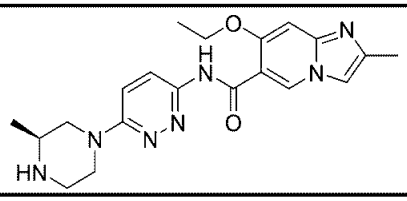
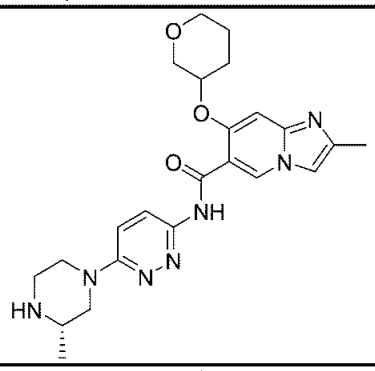
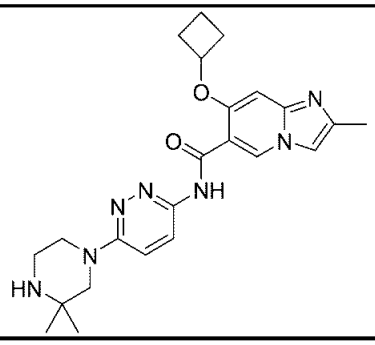
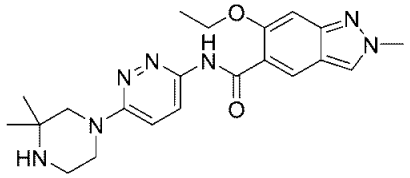
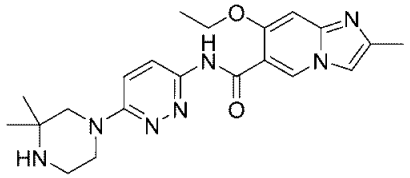
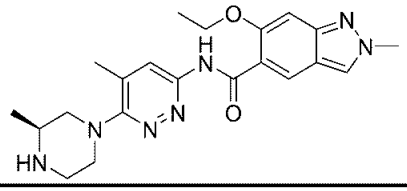
【表１－１８】

207	
208	
209	
210	
211	

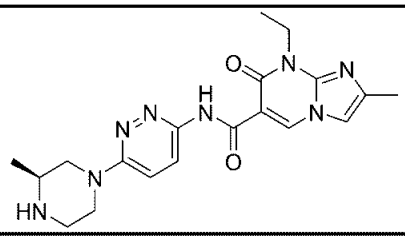
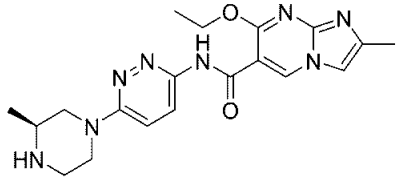
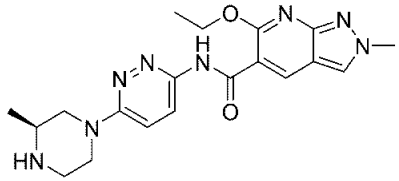
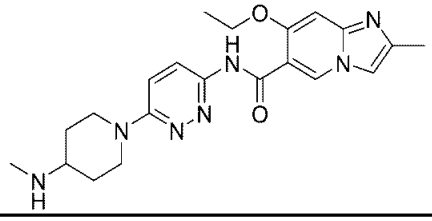
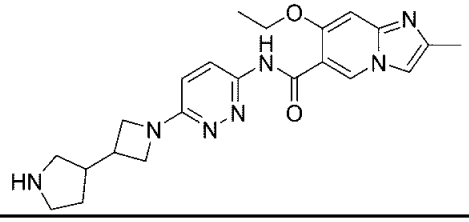
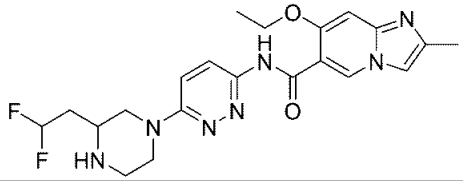
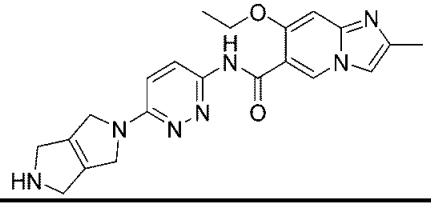
【表１－１９】

212	
213	
214	
215	
216	

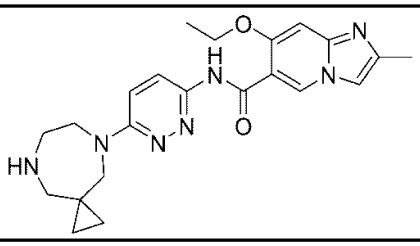
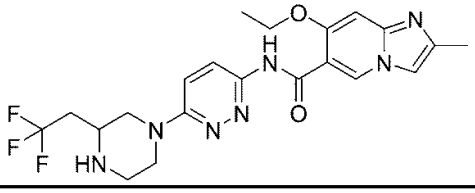
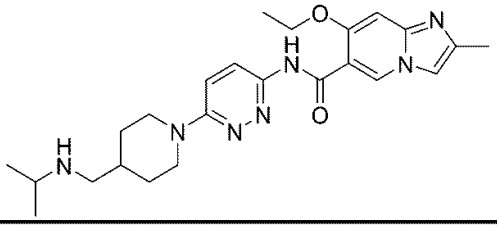
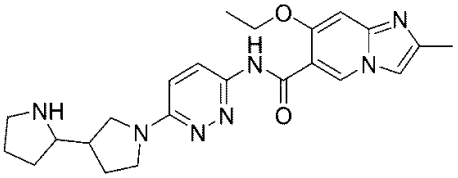
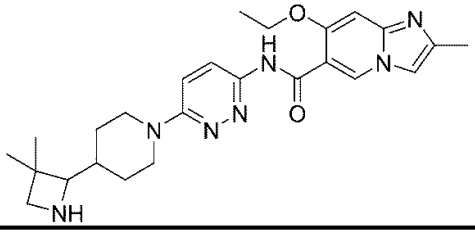
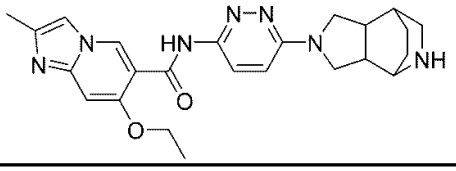
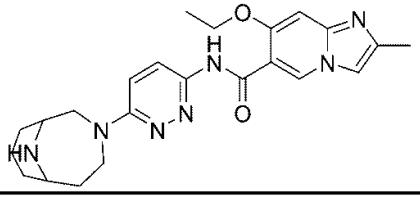
【表１－２０】

217	
218	
219	
220	
221	
222	

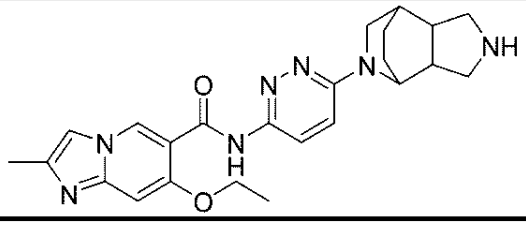
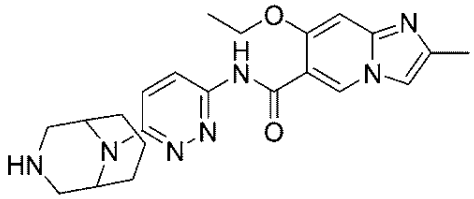
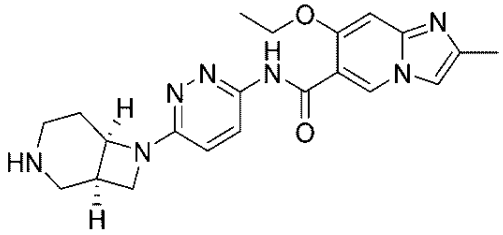
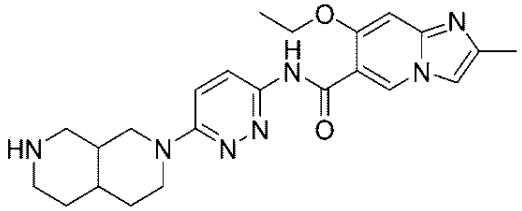
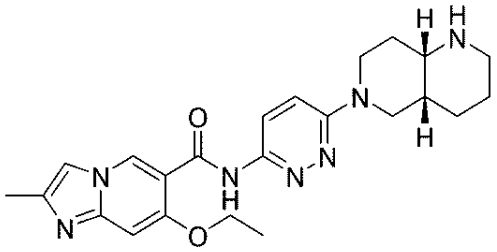
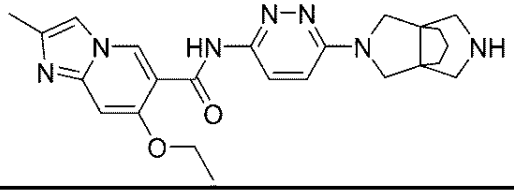
【表１－２１】

223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	

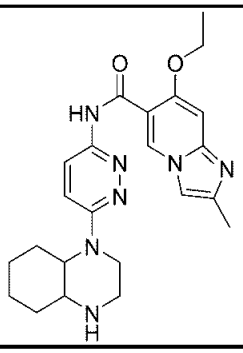
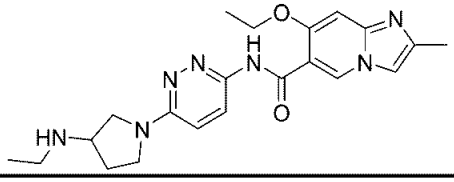
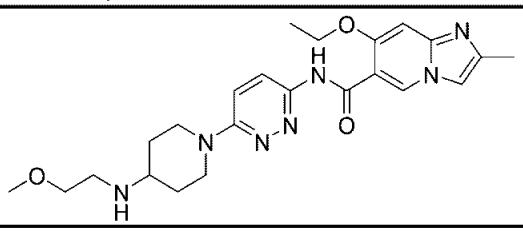
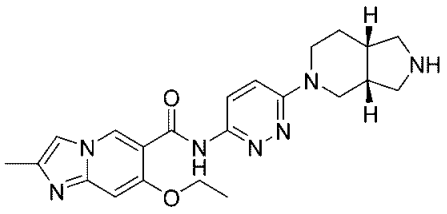
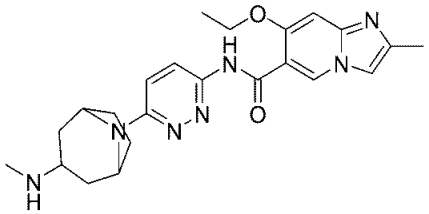
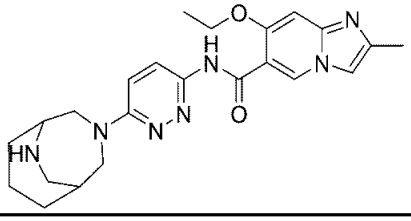
【表１－２２】

230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	

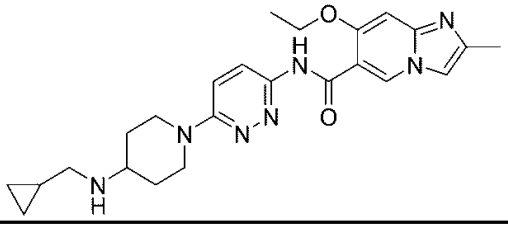
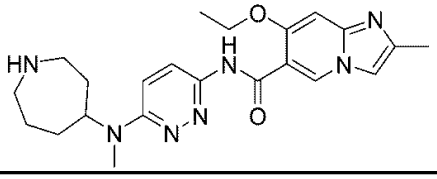
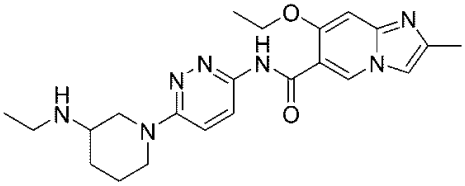
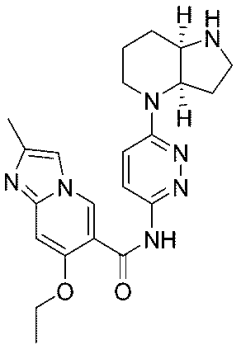
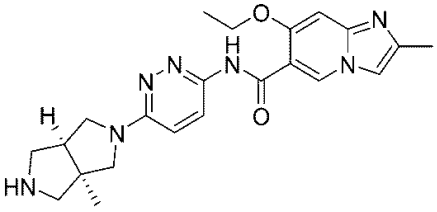
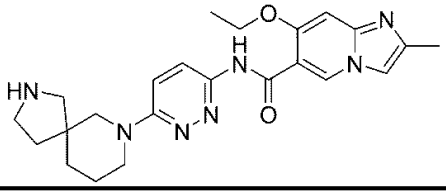
【表１－２３】

237	
238	
239	 ラセミ体
240	
241	 ラセミ体
242	

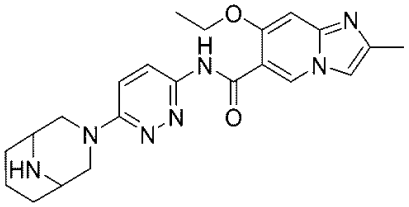
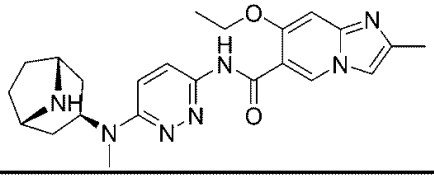
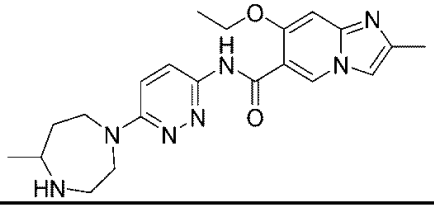
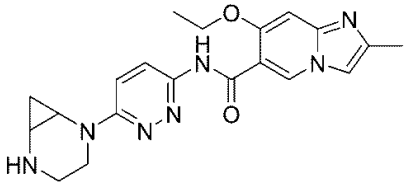
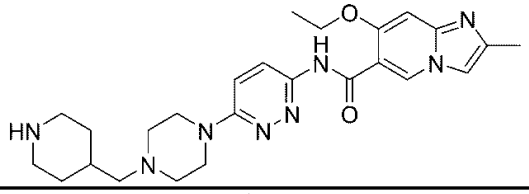
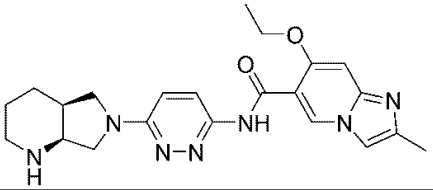
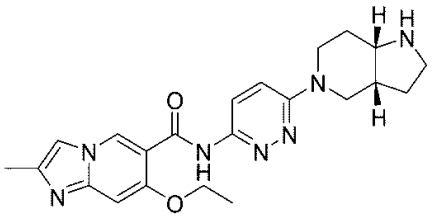
【表１－２４】

243	
244	
245	
246	 ラセミ体
247	
248	

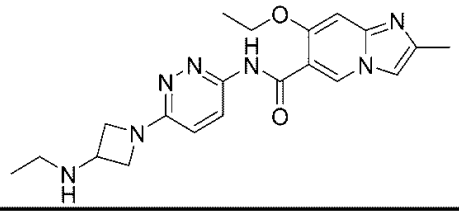
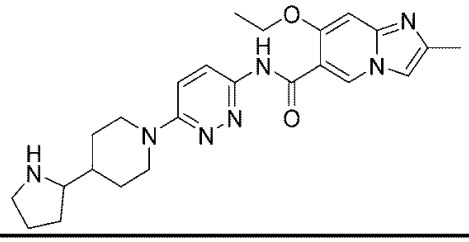
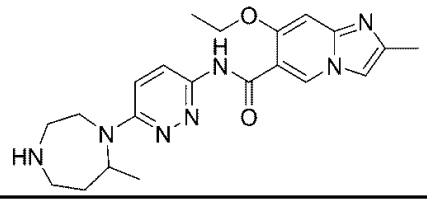
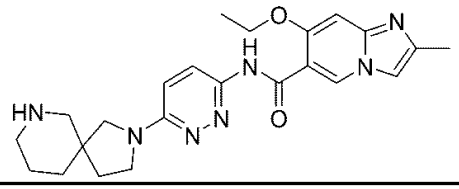
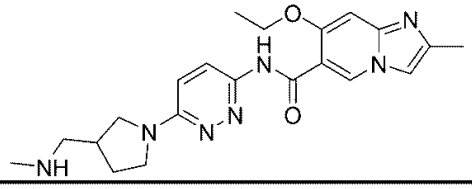
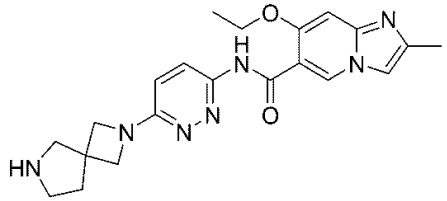
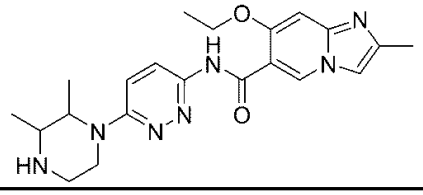
【表１－２５】

249	
250	
251	
252	 ラセミ体
253	 ラセミ体
254	

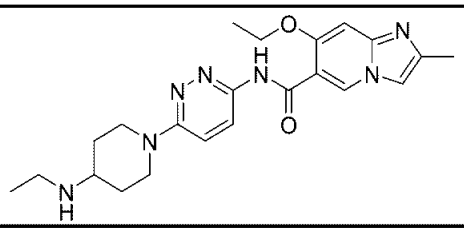
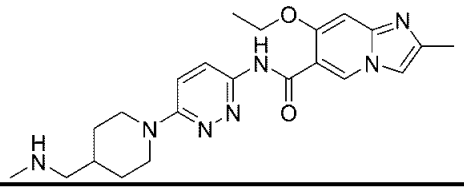
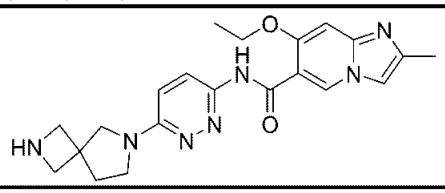
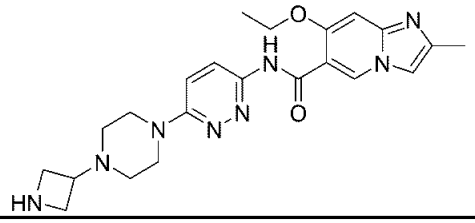
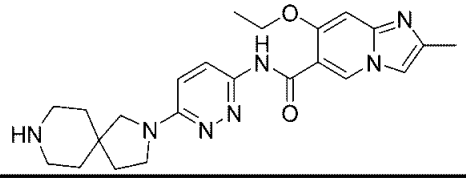
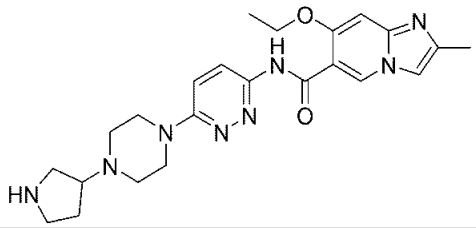
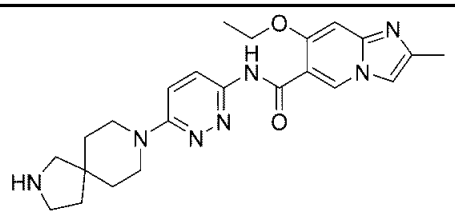
【表１－２６】

255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	 ラセミ体

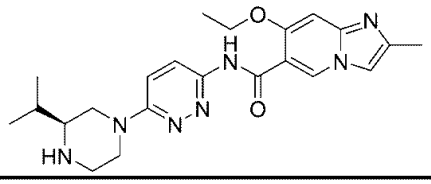
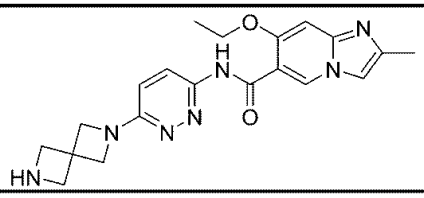
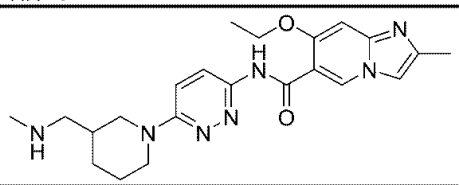
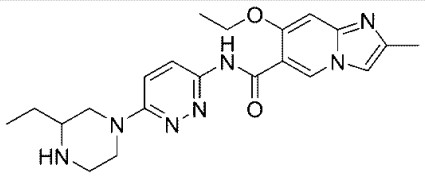
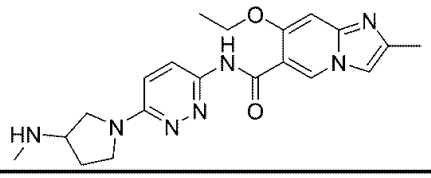
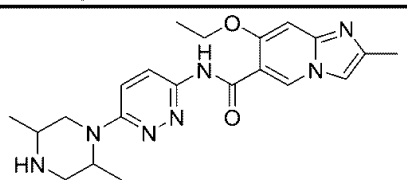
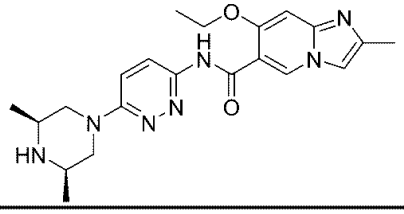
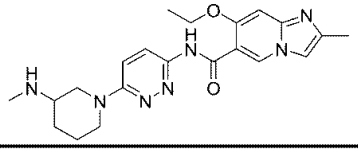
【表１－２７】

262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

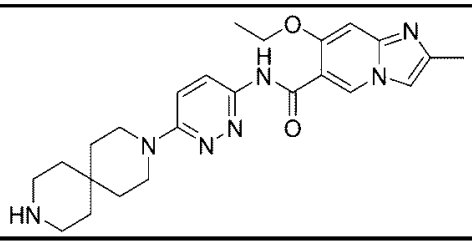
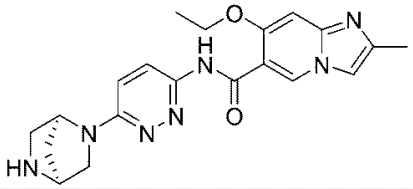
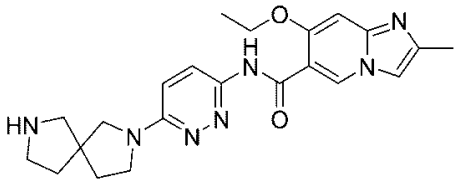
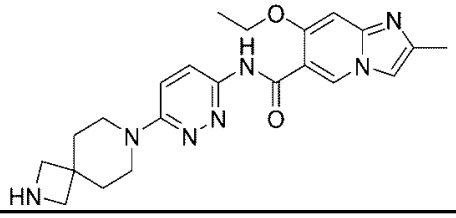
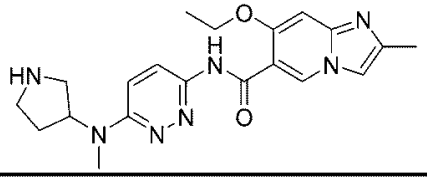
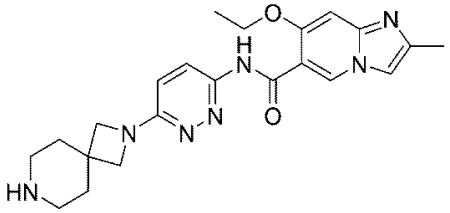
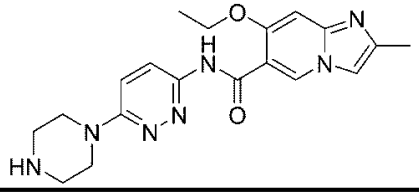
【表１－２８】

269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	

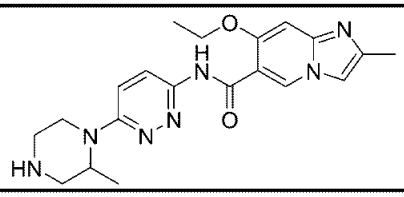
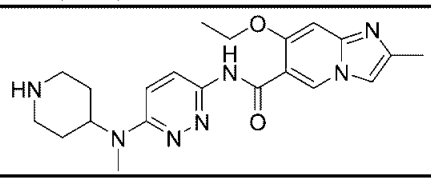
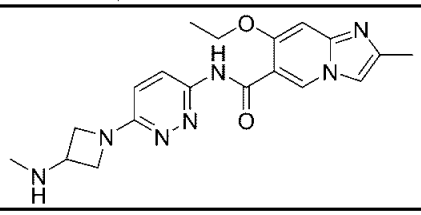
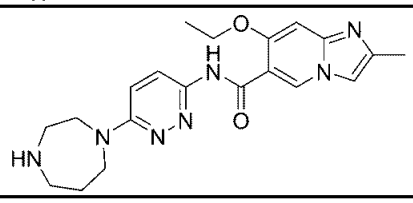
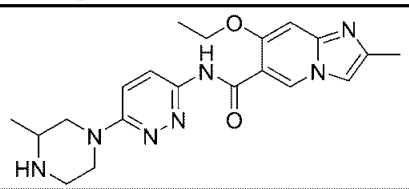
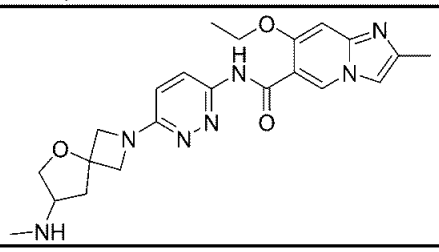
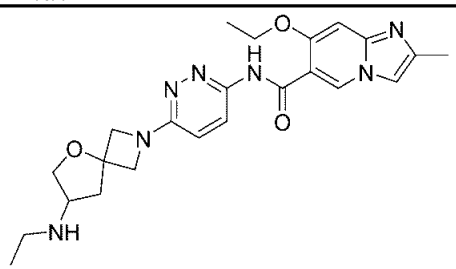
【表１－２９】

276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	

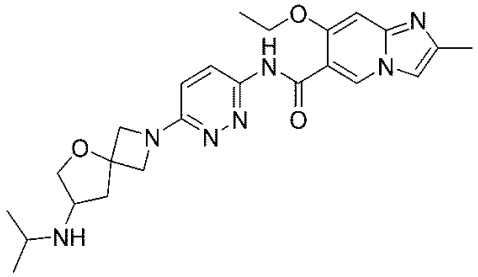
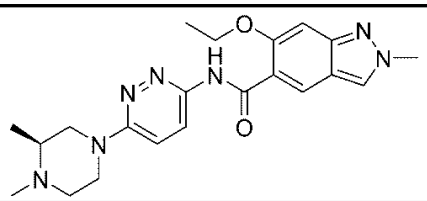
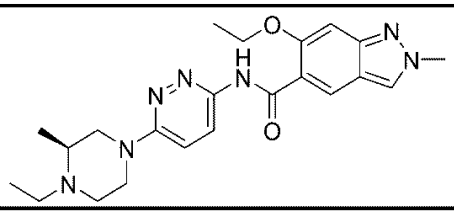
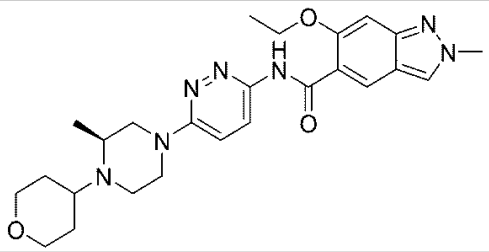
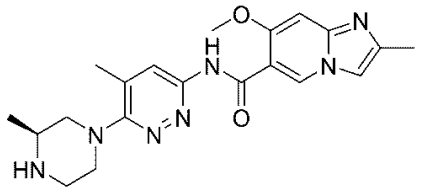
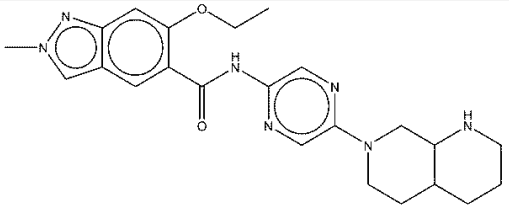
【表１－３０】

284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	

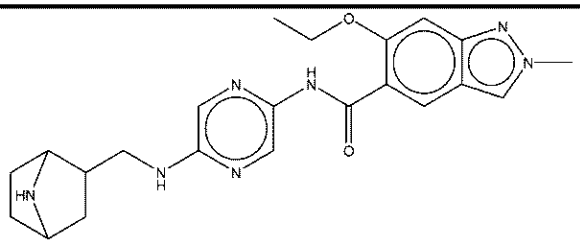
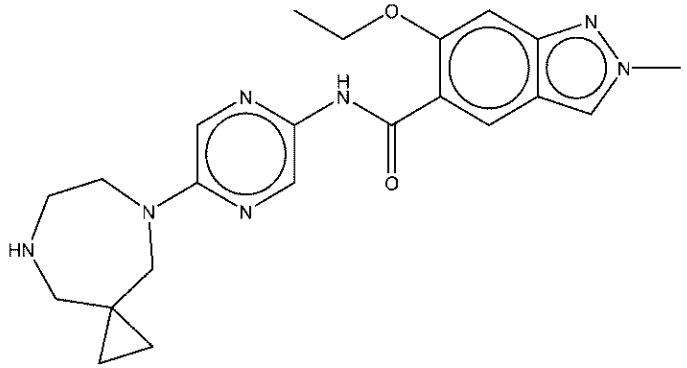
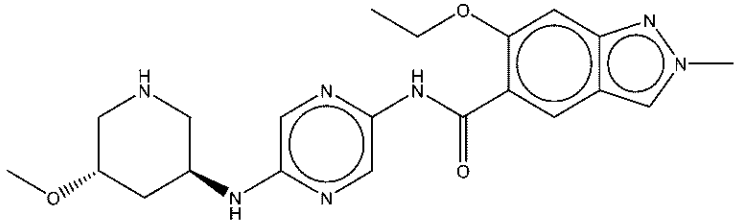
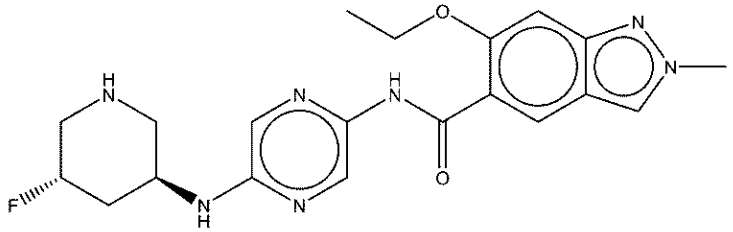
【表１－３１】

291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	

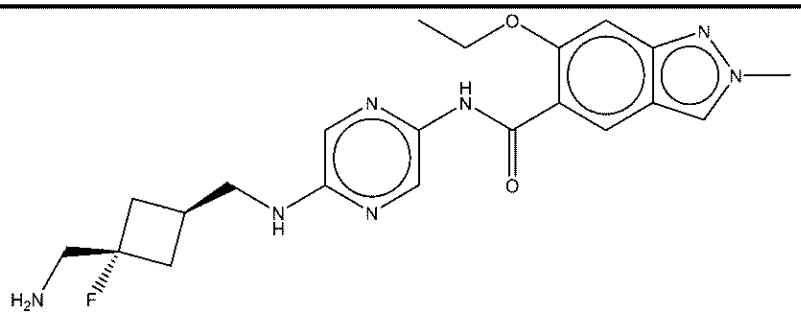
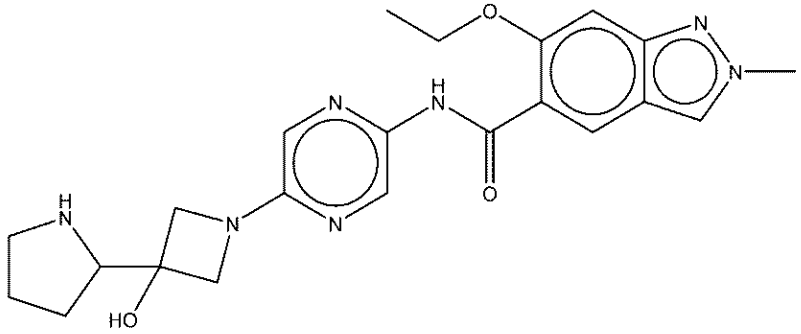
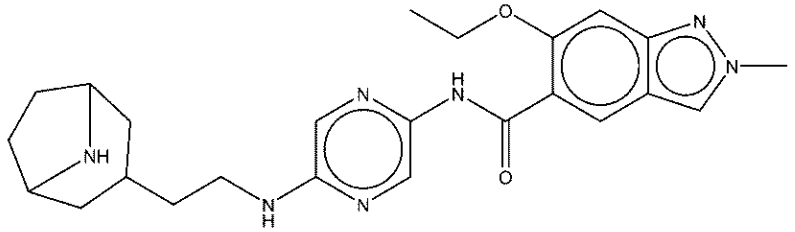
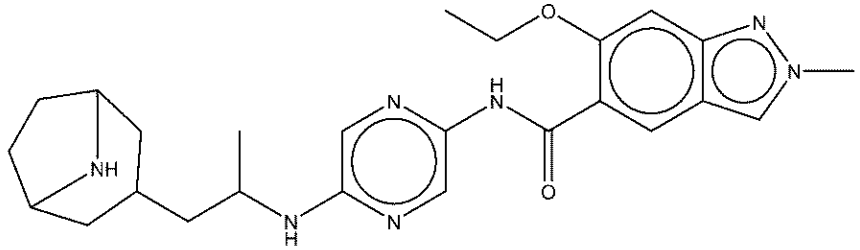
【表１－３２】

298	
299	
300	
301	
302	
303	

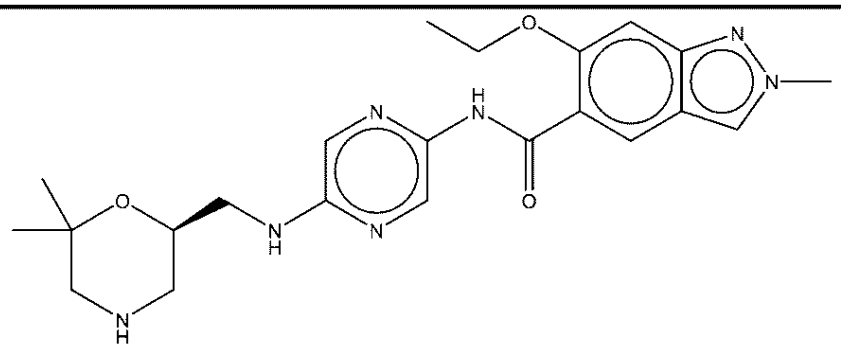
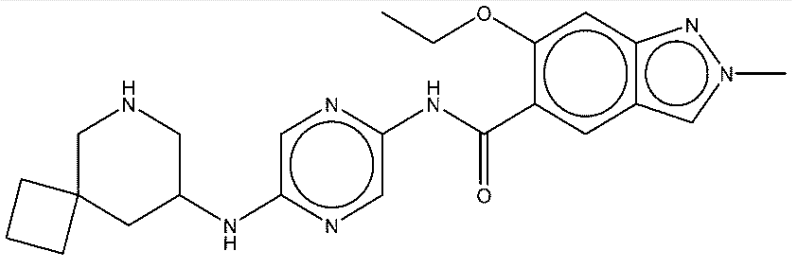
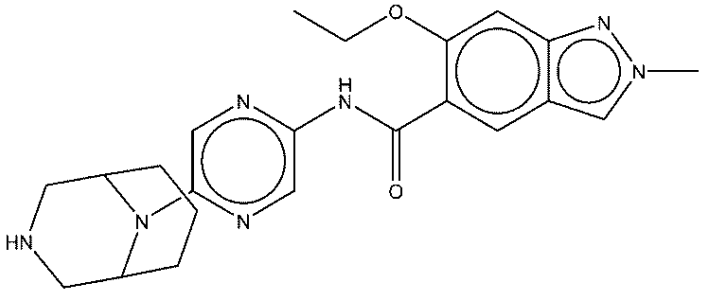
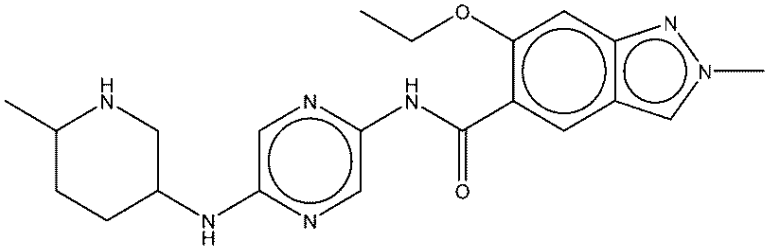
【表１－３３】

304	
305	
306	
307	

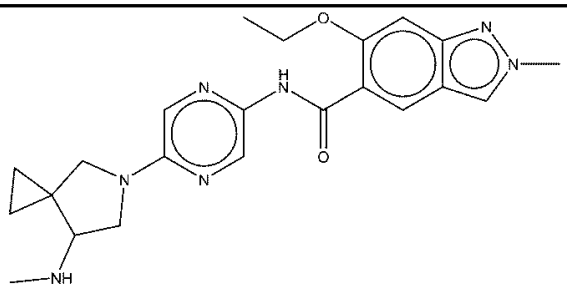
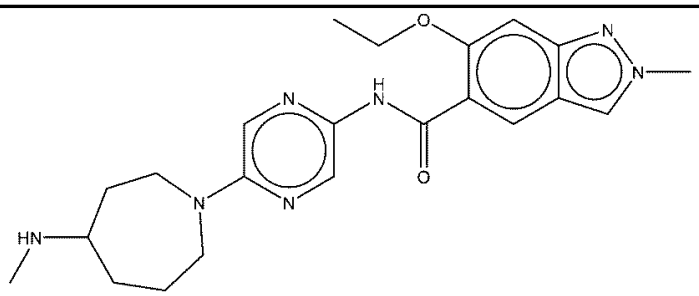
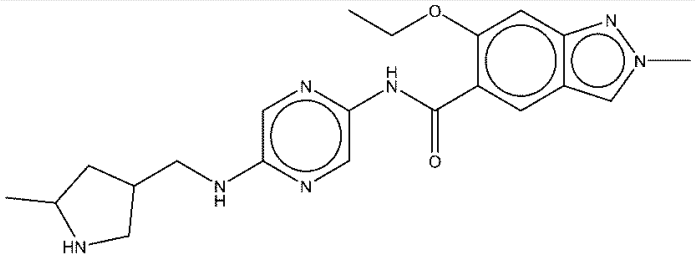
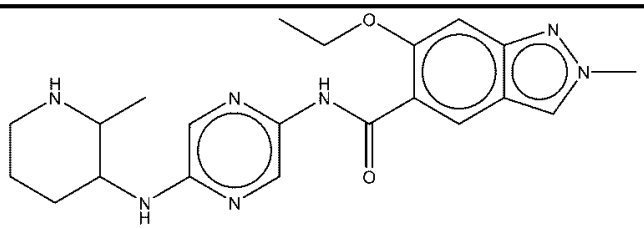
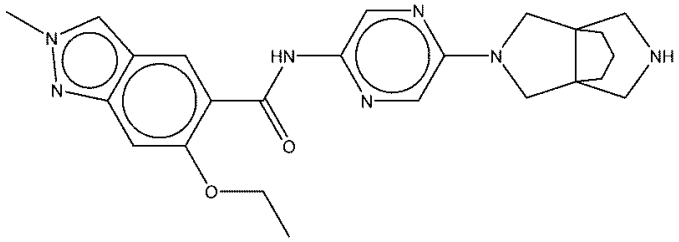
【表１－３４】

308	
309	
310	
311	

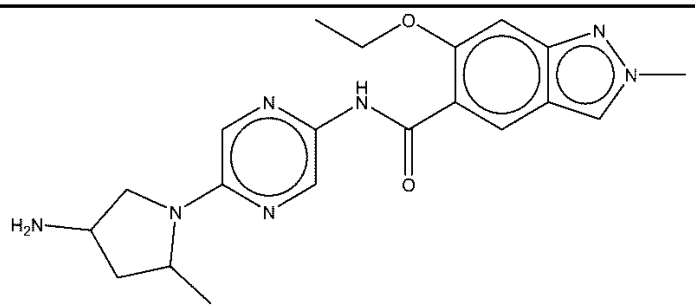
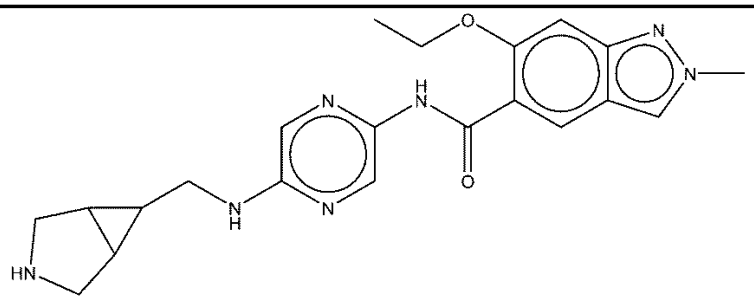
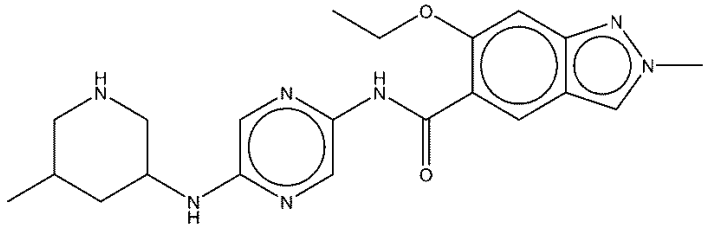
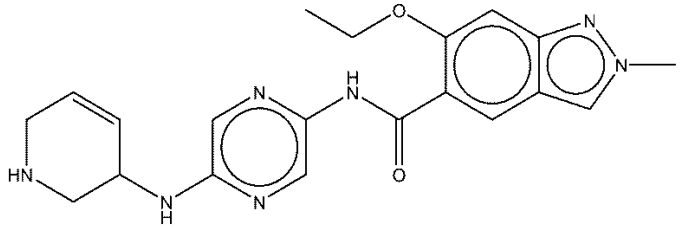
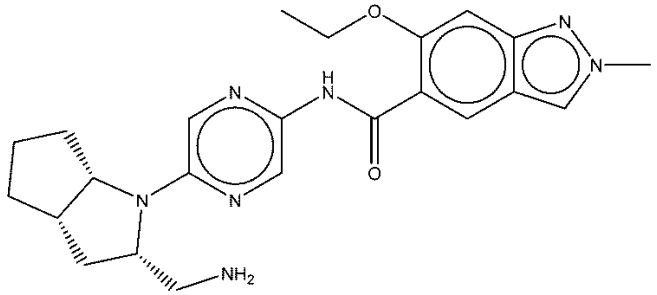
【表１－３５】

312	
313	
314	
315	

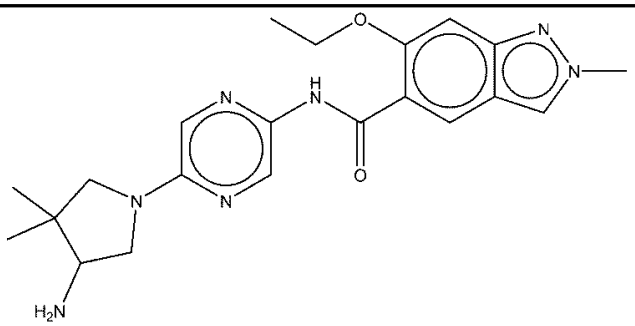
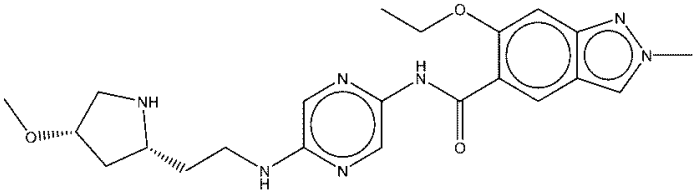
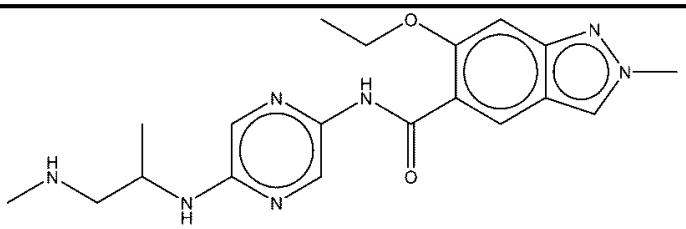
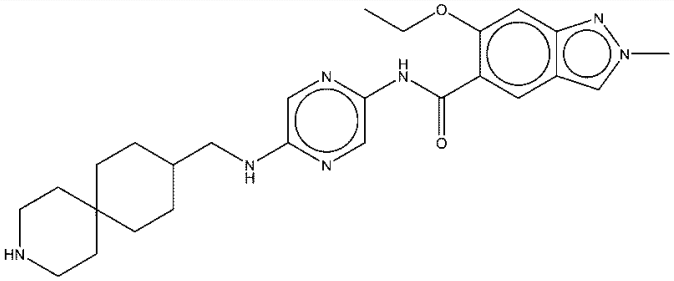
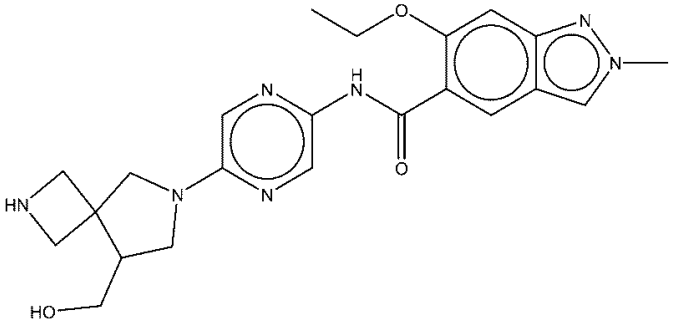
【表１－３６】

316	
317	
318	
319	
320	

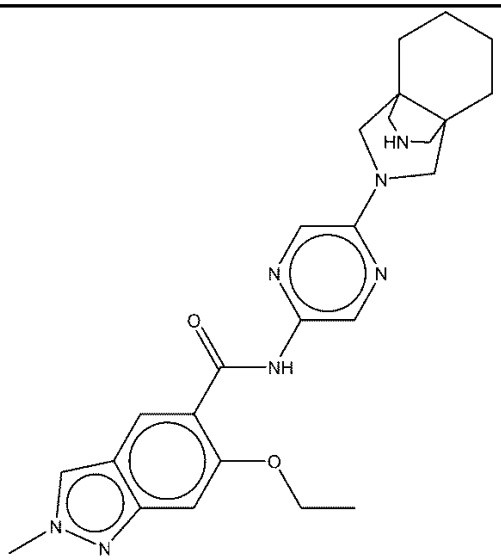
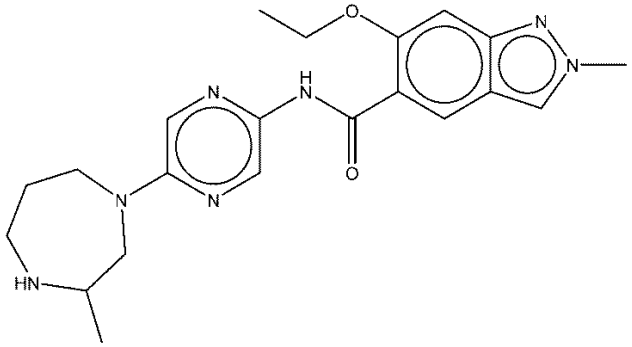
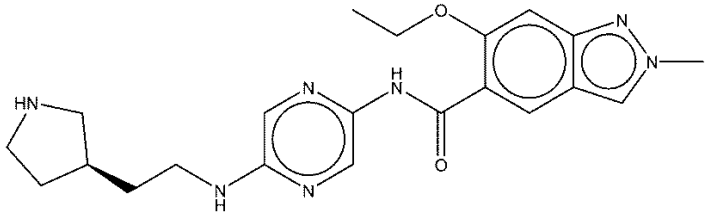
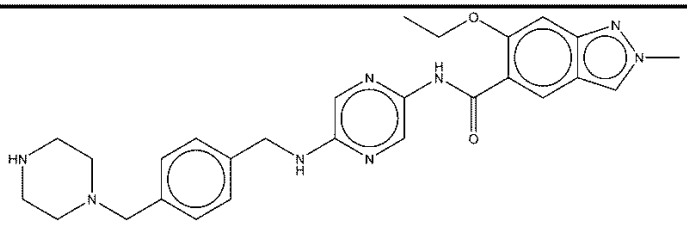
【表１－３７】

321	
322	
323	
324	
325	

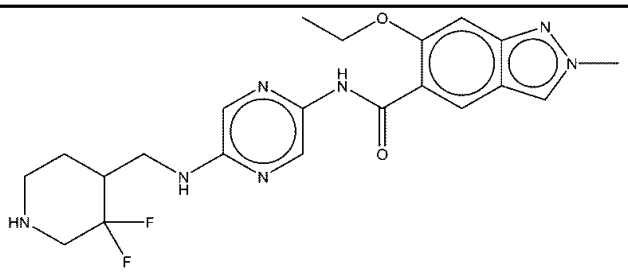
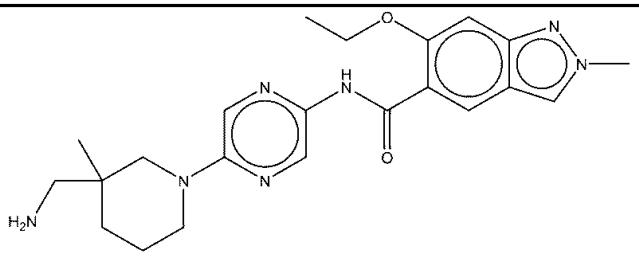
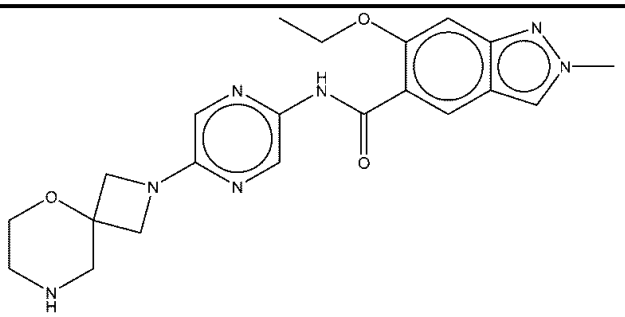
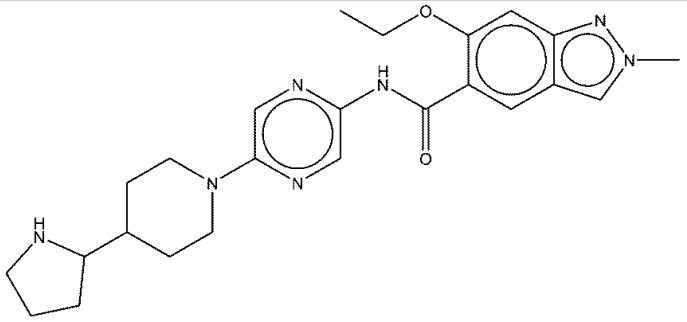
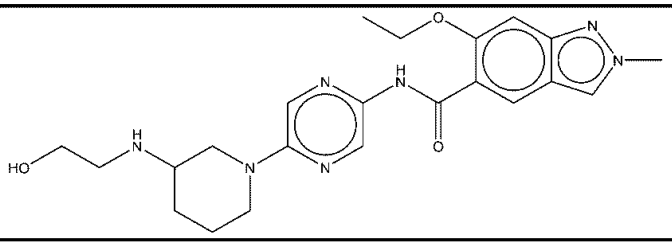
【表１－３８】

326	
327	
328	
329	
330	

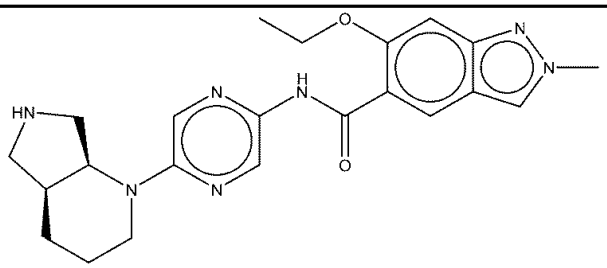
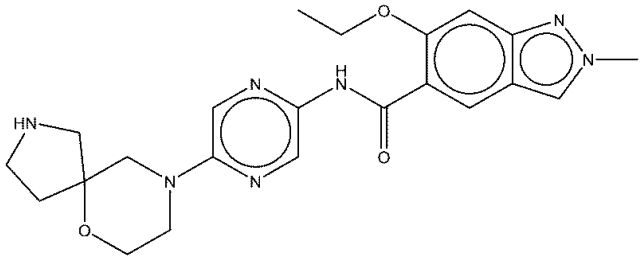
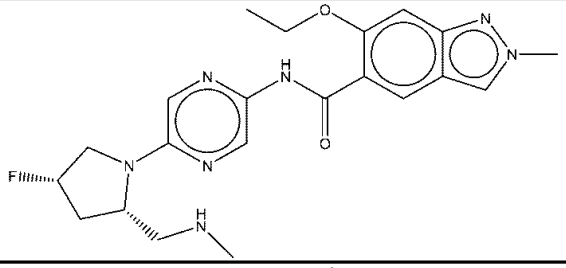
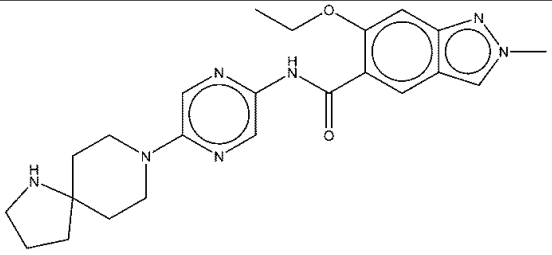
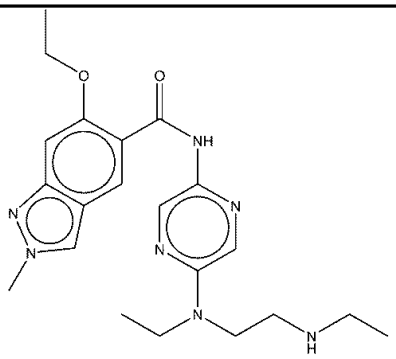
【表１－３９】

331	
332	
333	
334	

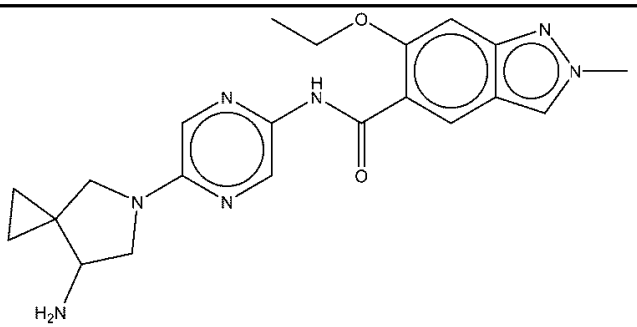
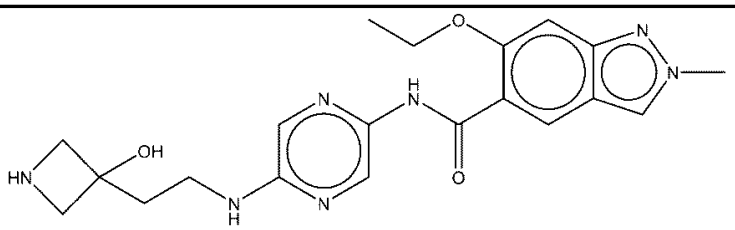
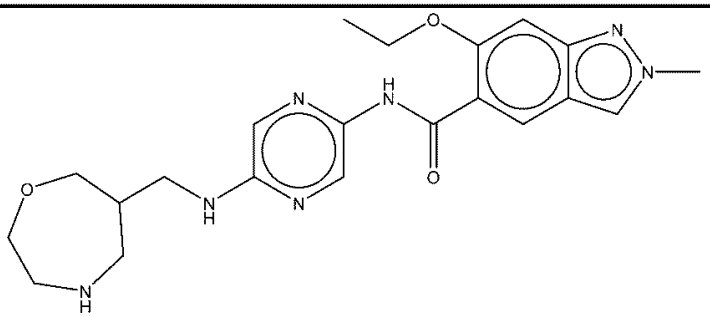
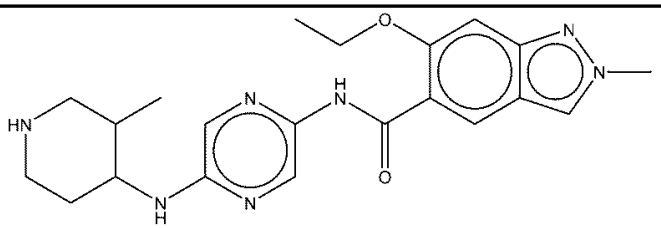
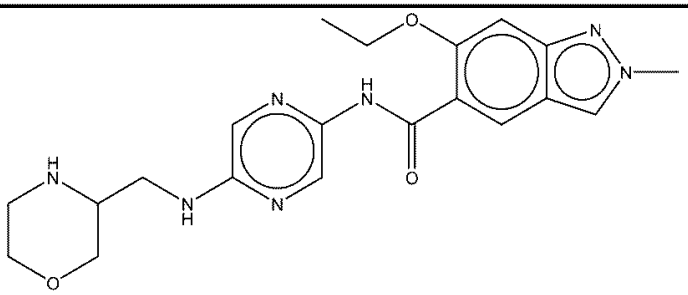
【表１－４０】

335	
336	
337	
338	
339	

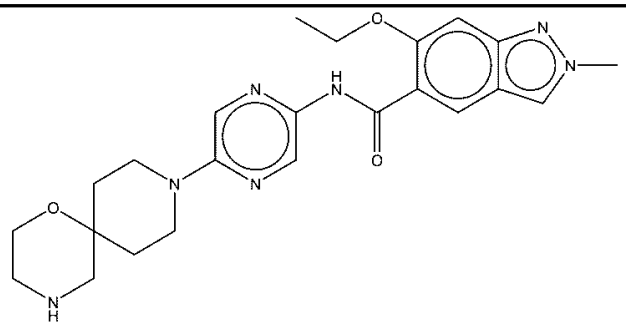
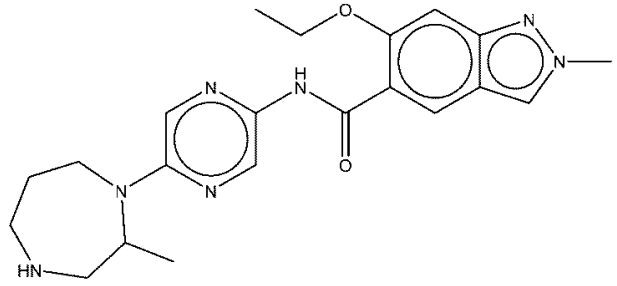
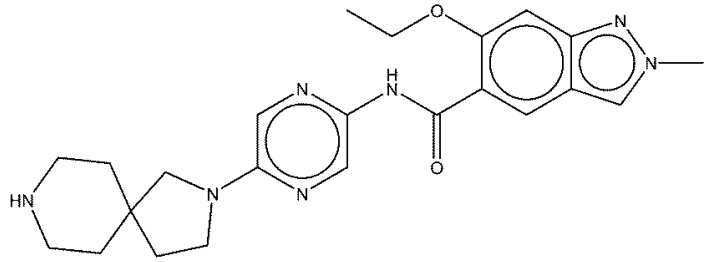
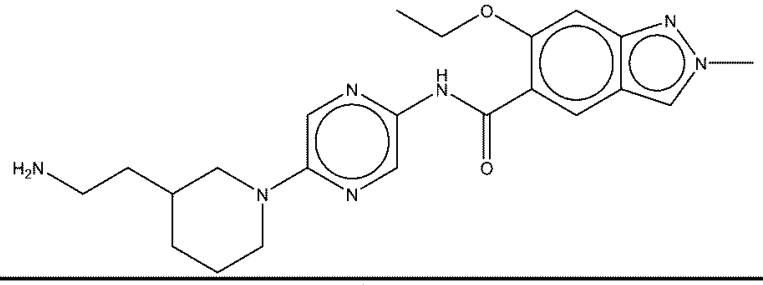
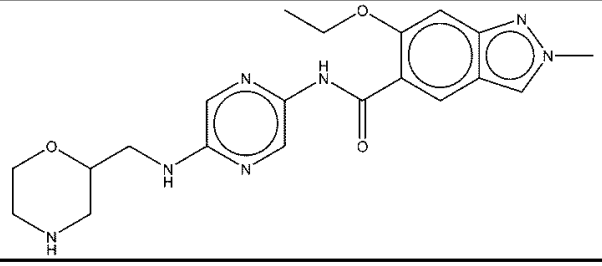
【表１－４１】

340	
341	
342	
343	
344	

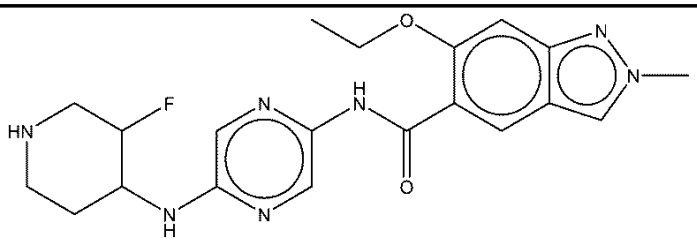
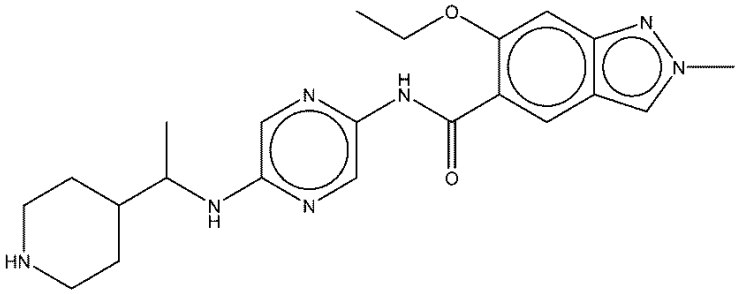
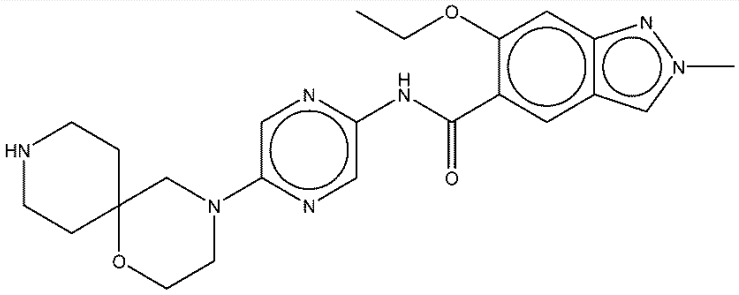
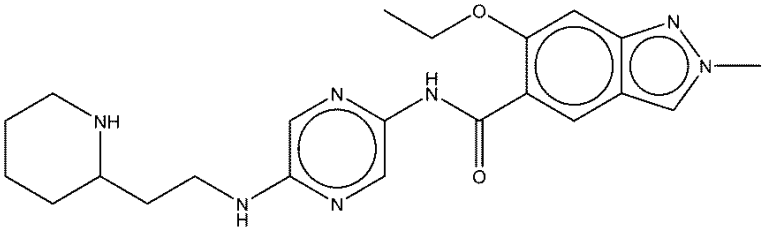
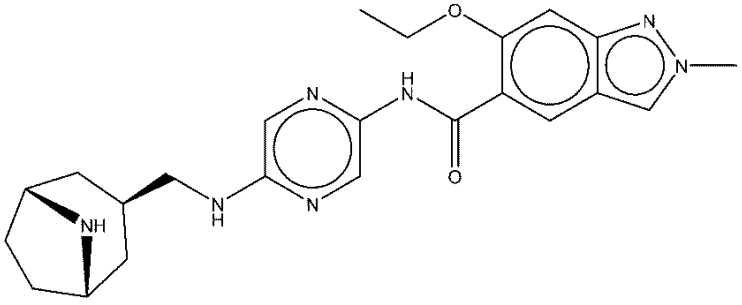
【表１－４２】

345	
346	
347	
348	
349	

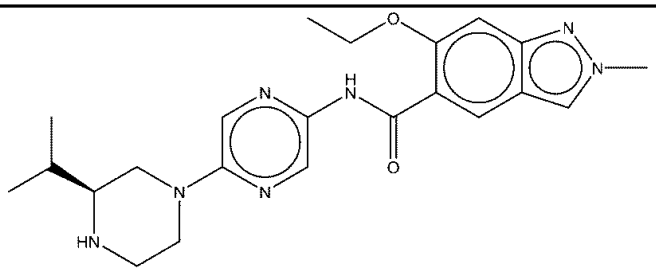
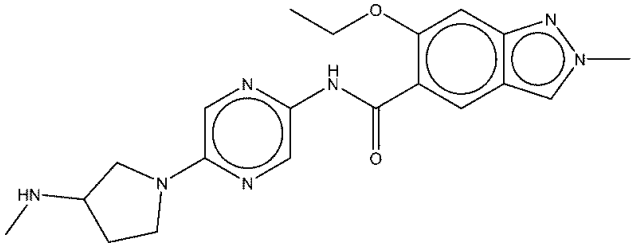
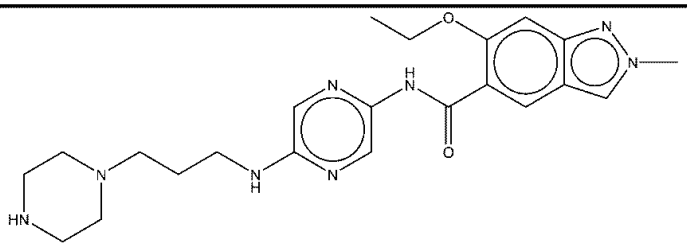
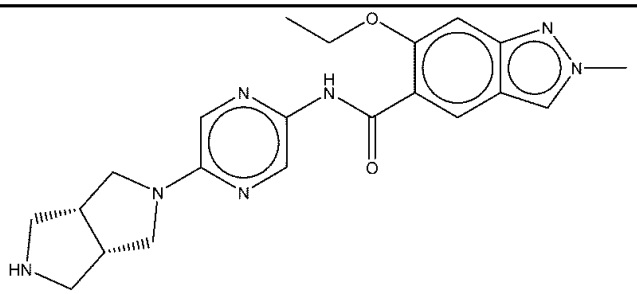
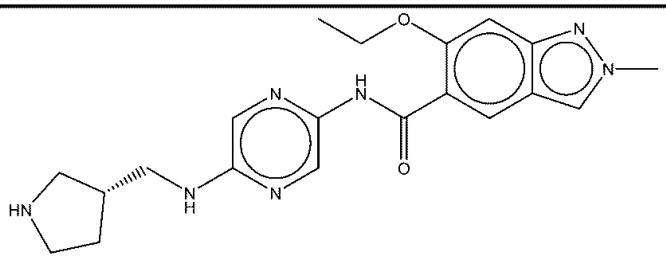
【表１－４３】

350	
351	
352	
353	
354	

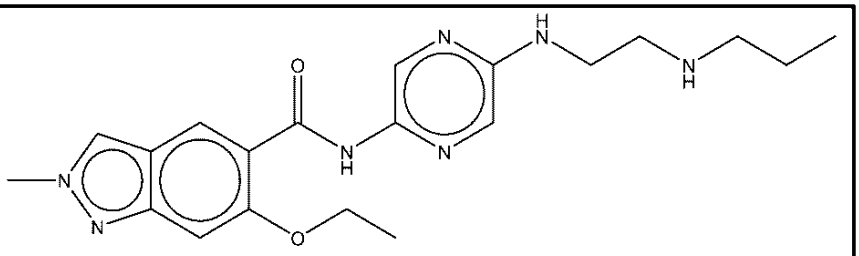
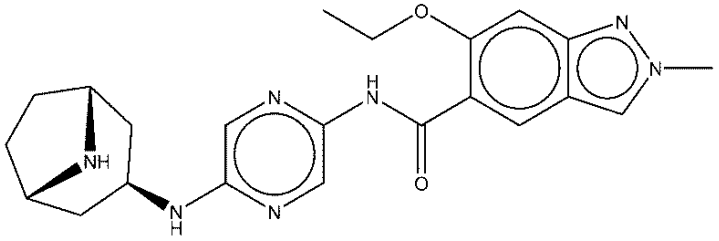
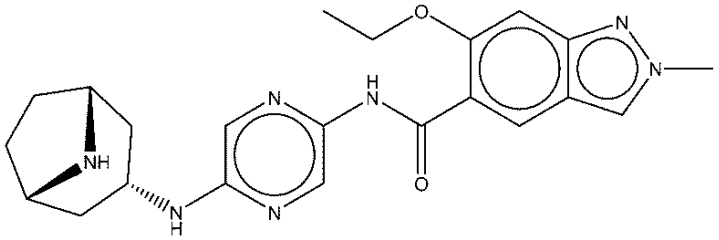
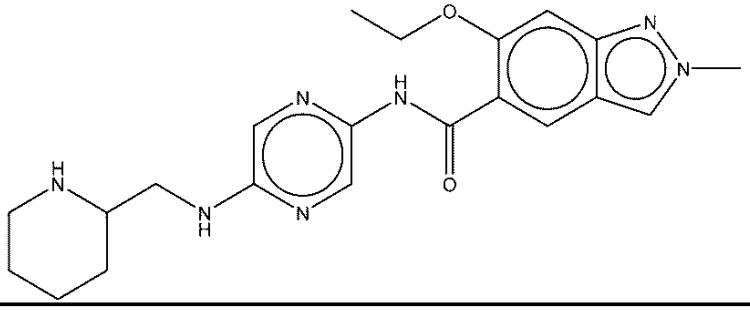
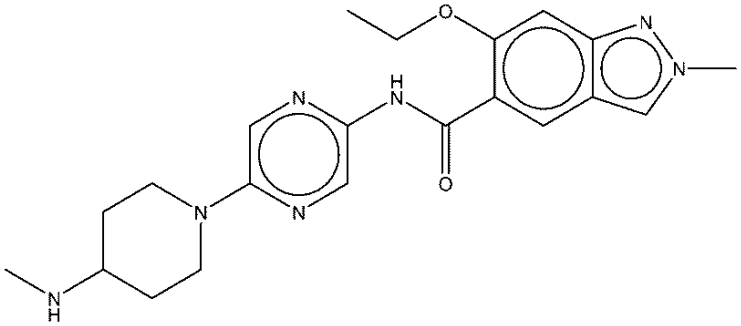
【表１－４４】

355	
356	
357	
358	
359	

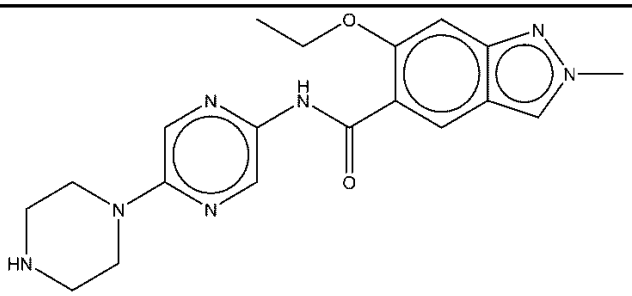
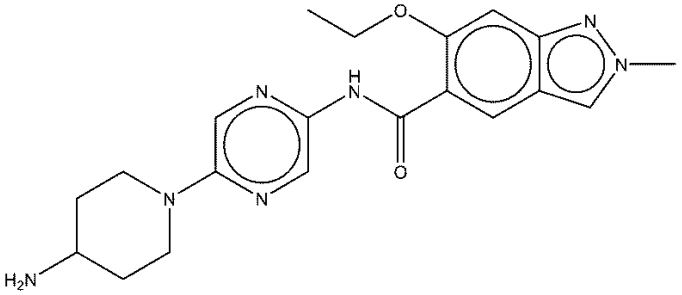
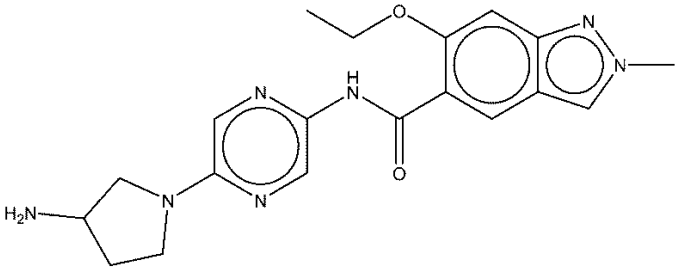
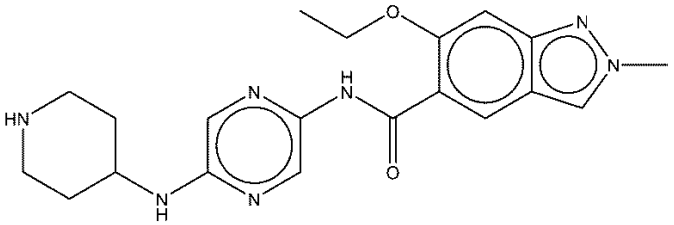
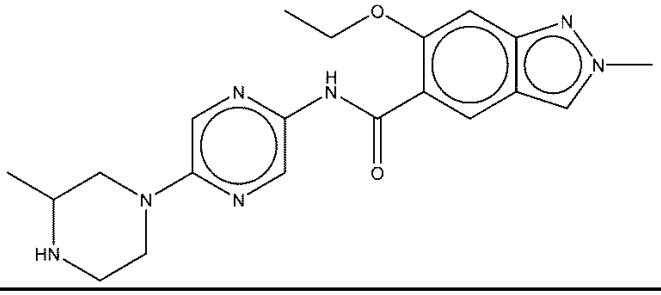
【表１－４５】

360	
361	
362	
363	
364	

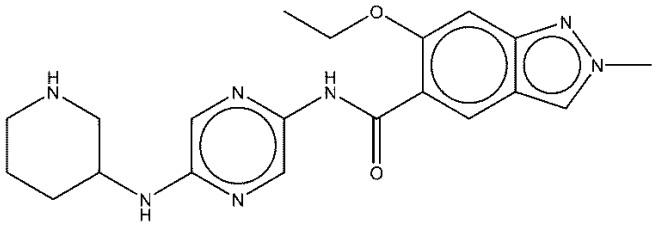
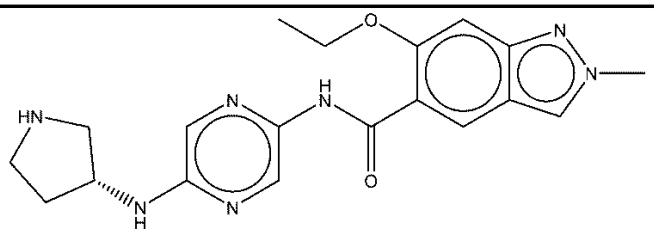
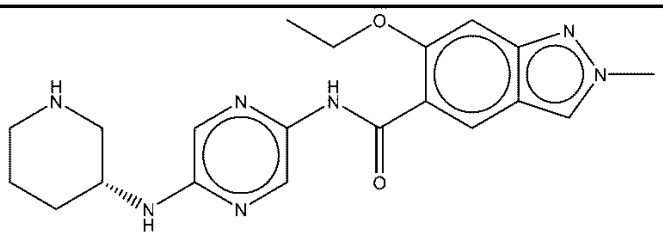
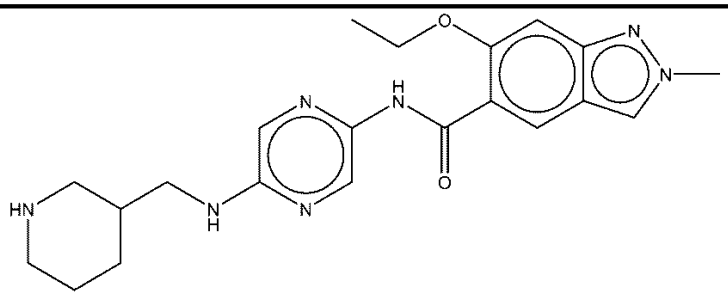
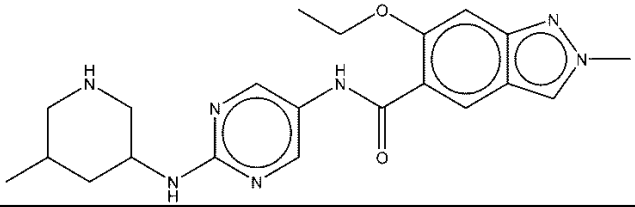
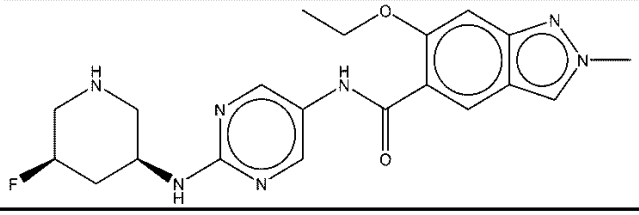
【表１－４６】

365	
366	
367	
368	
369	

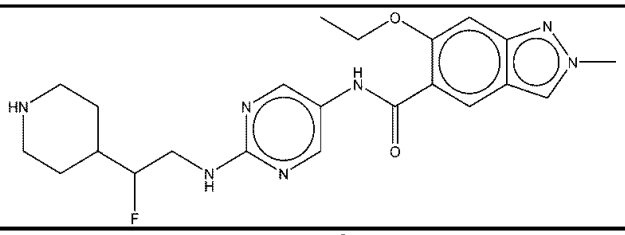
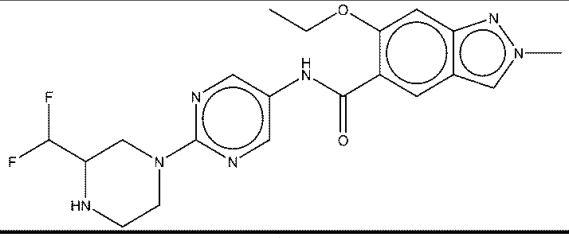
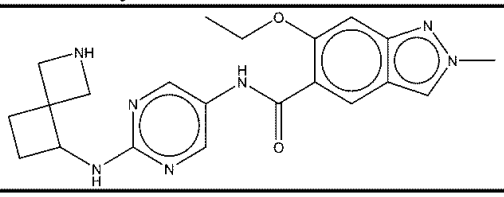
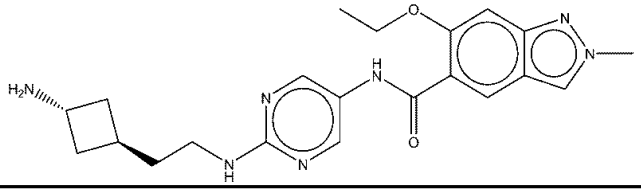
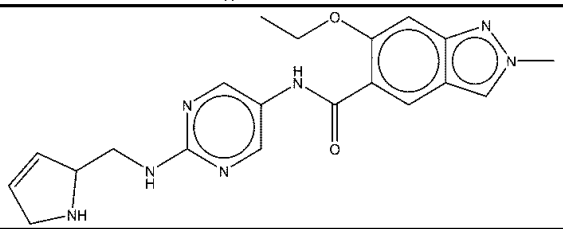
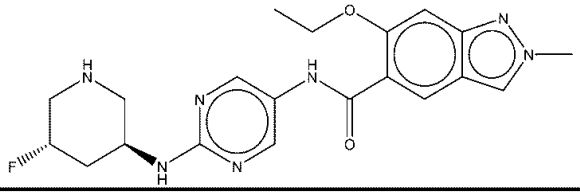
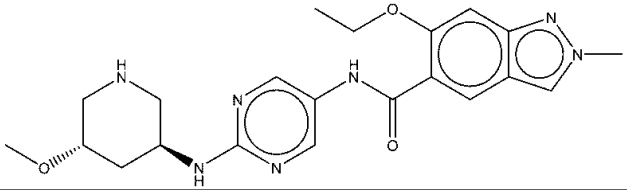
【表１－４７】

370	
371	
372	
373	
374	

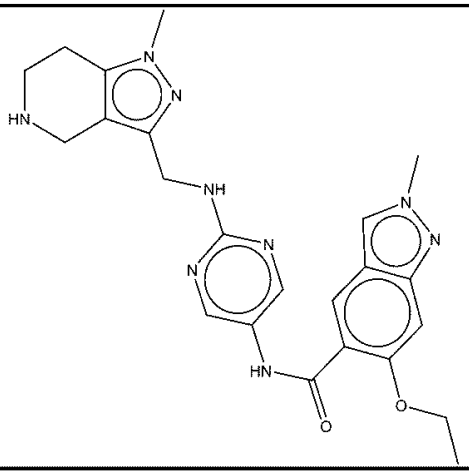
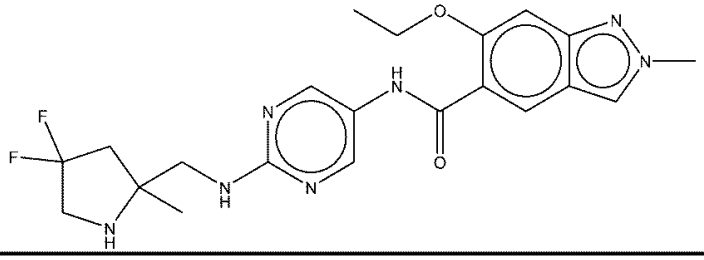
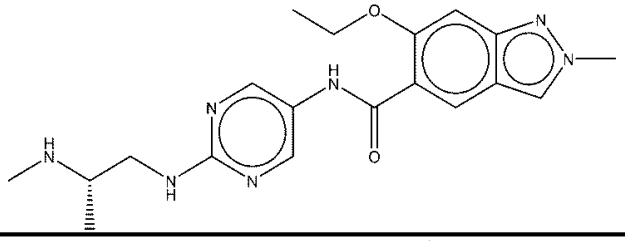
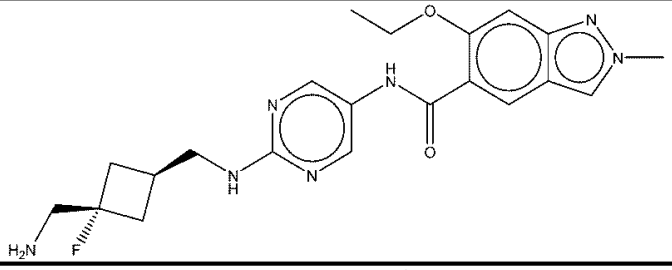
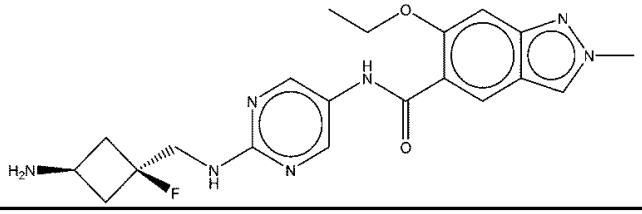
【表１－４８】

375	
376	
377	
378	
379	
380	

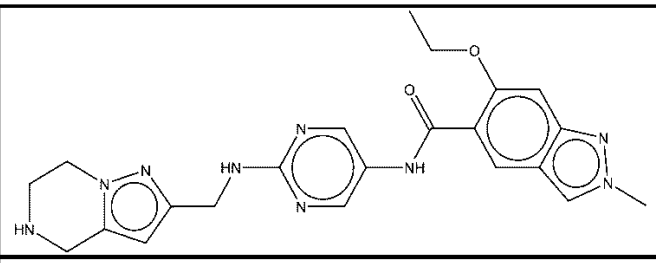
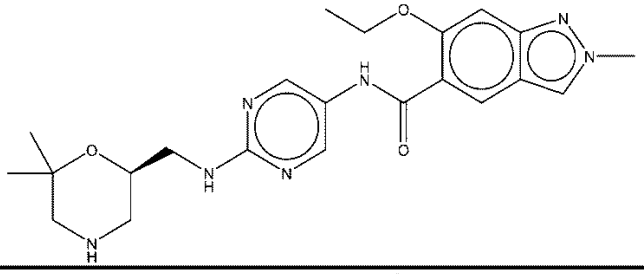
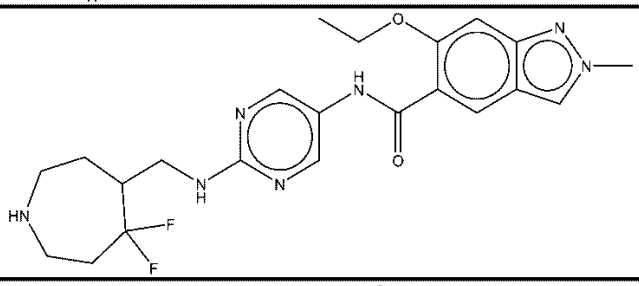
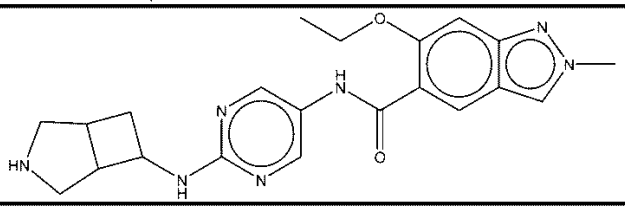
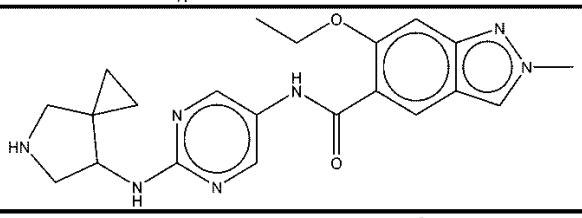
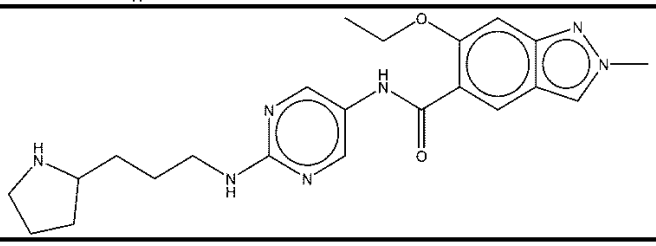
【表１－４９】

381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	

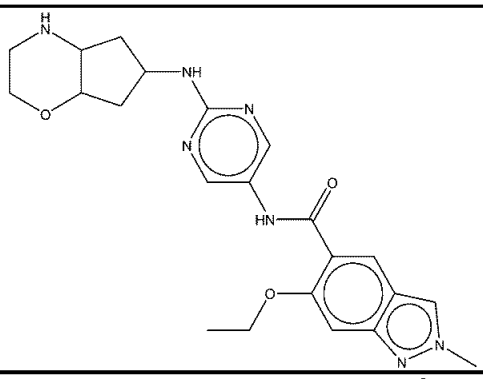
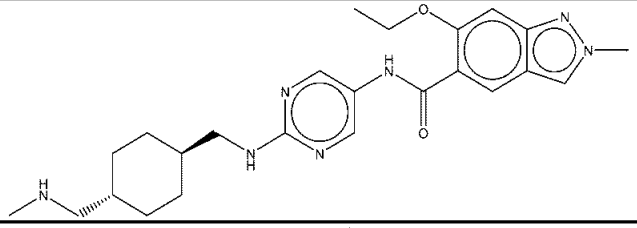
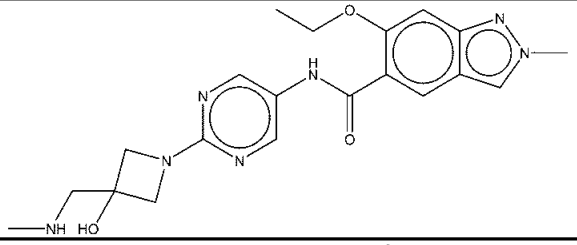
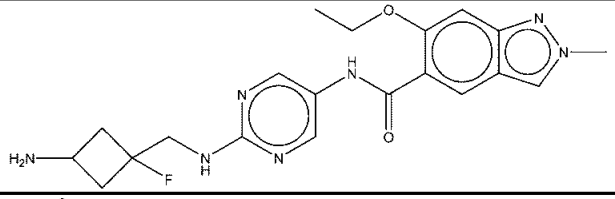
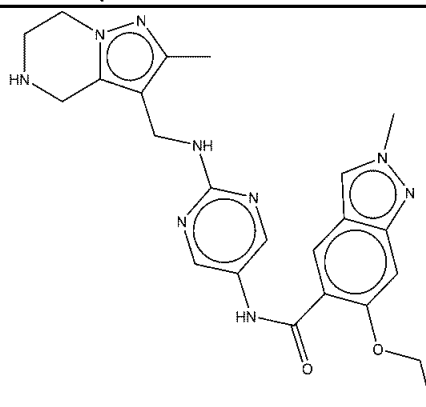
【表１－５０】

388	
389	
390	
391	
392	

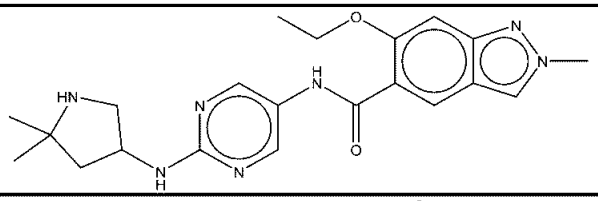
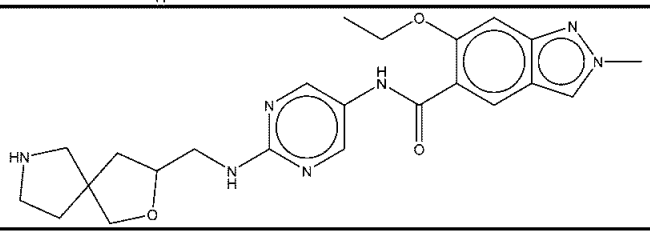
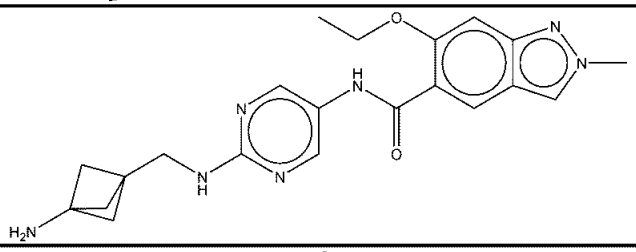
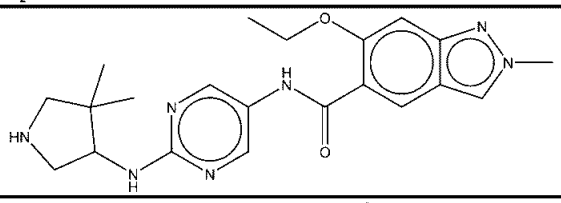
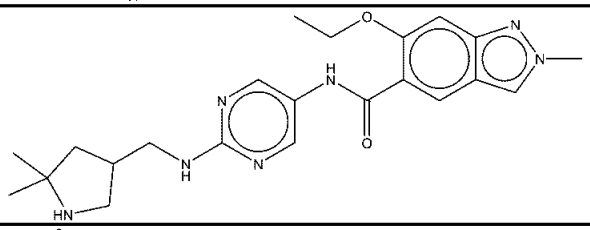
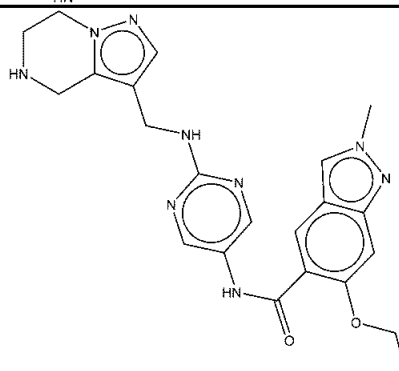
【表１－５１】

393	
394	
395	
396	
397	
398	

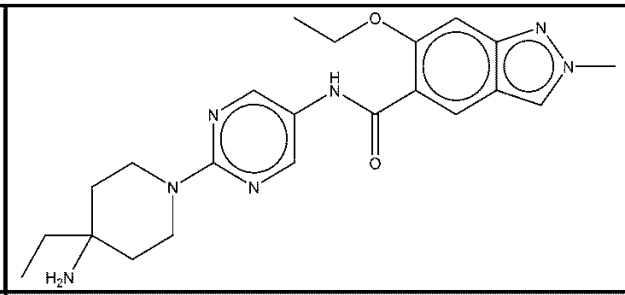
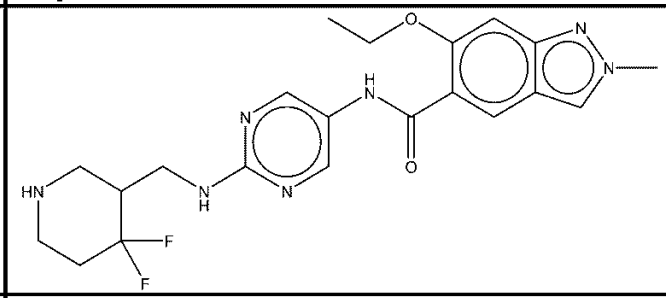
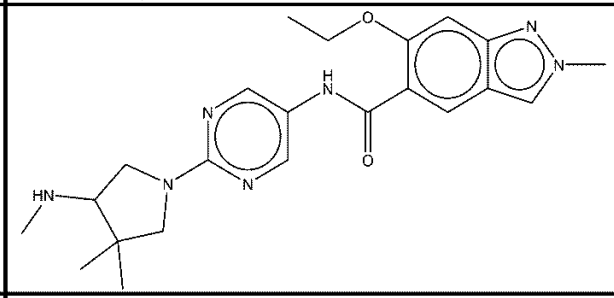
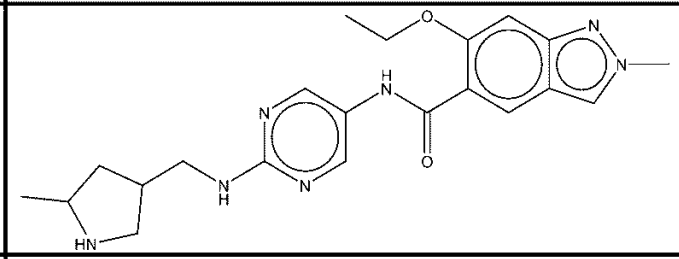
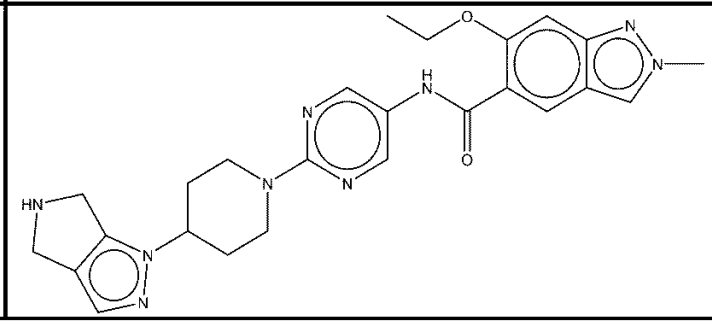
【表１－５２】

399	
400	
401	
402	
403	

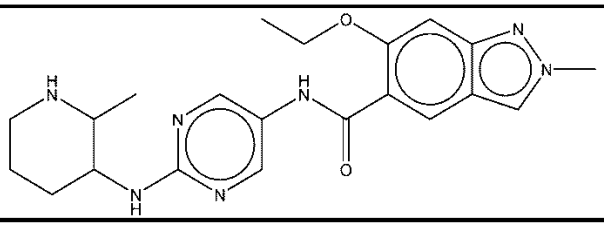
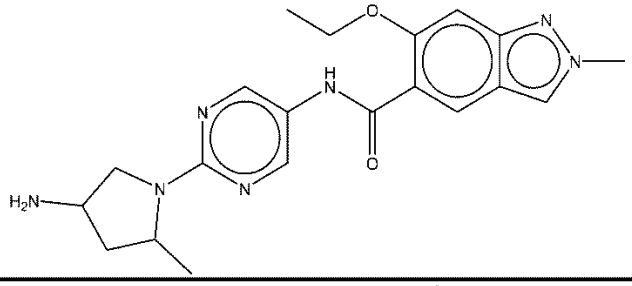
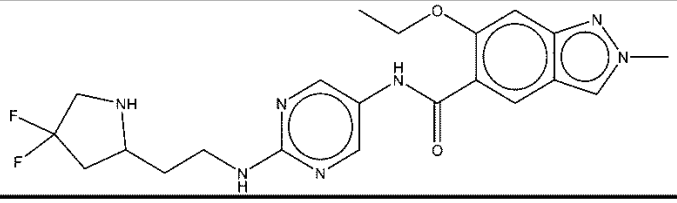
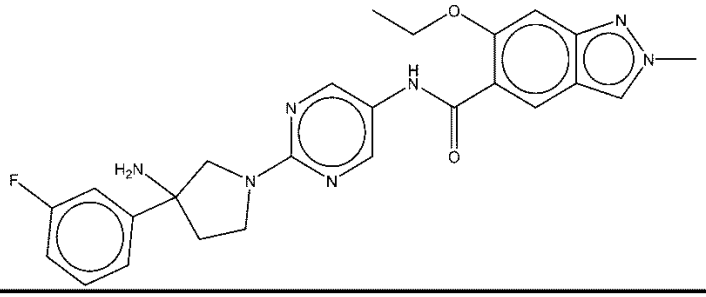
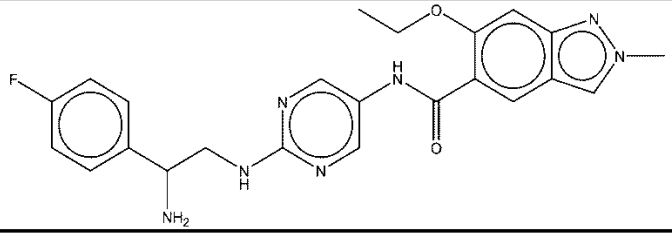
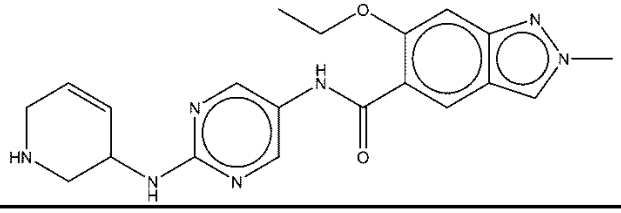
【表１－５３】

404	
405	
406	
407	
408	
409	

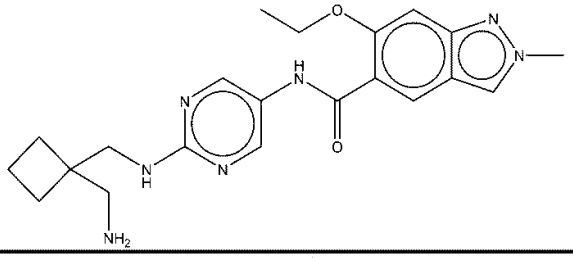
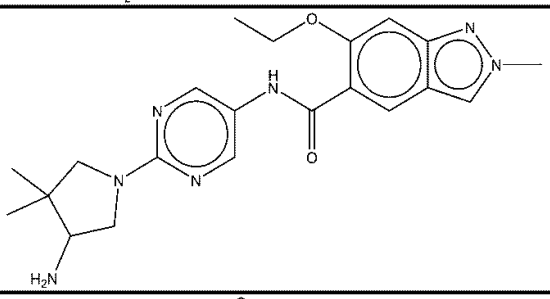
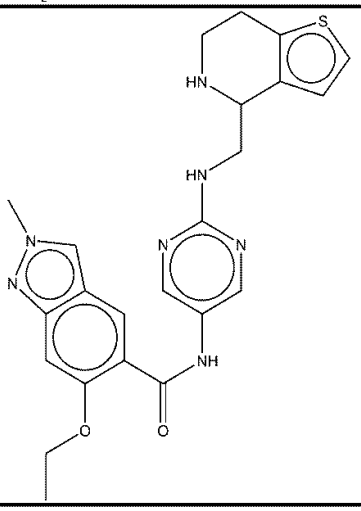
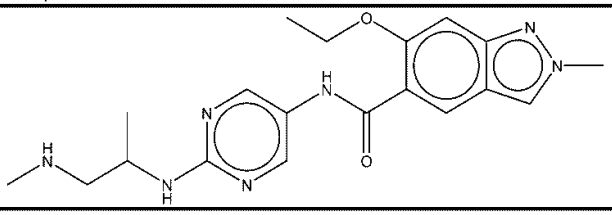
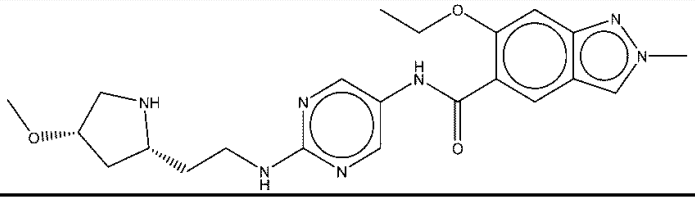
【表１－５４】

410	
411	
412	
413	
414	

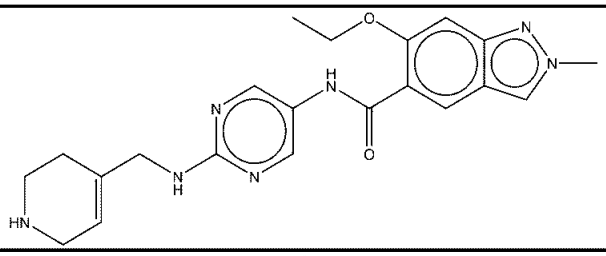
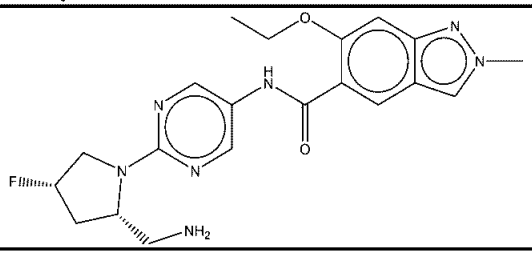
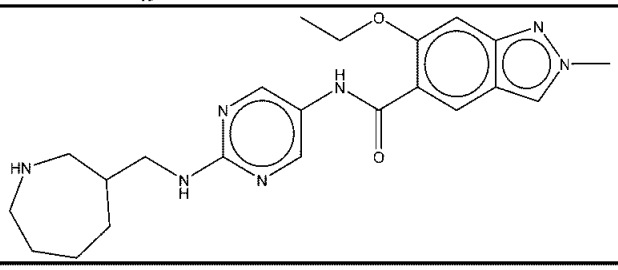
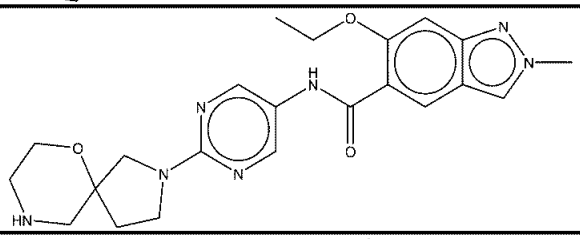
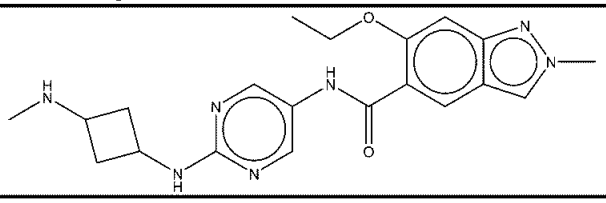
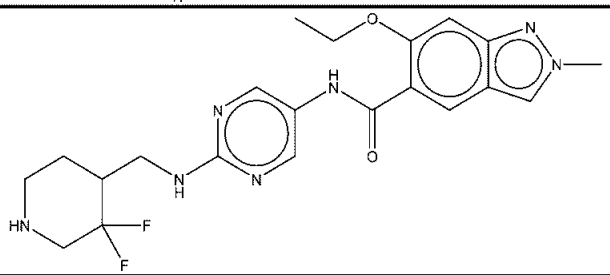
【表１－５５】

415	
416	
417	
418	
419	
420	

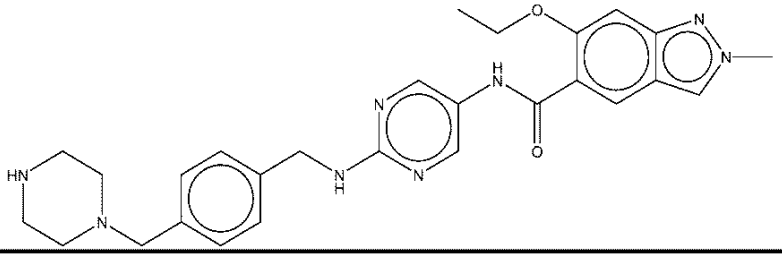
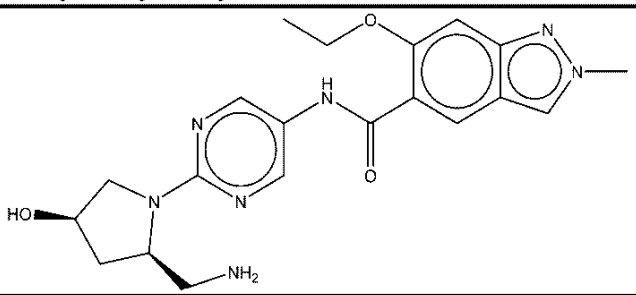
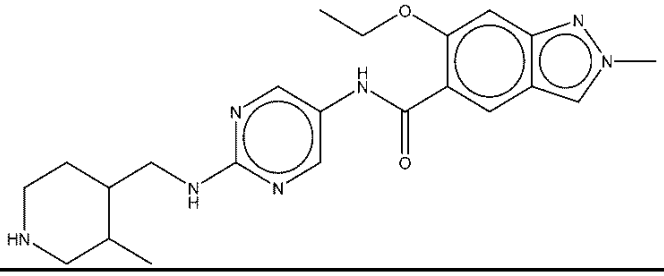
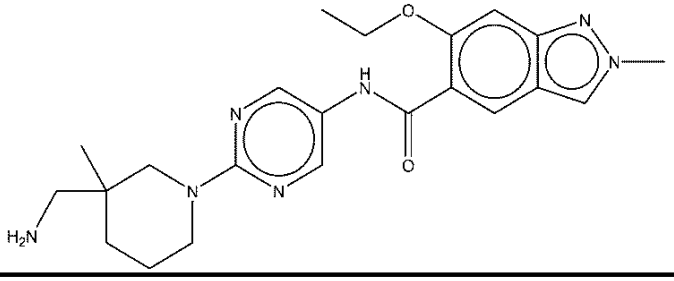
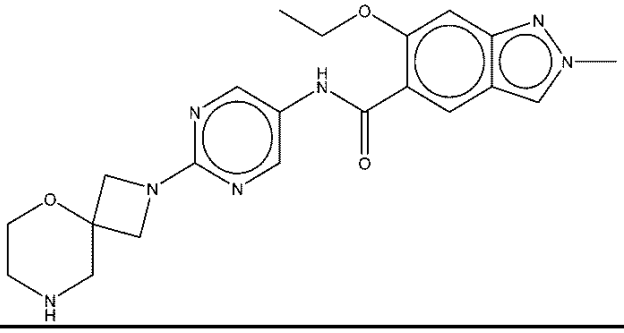
【表１－５６】

421	
422	
423	
424	
425	

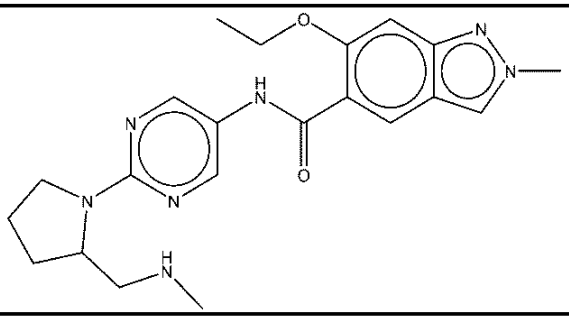
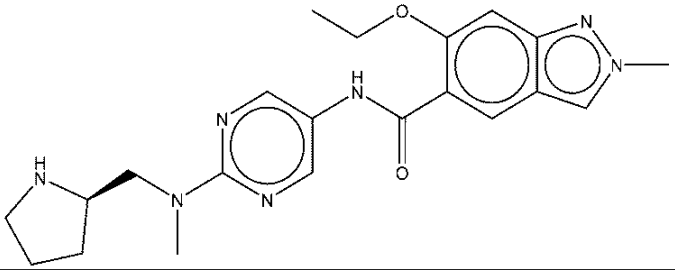
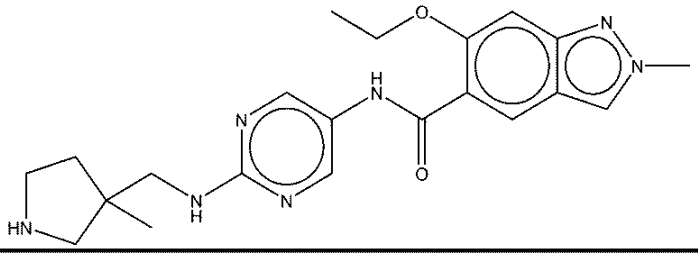
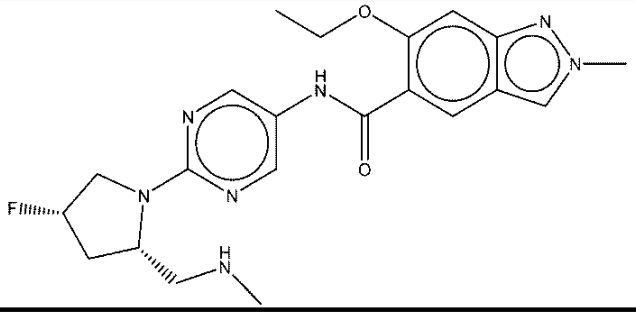
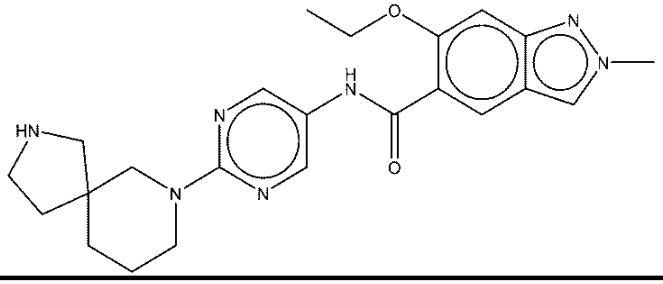
【表１－５７】

426	
427	
428	
429	
430	
431	

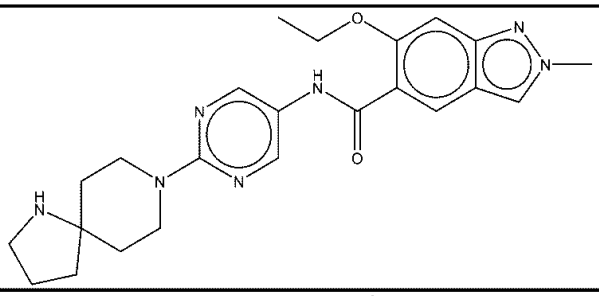
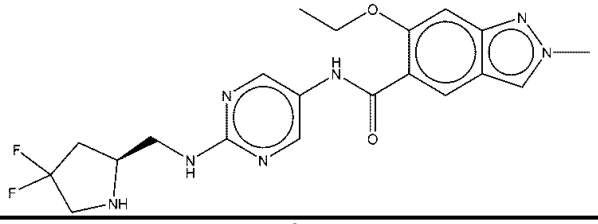
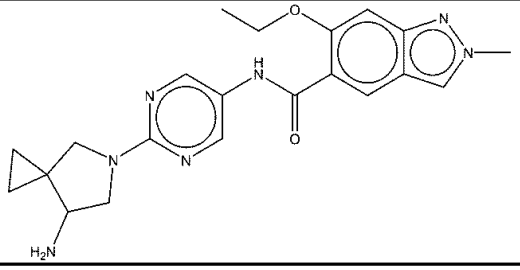
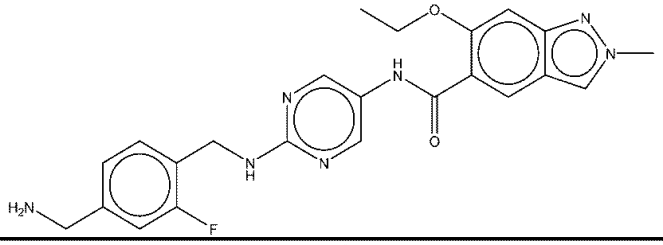
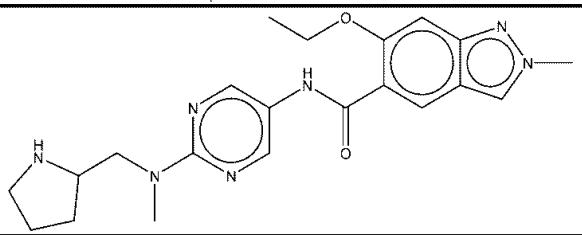
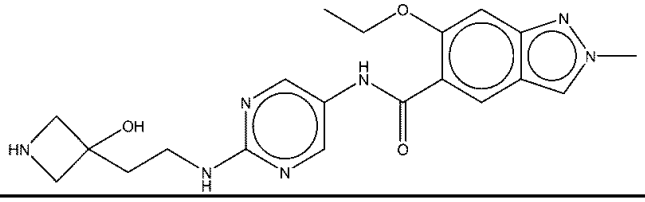
【表１－５８】

432	
433	
434	
435	
436	

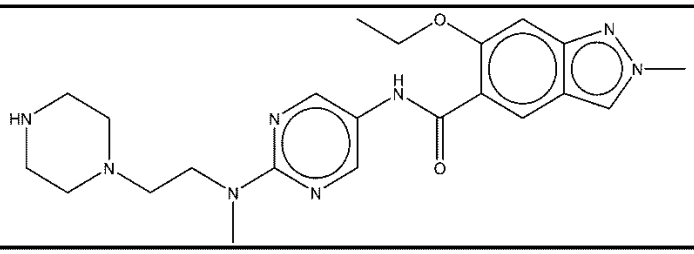
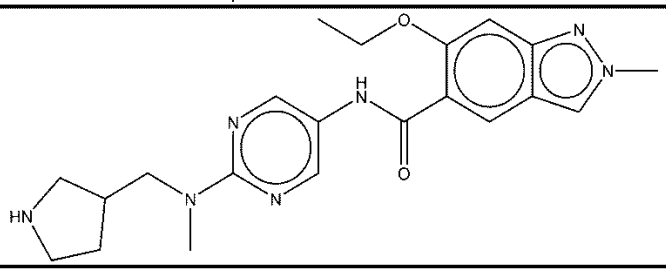
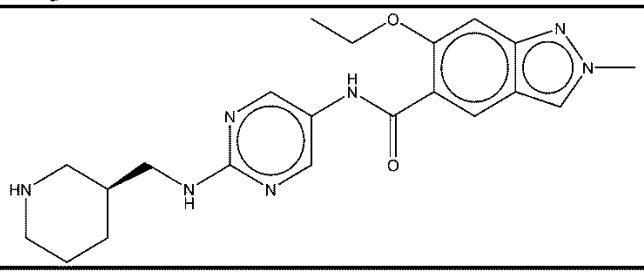
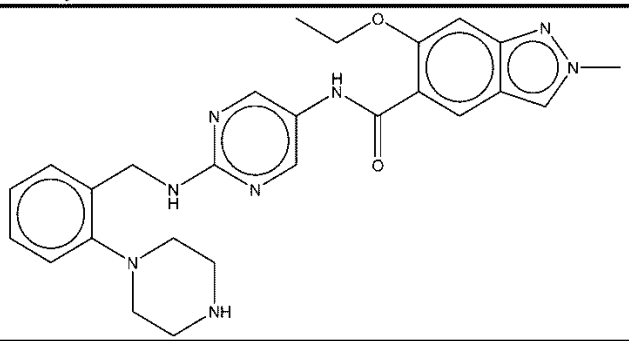
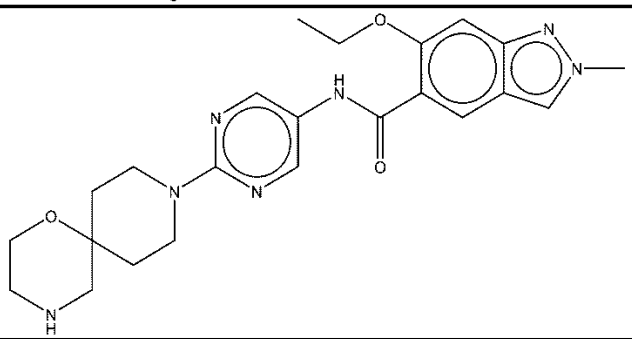
【表１－５９】

437	
438	
439	
440	
441	

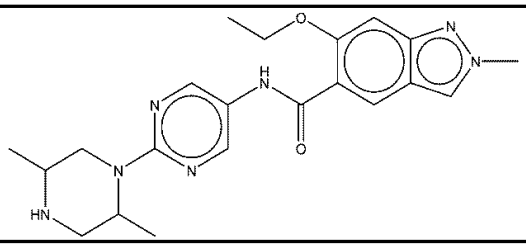
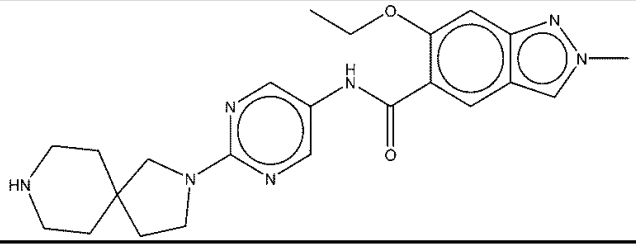
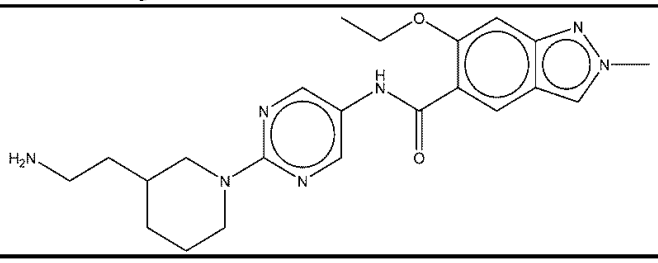
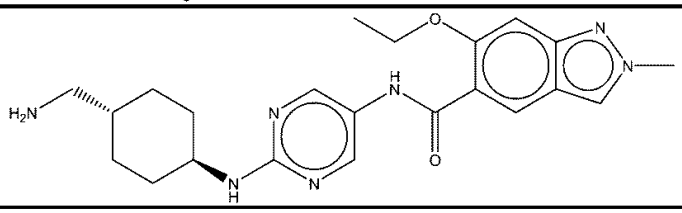
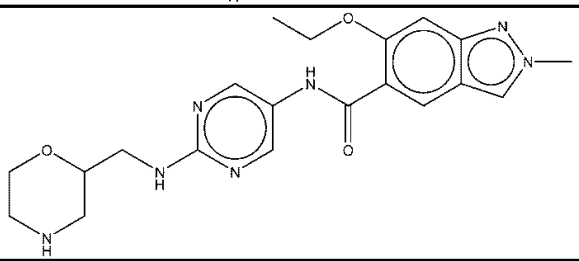
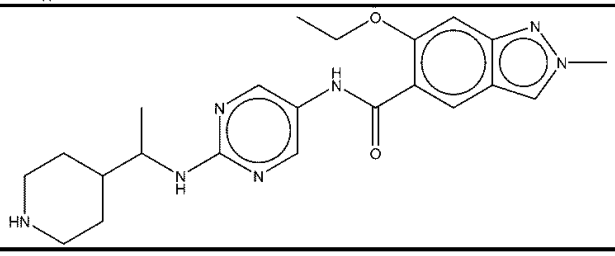
【表１－６０】

442	
443	
444	
445	
446	
447	

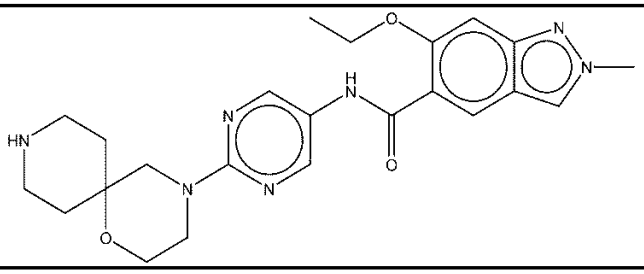
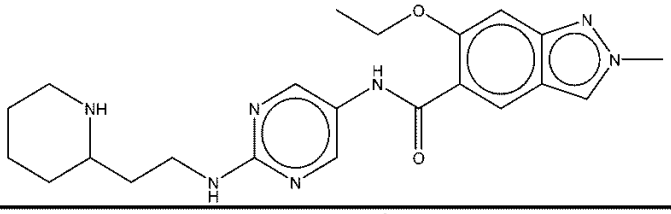
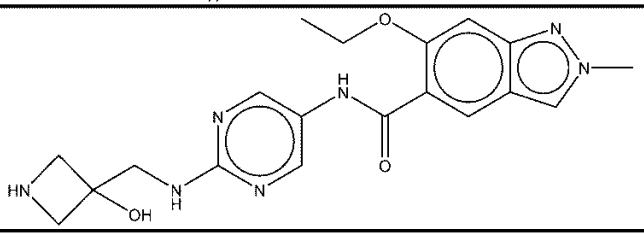
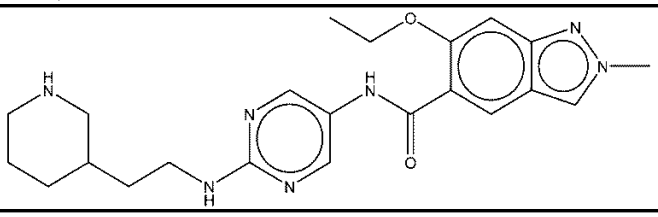
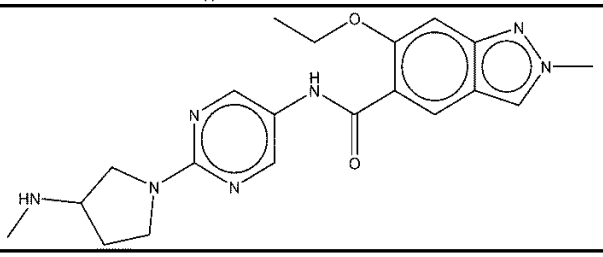
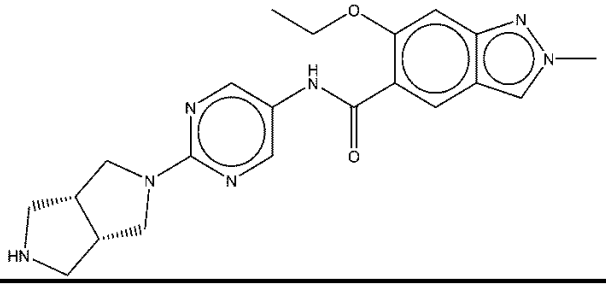
【表１－６１】

448	
449	
450	
451	
452	

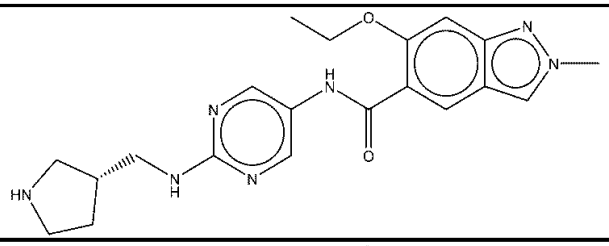
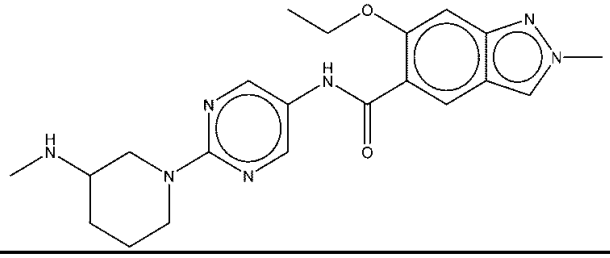
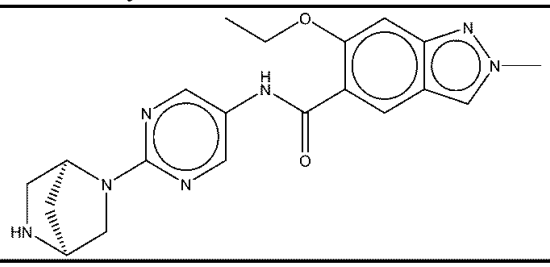
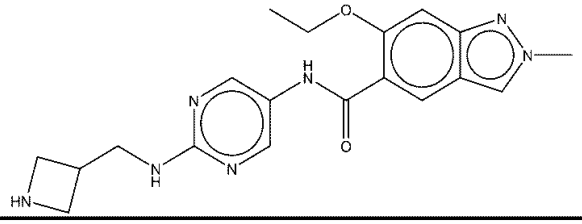
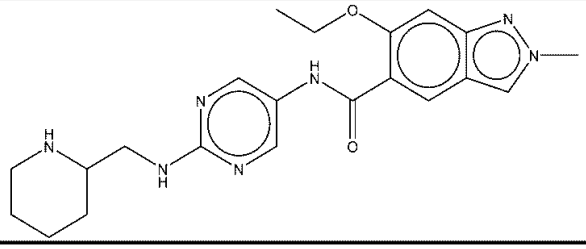
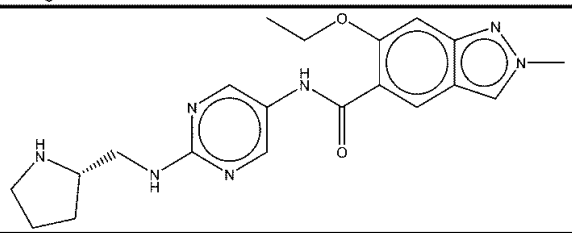
【表１－６２】

453	
454	
455	
456	
457	
458	

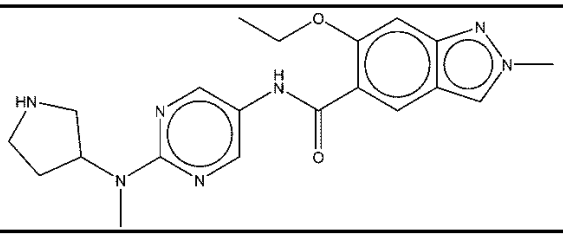
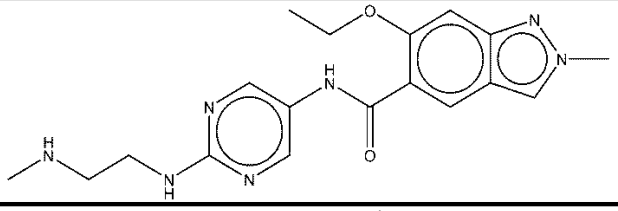
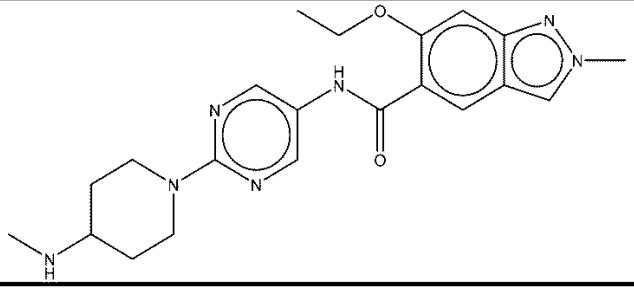
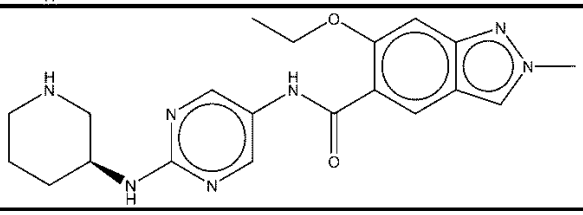
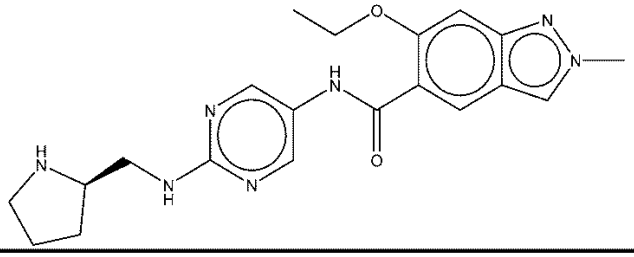
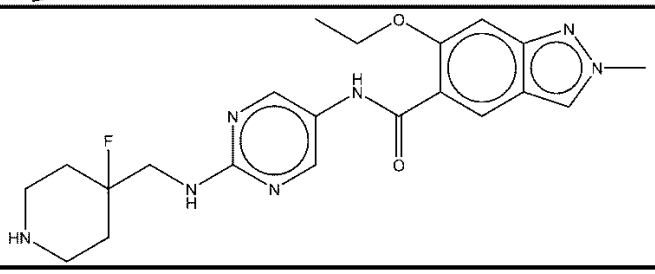
【表１－６３】

459	
460	
461	
462	
463	
464	

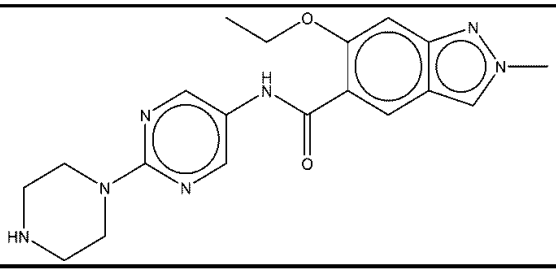
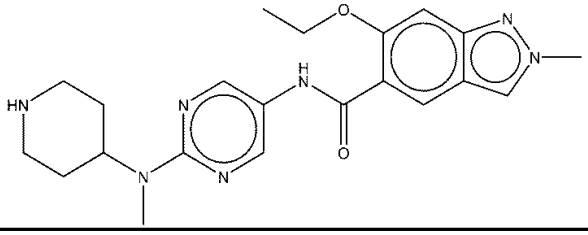
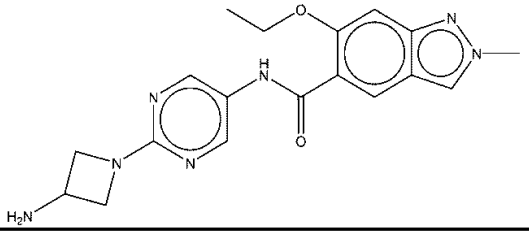
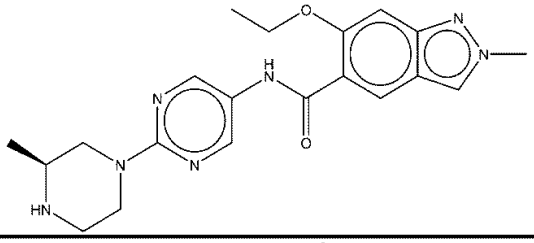
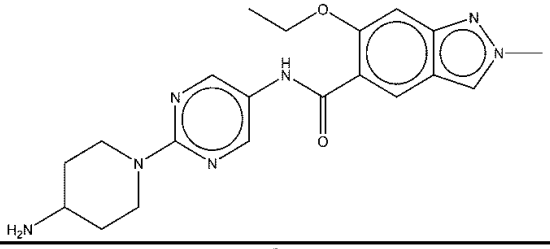
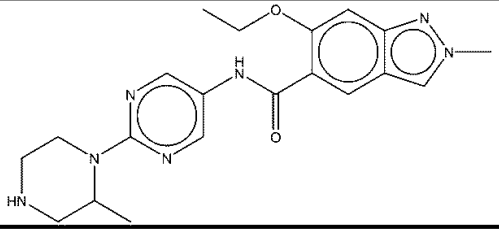
【表１－６４】

465	
466	
467	
468	
469	
470	

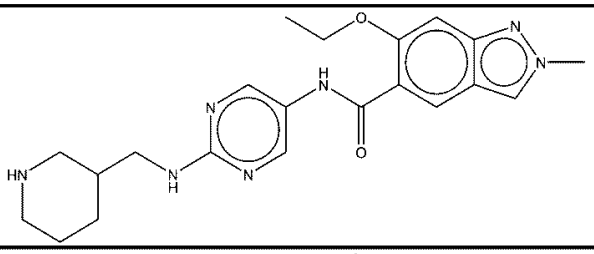
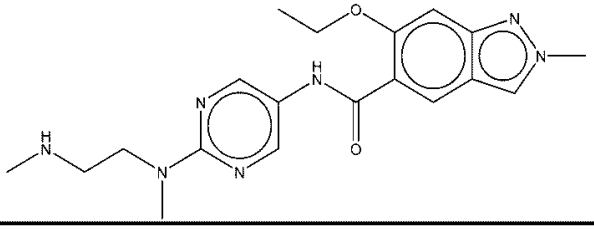
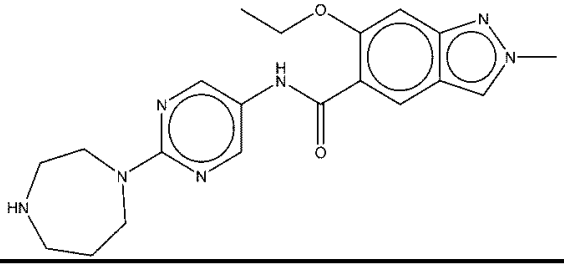
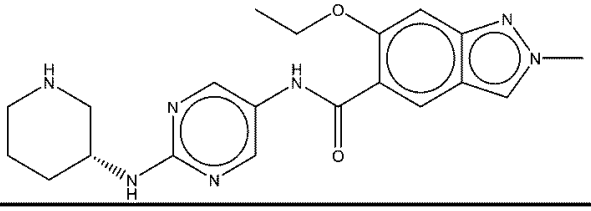
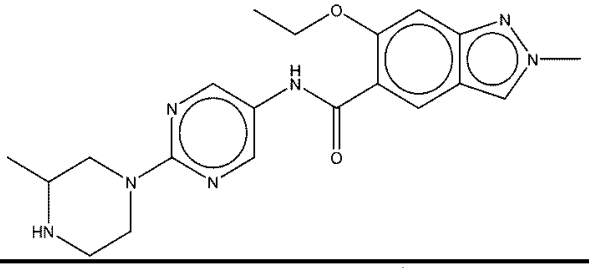
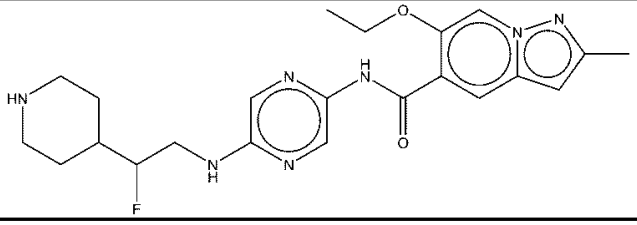
【表１－６５】

471	
472	
473	
474	
475	
476	

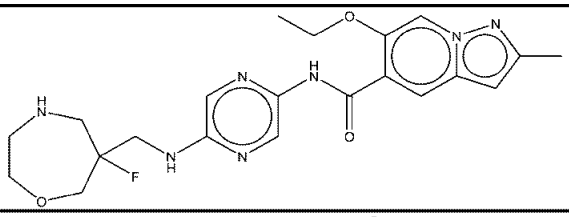
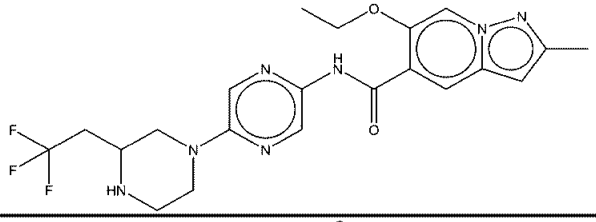
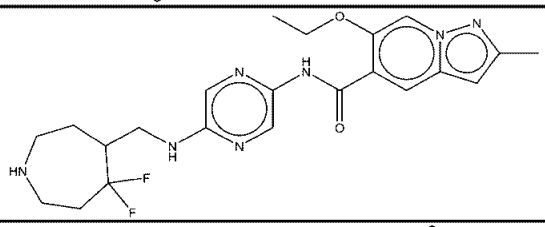
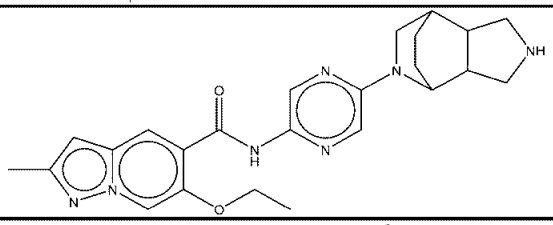
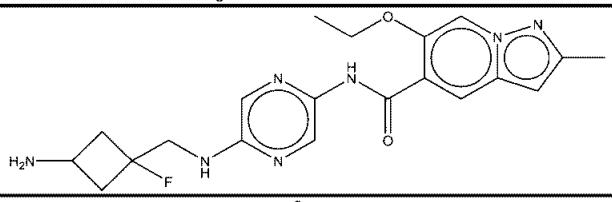
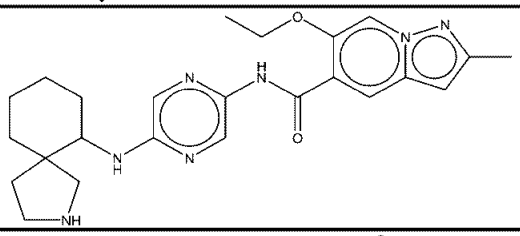
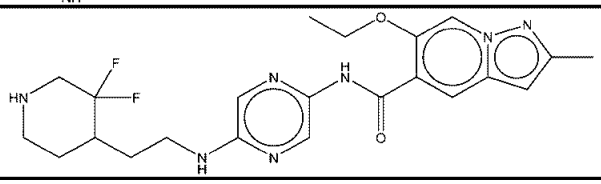
【表１－６６】

477	
478	
479	
480	
481	
482	

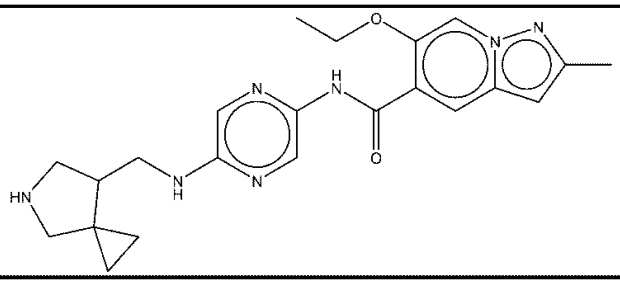
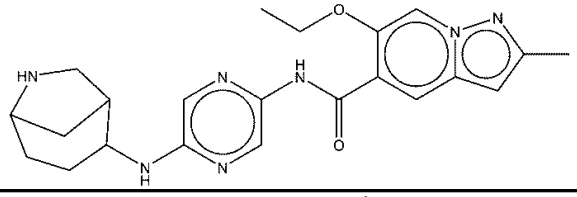
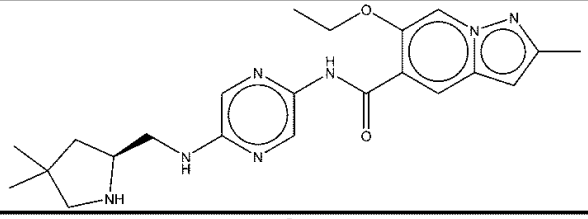
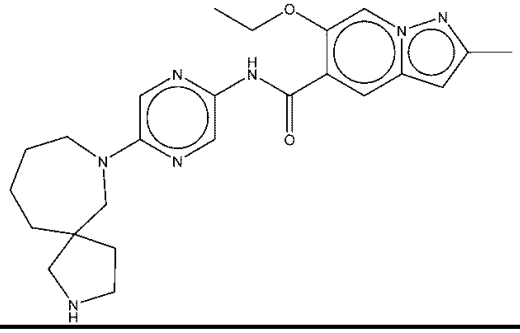
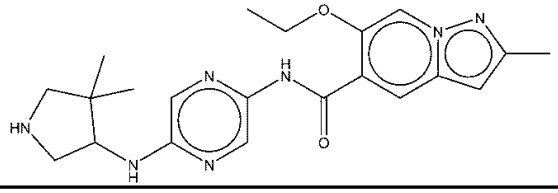
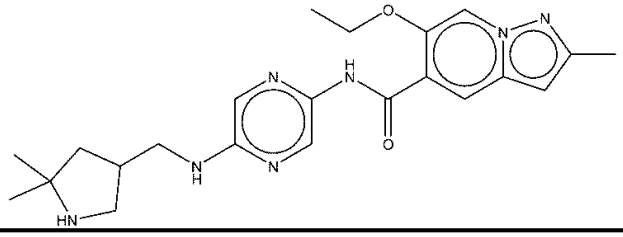
【表１－６７】

483	
484	
485	
486	
487	
488	

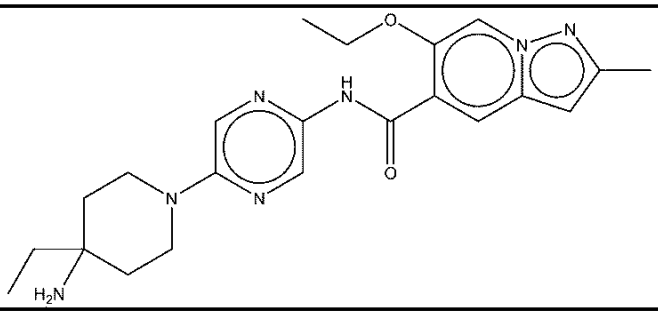
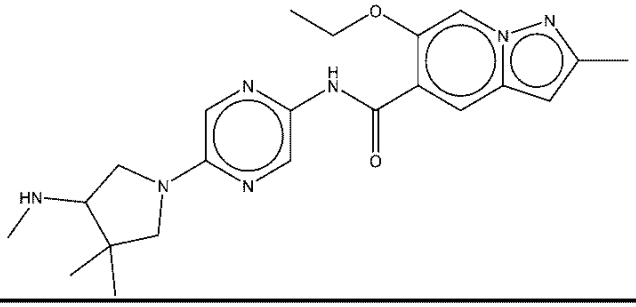
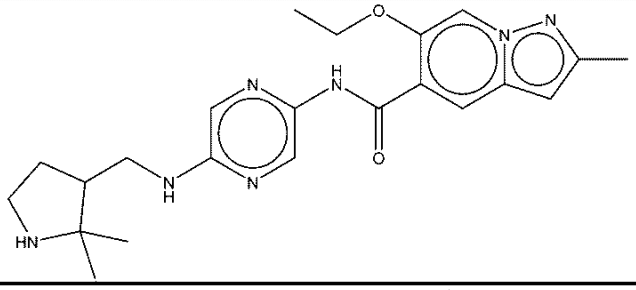
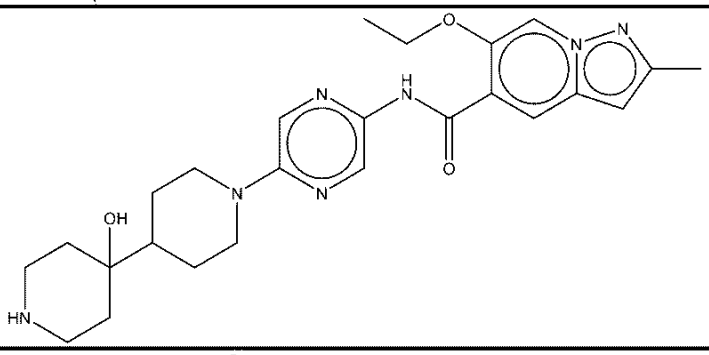
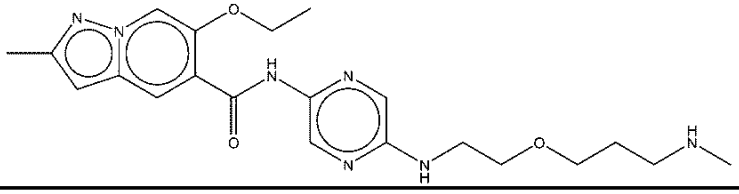
【表１－６８】

489	
490	
491	
492	
493	
494	
495	

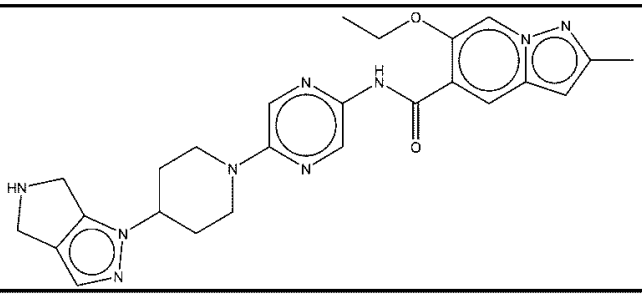
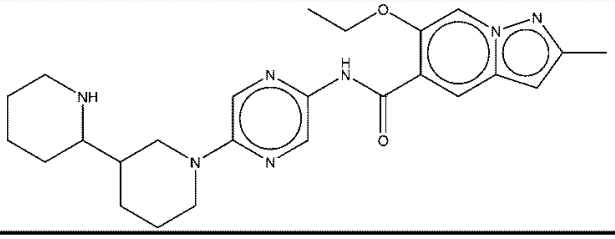
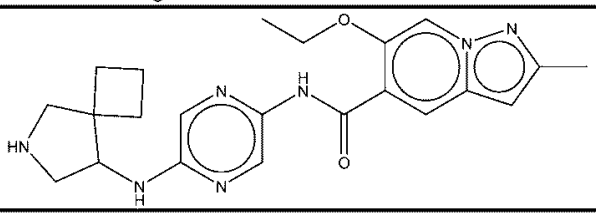
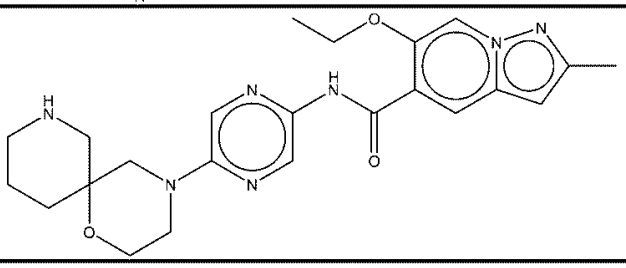
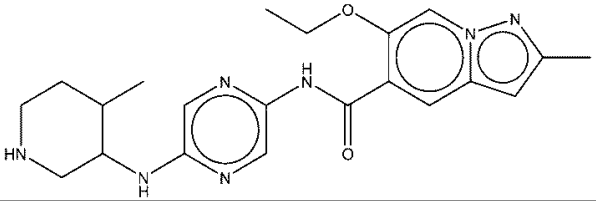
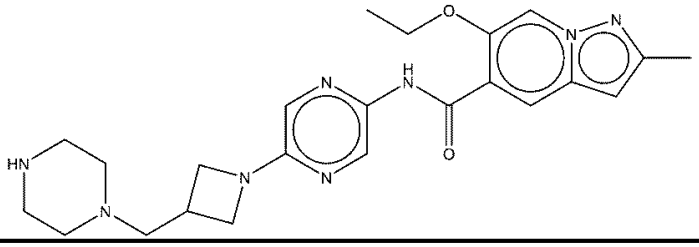
【表１－６９】

496	
497	
498	
499	
500	
501	

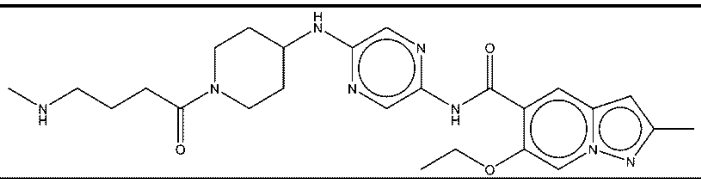
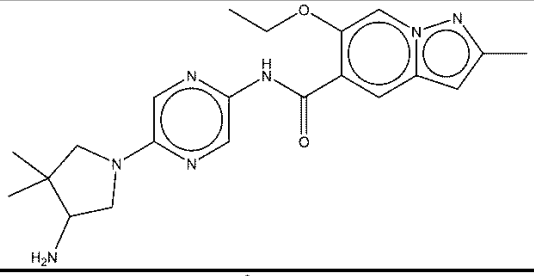
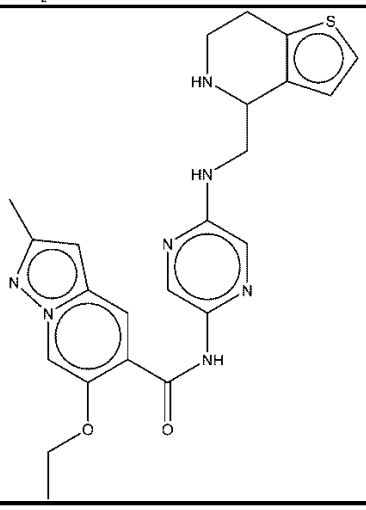
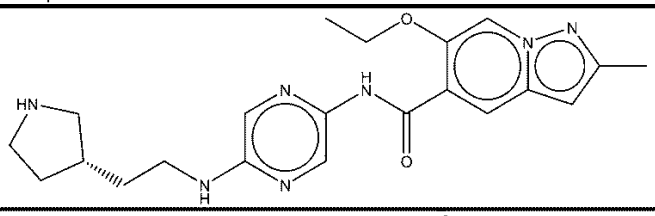
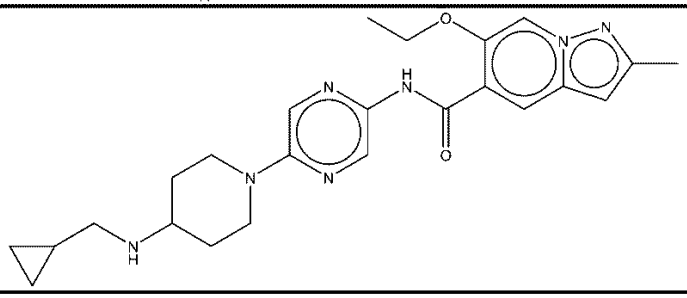
【表１－７０】

502	
503	
504	
505	
506	

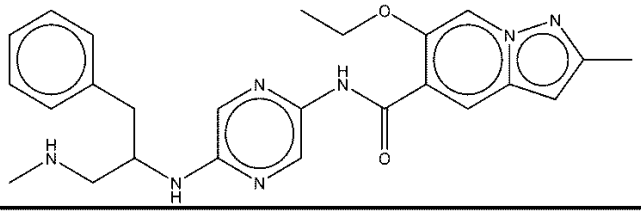
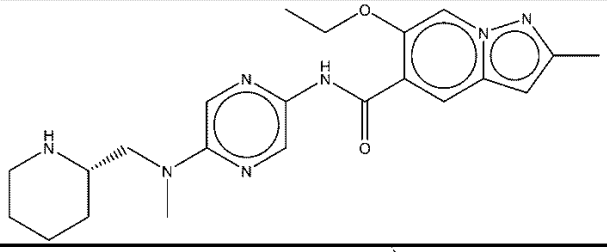
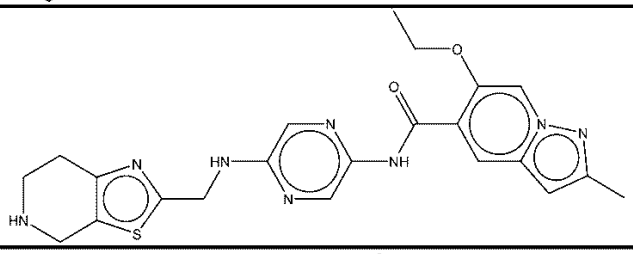
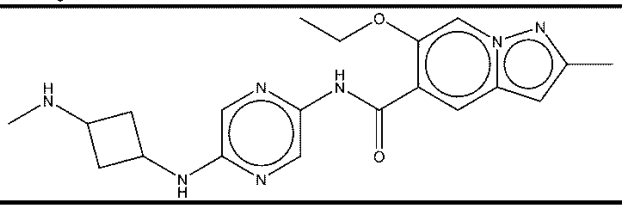
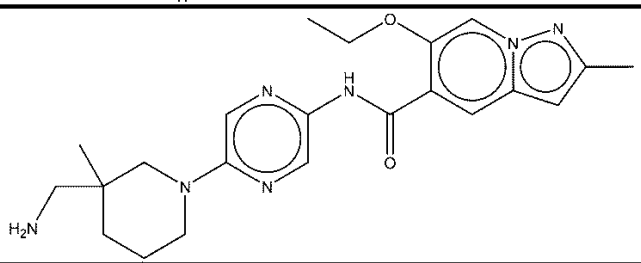
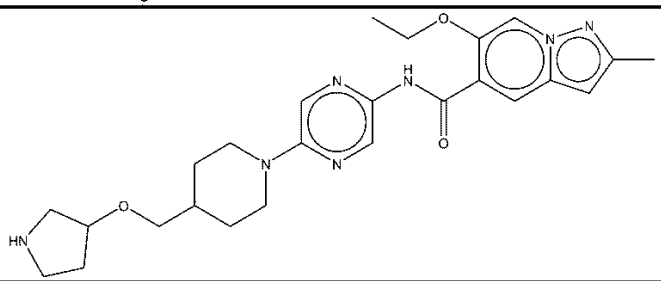
【表１－７１】

507	
508	
509	
510	
511	
512	

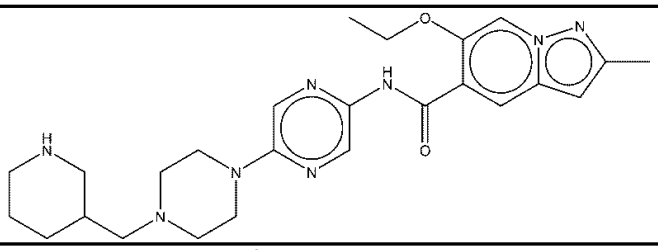
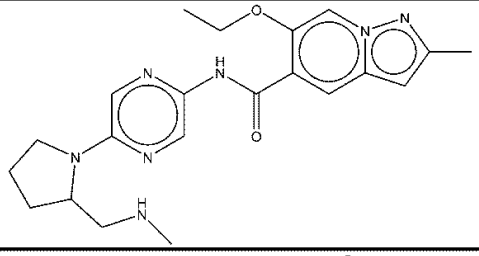
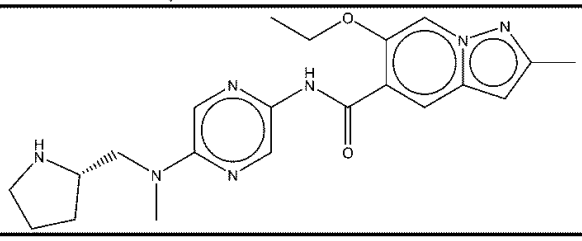
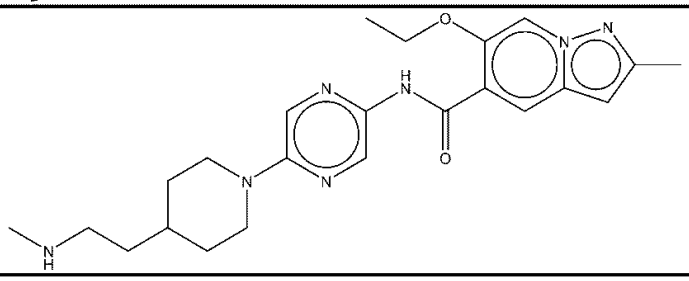
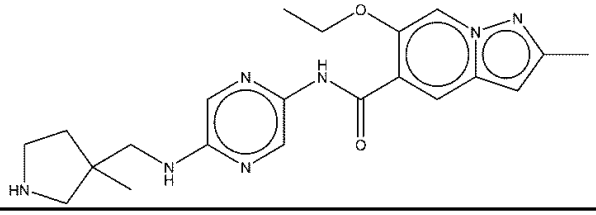
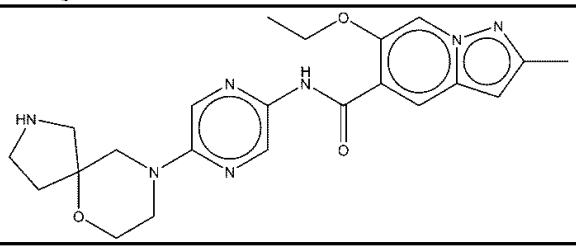
【表１－７２】

513	
514	
515	
516	
517	

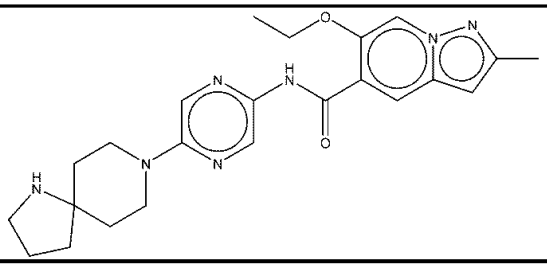
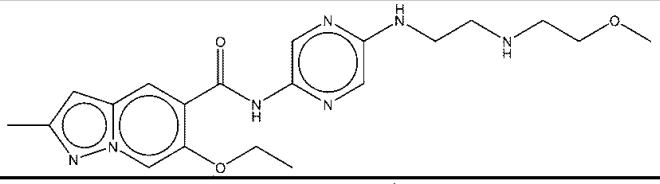
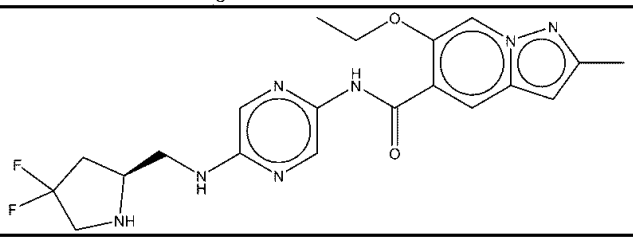
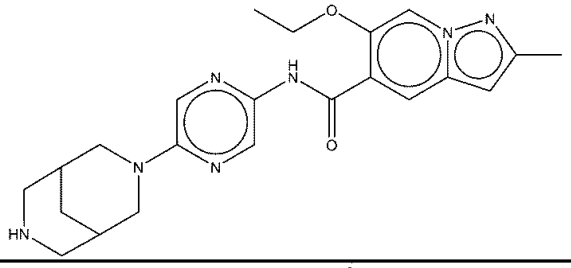
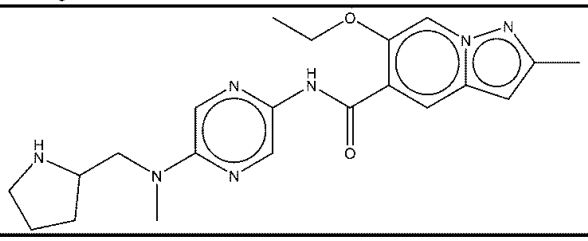
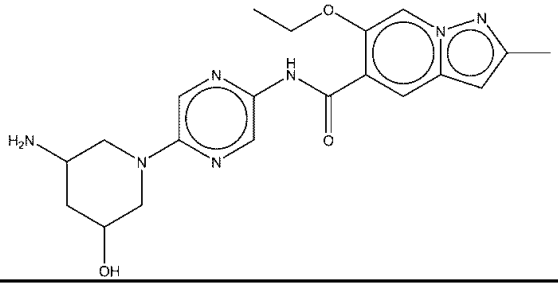
【表１－７３】

518	
519	
520	
521	
522	
523	

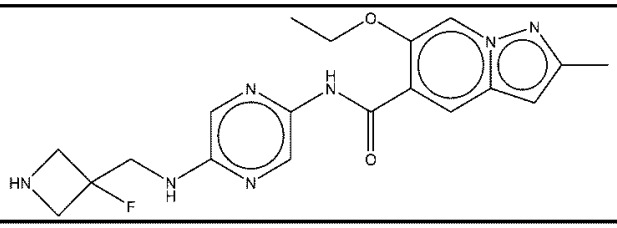
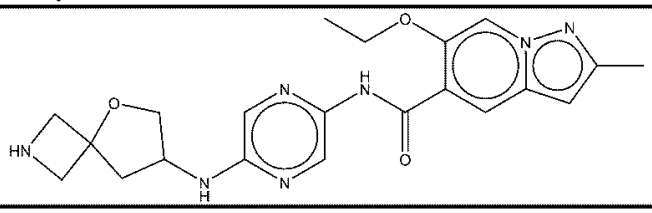
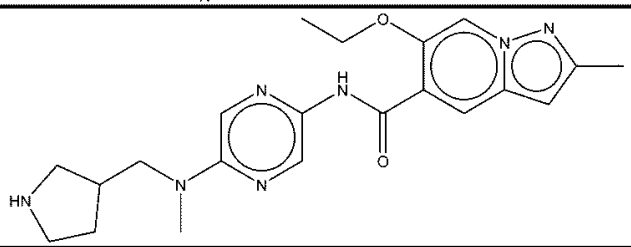
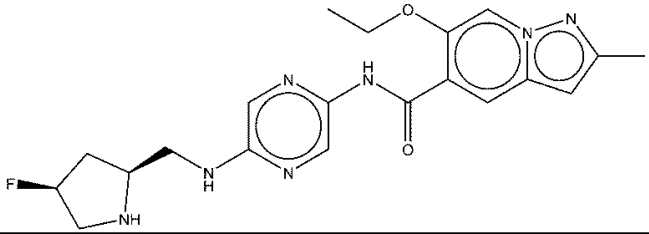
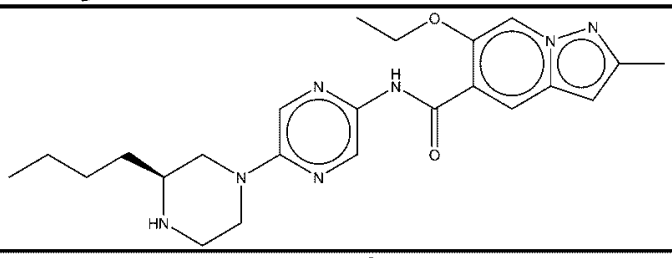
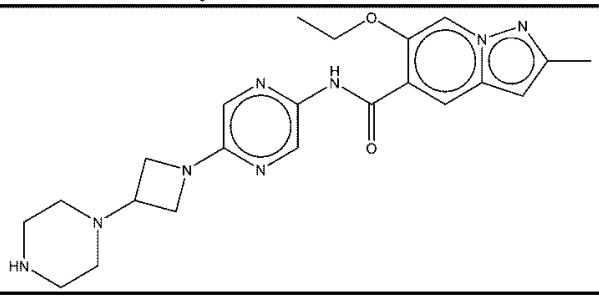
【表１－７４】

524	
525	
526	
527	
528	
529	

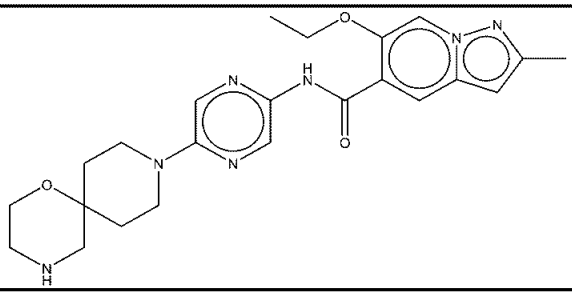
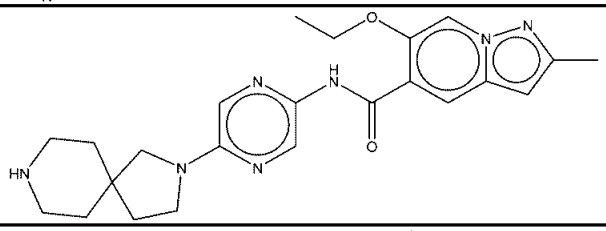
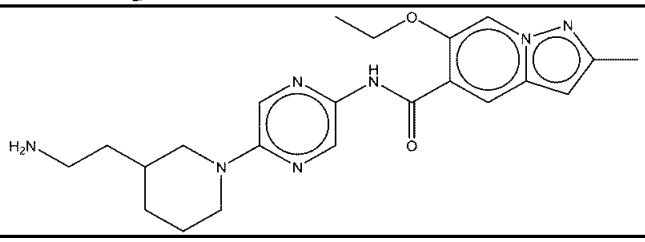
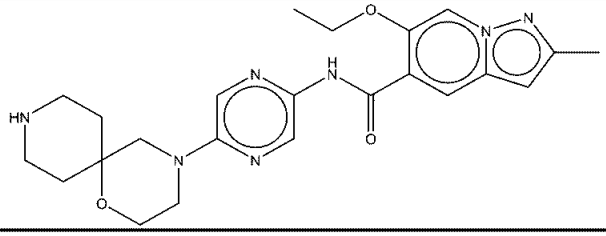
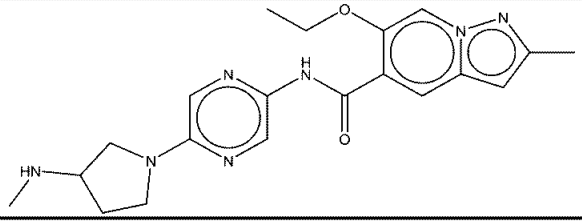
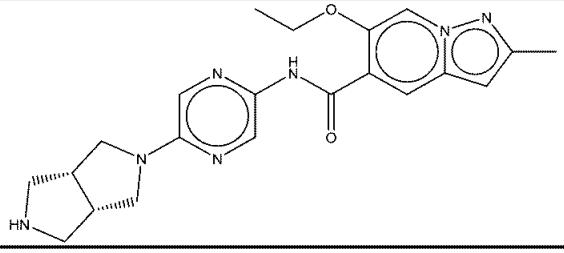
【表１－７５】

530	
531	
532	
533	
534	
535	

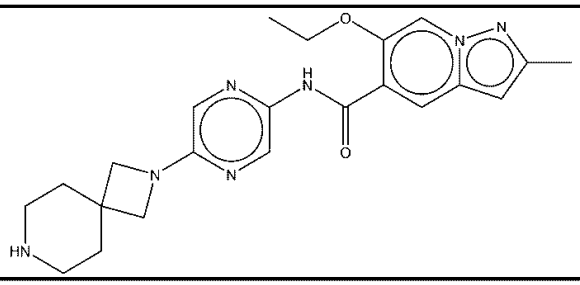
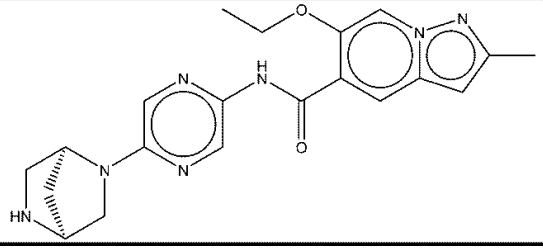
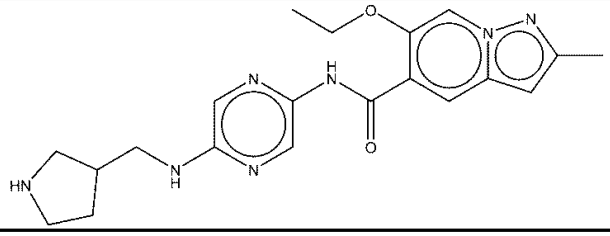
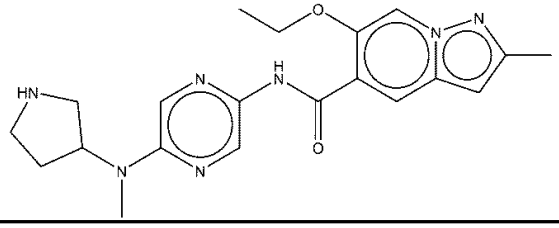
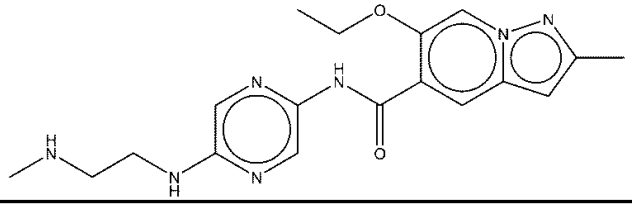
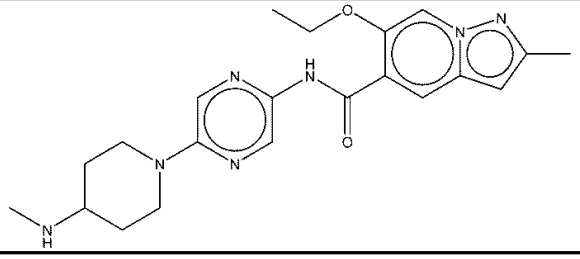
【表１－７６】

536	
537	
538	
539	
540	
541	

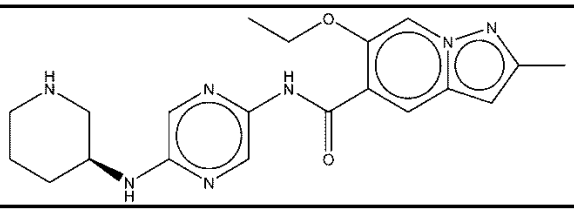
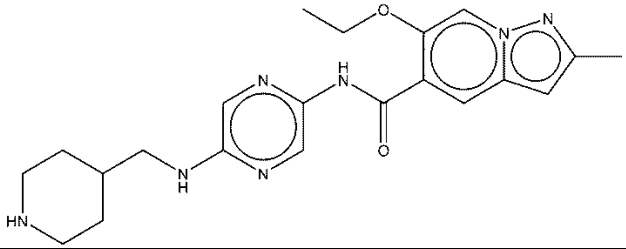
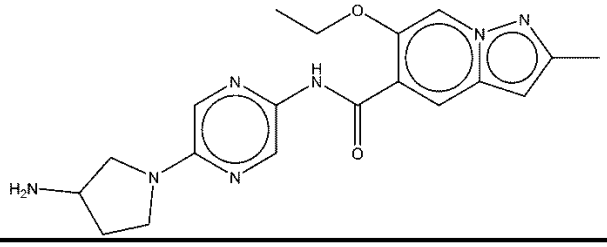
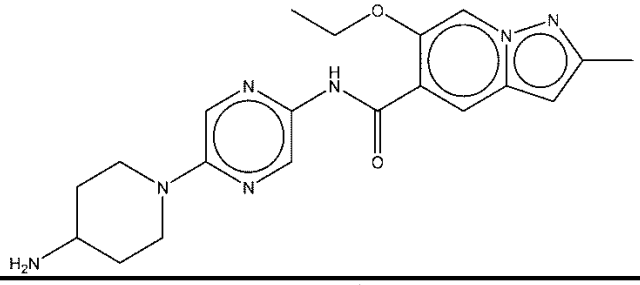
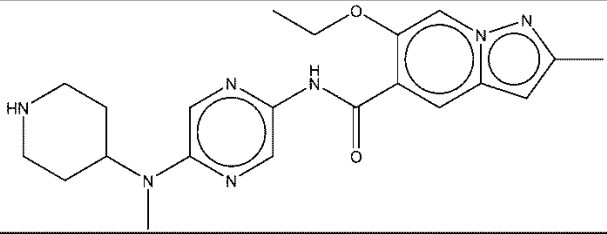
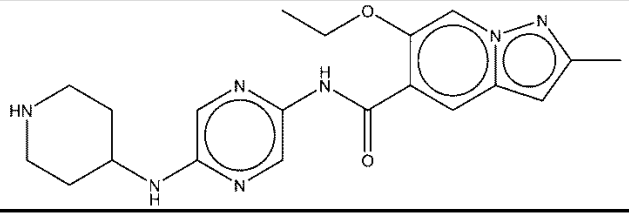
【表１－７７】

542	
543	
544	
545	
546	
547	

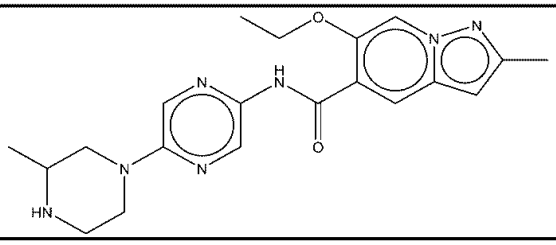
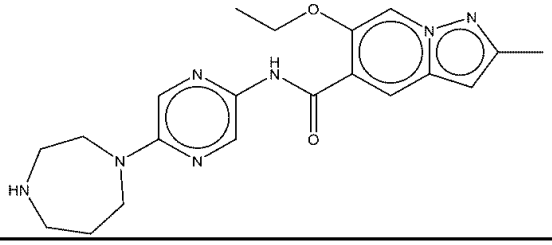
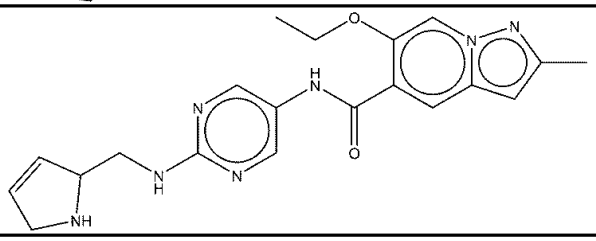
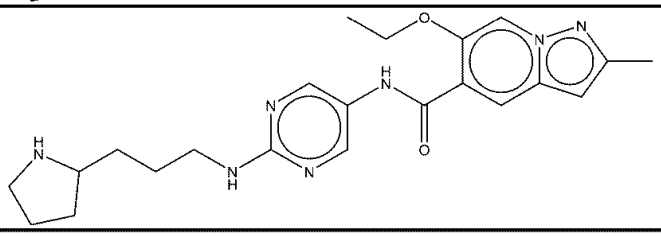
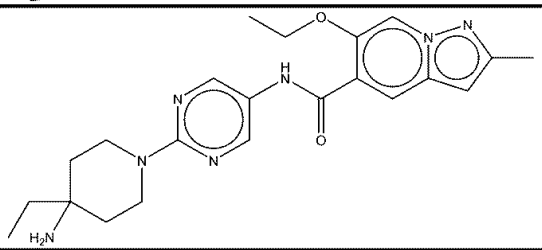
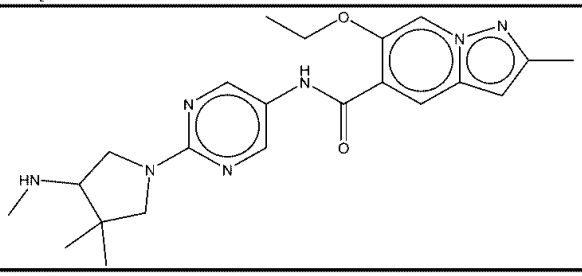
【表１－７８】

548	
549	
550	
551	
552	
553	

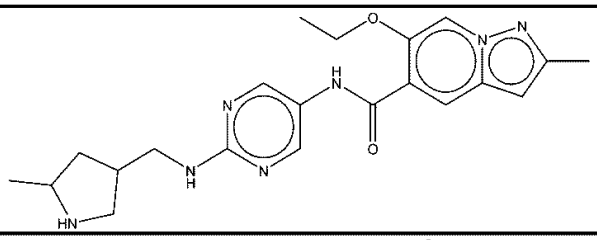
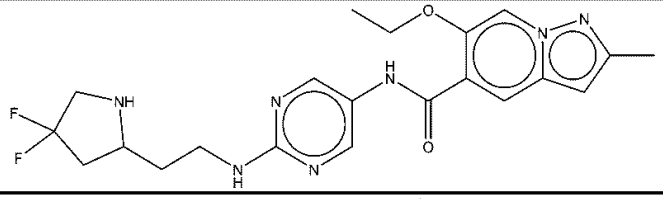
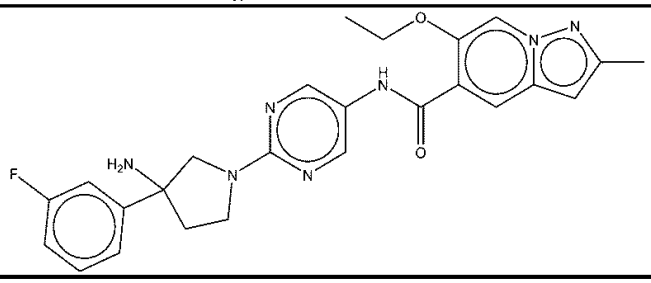
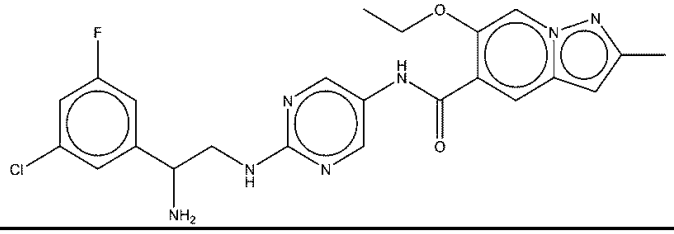
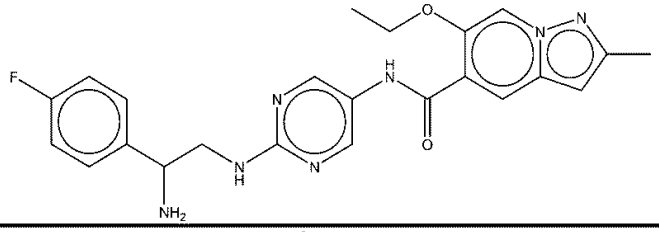
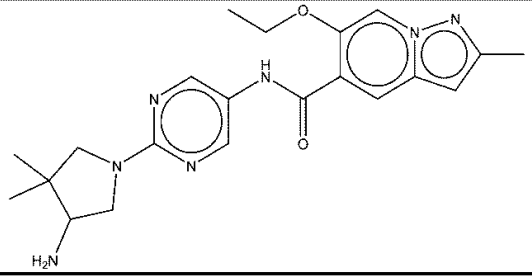
【表１－７９】

554	
555	
556	
557	
558	
559	

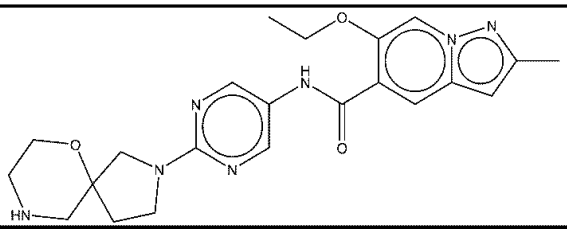
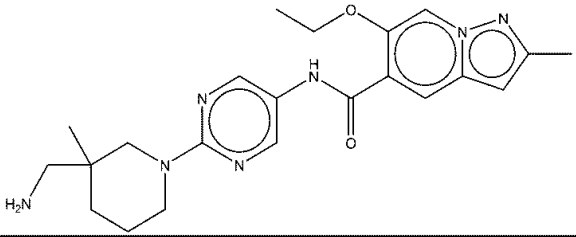
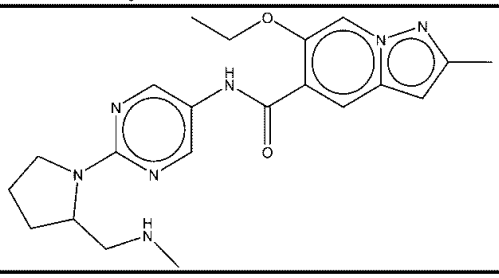
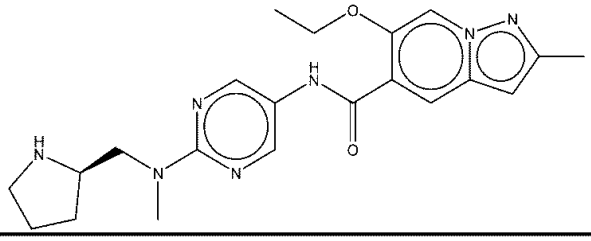
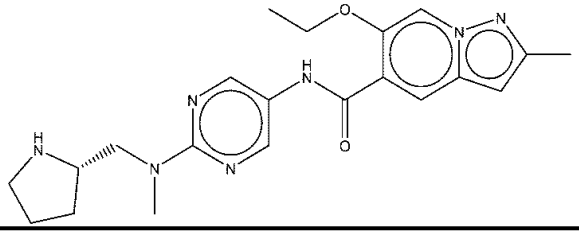
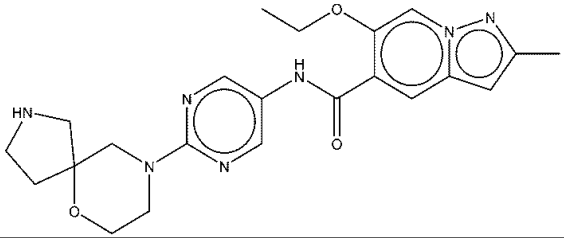
【表１－８０】

560	
561	
562	
563	
564	
565	

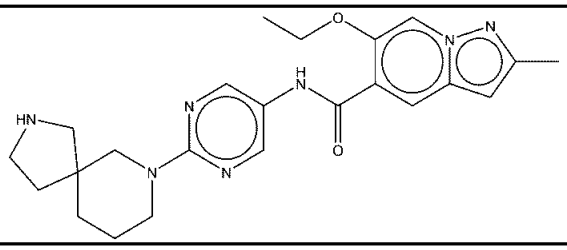
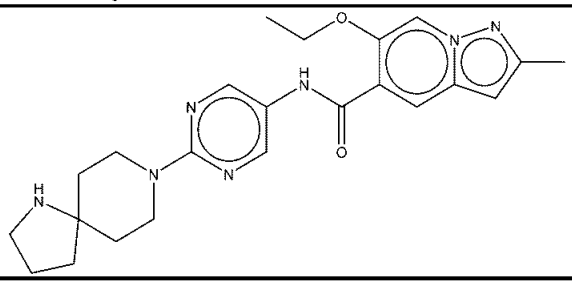
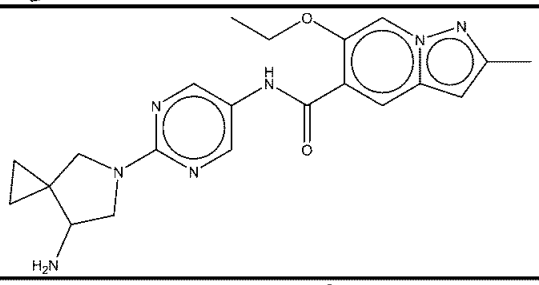
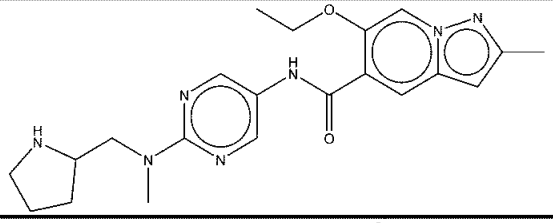
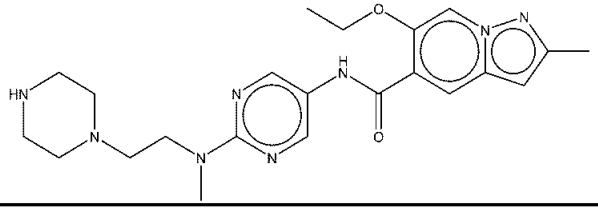
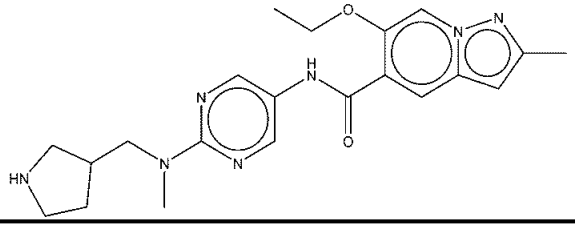
【表１－８１】

566	
567	
568	
569	
570	
571	

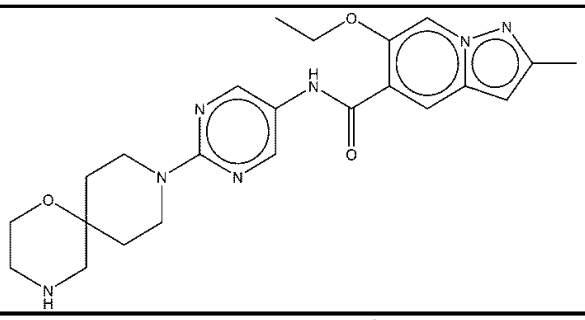
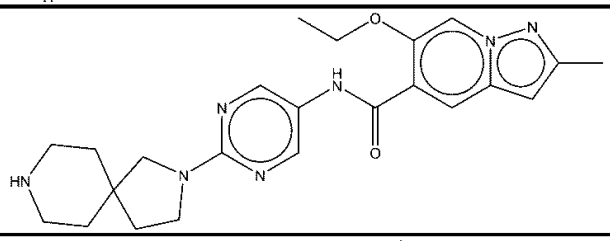
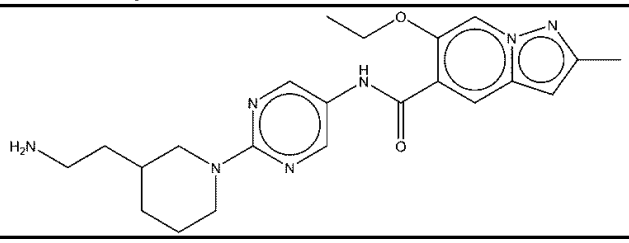
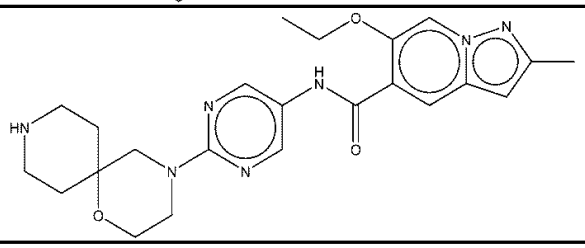
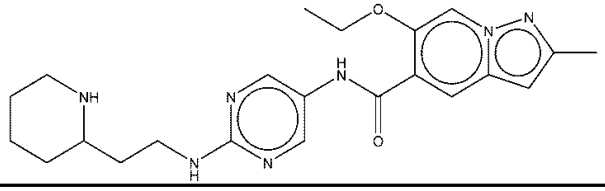
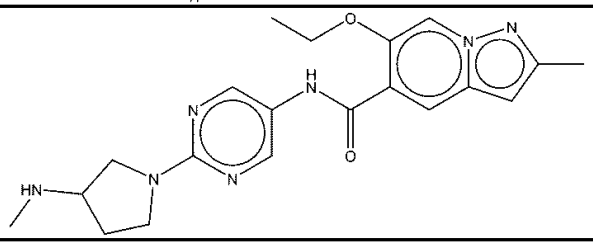
【表１－８２】

572	
573	
574	
575	
576	
577	

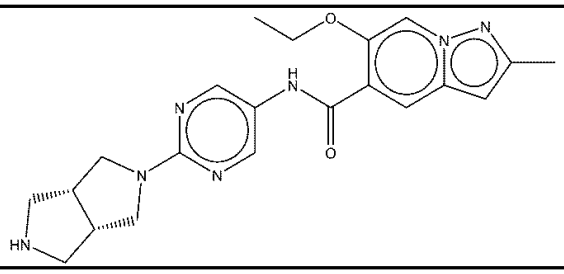
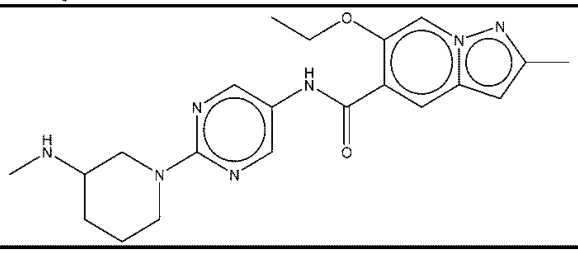
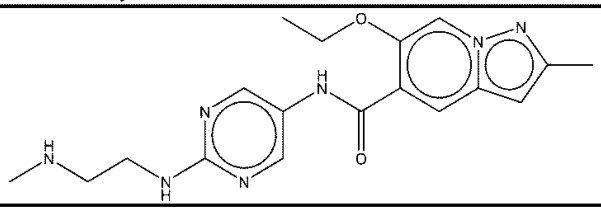
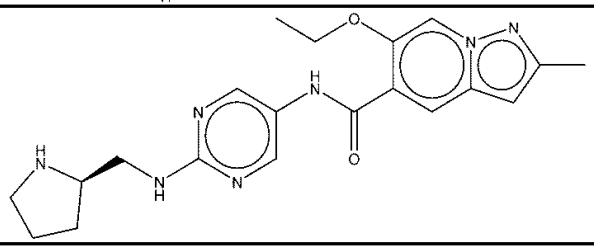
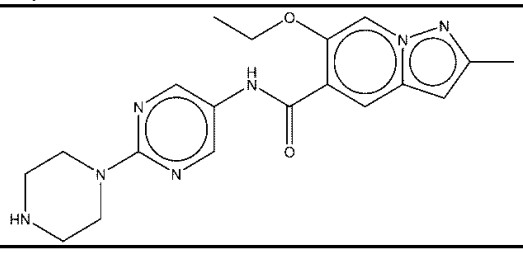
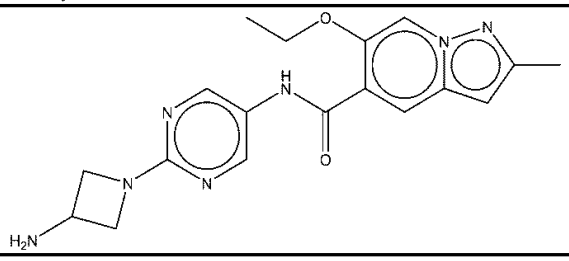
【表１－８３】

578	
579	
580	
581	
582	
583	

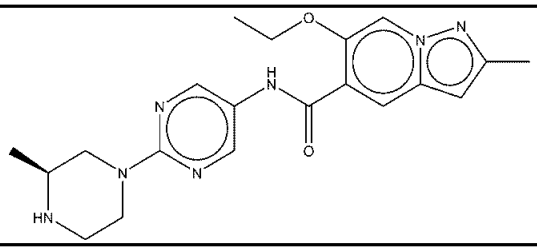
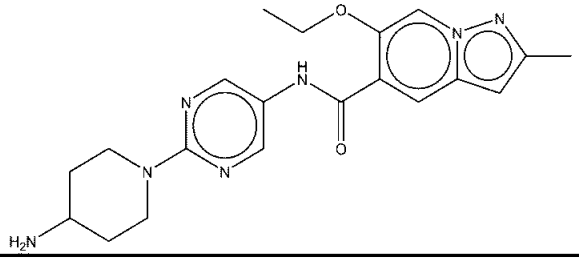
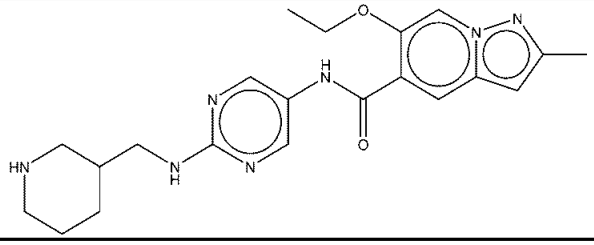
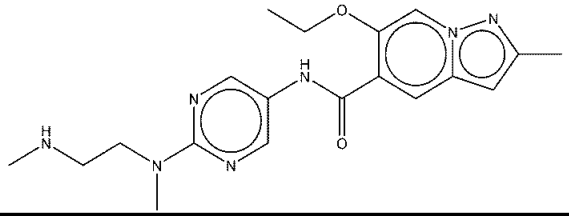
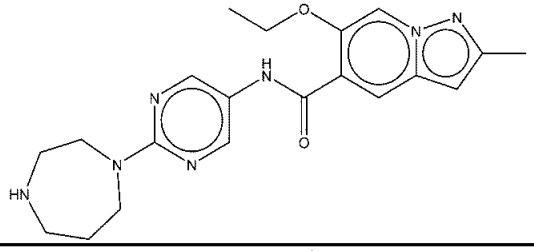
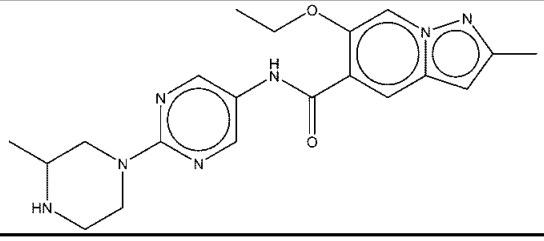
【表１－８４】

584	
585	
586	
587	
588	
589	

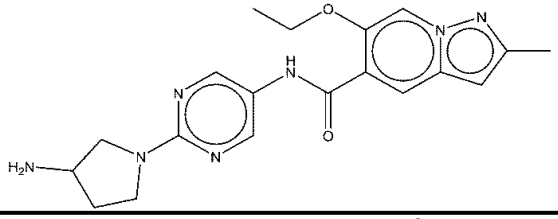
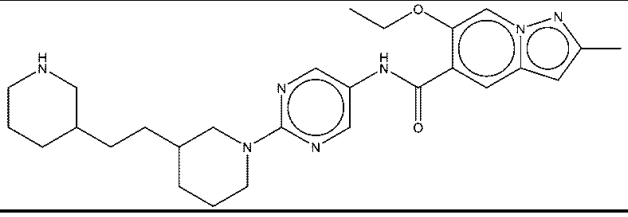
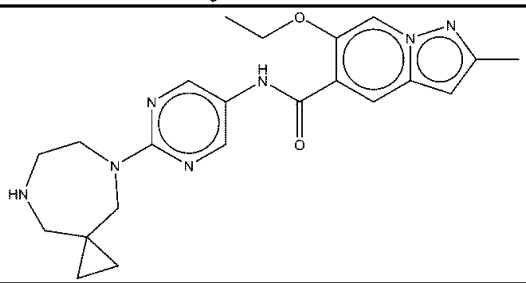
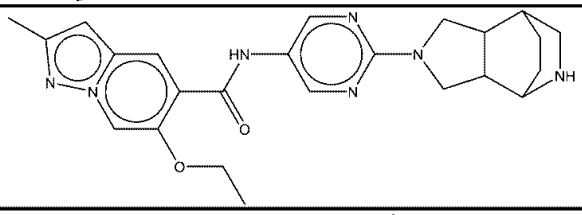
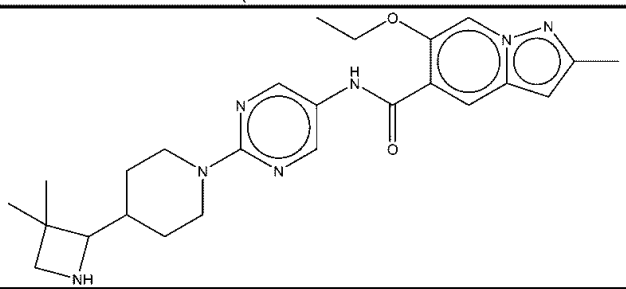
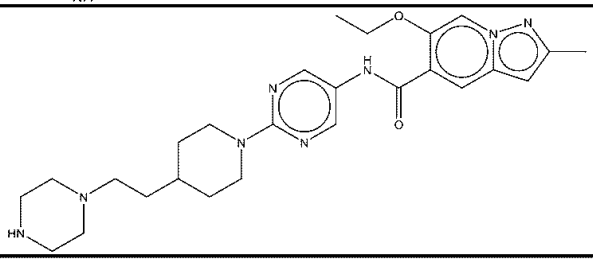
【表１－８５】

590	
591	
592	
593	
594	
595	

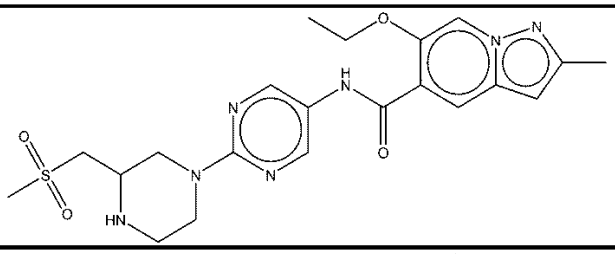
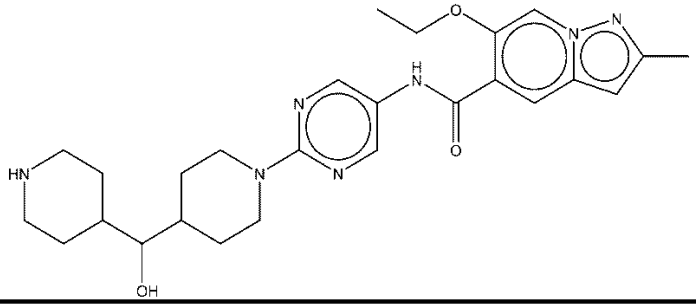
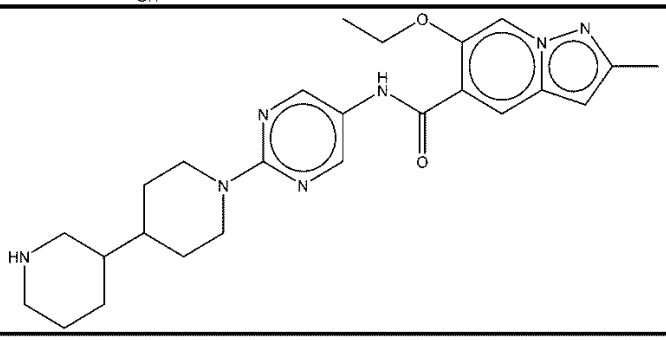
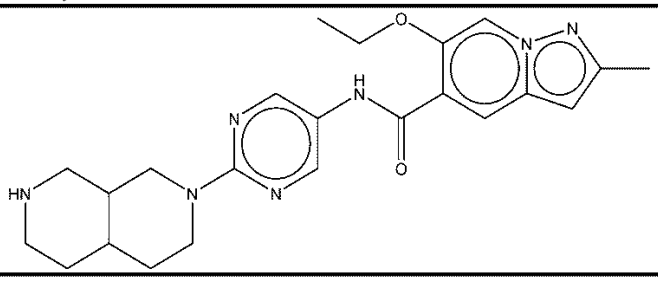
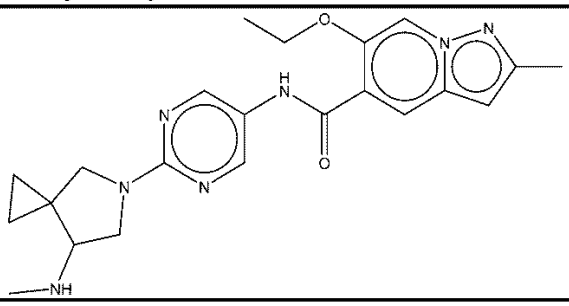
【表１－８６】

596	
597	
598	
599	
600	
601	

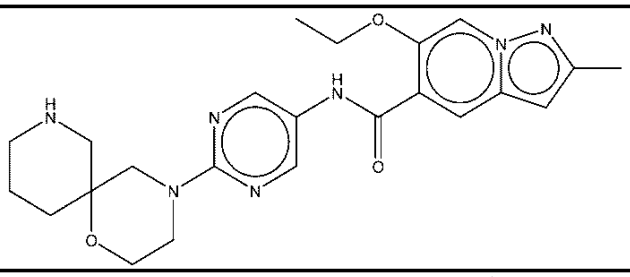
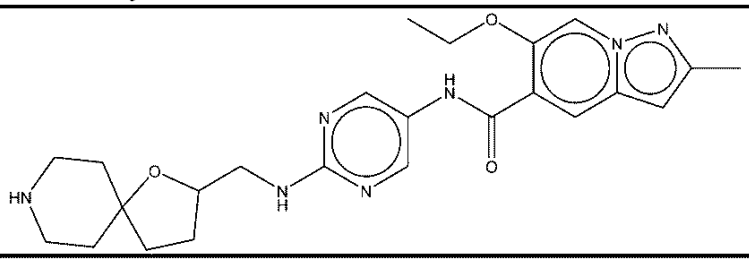
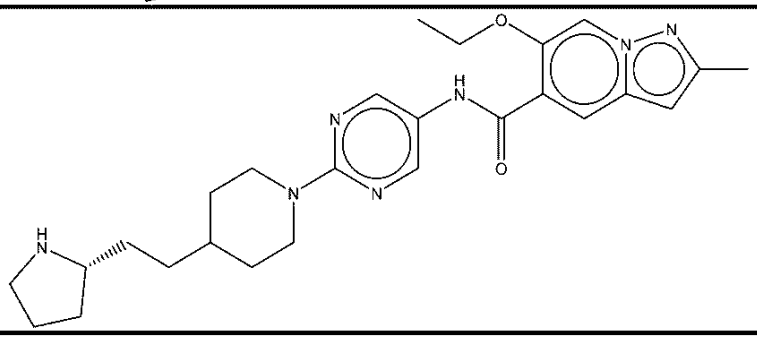
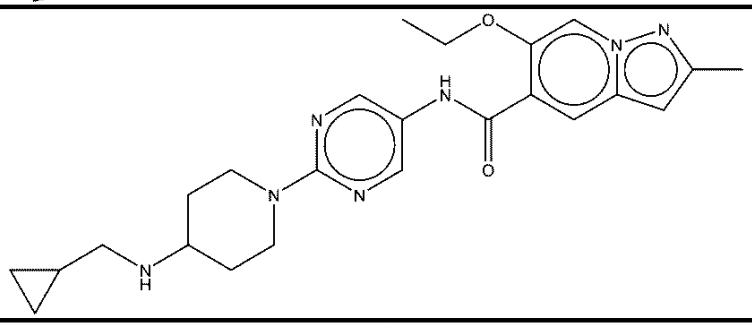
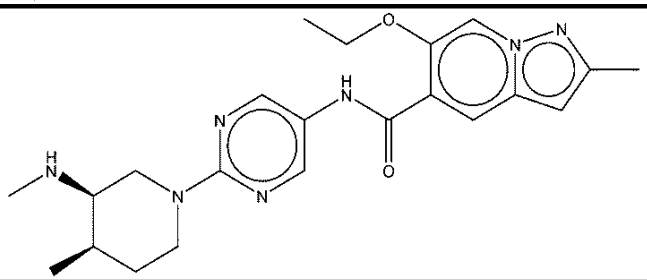
【表１－８７】

602	
603	
604	
605	
606	
607	

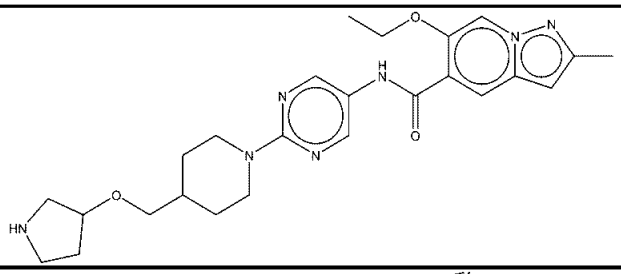
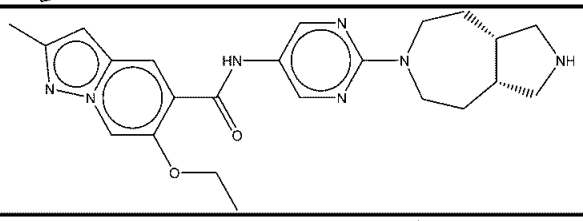
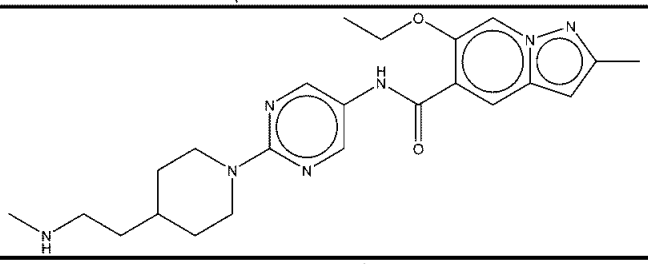
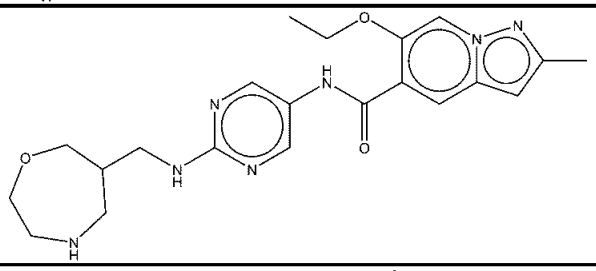
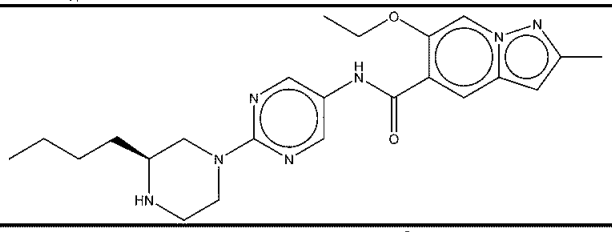
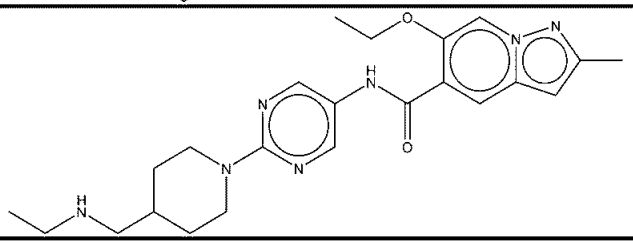
【表１－８８】

608	
609	
610	
611	
612	

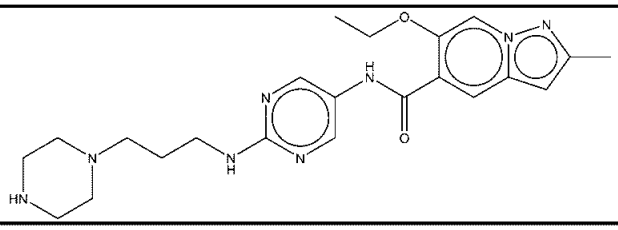
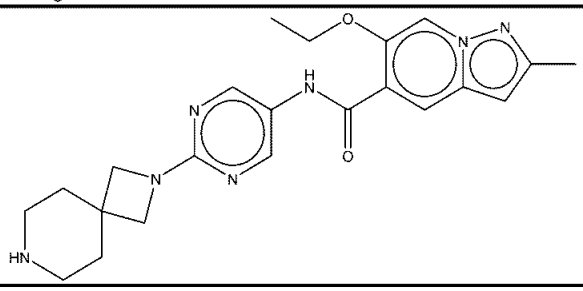
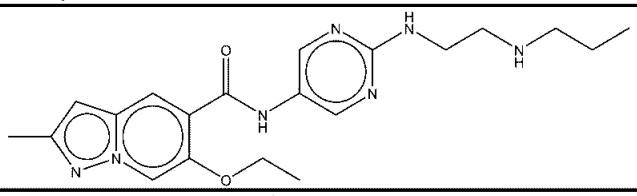
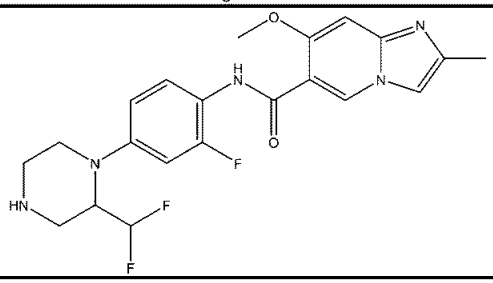
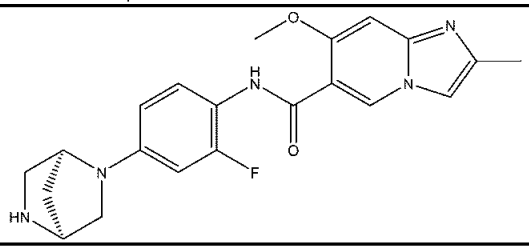
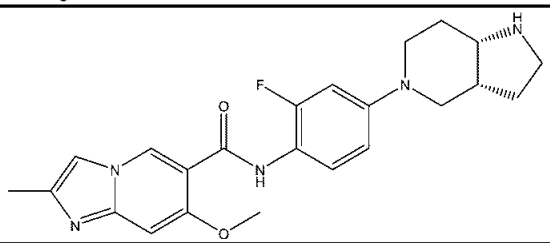
【表１－８９】

613	
614	
615	
616	
617	

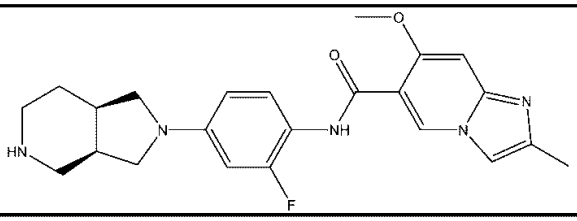
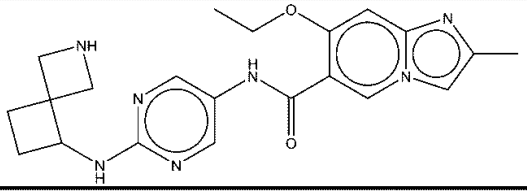
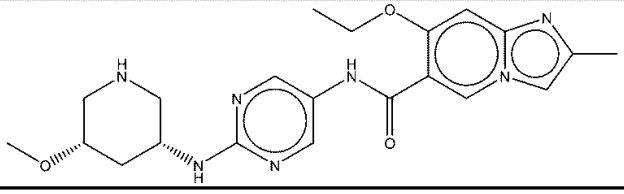
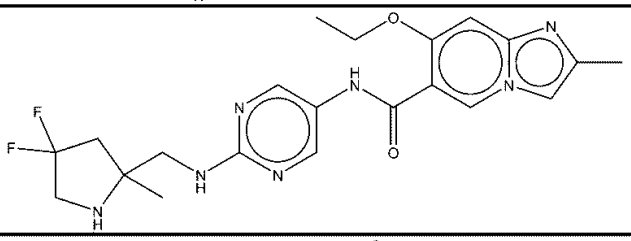
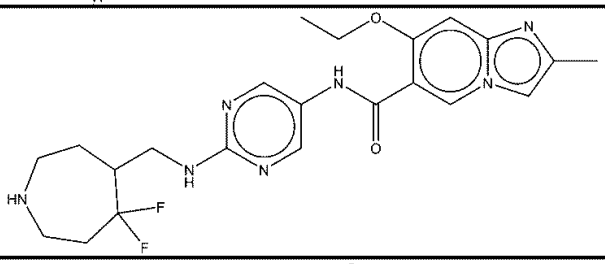
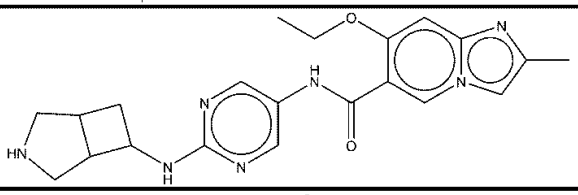
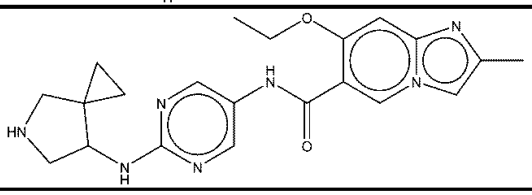
【表１－９０】

618	
619	
620	
621	
622	
623	

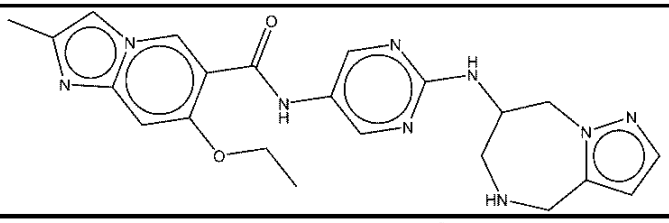
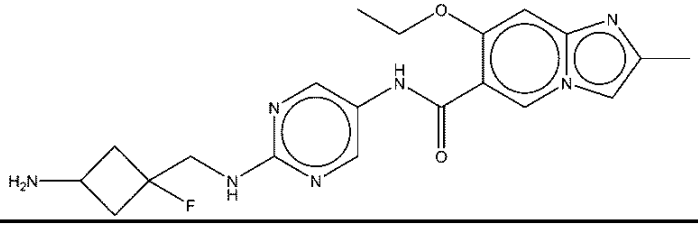
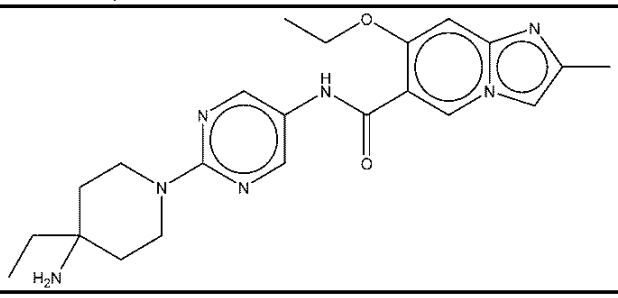
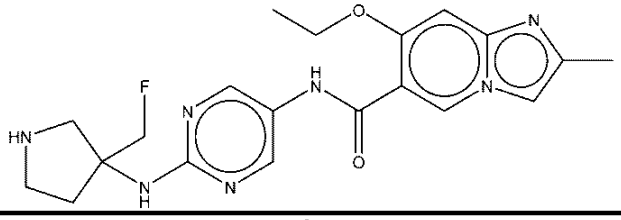
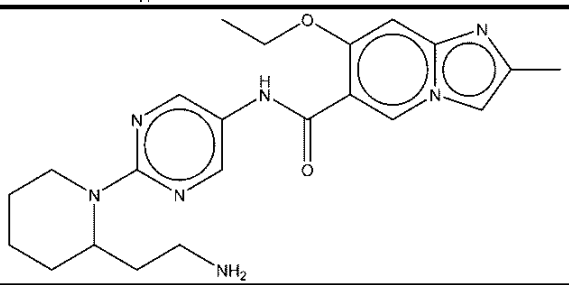
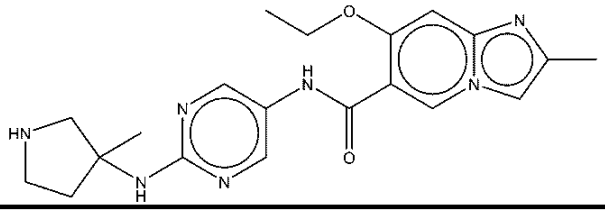
【表１－９１】

624	
625	
626	
627	
628	
629	

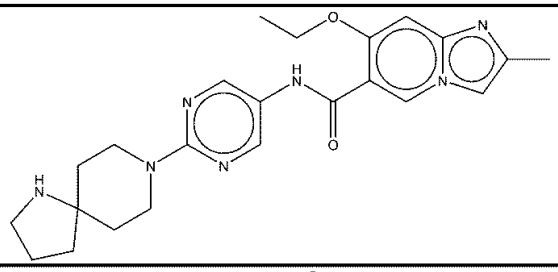
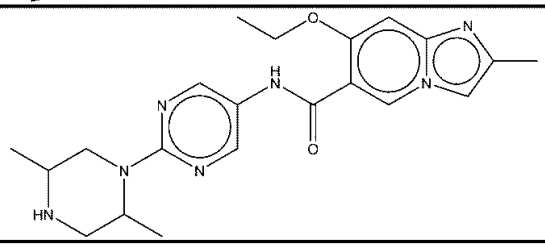
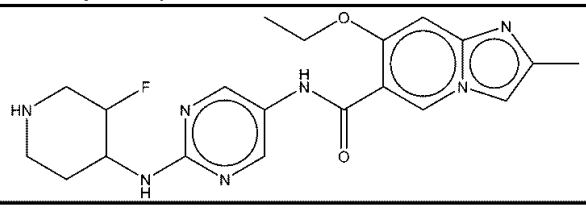
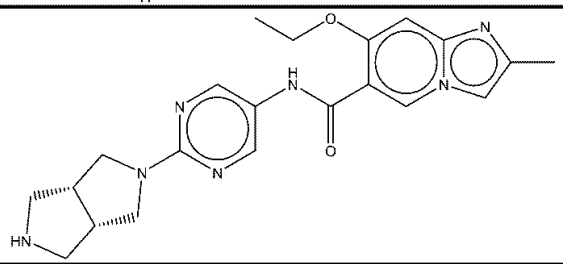
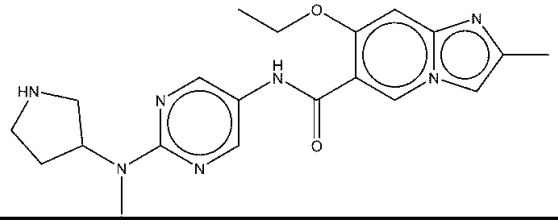
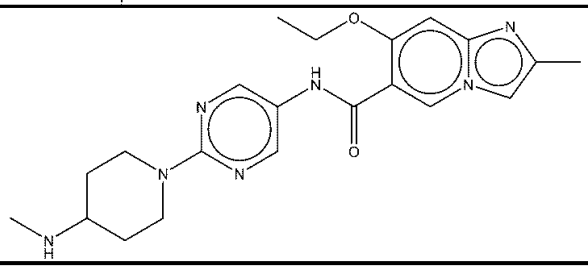
【表１－９２】

630	
631	
632	
633	
634	
635	
636	

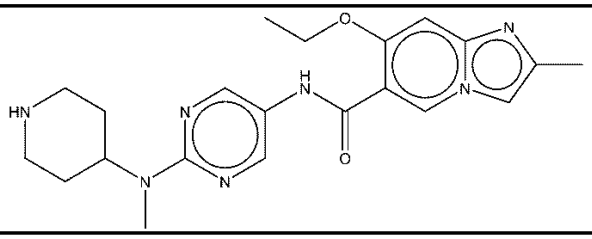
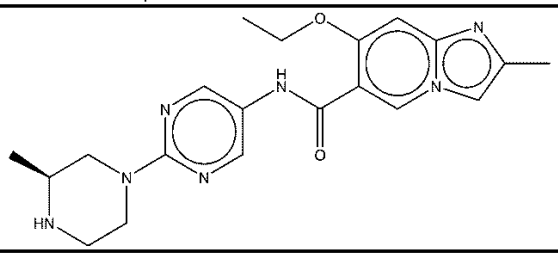
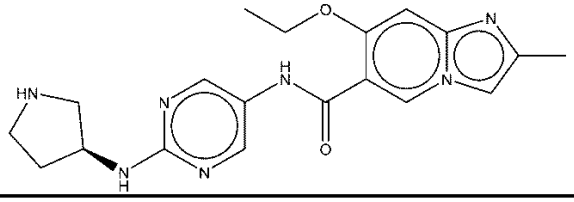
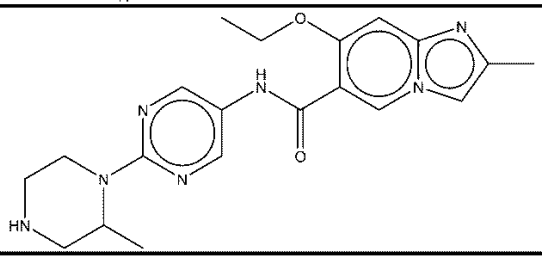
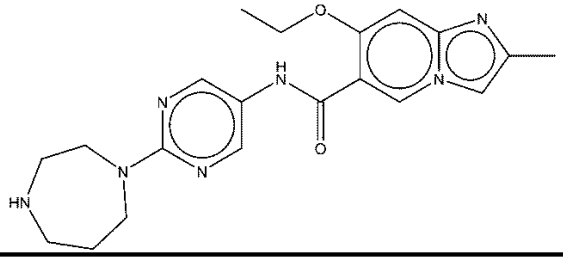
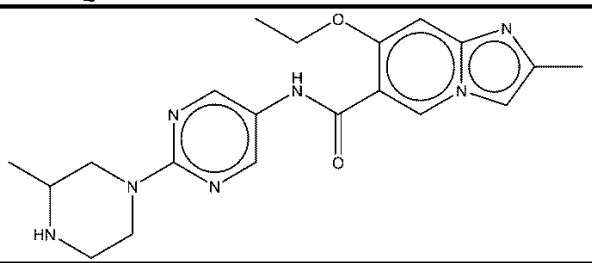
【表１－９３】

637	
638	
639	
640	
641	
642	

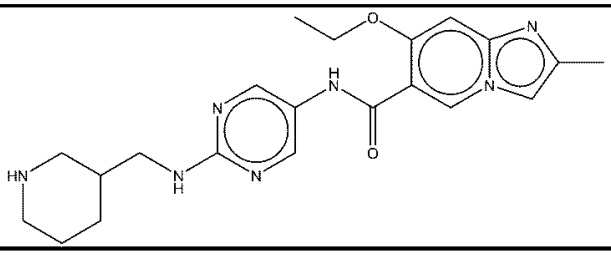
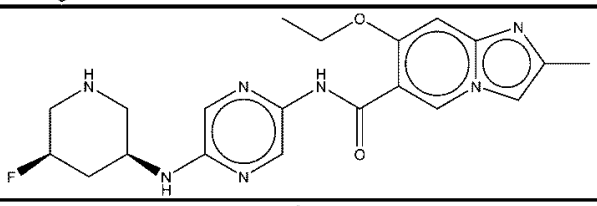
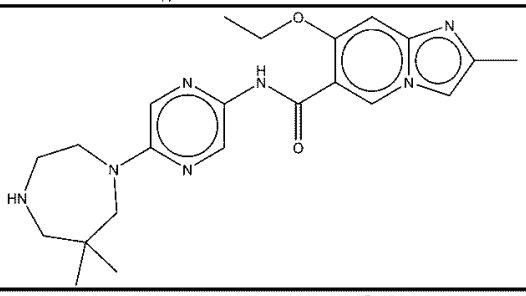
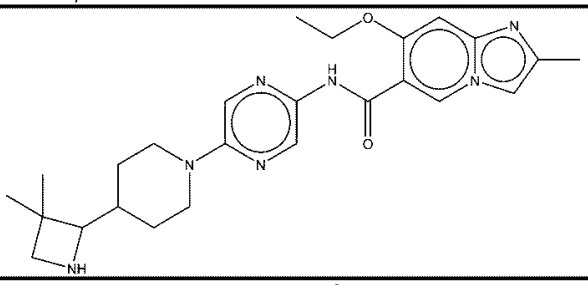
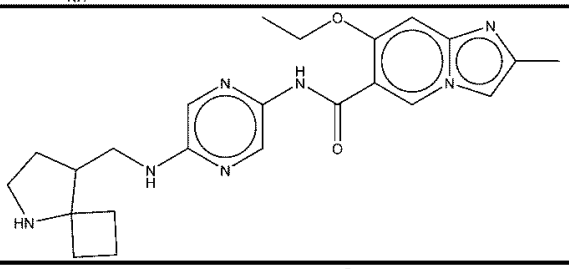
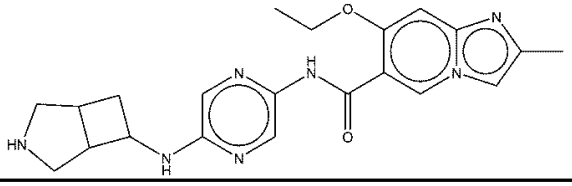
【表１－９４】

643	
644	
645	
646	
647	
648	

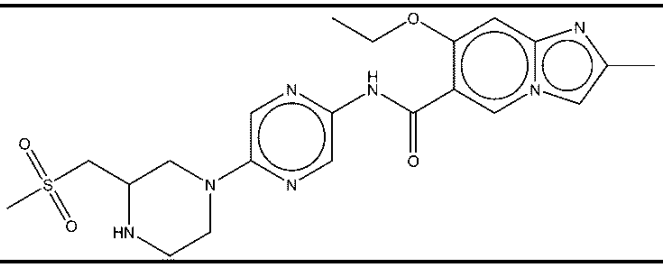
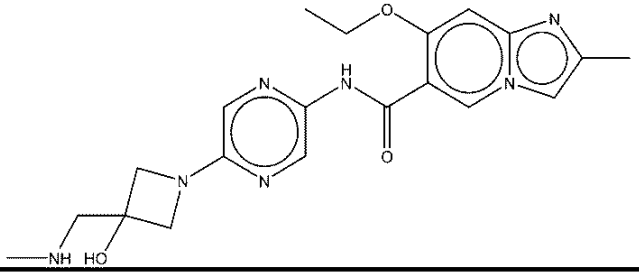
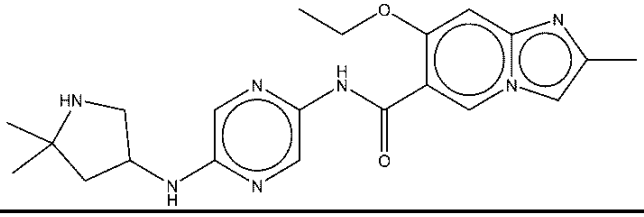
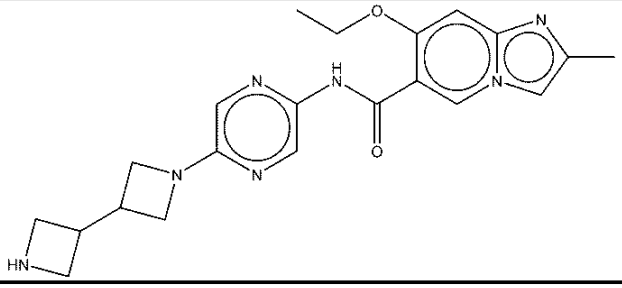
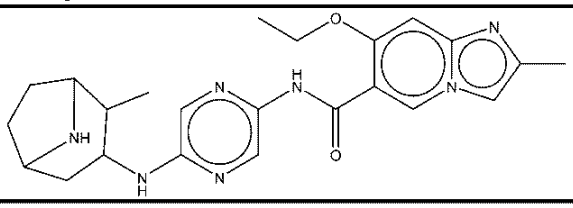
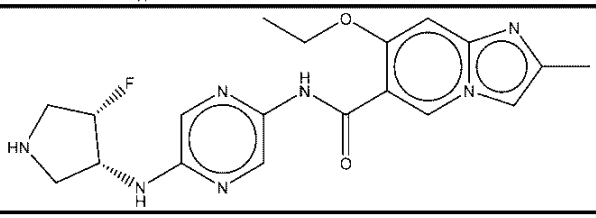
【表１－９５】

649	
650	
651	
652	
653	
654	

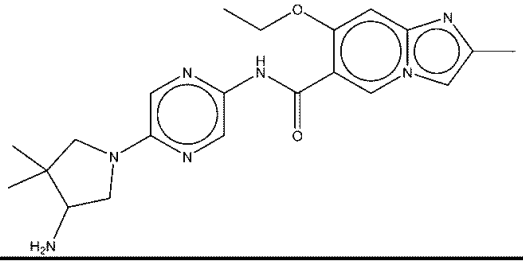
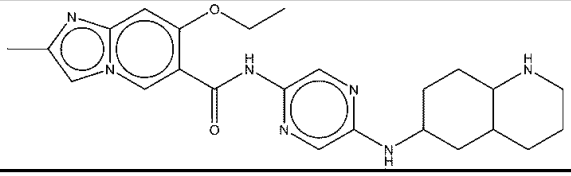
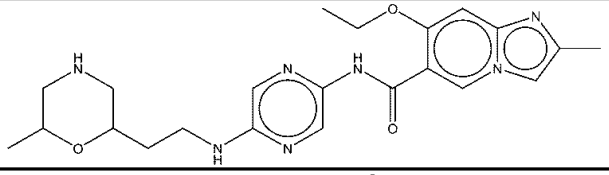
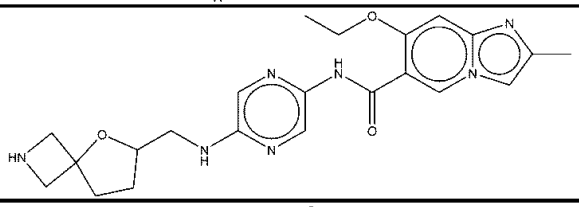
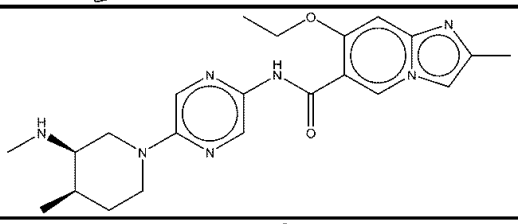
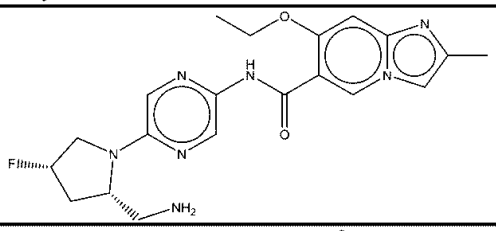
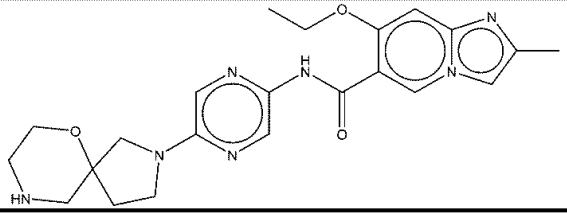
【表１－９６】

655	
656	
657	
658	
659	
660	

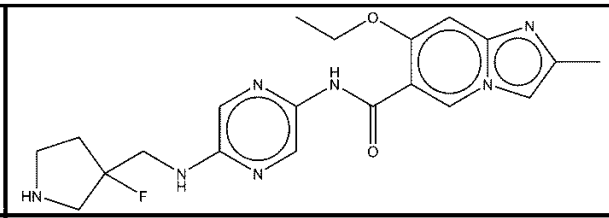
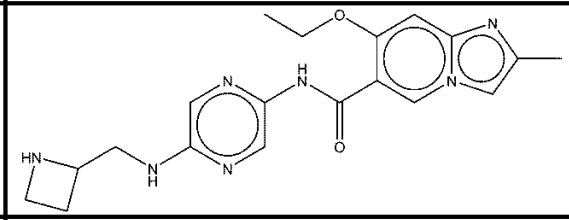
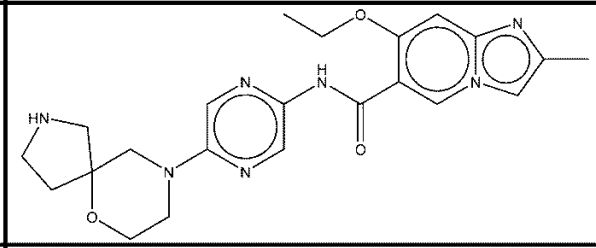
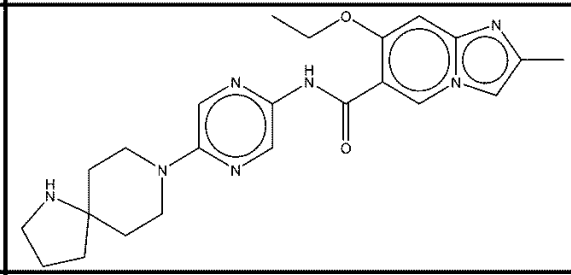
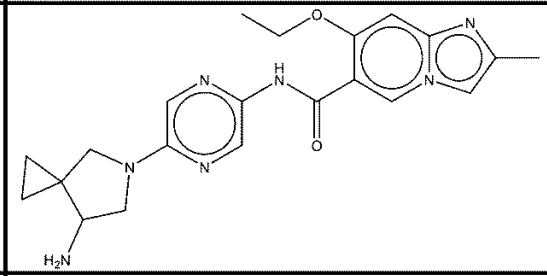
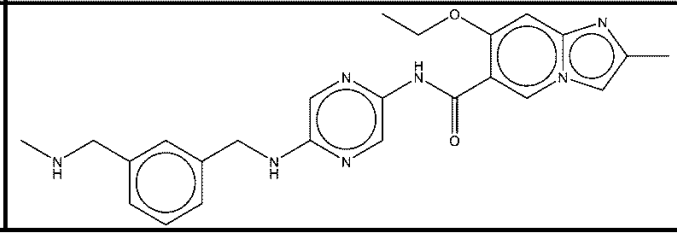
【表１－９７】

661	
662	
663	
664	
665	
666	

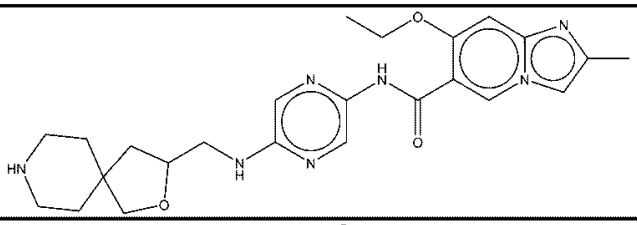
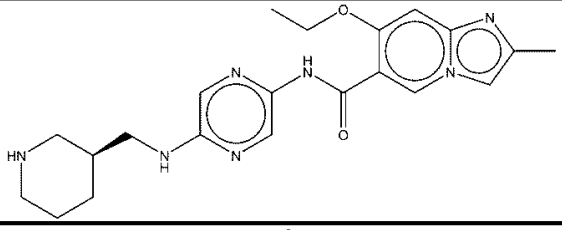
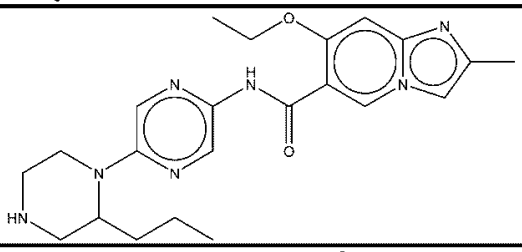
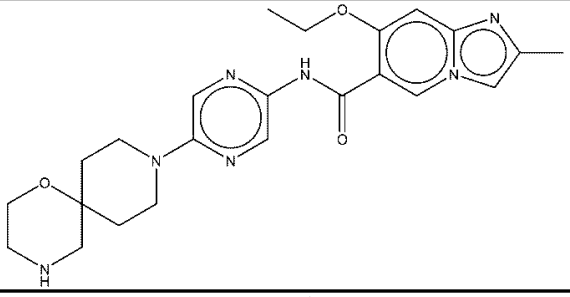
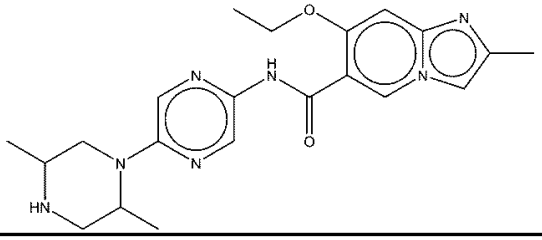
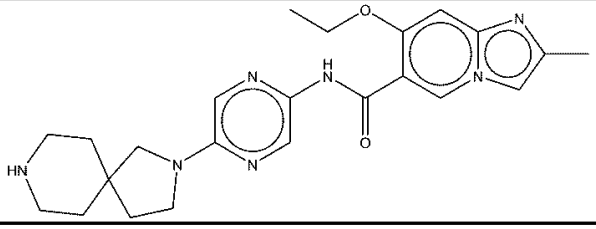
【表１－９８】

667	
668	
669	
670	
671	
672	
673	

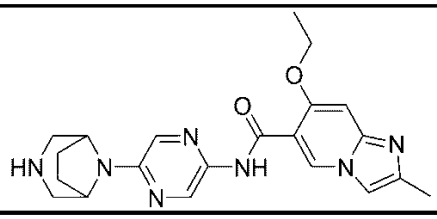
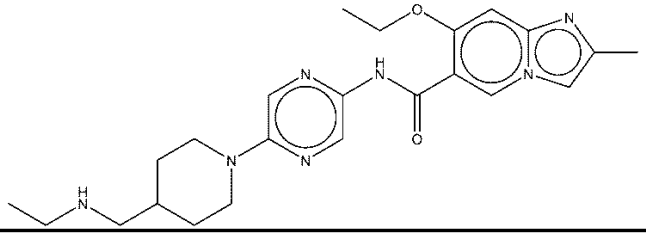
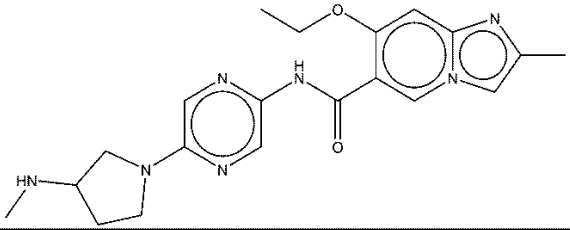
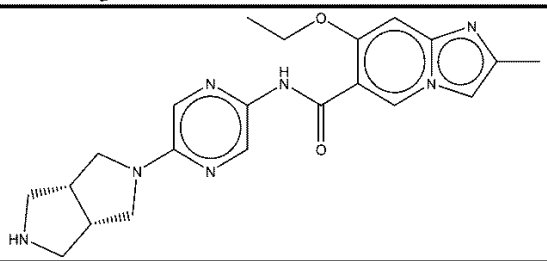
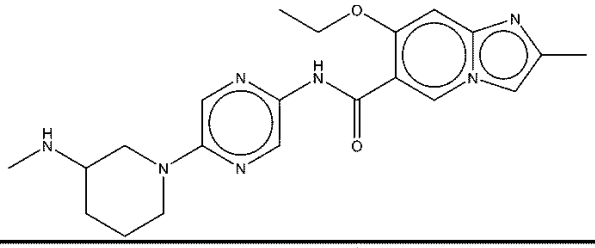
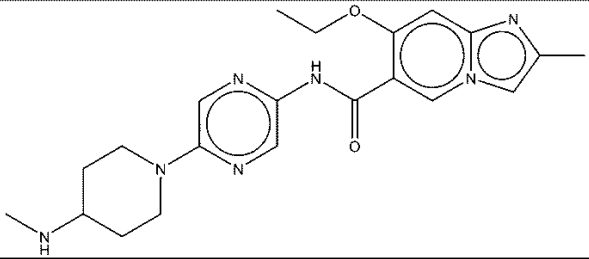
【表１－９９】

674	
675	
676	
677	
678	
679	

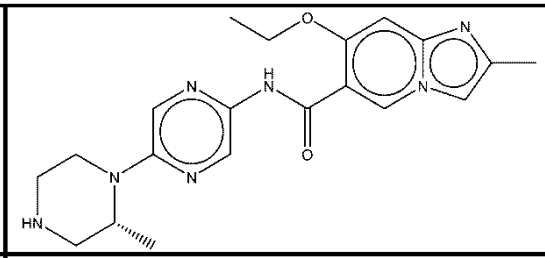
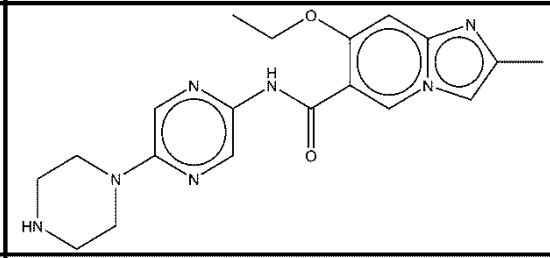
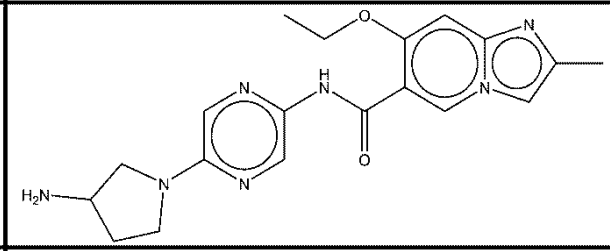
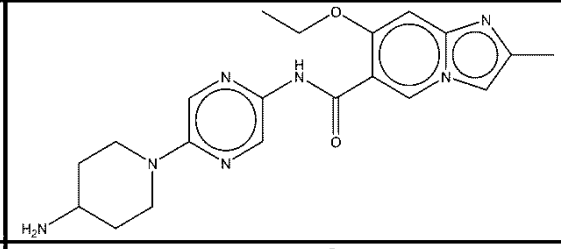
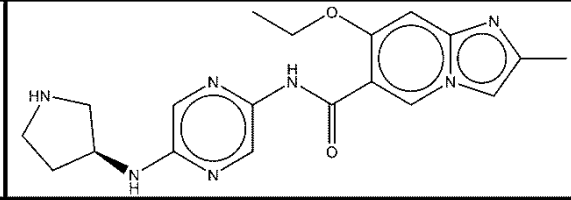
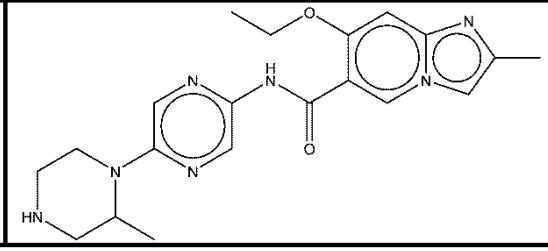
【表１－１００】

680	
681	
682	
683	
684	
685	

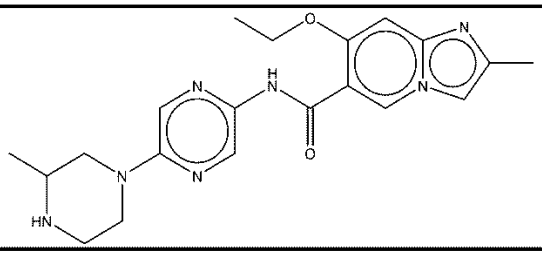
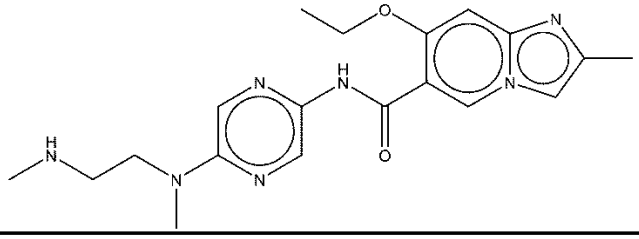
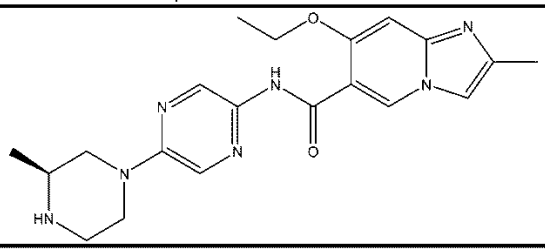
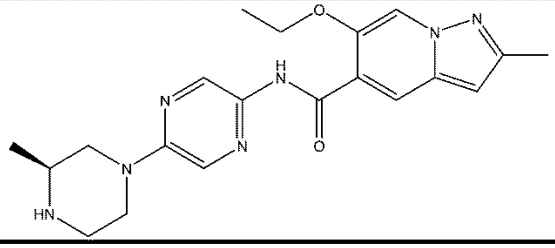
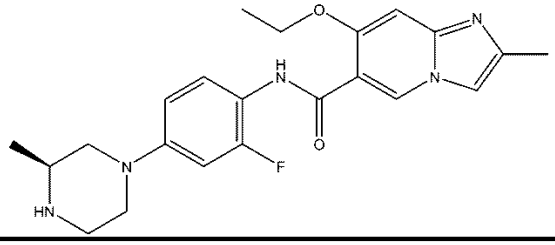
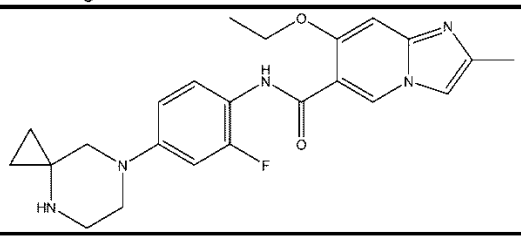
【表１－１０１】

686	
687	
688	
689	
690	
691	

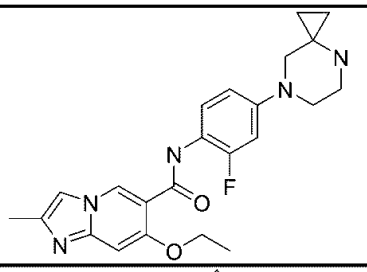
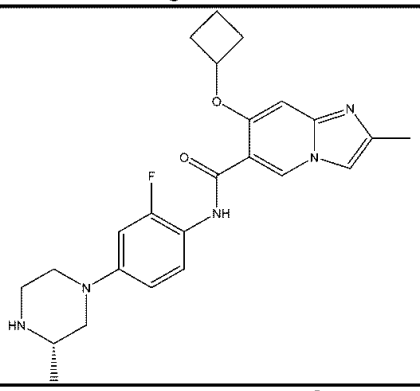
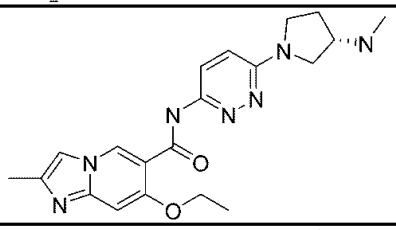
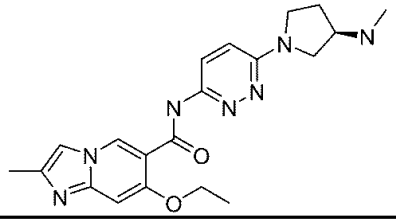
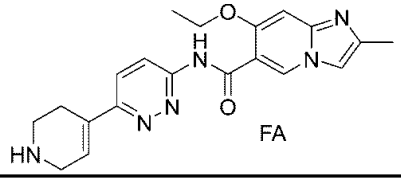
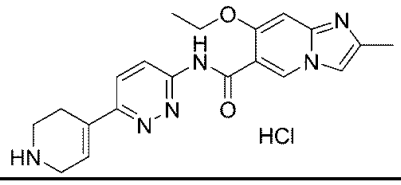
【表１－１０２】

692	
693	
694	
695	
696	
697	

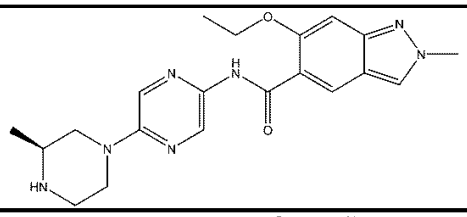
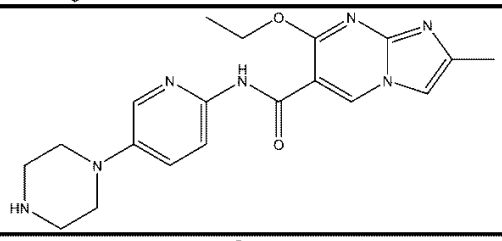
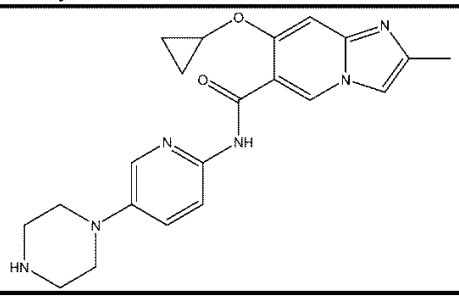
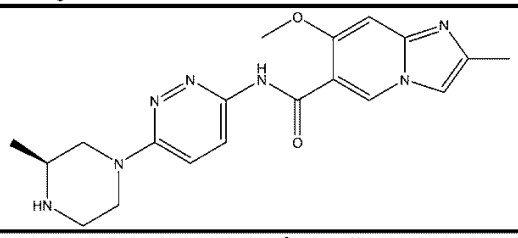
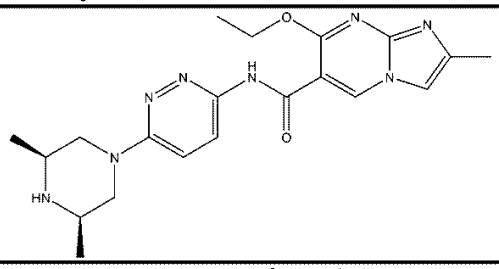
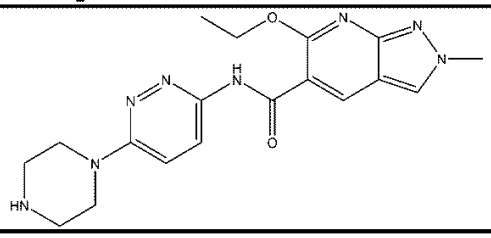
【表１－１０３】

698	
699	
700	
701	
702	
703	

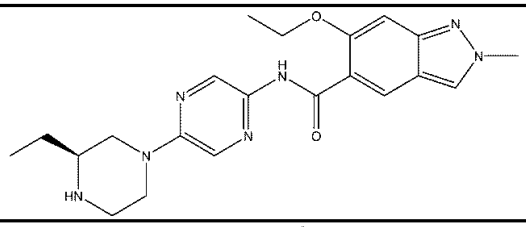
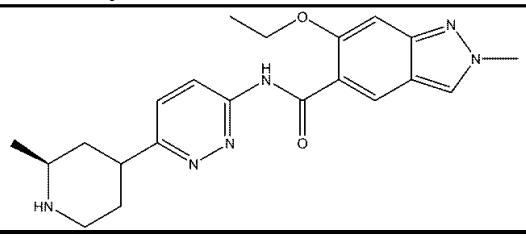
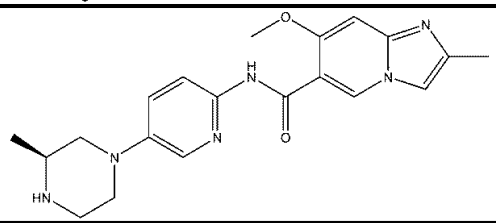
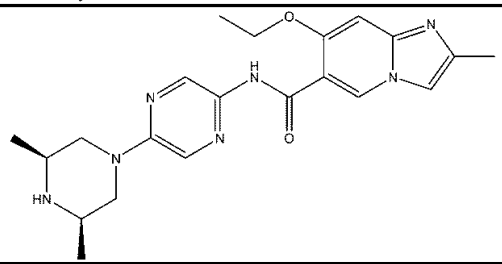
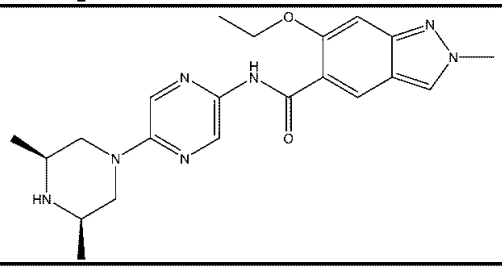
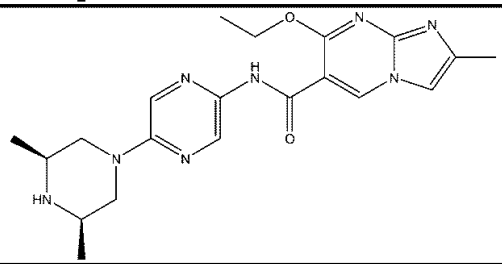
【表１－１０４】

704	
705	
706	
707	
708	 FA
709	 HCl

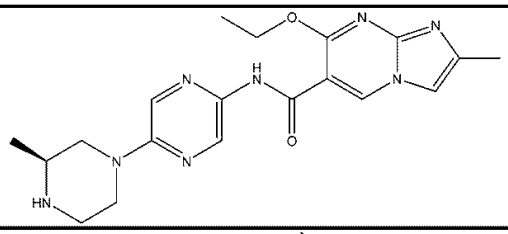
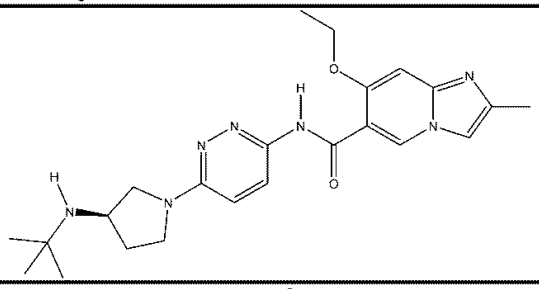
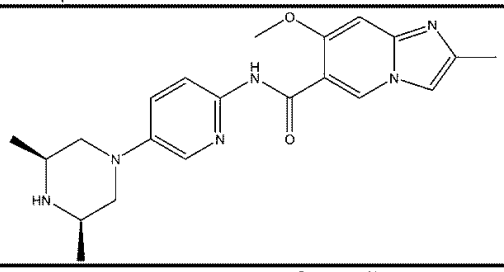
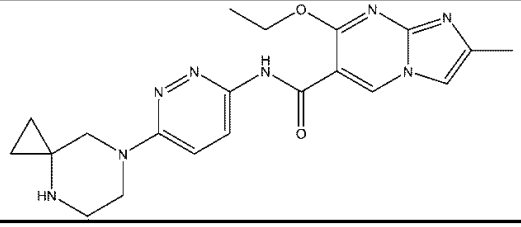
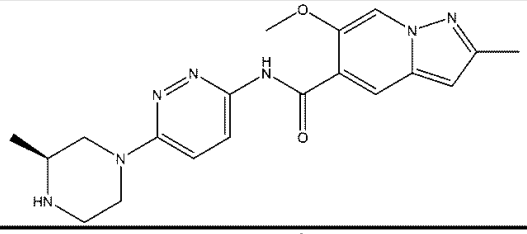
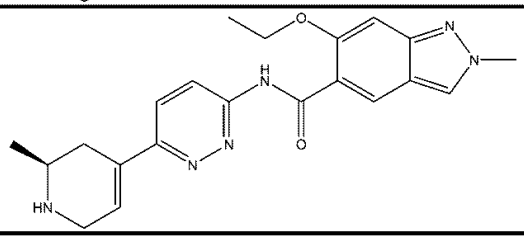
【表１－１０５】

710	
711	
712	
713	
714	
715	

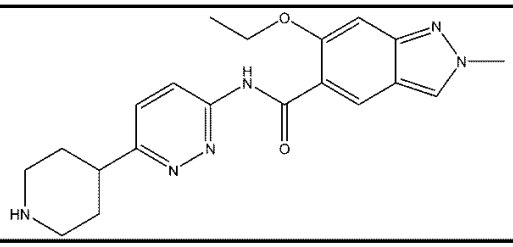
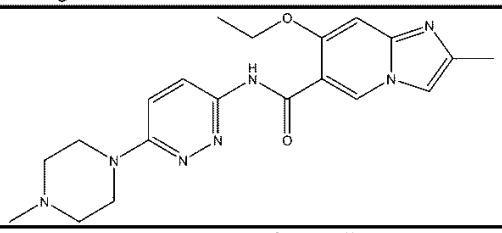
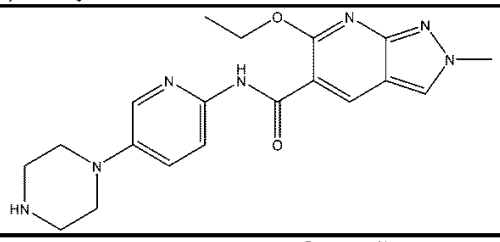
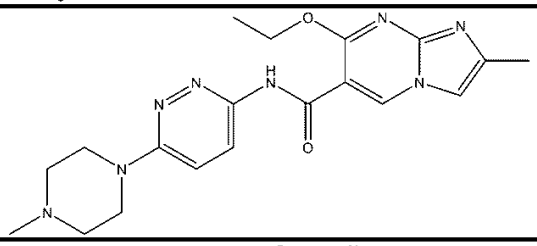
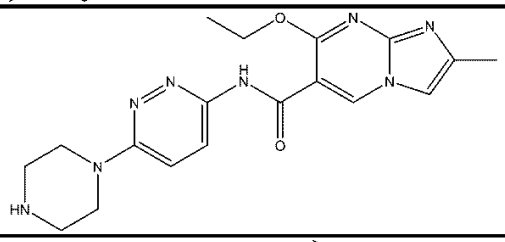
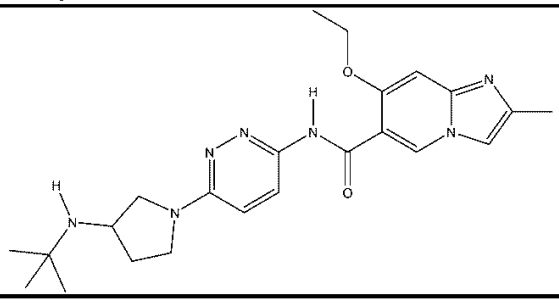
【表１－１０６】

716	
717	
718	
719	
720	
721	

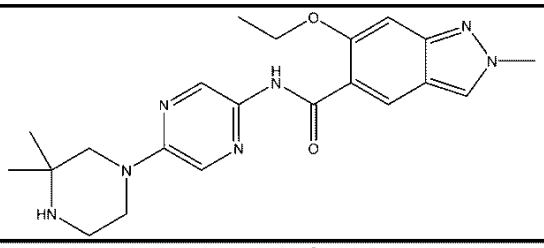
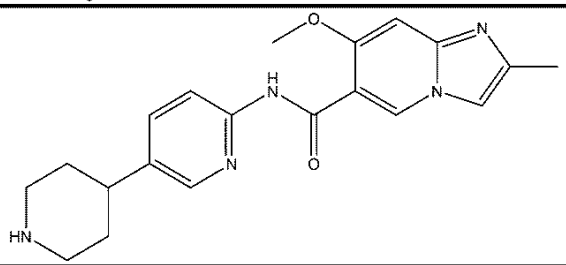
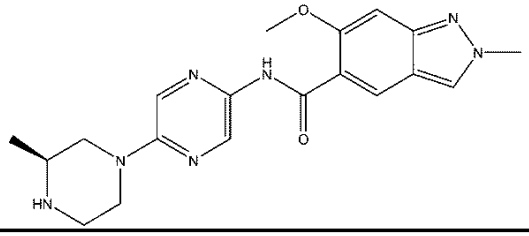
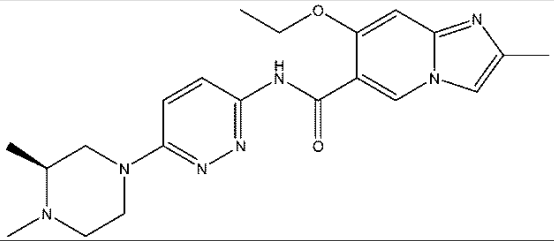
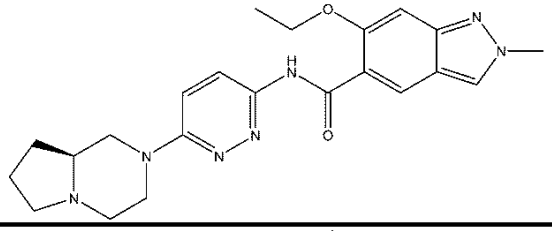
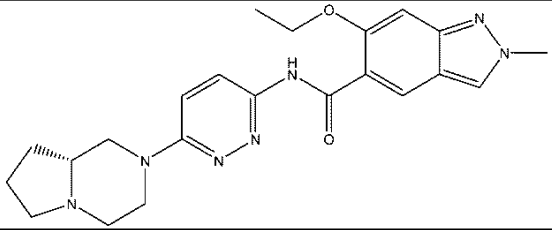
【表１－１０７】

722	
723	
724	
725	
726	
727	

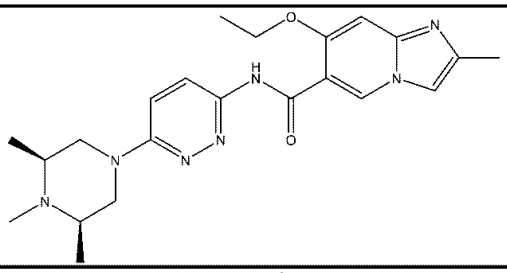
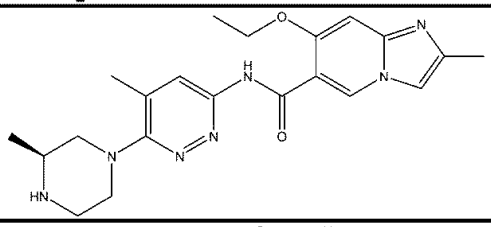
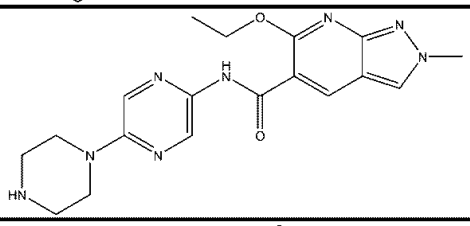
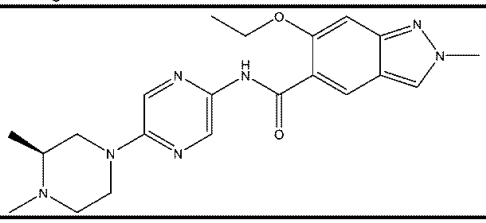
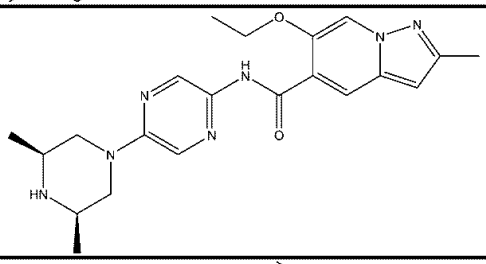
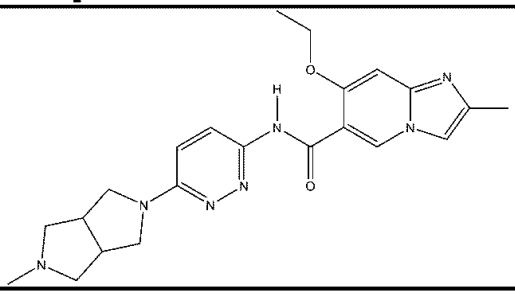
【表１－１０８】

728	
729	
730	
731	
732	
733	

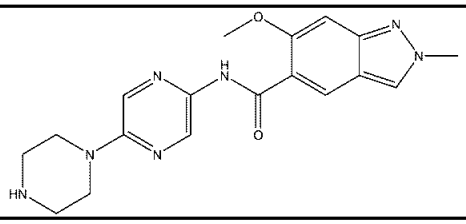
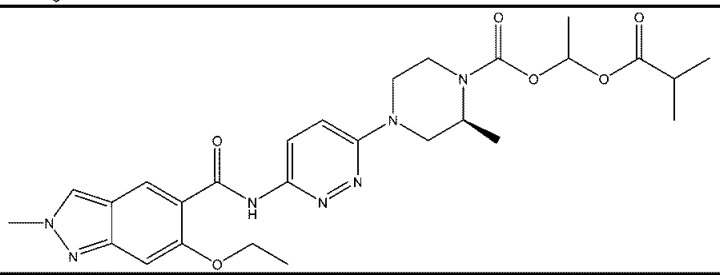
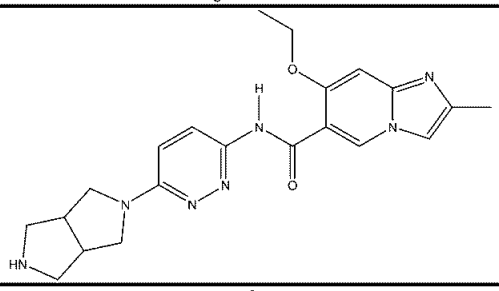
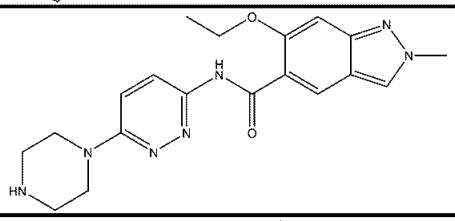
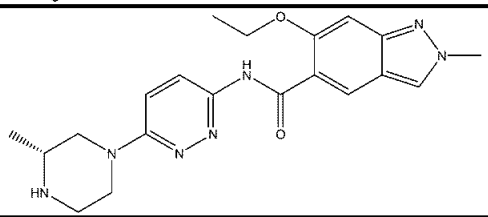
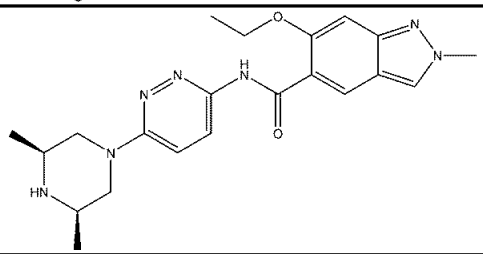
【表１－１０９】

734	
735	
736	
737	
738	
739	

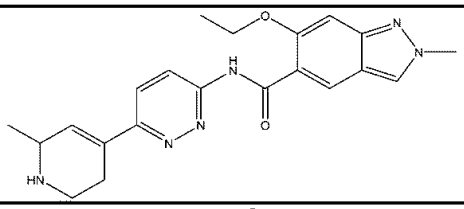
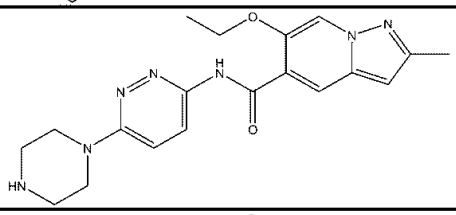
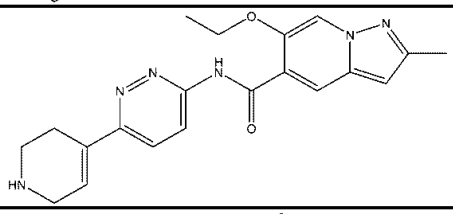
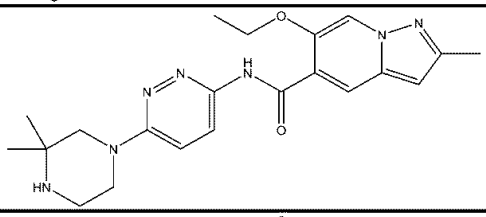
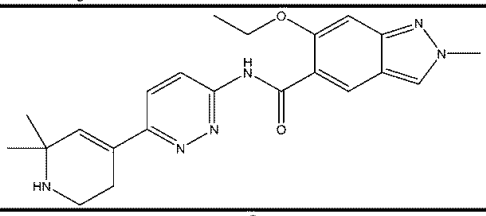
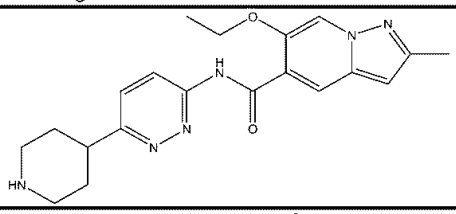
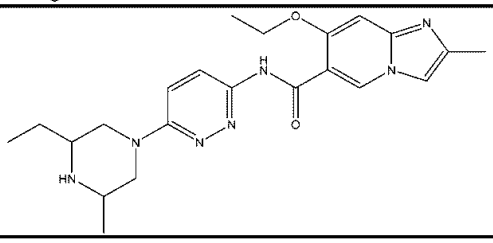
【表１－１１０】

740	
741	
742	
743	
744	
745	

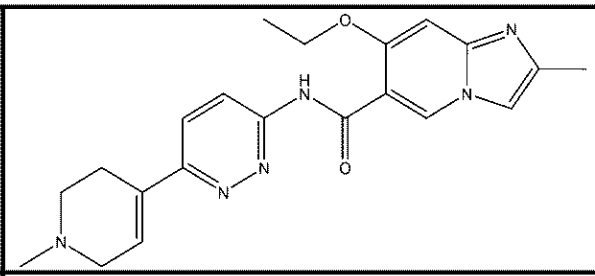
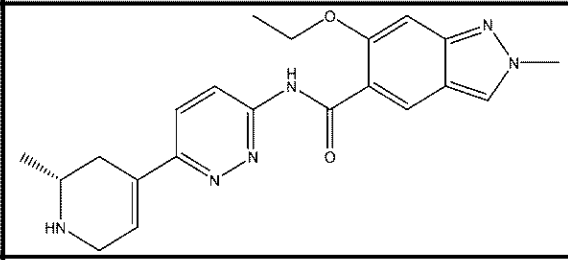
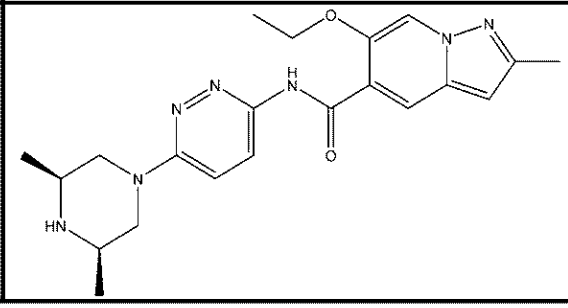
【表１－１１１】

746	
747	
748	
749	
750	
751	

【表１－１１２】

752	
753	
754	
755	
756	
757	
758	

【表１－１１３】

759	
760	
761	

またはその薬学的に許容される塩。

【０１７９】

疑義を避けるために、本明細書では、基が「本明細書に記載される」ことによって修飾される場合、当該基は、第１の出現する最も広い定義、ならびにその基のための特定の定義の各々及び全てを包含することを理解されたい。

【０１８０】

式（Ｉ）の化合物を構成する様々な官能基及び置換基は、典型的には、化合物の分子量が１０００ダルトンを超えないように選択される。より典型的には、化合物の分子量は、９００未満、例えば、８００未満、または７５０未満、または７００未満、または６５０ダルトン未満である。より便利には、分子量は、６００未満であり、例えば、５５０ダルトン以下である。

【０１８１】

本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物及びその任意の薬学的に許容される塩は、当該化合物の立体異性体及び立体異性体の混合物を含むことが理解されるであろう。

【０１８２】

本明細書に記載される任意の式の化合物は、当該化合物自体、ならびにそれらの塩、及びそれらの溶媒和物（該当する場合）を含むことを理解されたい。

【０１８３】

本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物のインビボ効果は、本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物の投与後にヒトまたは動物体内に形成される１つ以上の代謝産物によって部分的に発揮され得る。本明細書に記載されるように、本明細書に開示される式のうちのいずれか１つの化合物のインビボ効果はまた、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝によって発揮され得る。

【０１８４】

好適には、本開示は、本明細書に定義される生物学的活性を有しない任意の個々の化合物を除外する。

合成の方法

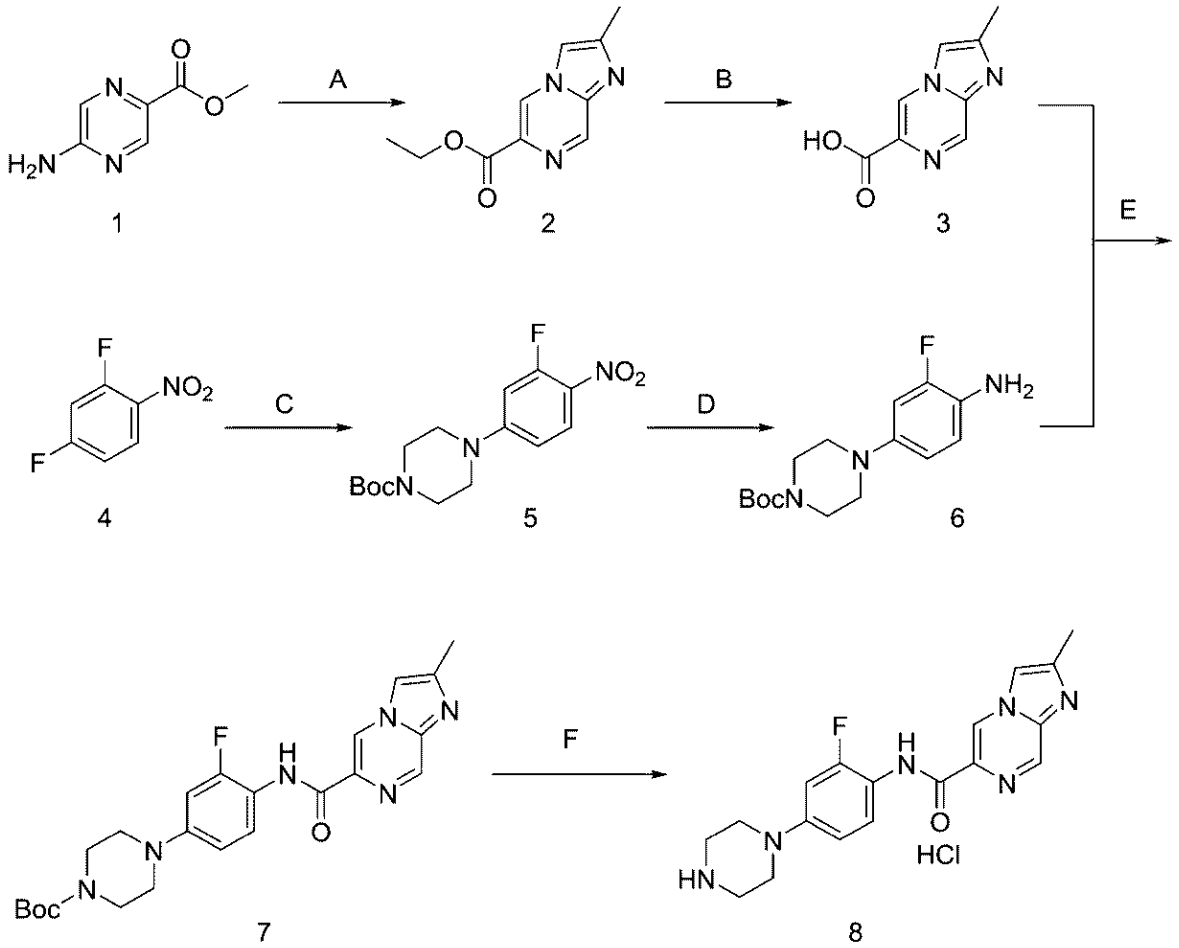
【０１８５】

例としてのみ、本明細書に記載される小分子スプライシングモジュレーター（ＳＭＳＭ）を調製するためのスキームが、提供される。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、ＳＭＳＭを調製するためのスキームは、本明細書では、以下のスキーム１に記載される。

【化４５】



【０１８７】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。

【０１８８】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される１つ以上のステップを含む、化合物を調製する方法を提供する。

【０１８９】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される化合物を調製するための方法によって得ることができるか、またはそれによって得られるか、またはそれによって直接得られる化合物を提供する。

【０１９０】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される化合物を調製するための方法において使用するのに好適である、本明細書に記載される中間体を提供する。

【０１９１】

本開示の化合物は、当該技術分野で既知の任意の好適な技法によって調製され得る。これらの化合物を調製するための特定のプロセスは、添付の実施例にさらに記載される。

【０１９２】

本明細書に記載される合成方法の説明及び出発材料を調製するために使用される任意の参照合成方法において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の期間、及び後処理手順を含む、全ての提案された反応条件は、当業者によって選択され得ることを理解されたい。

【０１９３】

有機合成の当業者には、分子の様々な部分に存在する官能性は、利用される試薬及び反応条件と適合しなければならないことを理解している。

【０１９４】

本明細書で定義されるプロセスにおける本開示の化合物の合成の間、または特定の出発材料の合成の間、特定の置換基を保護して、それらの望ましくない反応を防ぐことが望ましい可能性があるということが理解されるであろう。当業者は、そのような保護が必要な場合、及びどのようにしてそのような保護基を導入して、後で除去し得るかを理解するであろう。保護基の例については、この主題に関する多くの一般的な教科書のうちの１つを参照のこと、例えば、Ｔｈｅｏｄｏｒａ　Ｇｒｅｅｎによる「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」（出版社：Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ）。保護基は、問題の保護基の除去に適切であると文献に記載されているか通常の知識を有する化学者に知られている任意の簡便な方法によって除去されてよく、そのような方法は、分子中の他の場所の基の障害を最小限にしつつ保護基を除去するように選択される。したがって、反応物が、例えば、アミノ、カルボキシ、またはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に記載されるいくつかの反応において基を保護することが望ましい可能性がある。

【０１９５】

例として、アミノまたはアルキルアミノ基のための好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、またはｔ－ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えば、ベンゾイルである。上記の保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に異なる。故に、例えば、アルカノイルまたはアルコキシカルボニル基などのアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物などの好適な塩基、例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムを用いて加水分解することによって除去され得る。あるいは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸もしくはリン酸またはトリフルオロ酢酸としての好適な酸での処理によって除去され得、アリールメトキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル基など）は、例えば、炭素上のパラジウムなどの触媒上での水素化によって、またはルイス酸、例えば、ホウ素トリス（トリフルオロ酢酸塩）での処理によって除去され得る。一級アミノ基に対する好適な代替保護基は、例えば、アルキルアミン、例えば、ジメチルアミノプロピルアミン、またはヒドラジンで処理することによって除去され得るフタロイル基である。

【０１９６】

ヒドロキシ基のための好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基、アロイル基、例えば、ベンゾイル、またはアリールメチル基、例えば、ベンジルである。上記の保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に異なる。したがって、例えば、アルカノイルまたはアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物などの好適な塩基、例えば、リチウム、水酸化ナトリウム、またはアンモニアを用いた加水分解によって除去され得る。あるいは、ベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、炭素上のパラジウムなどの触媒上での水素化によって除去され得る。

【０１９７】

カルボキシ基のための好適な保護基は、例えば、エステル化基、例えば、水酸化ナトリ

ウムなどの塩基による加水分解によって除去され得る、例えば、メチルまたはエチル基、または例えば、酸、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸を用いての処理によって除去され得る、例えば、ｔｅｒｔ－ブチル基、または例えば、炭素上パラジウムなどの触媒上での水素化によって除去され得るベンジル基である。

【０１９８】

式（Ｉ）の化合物が、本明細書に定義されるプロセスのうちのいずれか１つによって合成されると、プロセスは、次いで、（ｉ）存在する任意の保護基を除去すること、（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物を式（Ｉ）の別の化合物に変換すること、及び／または（ｉｉｉ）その薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を形成すること、の追加のステップをさらに含み得る。

【０１９９】

得られる式（Ｉ）の化合物は、当該技術分野で周知の技術を使用して単離及び精製することができる。

【０２００】

好都合なことに、化合物の反応は、好ましくはそれぞれの反応条件下で不活性である好適な溶媒の存在下で行われる。好適な溶媒の例としては、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、またはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、１，２－ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルム、またはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；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、またはｔｅｒｔ－ブタノールなどのアルコール；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）、２－メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル（ＣＰＭＥ）、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、またはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテル、またはエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリメ）などのグリコールエーテル；アセトン、メチルイソブチルケトン（ＭＩＢＫ）またはブタノンなどのケトン；アセチルアミド、ジメチルアセチルアミド、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）またはＮ－メチルピロリジノン（ＮＭＰ）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などのスルホキシド；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルまたは酢酸メチルなどのエステル；あるいは当該溶媒の混合物、または水との混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０１】

反応温度は、好適には、反応ステップ及び使用される条件に応じて、約－１００℃～３００℃である。

【０２０２】

反応時間は、一般に、それぞれの化合物の反応性及びそれぞれの反応条件に応じて、１分～数日の範囲である。好適な反応時間は、当該技術分野で既知の方法、例えば、反応モニタリングによって容易に決定可能である。上記の反応温度に基づいて、好適な反応時間は、一般に、１０分～４８時間の範囲内にある。

【０２０３】

さらに、本明細書に記載される手順を利用することによって、当該技術分野における通常の技能と併せて、本開示の追加の化合物を容易に調製することができる。当業者は、以下の調製手順の条件及びプロセスの既知の変形を使用して、これらの化合物を調製することができることを容易に理解するであろう。

有機合成の当業者によって理解されるように、本開示の化合物は、様々な合成経路によって容易にアクセス可能であり、そのうちのいくつかは、添付の実施例に例示される。当業者は、本開示の化合物を得るために、必要または有用な場合にはいつでも、どのような種類の試薬及び反応条件を使用するか、ならびにそれらをどのように適用及び適合させるかを容易に認識するであろう。さらに、本開示の化合物のいくつかは、本開示の他の化合物を好適な条件下で反応させることによって、例えば、還元、酸化、付加、または置換反応などの標準的な合成方法を適用することによって、本開示の化合物またはその好適な前駆

体分子に存在する１つの特定の官能基を別の官能基に変換することによって、容易に合成することができ、これらの方法は、当業者に周知である。同様に、当業者は、必要または有用な場合にはいつでも、合成保護（または保護）基を適用するであろう。好適な保護基、ならびにそれらを導入及び除去するための方法は、化学合成の当業者に周知であり、例えば、Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，“Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（２００６）（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）により詳細に記載される。

【０２０４】

本出願の化合物を調製するための一般的な経路を、本明細書に記載する。

生物学的アッセイ

【０２０５】

上記の方法によって設計、選択、及び／または最適化された化合物は、一度産生されると、化合物が生物学的活性を有するかどうかを決定するために、当業者に既知の様々なアッセイを用いて特徴付けることができる。例えば、分子は、予測される活性、結合活性、及び／または結合特異性を有するかどうかを決定するために、以下に記載されるアッセイを含むが、これらに限定されない、従来のアッセイによって特徴付けることができる。

薬学的組成物

【０２０６】

いくつかの態様では、本開示は、活性成分として本開示の化合物を含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載される式の各々の少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び１つ以上の薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表１から選択される少なくとも１つの化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【０２０７】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、特定量の特定成分を含む生成物、ならびに特定量の特定成分の組み合わせから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含することが意図される。

本開示の化合物は、錠剤、カプセル剤（これらの各々が、徐放性または時限放出性製剤を含む）、ピル、粉末、顆粒、エリキシル、チンキ剤、懸濁液、シロップ、及びエマルションなどの形態で経口投与するために製剤化することができる。本開示の化合物はまた、静脈内（ボーラスまたは融合内）、腹腔内、局所、皮下、筋肉内または経皮（例えば、パッチ）投与のために製剤化することもでき、これらは全て、医薬品分野の当業者に周知の形態を使用する。

【０２０８】

本開示の製剤は、水性ビヒクルを含む水溶液の形態であってもよい。水性ビヒクル成分は、水及び少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含み得る。好適な許容される賦形剤としては、溶解性増強剤、キレート剤、防腐剤、等張化剤、粘度／懸濁剤、緩衝液、及びｐＨ調節剤、ならびにそれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。

【０２０９】

任意の好適な溶解性増強剤を使用することができる。溶解性増強剤の例としては、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、メチル－β－シクロデキストリン、ランダムメチル化－β－シクロデキストリン、エチル化－β－シクロデキストリン、トリアセチル－β－シクロデキストリン、ペルアセチル化－β－シクロデキストリン、カルボキシメチル－β－シクロデキストリン、ヒドロキシエチル－β－シクロデキストリン、２－ヒドロキシ－３－（トリメチルアンモニオ）プロピル－β－シクロデキストリン、グルコシル－β－シクロデキストリン、硫酸化β－シクロデキストリン（Ｓ－β－ＣＤ）、マルトシル－β－シクロデキストリン、β－シクロデキストリンスリン、スルホブチルエーテル、分岐β－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－γ－シクロデキストリン、ランダムメチル化－γ－シクロデキストリン、及びトリメチル－γ－シクロデキストリン、及びそれ

らの混合物からなる群から選択されるものなどのシクロデキストリンが挙げられる。
【０２１０】
任意の好適なキレート剤を使用することができる。好適なキレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸及びその金属塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、及びエデト酸四ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。
任意の好適な保存剤を使用することができる。保存剤の例としては、ベンザルコニウムハロゲン化物（好ましくは塩化ベンザルコニウム）、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化ベンジル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、ネオデカン酸フェニル水銀、メルチオレート、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、エチルｐ－ヒドロキシ安息香酸、プロピルアミノプロピルビグアニド、及びブチル－ｐ－ヒドロキシ安息香酸、及びソルビン酸、ならびにそれらの混合物などの四級アンモニウム塩からなる群から選択されるものが挙げられる。
【０２１１】
水性ビヒクルはまた、張度（浸透圧）を調節するための等張化剤も含み得る。等張化剤は、グリコール（プロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールなど）、グリセロール、デキストロース、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、及び塩化ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群から選択することができる。
【０２１２】
水性ビヒクルはまた、粘度／懸濁化剤を含有し得る。好適な粘度／懸濁化剤としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール３００、ポリエチレングリコール４００など）、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体、ならびに架橋アクリル酸ポリマー（カルボマー）、例えば、アクリル酸ポリマーポリアルケニルエーテルまたはジビニルグリコールと架橋したアクリル酸ポリマー（Ｃａｒｂｏｐｏｌ－例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ９３４、Ｃａｒｂｏｐｏｌ９３４Ｐ、Ｃａｒｂｏｐｏｌ９７１、Ｃａｒｂｏｐｏｌ９７４、及びＣａｒｂｏｐｏｌ９７４Ｐ）、ならびにそれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。
【０２１３】
製剤を許容可能なｐＨ（典型的には、約５．０～約９．０、より好ましくは約５．５～約８．５、特に約６．０～約８．５、約７．０～約８．５、約７．２～約７．７、約７．１～約７．９、または約７．５～約８．０のｐＨ範囲）に調整するために、製剤は、ｐＨ修飾剤を含有し得る。ｐＨ修飾剤は、典型的には、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、及び塩酸、ならびにそれらの混合物から選択される鉱酸または金属水酸化物塩基であり、好ましくは水酸化ナトリウム及び／または塩酸である。これらの酸性及び／または塩基性のｐＨ修飾剤を添加して、製剤を標的の許容可能なｐＨ範囲に調節する。したがって、製剤に応じて、酸及び塩基の両方を使用することは必要であり得ず、酸または塩基のうちの１つを添加することは、混合物を所望のｐＨ範囲にするのに十分であり得る。
【０２１４】
水性ビヒクルは、ｐＨを安定させるための緩衝剤も含有し得る。使用される場合、緩衝液は、リン酸緩衝液（リン酸二水素ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウムなど）、ホウ酸緩衝液（ホウ酸、または四ホウ酸二ナトリウムを含むその塩など）、クエン酸緩衝液（クエン酸、またはクエン酸ナトリウムを含むその塩など）、及びε－アミノカプロン酸、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される。
【０２１５】
製剤は、湿潤剤をさらに含み得る。好適な種類の湿潤剤としては、ポリオキシプロピレン－ポリオキシエチレンブロックコポリマー（ポロキサマー）、ヒマシ油のポリエトキシル化エーテル、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル（ポリソルベート）、オキシエチル化オクチルフェノールのポリマー（Ｔｙｌｏｘａｐｏｌ）、ステアリン酸ポリオキシ

ル４０、脂肪酸グリコールエステル、脂肪酸グリセリルエステル、スクロース脂肪酸エステル、及びポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。

【０２１６】

本開示のさらなる態様によれば、薬学的に許容される希釈剤または担体と関連して、前述で定義される本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む、薬学的組成物を提供する。

【０２１７】

本開示の組成物は、経口使用用（例えば、錠剤、トローチ剤、硬性もしくは軟性カプセル、水性もしくは油性懸濁液、乳濁液、分散性粉末もしくは顆粒、シロップもしくはエリキシル剤として）、局所使用用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液として）、吸入による投与用（例えば、微細粉末または液体エアロゾルとして）、吹送による投与用（例えば、微細粉末として）、または非経口投与用（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、もしくは筋肉内投与のための滅菌水性もしくは油性溶液として、または直腸内投与のための座薬として）に好適な形態であってもよい。

【０２１８】

本開示の組成物は、当該技術分野で周知の従来の薬学的賦形剤を使用する従来の手順によって得ることができる。したがって、経口使用を意図した組成物は、例えば、１つ以上の着色剤、甘味剤、香料、及び／または保存剤を含有し得る。

【０２１９】

治療に使用するための本開示の化合物の有効量は、本明細書で言及される疾患または障害を治療または予防し、その進行を遅らせ、及び／または状態に関連する症状を軽減するのに十分な量である。

【０２２０】

治療に使用するための本開示の化合物の有効量は、本明細書で言及される疾患または障害を治療し、その進行を遅らせ、及び／またはその状態に関連する症状を軽減するのに十分な量である。

【０２２１】

式（Ｉ）の化合物の治療または予防目的のための用量のサイズは、周知の医学原理に従って、条件の性質及び重症度、動物または対象の年齢及び性別、ならびに投与経路に応じて自然に変動するであろう。

使用方法

【０２２２】

疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書に記載される化合物または薬学的組成物を投与することを含み、疾患が、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症、ＳＣＡ１（脊髄小脳失調症１型）、ＳＣＡ２（脊髄小脳失調症２型）、ＳＣＡ３（脊髄小脳失調症３型またはＭａｃｈａｄｏ－Ｊｏｓｅｐｈ病）、ＳＣＡ６（脊髄小脳失調症６型）、ＳＣＡ７（脊髄小脳失調症７型）、ＳＣＡ１２（脊髄小脳失調症１２型）、ＳＣＡ１７（脊髄小脳失調症１７型）、ＦＲＡＸＡ（脆弱性Ｘ症候群）、ＦＸＴＡＳ（脆弱性Ｘ関連振戦／失調症候群）、ＦＲＡＸＥ（脆弱性ＸＥ精神遅延）、Ｂａｒａｔｅｌａ－Ｓｃｏｔｔ症候群、ＦＲＤＡ（Ｆｒｉｅｄｒｅｉｃｈ失調症）、ＤＭ１（筋強直性ジストロフィー１型）、ＤＭ２（筋強直性ジストロフィー２型）、ＳＣＡ８（脊髄小脳失調症８型）、フックス角膜内皮ジストロフィー、Ｄｅｓｂｕｑｕｏｉｓ骨異形成症、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭認知症からなる群から選択される、方法が、本明細書に提供される。

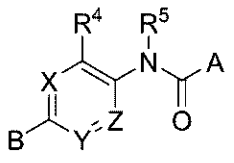
【０２２３】

いくつかの実施形態では、疾患は、ハンチントン病である。

【０２２４】

疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書に記載される化合物または薬学的組成物を投与することを含み、疾患が、ハ

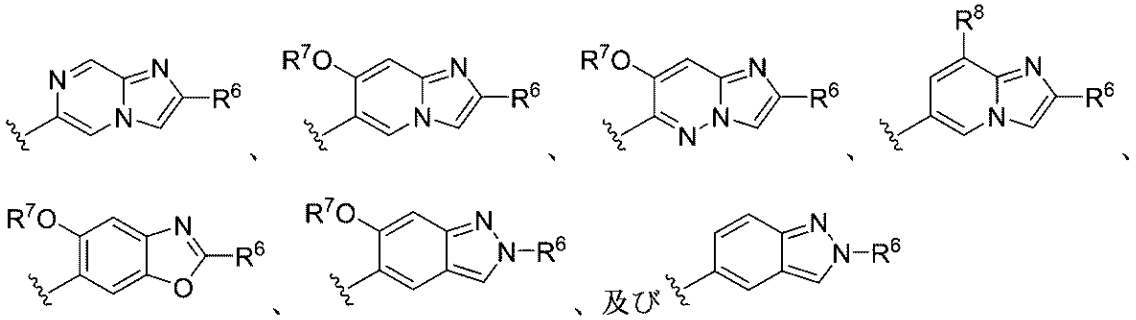
ンチントン病である、方法が、本明細書に提供される。
【０２２５】
いくつかの実施形態では、疾患は、筋強直性ジストロフィー１である。
【０２２６】
疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書に記載される化合物または薬学的組成物を投与することを含み、疾患が、筋強直性ジストロフィー１である、方法が、本明細書に提供される。
【０２２７】
いくつかの実施形態では、疾患は、ＦＲＡＸＡ（脆弱性Ｘ症候群）、ＦＸＴＡＳ（脆弱性Ｘ関連振戦／失調症候群）、ＦＲＡＸＥ（脆弱性ＸＥ精神遅延）からなる群から選択される。
【０２２８】
疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書に記載される化合物または薬学的組成物を投与することを含み、疾患が、ＦＲＡＸＡ（脆弱性Ｘ症候群）、ＦＸＴＡＳ（脆弱性Ｘ関連振戦／失調症候群）、ＦＲＡＸＥ（脆弱性ＸＥ精神遅延）からなる群から選択される、方法が、本明細書に提供される。
投与の経路
【０２２９】
本開示の化合物またはこれらの化合物を含む薬学的組成物は、全身／末梢または局所（すなわち、所望の作用部位）にかかわらず、任意の都合の良い投与経路によって対象に投与され得る。
【０２３０】
投与の経路としては、経口（例えば、摂取による）、頬側、舌下、経皮（例えば、パッチ、石膏などによる）、経粘膜（例えば、パッチ、石膏などによる）、鼻腔内（例えば、鼻スプレーによる）、眼内（例えば、点眼剤による）、肺（例えば、エアロゾルを使用して、例えば、エアロゾルを介して、例えば、口または鼻を介して、吸入または吹送療法による）、直腸（例えば、坐剤または浣腸による）、膣（例えば、ペッサリーによる）、非経口、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、皮下、関節内、動脈内、くも膜下、及び胸腔内を含む注射による、デポーまたはリザーバーの移植による、例えば、皮下にまたは筋肉注射が挙げられるが、これらに限定されない。
列挙された実施形態
【０２３１】
本開示は、以下の列挙された実施形態を含む。
１．式（Ｉ）の化合物、
【化４６】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｘが、ＮまたはＣＲ^{1}であり、Ｙが、ＮまたはＣＲ^{2}であり、Ｚが、ＮまたはＣＲ^{3}であり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルオキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－

Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２からなる群から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＮＨ２で任意に置換され、
Ｒ５が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり、
Ａが、
【化４７】



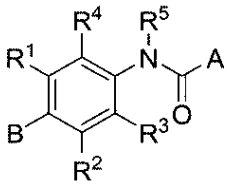
、からなる群から選択され、
Ａが、１～４個のＲ９で任意に置換され、
Ｒ６が、Ｃ１－Ｃ３アルキルまたはＣ１－Ｃ３ハロアルキルであり、
Ｒ７が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン及びＣ１－Ｃ６アルキルから独立して選択される１～３個の置換基で任意に置換され、
Ｒ８が、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６シクロアルキルであり、
各Ｒ９が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルオキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２からなる群から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＮＨ２で任意に置換され、
Ｂが、ＮＲ１０Ｒ１１であり、
Ｒ１０が、１～６個のＲ１２で任意に置換された、１個の窒素環原子を含む－（ＣＨ２）０－１ヘテロシクロアルキルであり、
Ｒ１１が、水素、Ｃ１－７アルキル、Ｃ１－７ハロアルキル、またはＣ３－８シクロアルキルであるか、あるいは
Ｒ１０及びＲ１１が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含むヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、１～６個のＲ１２で任意に置換され、
各Ｒ１２が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－（ＣＨ２）０－２－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキレン－Ｃ３－

Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、－４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－Ｏ－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－（４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル）、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換され、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、またはＮＨ$_{2}$で任意に置換されるか、あるいは
同じ炭素上の２個のＲ^{12}が、ケト（＝Ｏ）として一緒になることができる、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

２．Ｘ、Ｙ、及びＺの０、１、または２が、Ｎである、実施形態１に記載の化合物。

３．前記化合物が、式（Ｉａ）の化合物、

【化４８】

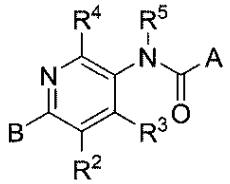


（Ｉａ）、

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１または２に記載の化合物。

４．前記化合物が、式（Ｉｂ）の化合物、

【化４９】

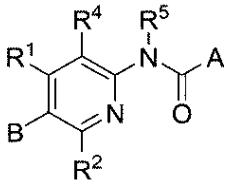


（Ｉｂ）、

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１または２に記載の化合物。

５．前記化合物が、式（Ｉｃ）の化合物、

【化５０】

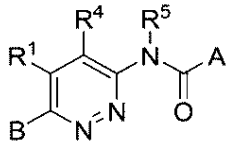


（Ｉｃ）、

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１または２に記載の化合物。

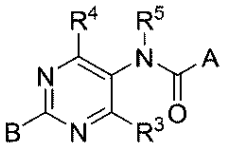
６．前記化合物が、式（Ｉｄ）の化合物、

【化５１】



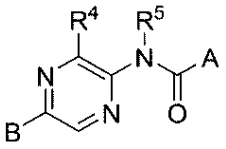
（Ｉｄ）、

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１または２に記載の化合物。
７．前記化合物が、式（Ｉｅ）の化合物、
【化５２】



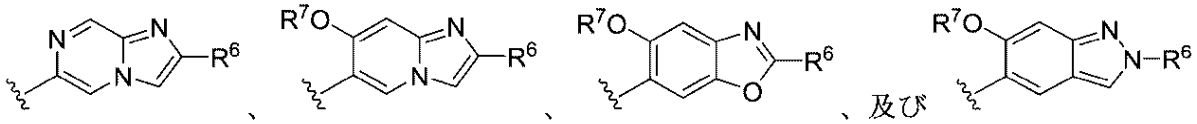
（Ｉｅ）、

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１または２に記載の化合物。
８．前記化合物が、式（Ｉｆ）の化合物、
【化５３】



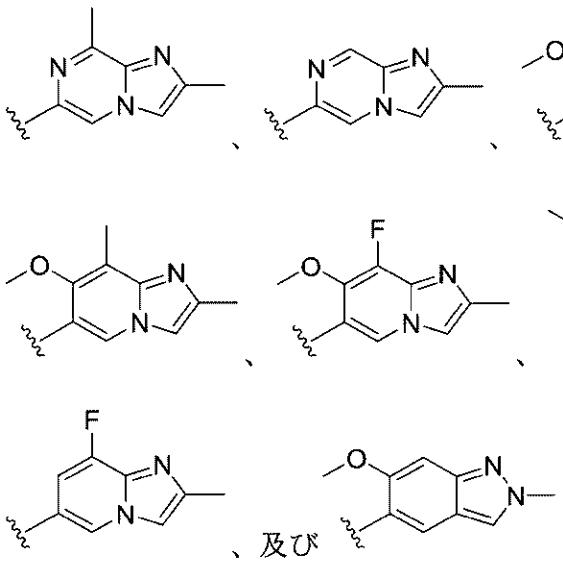
（Ｉｆ）、

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１または２に記載の化合物。
９．R^1、R^2、R^3、及びR^4が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、及びC_1-C_6シクロアルキルオキシからなる群から選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物。
１０．R^1、R^2、R^3、及びR^4が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1-C_6アルコキシ、及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物。
１１．R^1、R^2、R^3、及びR^4が、各々、Ｈである、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物。
１２．R^5が、Ｈである、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物。
１３．Ａが、
【化５４】

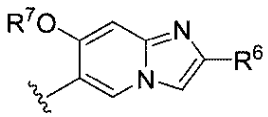


、からなる群から選択され、
Ａが、１～３個のR^9で任意に置換されている、実施形態１～１２のいずれか１つに記載の化合物。
１４．Ａが、ハロゲン及びC_1-C_6アルキルからなる群から選択される１個のR^9によ

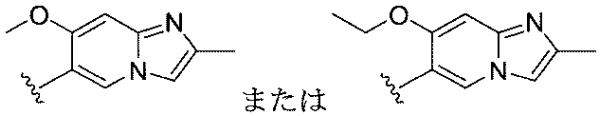
って置換されている、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物。
１５．Ａが、Ｒ^{9}によって置換されていない、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物。
１６．Ｒ^{6}が、Ｍｅである、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物。
１７．Ｒ^{7}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物。
１８．Ｒ^{7}が、Ｍｅ、Ｅｔ、イソプロピル、またはシクロブチルである、実施形態１～１７のいずれか１つに記載の化合物。
１９．Ａが、
【化５５】


、及び

、からなる群から選択される、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の化合物。
２０．Ａが、
【化５６】

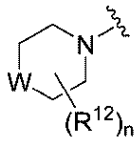


である、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の化合物。
２１．Ａが、
【化５７】

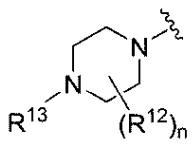

または

である、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の化合物。
２２．Ｂが、ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、
Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１、２、または３個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含む単環式または二環式ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、

１、２、３、または４個のＲ^{12}で任意に置換されている、実施形態１～２１のいずれか１つに記載の化合物。
２３．Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、合計１または２個の窒素環原子と、Ｏ及びＳから選択される０または１個の追加の環ヘテロ原子とを含む４～７個の環原子の単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、１、２、３、または４個のＲ^{12}で任意に置換されている、実施形態２２に記載の化合物。
２４．Ｂが、
【化５８】

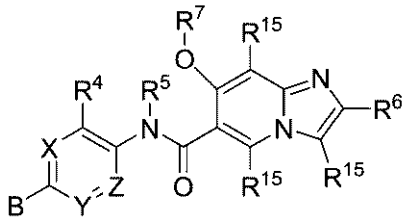


であり、
Ｗが、ＮＲ^{13}またはＣＲ^{14}Ｒ^{14}であり、
Ｒ^{13}が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、及び－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルからなる群から選択され、アルキル、アルケニル、アルキニルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、前記シクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、
各Ｒ^{14}が、独立して、ＨまたはＲ^{12}であり、
ｎは、０、１、２、３、または４である、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物。
２５．
各Ｒ^{12}が、ハロゲン、ヒドロキシ、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルからなる群から独立して選択され、アルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、またはＮＨ$_2$で任意に置換され、ヘテロシクロアルキルが、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルで任意に置換され、
Ｒ^{13}が、Ｈまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、実施形態２４に記載の化合物。
２６．
各Ｒ^{12}が、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、実施形態２４または２５に記載の化合物。
２７．Ｂが、
【化５９】



である、実施形態２３または２４に記載の化合物。
２８．Ｒ^{13}が、Ｈまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、実施形態２７に記載の化合物。
２９．各Ｒ^{12}が、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、実施形態２７または２８のいずれか１つに記載の化合物。
３０．前記化合物が、式（Ｉｇ）の化合物であり、

【化６０】



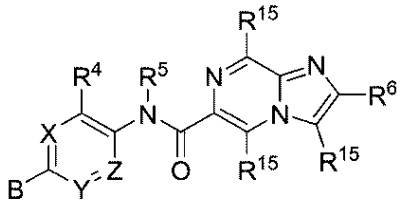
（Ｉｇ）

、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。

３１．前記化合物が、式（Ｉｈ）の化合物であり、

【化６１】



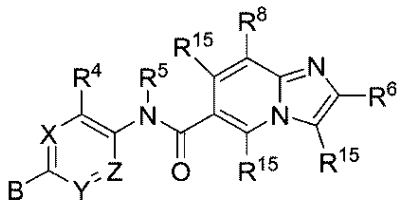
（Ｉｈ）

、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。

３２．前記化合物が、式（Ｉｉ）の化合物であり、

【化６２】



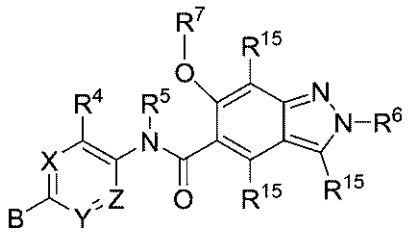
（Ｉｉ）

、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。

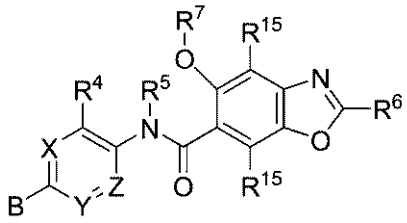
３３．前記化合物が、式（Ｉｊ）の化合物であり、

【化６３】



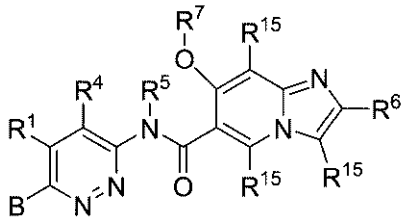
（Ｉｊ）

、
式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。
３４．前記化合物が、式（Ｉｋ）の化合物であり、
【化６４】



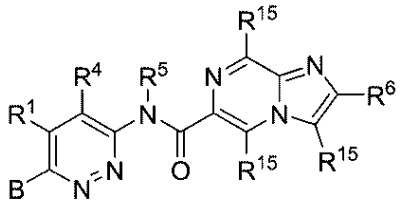
（Ｉｋ）

、
式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。
３５．前記化合物が、式（Ｉｍ）の化合物であり、
【化６５】



（Ｉｍ）

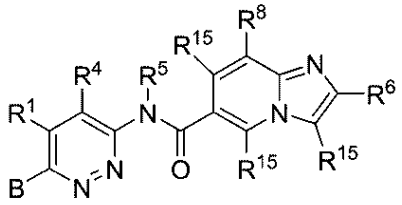
、
式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。
３６．前記化合物が、式（Ｉｎ）の化合物であり、
【化６６】



（Ｉｎ）

、
式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。
３７．前記化合物が、式（Ｉｏ）の化合物であり、

【化６７】



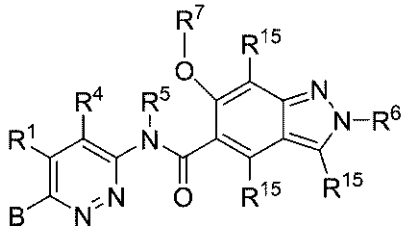
（Ｉｏ）

、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。

３８．前記化合物が、式（Ｉｐ）の化合物であり、

【化６８】



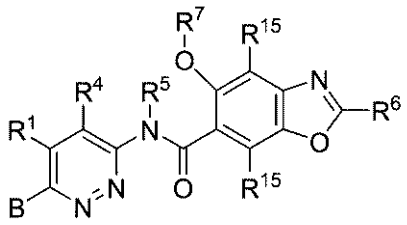
（Ｉｐ）

、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。

３９．前記化合物が、式（Ｉｑ）の化合物であり、

【化６９】



（Ｉｑ）

、

式中、各Ｒ１５が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、実施形態１に記載の化合物。

４０．表１の化合物から選択される、前述の実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

４１．前述の実施形態のうちのいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

４２．小分子スプライシングモジュレーターとして使用するための、前述の実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

４３．前述の実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

４４．疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物または実施形態４３に記載

の薬学的組成物を投与することを含み、前記疾患が、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症、ＳＣＡ１（脊髄小脳失調症１型）、ＳＣＡ２（脊髄小脳失調症２型）、ＳＣＡ３（脊髄小脳失調症３型またはＭａｃｈａｄｏ－Ｊｏｓｅｐｈ病）、ＳＣＡ６（脊髄小脳失調症６型）、ＳＣＡ７（脊髄小脳失調症７型）、ＳＣＡ１２（脊髄小脳失調症１２型）、ＳＣＡ１７（脊髄小脳失調症１７型）、ＦＲＡＸＡ（脆弱性Ｘ症候群）、ＦＸＴＡＳ（脆弱性Ｘ関連振戦／失調症候群）、ＦＲＡＸＥ（脆弱性ＸＥ精神遅延）、Ｂａｒａｔｅｌａ－Ｓｃｏｔｔ症候群、ＦＲＤＡ（Ｆｒｉｅｄｒｅｉｃｈ失調症）、ＤＭ１（筋強直性ジストロフィー１型）、ＤＭ２（筋強直性ジストロフィー２型）、ＳＣＡ８（脊髄小脳失調症８型）、フックス角膜内皮ジストロフィー、Ｄｅｓｂｕｑｕｏｉｓ骨異形成症、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭認知症からなる群から選択される、前記方法。

４５．疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物または実施形態４３に記載の薬学的組成物を投与することを含み、前記疾患が、ハンチントン病である、前記方法。

４６．疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物または実施形態４３に記載の薬学的組成物を投与することを含み、前記疾患が、筋強直性ジストロフィー１である、前記方法。

４７．疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物または実施形態４３に記載の薬学的組成物を投与することを含み、前記疾患が、ＦＲＡＸＡ（脆弱性Ｘ症候群）、ＦＸＴＡＳ（脆弱性Ｘ関連振戦／失調症候群）、ＦＲＡＸＥ（脆弱性ＸＥ精神遅延）からなる群から選択される、前記方法。

【実施例】

【０２３２】

例示的な目的のために、式（Ｉ）の中性化合物を合成し、実施例において試験する。式（Ｉ）の中性化合物は、当該技術分野の日常的な技術を使用して（例えば、エステルをカルボキシレートに鹸化することによって、またはアミドを加水分解して対応するカルボン酸を形成し、次いでカルボン酸をカルボン酸塩に変換することによって）、化合物の対応する薬学的に許容される塩に変換され得ることが理解されたい。

【０２３３】

核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルは、記載されているように４００ＭＨｚまたは３００ＭＨｚで記録された；化学シフト（δ）は、百万分の１（ｐｐｍ）で報告される。スペクトルは、８、１６、または３２回のスキャンでＢｒｕｋｅｒまたはＶａｒｉａｎ機器を使用して記録した。

【０２３４】

別段の記載がない限り、Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００またはＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－２０　ＡＤ＆ＭＳ　２０２０器具を使用して、Ｃ１８　２．１×３０ｍｍなどのＣ－１８カラムを使用して、ＬＣ－ＭＳクロマトグラム及びスペクトルを記録した。注入体積は、０．７～８．０μｌであり、流量は、典型的には、０．８または１．２ｍｌ／分であった。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）または蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）、ならびに正イオンエレクトロスプレーイオン化であった。ＭＳ範囲は、１００～１０００Ｄａであった。溶媒は、トリフルオロ酢酸または炭酸アンモニウムなどの重合調整剤（典型的には０．０１～０．０４％）を含有する水及びアセトニトリルの勾配であった。

【０２３５】

略記：

【表２－１】

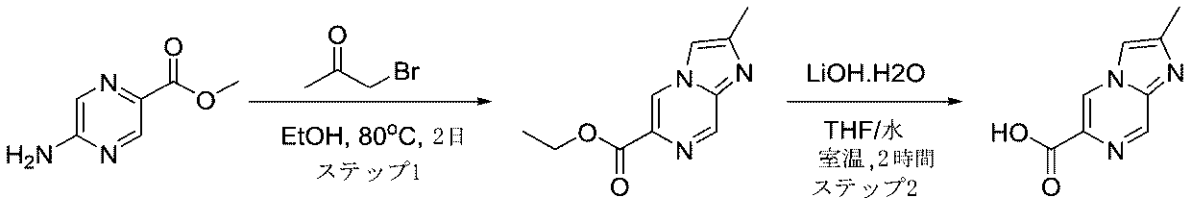
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
BINAP	2,2′-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1′-ビナフチル
$CDCl_3$	クロロホルム-d
DAD	ダイオードアレイ検出
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMSO-d_6	ヘキサジュウテロジメチルスルホキシド
DMT	ジメルカプトトリアジン
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EA	酢酸エチル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
FA	ギ酸
h	時間(複数可)
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]
HMPA	ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
^{1}H NMR	ヘキサメチルホスホラミド
HPLC	陽子核磁気共鳴分光法
i-PrOH	高速液体クロマトグラフィー
	イソプロピルアルコール
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
MeOD	メタノール-d_4
MeOH	メタノール
MeCN	アセトニトリル
MS	質量分析法
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
min	分(複数可)
n-BuLi	n-ブチルリチウム
NMI	1-メチルイミダゾール
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
NBS	N-ブロモスクシンイミド
Pd(dppf)Cl_2	[1,1′-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
PE	石油エーテル
PPTS	ピリジニウム p-トルエンスルフェート
RuPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,6′-ジイソプロポキシビフェニル
rt または r.t.	室温

【表２－２】

TCFH	N,N,N',N'-テトラメチルクロロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート
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	薄膜クロマトグラフィー
Y	収率

実施例１．２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸。

【化７０】



【０２３６】

ステップ１：エチル２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキシレートの調製。

【０２３７】

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中のメチル５－アミノピラジン－２－カルボキシレート（５ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）の混合物に、１－ブロモプロパン－２－オン（９ｇ、６３．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で２日間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を、濃縮した。粗物を、シリカゲルカラム（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、灰色固体として表題生成物（３．５ｇ、Ｙ：５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２０６．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．５８（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，４Ｈ）．

【０２３８】

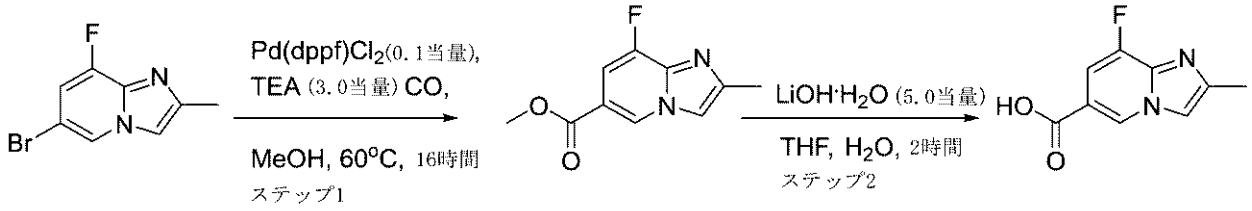
ステップ２：２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸の調製。

【０２３９】

ＴＨＦ／水（１２ｍＬ、５：１）中の２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（３８８ｍｇ、９．７１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝５に調整した。硬化物を逆相カラムによって精製して、灰色固体として表題生成物（２００ｍｇ、Ｙ：５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１７８．１．

実施例２．８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸。

【化７１】



【０２４０】

ステップ１：メチル８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製。

【０２４１】

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（１．３ｇ、１３．１１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３２２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、ＣＯ（バルーン）下で、６０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）によって精製し、黄色固体として表題生成物（８００ｍｇ、８８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２０９．０ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．１５（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ）．

【０２４２】

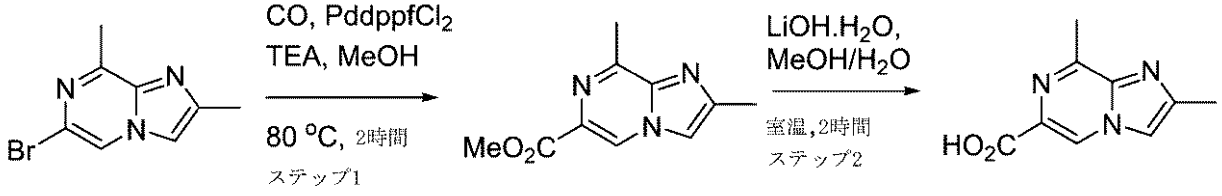
ステップ２：８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。

【０２４３】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（８００ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ）の混合物に、H_2O（４ｍＬ）及びＬｉＯＨ・H_2O（８０９ｍｇ、１９．２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を水で希釈し、混合物をＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨを５に調節した。固体を形成し、濾過によって収集し、このケーキを水で洗浄した。固体を、真空下で、５５℃で乾燥させ、白色固体として表題生成物（６７０ｍｇ、９０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１９５．０ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．３２（ｄ，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１０．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝０．６ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例３．２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸

【化７２】



【０２４４】

ステップ１：メチル２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキ

シレートの調製。

【０２４５】

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（５００ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（６７０ｍｇ、６．６４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１６２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、ＣＯ下で、８０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）によって精製して、黄色固体としてメチル２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキシレート（４２０ｍｇ、９２．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２０６．

【０２４６】

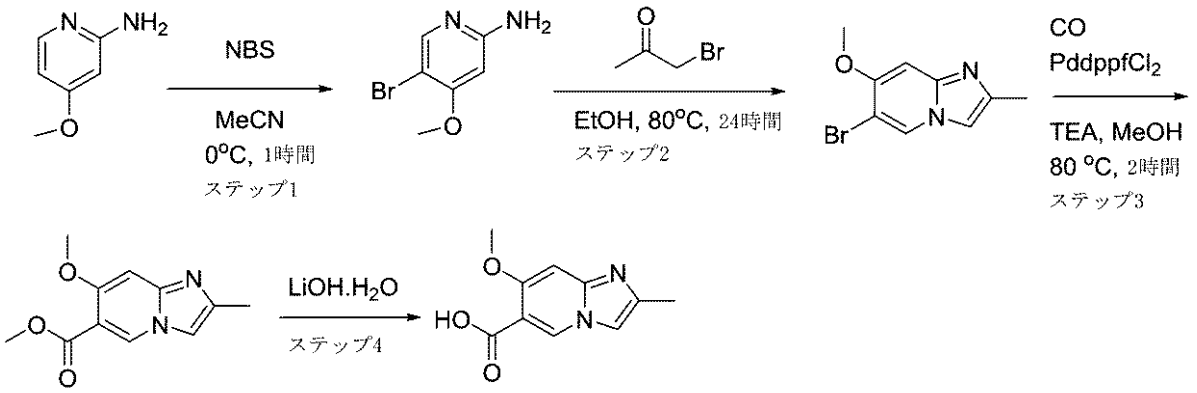
ステップ２：２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸の調製。

【０２４７】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中のメチル２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキシレート（４２０ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）の混合物に、$LiOH.H_2O$（１５０ｍｇ、６．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を、ＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨを５に調節した。反応物を濃縮して、黄色固体として２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（４５０ｍｇ、粗物、いくつかの無機塩を含有する）を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：１９２．１．

実施例４．７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸。

【化７３】



【０２４８】

ステップ１：５－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－アミンの調製。

【０２４９】

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の４－メトキシピリジン－２－アミン（１．００ｇ、８．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（１．４５ｇ、８．０７ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加し、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、水（８０ｍＬ）及びブライン（８０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイト色の固体として５－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－アミン（１．５ｇ、粗物）を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２０３．０．

【０２５０】

ステップ２：６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製。

【０２５１】

ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－アミン（１．５０ｇ、７．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ブロモプロパン－２－オン（２．００ｇ、１４．９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で２４時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を、濃縮した。残留物を、ＥＡで溶解し、有機相を飽和カルバンテナトリウム水溶液で３０分間撹拌した。２つの相を分離した。有機相を濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、灰色固体として表題生成物（０．８ｇ、Ｙ：４７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２４１．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．７８ （ｓ， １Ｈ），７．４５ （ｓ， １Ｈ），６．９５ （ｓ， １Ｈ），３．８９ （ｓ， ３Ｈ），２．２６ （ｓ， ３Ｈ）．

【０２５２】

ステップ３：メチル７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製。

【０２５３】

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（０．８０ｇ、３．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（１．００ｇ、９．９６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２４３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌを添加した。混合物に、ＣＯを３回充填し、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、灰色固体としてメチル－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（０．５ｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２１．２．

【０２５４】

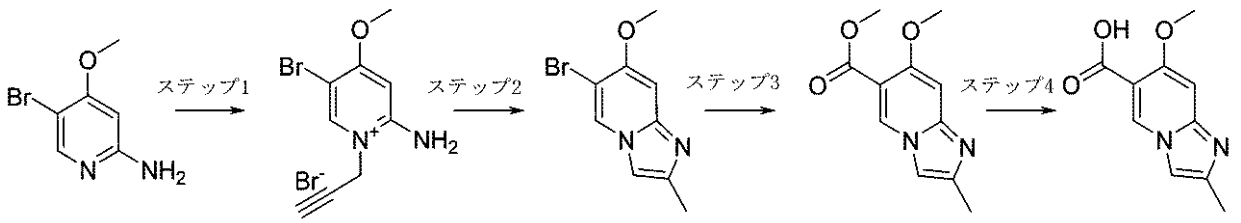
ステップ４：７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。

【０２５５】

ＴＨＦ／水（６ｍＬ、５：１）中のメチル７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（２５０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍｇ、３．４１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝５に調整した。硬化物を逆相カラムによって精製して、灰色固体として７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（２００ｍｇ、Ｙ：８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２０７．１．

実施例５．７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸。

【化７４】



【０２５６】

ステップ１：２－アミノ－５－ブロモ－４－メトキシ－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピリジン－１－イウムブロミドの調製。

【０２５７】

５－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－アミン（３０．２ｇ、１４８．７４ｍｍｏｌ）、３－ブロモプロプ－１－イン（２１．２３ｇ、１７８．４９ｍｍｏｌ）、及び２－プ

ロパノール（３５０ｍＬ）を、小型Ｓｃｈｌｅｎｋフラスコに添加し、８０℃で一晩激しく撹拌した。その後、混合物を室温まで冷却し、過剰な溶媒及び臭化プロパルギルを高真空下で除去した。得られた粗残留物２－アミノ－５－ブロモ－４－メトキシ－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピリジン－１－イウムブロミド（４７．０ｇ、純度９０．０％、１３１．３７ｍｍｏｌ、収率８８．３％）を、精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ：８．６　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　８．５７　（ｓ，　１Ｈ），　６．７５　（ｓ，　１Ｈ），　５．０６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３Ｈ）．

【０２５８】

ステップ２：６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製。

【０２５９】

脱イオン化Ｈ$_{2}$Ｏ（３００ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（５．８９ｇ、１４７．３６ｍｍｏｌ、５．８９ｍＬ、１．０１当量）の撹拌溶液に、２－アミノ－５－ブロモ－４－メトキシ－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピリジン－１－イウムブロミド（４６．９８ｇ、１４５．９ｍｍｏｌ）を、粉末添加漏斗を介して３０分間にわたって添加した。添加直後、溶液相は、黄色になり、黄色油は、異なる別個の相として分散した。油生成物をＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）で抽出し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色固体として６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（２２．５ｇ、純度９０．０％、８４．０ｍｍｏｌ、収率５７．６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ：８．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４３　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｓ，　１Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ），　２．５５　（ｓ，　３Ｈ）．

【０２６０】

ステップ３：メチル７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製。

【０２６１】

６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３０．６８ｇ、１２７．２６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５０ｍＬ）に溶解し、ジクロロメタン（２．０８ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）との錯体である［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を添加し、続いてトリエチルアミン（２８．３３ｇ、２７９．９８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をオートクレーブに移し、１３０℃で、４０バールのＣＯ圧力下で一晩撹拌した。次いで、ＭｅＯＨを蒸発させ、残留物を、水（１５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗物メチル７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（１９．１５ｇ、８６．９６ｍｍｏｌ、収率６８．３％）を得、これを精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２２１．２．

【０２６２】

ステップ４：７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。

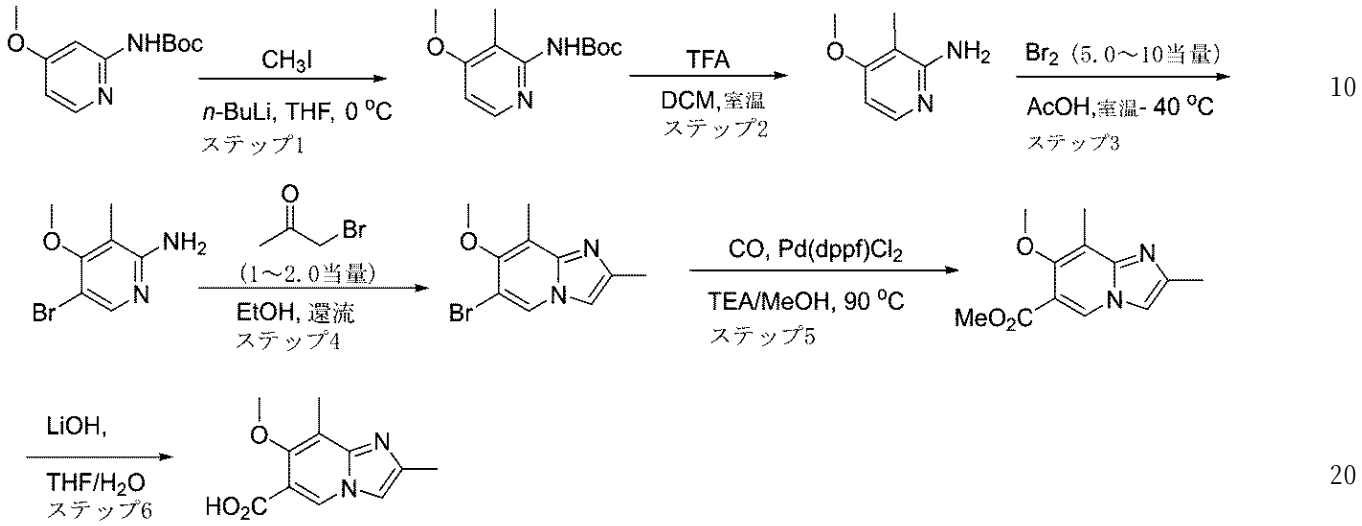
【０２６３】

メチル７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（１９．１５ｇ、８６．９６ｍｍｏｌ）及び水酸化カリウム（７．３２ｇ、１３０．４３ｍｍｏｌ）の混合物を、メタノール（１５０ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）中で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、メタノールを除去し、得られた水溶液を、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨを５に中和させて、カルボン酸を沈殿させた。固体の７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１４．０ｇ、純度９５．０％、６４．５ｍｍｏｌ、収率７４．２％）を、濾過によって単離し、Ｈ$_{2}$Ｏ（２０ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、さらに精製することなく次のステップで

直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ：９．２３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．２１　（ｓ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３Ｈ），　２．３９　（ｓ，　３Ｈ）．

実施例６．７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸。

【化７５】



【０２６４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（４－メトキシ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバメートの調製。

【０２６５】

乾燥ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－メトキシピリジン－２－イル）カルバメート（４．４７ｇ、１９．９３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、１９．９ｍＬ）を氷水浴で添加し、反応物を０℃で１時間撹拌し、次いでＣＨ$_{3}$Ｉを３０分以内に滴加し、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を、Ｈ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を、飽和ＮａＣｌ（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、混合物を真空下で濃縮して、粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝１：１）によって精製して、淡黄色固体として表題生成物（４．３ｇ、Ｙ：８６．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２３９．１．

【０２６６】

ステップ２：４－メトキシ－３－メチルピリジン－２－アミンの調製。

【０２６７】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－メトキシ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバメート（４．０ｇ、１６．７８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、室温で滴加した。反応物を室温で４時間撹拌した。混合物を、真空下で濃縮し、淡黄色固体として表題生成物のＴＦＡ塩（４．１ｇ　Ｙ：９９％）を得て、粗混合物を、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１３９．１．

【０２６８】

ステップ３：５－ブロモ－４－メトキシ－３－メチルピリジン－２－アミンの調製。

【０２６９】

ＡｃＯＨ（２０ｍＬ）中の４－メトキシ－３－メチルピリジン－２－アミン（２．７０ｇ、１９．５５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Ｂｒ$_{2}$（１５．６２ｇ、９７．７５ｍｍｏｌ）を３０分以内に４０℃で滴加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。混合物を、Ｈ$_{2}$

Ｏ（１０ｍＬ）でクエンチし、NH_4HCO_3で中和させ、ｉ－ＰｒＯＨ／$CHCl_3$（１：３、ｖ／ｖ、５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を飽和ＮａＣｌ（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物をシリカゲルカラム（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、白色固体として表題生成物（２．９ｇ、Ｙ：６８．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２１７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．９８ （ｓ， １Ｈ），５．９７ （ｓ， ２Ｈ），３．７１ （ｓ， ３Ｈ），１．９９ （ｓ， ３Ｈ）．

【０２７０】

ステップ４：６－ブロモ－７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製。

【０２７１】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メトキシ－３－メチルピリジン－２－アミン（２．０ｇ、９．２１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、１－ブロモプロパン－２－オン（２．５２ｇ、１８．４２ｍｍｏｌ）を部分的に室温で加え、混合物を、密封した管内で、８０℃で８時間撹拌した。混合物を、H_2O（１０ｍＬ）でクエンチし、Na_2CO_3で中和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を飽和ＮａＣｌ（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラム（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、白色固体として表題生成物（１．３ｇ、Ｙ：５５．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２５５．０．

【０２７２】

ステップ５：メチル７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製。

【０２７３】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（５００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（５９５ｍｇ、５．８８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４３．２８ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）を、ＣＯ雰囲気（バルーン）下で、室温で添加した。この混合物を９０℃で４時間撹拌した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラム（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、淡黄色固体として表題生成物（２４５ｍｇ、Ｙ：５３．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３５．１．

【０２７４】

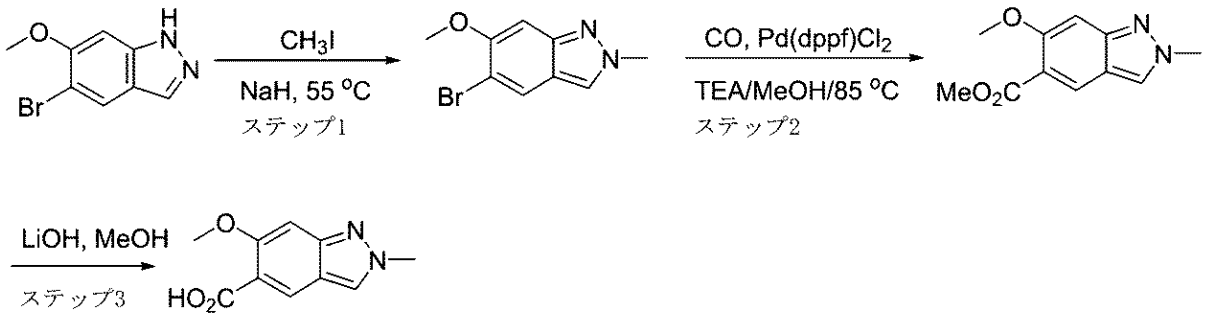
ステップ６：７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。

【０２７５】

ＴＨＦ（４．０ｍＬ）中の化合物メチル７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2O（１ｍＬ）及びＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（５９ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で濃縮し、CH_2Cl_2（５０ｍＬ×３）で抽出した。次いで、水溶液を１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝２に酸性化した。次いで、水溶液をＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として表題生成物（１００ｍｇ、収率：５３．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２１．０．

実施例７．６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸

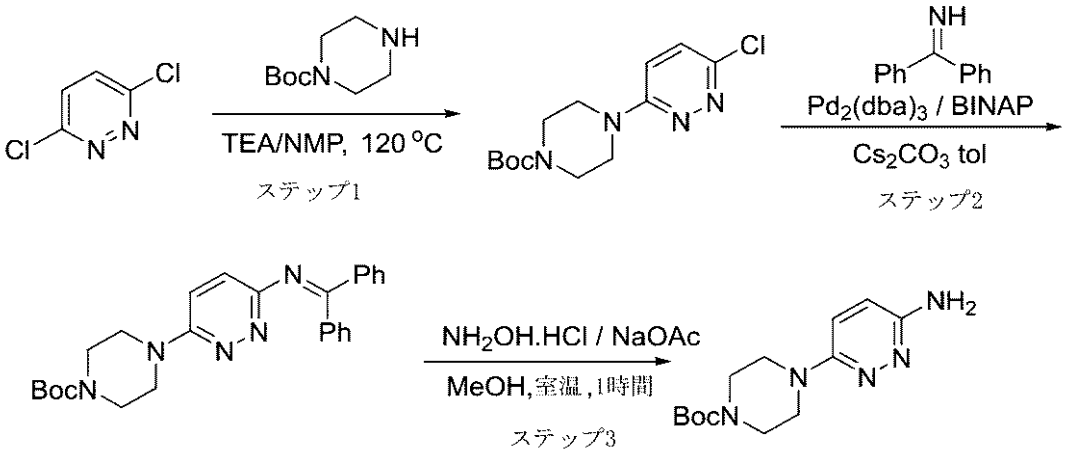
【化７６】



【０２７６】
ステップ１：５－ブロモ－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾールの調製。
【０２７７】
無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－６－メトキシ－１Ｈ－インダゾール（３．２ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１．１３ｇ、２８．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、窒素下で０．５時間撹拌した。次いでヨードメタン（４ｇ、２８．２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を５５℃で３時間撹拌した。この混合物を慎重に水で希釈し、ＥＡで抽出した。有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物を、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ：ＰＥ＝２：１、ｖ／ｖ）によって精製し、黄色固体として表題生成物（７８０ｍｇ、Ｙ：２３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．８６ （ｓ， １Ｈ），７．７７ （ｓ， １Ｈ），７．０２ （ｓ， １Ｈ），４．１７ （ｓ， ３Ｈ），３．９５ （ｓ， ３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２４０．８，ＭＳ （Ｍ＋２＋Ｈ）$^+$：２４２．８．
【０２７８】
ステップ２：メチル６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキシレートの調製。
【０２７９】
ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール（１．１０ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．３９ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３４１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、一酸化炭素で、室温で３回パージした。この混合物を、一酸化炭素下で、８５℃で一晩撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：ＰＥ＝４：１、ｖ／ｖ）によって精製して、オレンジ色固体としてメチル６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキシレート（７７０ｍｇ、Ｙ：７６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２１．
【０２８０】
ステップ３：６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸の調製。
【０２８１】
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）中のメチル６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキシレート（７７０ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ．H_2O（１．２８ｇ、３２．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を水で希釈し、１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝６に調節した。沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、黄色固体として６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（４５０ｍｇ、粗物）を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２０７．１．
実施例８．ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－

カルボキシレート。

【化７７】



【０２８２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０２８３】

ＮＭＰ（２０ｍＬ）中の３，６－ジクロロピリダジン（１．０ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＴＥＡ（２．０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１２０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を１５０ｍＬの水及び１５０ｍＬのＥＡで希釈した。ＥＡ層を分離し、ブライン及び水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物をシリカゲルカラム（ＰＥ中の１０～５０％ＥＡ）によって精製した。生成物をオフホワイト色の固体として（１．２ｇ、Ｙ：６０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ６．９６（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝６．３，４．０ Ｈｚ，４Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０２８４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０２８５】

トルエン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）、ジフェニルメタニミン（１．４ｇ、７．５５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２８９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１４４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４８９ｍｇ、１５．０ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$で３回、室温でパージした。次いで、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水（１５０ｍＬ）及びＥＡ（１５０ｍＬ）で希釈した。ＥＡ層を分離し、ブライン及び水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物をシリカゲルカラム（ＰＥ中の１０～５０％ＥＡ）によって精製した。生成物をオフホワイト色の固体（１．２５ｇ、収率：５６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４８０．１

【０２８６】

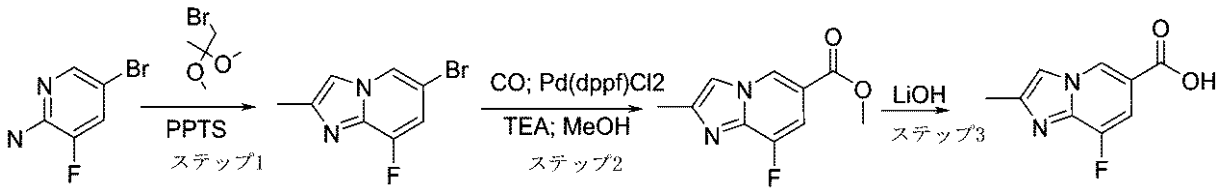
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０２８７】

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（（ジフェニルメチレン）アミ

ノ）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）、$NH_2OH.HCl$（３７８ｍｇ、５．４２ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（１．１ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。水で希釈した後、混合物をＥＡ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。濃縮後、粗物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．２３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｂｒｓ，４Ｈ），３．５９－３．５５（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．実施例９．８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸。

【化７８】



【０２８８】

ステップ１：６－ブロモ－８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンＨＢｒの調製。

【０２８９】

ｉ－ＰｒＯＨ（３００ｍＬ）中の５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－アミン（５０ｇ、２６２ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－２，２－ジメトキシプロパン（５７．５ｇ、３１５ｍｍｏｌ）、及びＰＰＴＳ（６．６ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で１６時間撹拌した。次に、反応混合物を濾過し、得られた固体を冷たいｉ－ＰｒＯＨ（２×１００ｍＬ）ですすぎ、真空中で乾燥させて、ＨＢｒ塩として６－ブロモ－８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３５ｇ、１１３ｍｍｏｌ、収率４３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：２３０．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２９０】

ステップ２：メチル８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製。

【０２９１】

ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の６－ブロモ－８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンＨＢｒ（３５ｇ、１１３ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（９．２ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（６３ｍＬ、４５２ｍｍｏｌ）の混合物を、オートクレーブ（ＣＯ雰囲気下で、１０気圧）中、５０℃で１４時間撹拌した。次に、反応混合物を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（９ｇ、４３ｍｍｏｌ、収率３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：２０９．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２９２】

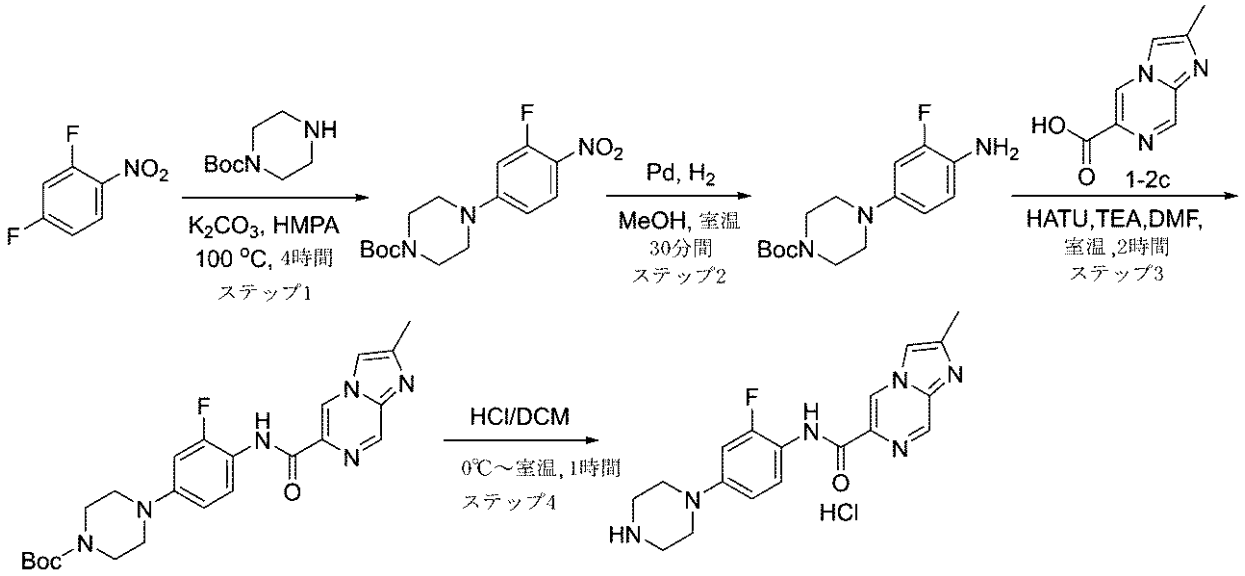
ステップ３：８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。

【０２９３】

水酸化リチウム一水和物（２．４ｇ、１００ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ／水（１００ｍＬ／５０ｍＬ）中の８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（９ｇ、４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加し、得られた溶液を室温で１４時間撹拌した。次に、反応混合物を真空中で濃縮し、ｐＨ＝６に酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させて、８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（７．２ｇ、３７ｍｍｏｌ、収率８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：１９５．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１０．Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物１０１）。

【化７９】



【０２９４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０２９５】

ＨＭＰＡ（１ｍＬ）中の２，４－ジフルオロ－１－ニトロベンゼン（１００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２１７ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（９８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃に４時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物を、分取ＴＬＣ（ＥＡ：ＰＥ＝１：５、ｖ／ｖ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１４０ｍｇ、Ｙ：８２．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３２６．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．０７ － ８．０２ （ｍ， １Ｈ），６．６１ － ６．５０ （ｍ， ２Ｈ），３．６２ － ３．４８ （ｍ， ４Ｈ），３．４７ － ３．３６ （ｍ， ４Ｈ），１．４９ （ｓ， ９Ｈ）．

【０２９６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０２９７】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（１４ｍｇ、１０％ｗｔ／ｗｔ）の混合物を、水素で３回、室温でパージした。混合物を、水素下で、室温で３０分間撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、表題生成物を得、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９６．１．

【０２９８】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０２９９】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボン酸（１１０ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２４０ｍｇ、１．８６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２８４ｍｇ、０．７４６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（１００ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、粗物を、ＥＡ／ＰＥ（１：１０、ｖ／ｖ、５ｍＬ）で、室温で３０分間スラリー化した。次いで、固体を濾過によって収集し、ＥＡ／ＰＥ（１：１０、ｖ／ｖ、３ｍＬ×３）で洗浄した。生成物を、淡褐色の固体（６４ｍｇ、Ｙ：３７．９％）として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４５５．１．

【０３００】

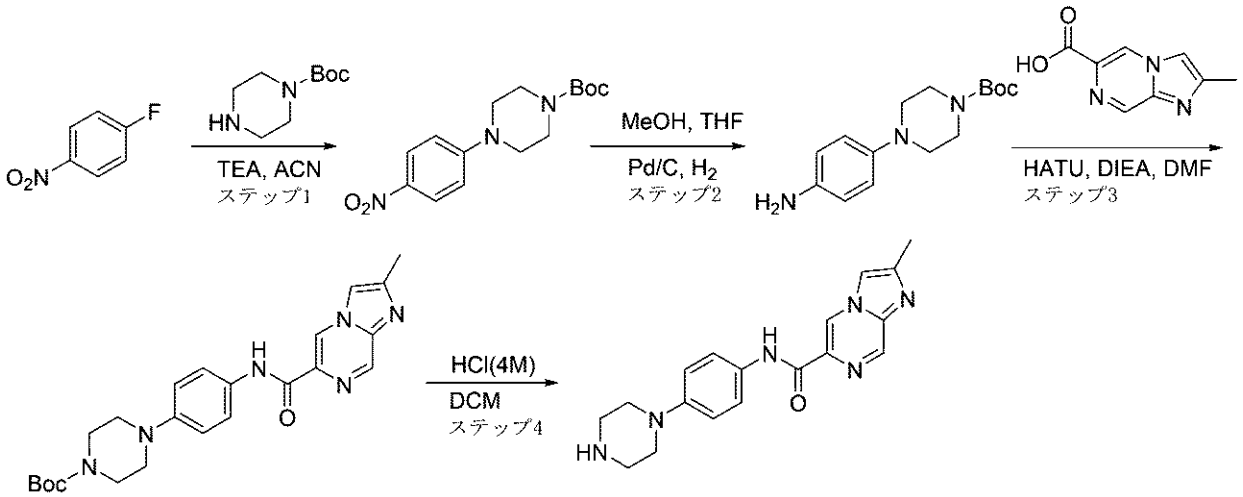
ステップ４：Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製。

【０３０１】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６４ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ　－ジオキサン（４Ｍ、０．３６ｍＬ、１．４１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。濃縮後、残留物を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＥＡ（１０ｍＬ）で処理した。固体を濾過によって回収し、ＥＡを３回（３ｍＬ×３）洗浄した。固体を、５５℃で、真空下で乾燥させて、淡灰色の固体として表題生成物（３５．３ｍｇ、収率：６０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３５５．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．２０　（ｓ，　１Ｈ），　９．４７　（ｓ，　３Ｈ），　９．１９　（ｓ，１Ｈ），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　７．０１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．９，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８７　（ｄ，Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４８　－　３．４２　（ｍ，　４Ｈ），　３．２０　（ｓ，　４Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ）．

実施例１１．２－メチル－Ｎ－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド（化合物１０２）。

【化８０】



【０３０２】

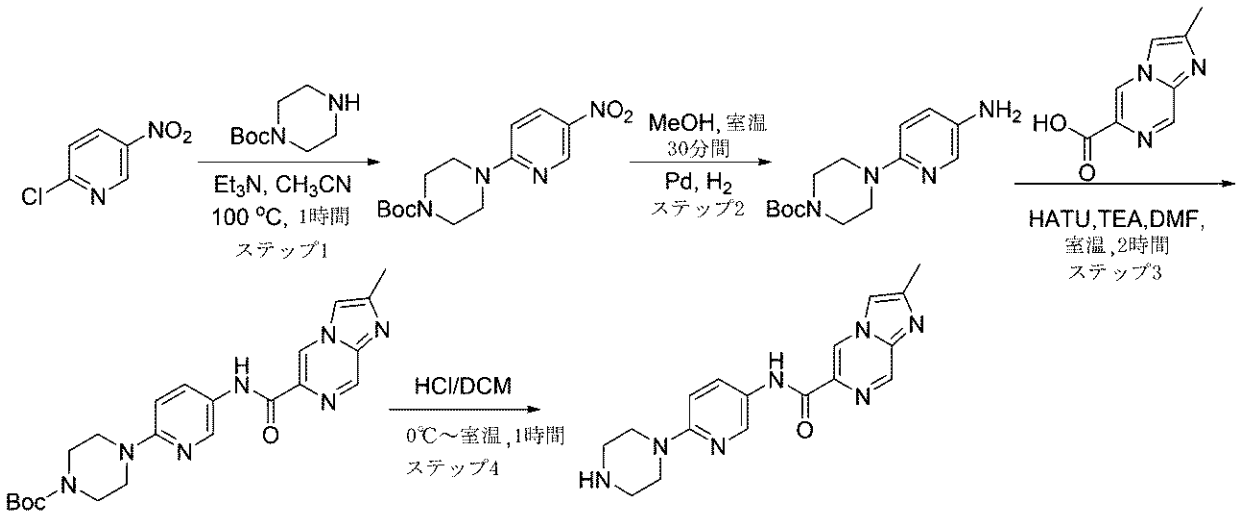
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３０３】
ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（５００ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（９８９ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．１ｇ、１０．６５ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で４時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮した。粗物を、シリカゲルカラム（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（４９０ｍｇ、Ｙ：４５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３０８．２．
【０３０４】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０３０５】
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）／ＴＨＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４９０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（５０ｍｇ、１０％ｗｔ／ｗｔ）の混合物を、水素で３回、室温でパージした。混合物を、水素下で、室温で１時間撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、表題生成物（４００ｍｇ、Ｙ：９０％）を得、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７８．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ６．７０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．４９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．６０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４６ － ３．３８ （ｍ， ４Ｈ）， ２．８７ － ２．７８ （ｍ， ４Ｈ）， １．４１ （ｓ， ９Ｈ）．
【０３０６】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０３０７】
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１９６ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２７５ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４０５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を１時間撹拌した。水で希釈した後、沈殿物を濾取した。固体をＭｅＣＮで洗浄し、乾燥させて、黄色固体として表題生成物（１６０ｍｇ、Ｙ：５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４３７．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．３５ （ｓ， １Ｈ）， ９．２９ （ｓ， １Ｈ）， ８．９９ （ｓ， １Ｈ）， ８．０９ （ｓ， １Ｈ）， ７．７６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．９６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．４６ （ｂｒ ｓ， ４Ｈ）， ３．０７ （ｂｒ ｓ， ４Ｈ）， ２．４６ （ｓ， ３Ｈ）， １．４２ （ｓ， ９Ｈ）．
【０３０８】
ステップ４：２－メチル－Ｎ－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。
【０３０９】
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｍ、０．５ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。濃縮後、残留物を、ＥＡ（５ｍＬ）で処理した。固体を濾過によって収集し、ＥＡを３回（５ｍＬ）洗浄した。固体を、真空下で乾燥させ、黄色固体として表題生成物（６０ｍｇ、収率：９０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３３７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．５５ （ｓ， １Ｈ）， ９．４７ （ｓ， １Ｈ）， ９．３７ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ９．１９ （ｓ， １Ｈ）， ８．２６ （ｓ， １Ｈ）， ７．８１ （ｄ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．０５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．１

Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．２４－３．２１（ｍ，４Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ）．

実施例１２．２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド（化合物１０３）。

【化８１】



【０３１０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ニトロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３１１】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中の２－クロロ－５－ニトロピリジン（１．０ｇ、６．３ｍｍｏｌ）、Ｅｔ$_3$Ｎ（１．９２ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．３５ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、水で１回（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物をシリカゲルカラム（ＥＡ：ＰＥ＝１：５、ｖ／ｖ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１．８ｇ、Ｙ：９２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３０９．４．

【０３１２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３１３】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ニトロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、３．２ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０％ｗｔ／ｗｔ）の混合物を、窒素で３回、次いで水素で３回、室温でパージした。混合物を、水素下で、室温で３０分間撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、粗表題生成物を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７９．０．

【０３１４】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３１５】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（７６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノピリジン－２－イル

）ピペラジン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１３８ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２０４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（５０ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、粗物をシリカゲルカラム（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）で熱処理し、黒色固体として表題生成物（４６ｍｇ、Ｙ：２４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４３８．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．５１ （ｓ， １Ｈ），９．３０ （ｓ， １Ｈ），８．９９ （ｓ， １Ｈ），８．６０ （ｓ， １Ｈ），８．０４－８．０９ （ｍ，２Ｈ），６．８９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．４４ （ｓ， ８Ｈ），２．４６ （ｓ， ３Ｈ），１．４３ （ｓ， ９Ｈ）．

【０３１６】

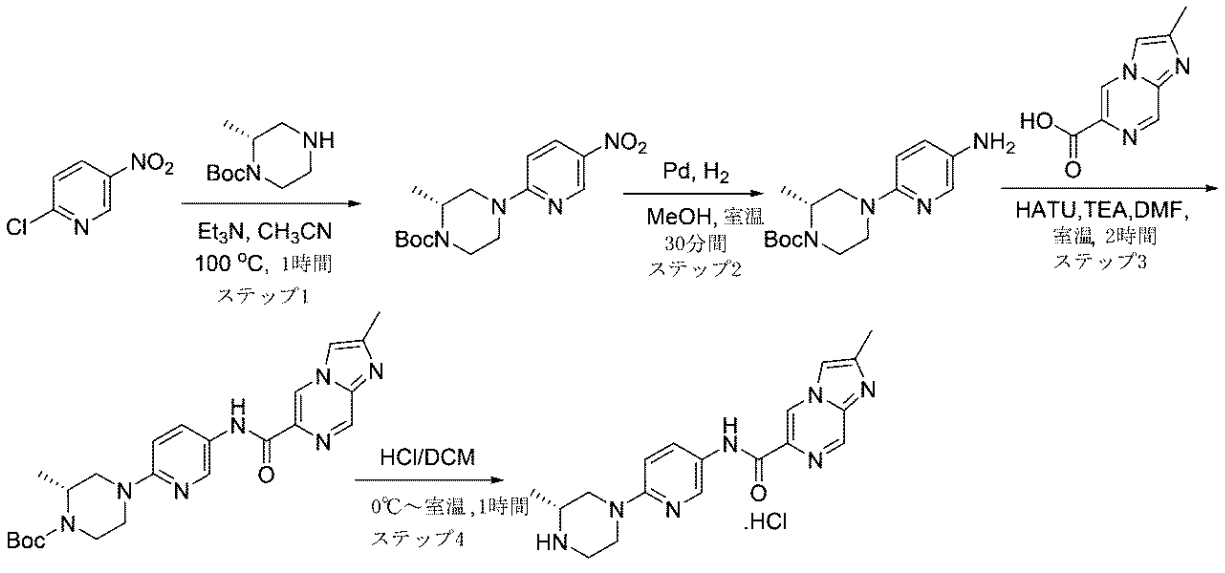
ステップ４：２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩化水素の調製。

【０３１７】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２６ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｍ、０．５０ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温に１時間温めた。濃縮後、残留物を、ＤＣＭ（５ｍＬ×１）及びＥＡ（５ｍＬ×１）で処理した。固体を濾過によって収集し、ＥＡで３回（３ｍＬ×３）洗浄した。固体を、５５℃で、真空下で乾燥させて、淡灰色の固体として表題生成物（８．６ｍｇ、収率：３９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３３８．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．７０ （ｓ，１Ｈ），９．３８ － ９．３６ （ｍ， ３Ｈ），９．０３ （ｓ， １Ｈ），８．６９ （ｓ， １Ｈ），８．２２－８．１３ （ｍ， ２Ｈ），７．０８－７．１０（ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），３．６９ － ３．６４ （ｍ， ４Ｈ），３．１９ （ｓ， ４Ｈ），２．４７ （ｓ， ３Ｈ）．

実施例１３．（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物１０４）。

【化８２】



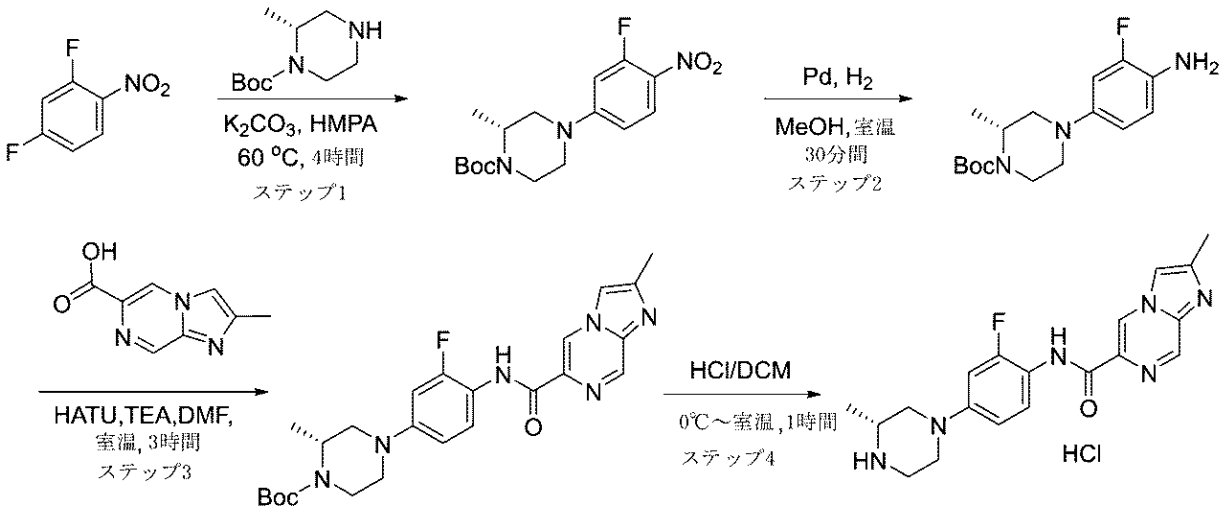
【０３１８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－メチル－４－（５－ニトロピリジン－２－

イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０３１９】
ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中の２－クロロ－５－ニトロピリジン（０．３０ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、Ｅｔ$_3$Ｎ（０．６０ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．４６ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物を、シリカゲルカラム（ＥＡ：ＰＥ＝１：５、ｖ／ｖ）によって精製して、黄色固体として表題化合物（５００ｍｇ、Ｙ：８１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^+$：２６７．０．
【０３２０】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０３２１】
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－メチル－４－（５－ニトロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ、１０％ｗｔ／ｗｔ）の混合物を、窒素で３回、次いで水素で３回、室温でパージした。混合物を、水素下で、室温で３０分間撹拌した。固体を濾過した。母液を真空下で濃縮して、紫色固体として表題生成物（１８０ｍｇ、Ｙ：９９％）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９３．４．
【０３２２】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－メチル－４－（５－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０３２３】
ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（７３ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－アミノピリジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１３３ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１９５ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（８０ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、粗物を、ＥＡ／ＰＥ（１：１０、ｖ／ｖ、５ｍＬ）で、室温で３０分間スラリー化した。次いで、固体を濾過によって収集し、ＥＡ／ＰＥ（１：１０、ｖ／ｖ、３ｍＬ×３）で洗浄した。淡褐色の固体として生成物（３０ｍｇ、Ｙ：１９．５％）を得て、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４５２．４．
【０３２４】
ステップ４：（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。
【０３２５】
ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－メチル－４－（５－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｍ、０．５０ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。濃縮後、残留物を、ＤＣＭ（５ｍＬ×１）及びＥＡ（５ｍＬ×１）で処理した。固体を濾過によって収集し、ＥＡで３回（３ｍＬ×３）洗浄した。固体を真空下で、５５℃で乾燥させて、淡灰色の固体として表題生成物（８．２ｍｇ、収率：３２％）を得

た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３５２．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ９．４９ （ｓ， １Ｈ）， ９．３２ （ｓ， １Ｈ）， ８．８５ （ｓ， １Ｈ）， ８．４１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２８ （ｓ， １Ｈ）， ７．４６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．３５－４．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．４９－３．６３ （ｍ， ４Ｈ）， ３．３３－３．３９ （ｍ， １Ｈ）， ２．６６ （ｓ， ３Ｈ）， １．４５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ３Ｈ）．実施例１４．（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物１０５）。

【化８３】



【０３２６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３２７】

ＨＭＰＡ（５ｍＬ）中の２，４－ジフルオロ－１－ニトロベンゼン（３１８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２７６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で４時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物を、分取ＴＬＣ（ＥＡ：ＰＥ＝１：１０、ｖ／ｖ）によって精製し、褐色油として表題生成物（２００ｍｇ、Ｙ：２９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^{+}$：２８４．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ８．０４ （ｔ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．６０ － ６．４２ （ｍ， ２Ｈ）， ４．３４ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ３．９８ － ３．８９ （ｍ， １Ｈ）， ３．７５ － ３．６７ （ｍ， １Ｈ）， ３．６１ － ３．５４ （ｍ， １Ｈ）， ３．４４ － ３．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２２ － ３．１２ （ｍ， １Ｈ）， １．４９ （ｓ， ９Ｈ），１．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ３Ｈ）．

【０３２８】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３２９】

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（２５ｍｇ）の混合物を、窒素で３回、次いで水素で３回、室温でパー

ジした。混合物を、水素下で、室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が完全に消費され、出発材料の全てが所望の生成物に変換されたことを示した。反応を停止し、固体を濾過した。母液を真空下で除去した。残留物の表題化合物を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３１０．４．

【０３３０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－フルオロ－４－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）フェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３３１】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（６３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１２０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１８５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。水を添加し、沈殿物を濾過によって収集した。濾過ケーキを水（５ｍＬ×３）で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として表題化合物（９６ｍｇ、Ｙ：６２％）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４６９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ９．８８ （ｓ， １Ｈ）， ９．０１ － ８．８９ （ｍ， ２Ｈ）， ８．３０ （ｔ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６２ （ｓ， １Ｈ）， ６．７６ － ６．６２ （ｍ， ２Ｈ）， ４．３５ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ３．９５ （ｄ， Ｊ ＝ １３．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．５３ － ３．４５ （ｍ， １Ｈ）， ３．４１ － ３．２１ （ｍ， ２Ｈ）， ３．０１ － ２．９４ （ｍ， １Ｈ）， ２．８２ － ２．７３ （ｍ， １Ｈ）， ２．５７ （ｓ， ３Ｈ）， １．４９ （ｓ， ９Ｈ）， １．３０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ３Ｈ）．

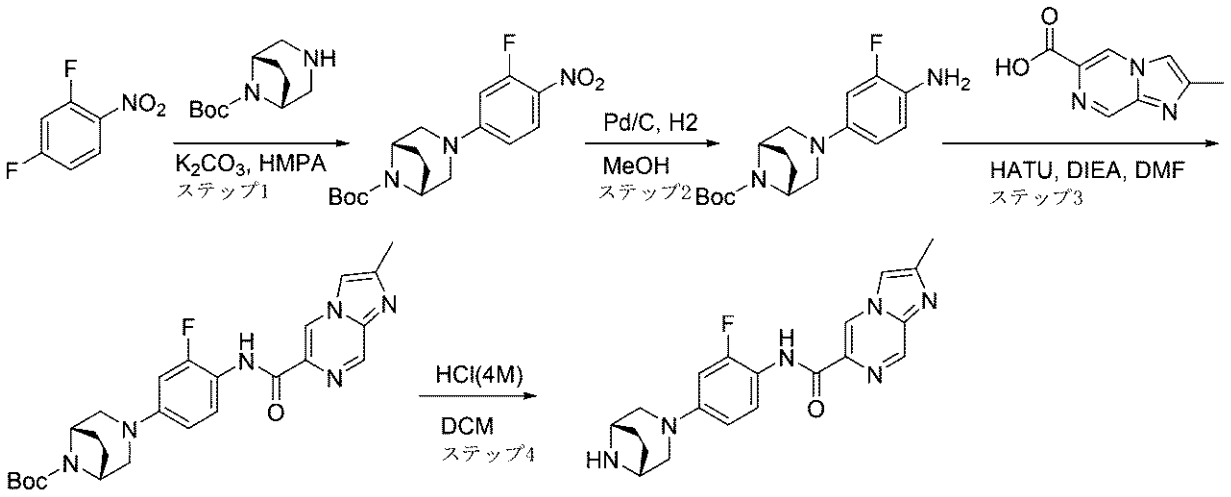
【０３３２】

ステップ４：（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０３３３】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－フルオロ－４－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）フェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）の溶液に、１．４－ジオキサン（０．５５ｍＬ、４ｍｍｏＬ、４Ｍ）中のＨＣｌ溶液を０℃で添加した。混合物を室温で１．５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物をＥＡ（５ｍＬ）及びＰＥ（５ｍＬ）で洗浄して、黄色固体として表題生成物（６８ｍｇ、Ｙ：８７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６９．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．１３ （ｓ， １Ｈ）， ９．４２ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ９．３７ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ９．１６ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ９．０８ （ｓ， １Ｈ）， ８．１５ （ｓ， １Ｈ）， ７．８１ （ｔ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０３ （ｄｄ， Ｊ ＝ １４．０， ２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， ２．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９０ － ３．７６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．４０ － ３．２９ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１１ － ３．００ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８４ － ２．８０ （ｍ， １Ｈ）， ２．４９ （ｓ， ３Ｈ）， １．３１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， ３Ｈ）．実施例１５．Ｎ－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド（化合物１０６）。

【化８４】



【０３３４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートの調製。

【０３３５】

ＨＭＰＡ（１ｍＬ）中の２，４－ジフルオロ－１－ニトロベンゼン（１００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（１３３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２６０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物を、分取ＴＬＣ（ＥＡ：ＰＥ＝１：１０、ｖ／ｖ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（７０ｍｇ、Ｙ：３２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３５２．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．０４ （ｔ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ），６．５８ － ６．４５ （ｍ， ２Ｈ），４．４２ （ｓ， ２Ｈ），３．５７ － ３．３８ （ｍ， ２Ｈ），３．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， ２Ｈ），２．０８ － １．９８ （ｍ， ２Ｈ），１．８１ － １．７５ （ｍ， ２Ｈ），１．４８ （ｓ， ９Ｈ）．

【０３３６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートの調製。

【０３３７】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（１０ｍｇ）の混合物を、水素で３回、室温でパージした。混合物を、水素下で、室温で１時間撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、ピンク色の固体として表題生成物（６０ｍｇ、Ｙ：９４％）を得、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３２２．０．

【０３３８】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－フルオロ－４－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）フェニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートの調製。

【０３３９】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（４１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（６０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（８９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を１時間撹拌した。水で希釈した後、沈殿物を濾取した。固体をＰＥ／ＥＡ（１０：１）で洗浄し、乾燥させて、黄色固体として表題生成物（６６ｍｇ、Ｙ：７４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８１．２．

【０３４０】

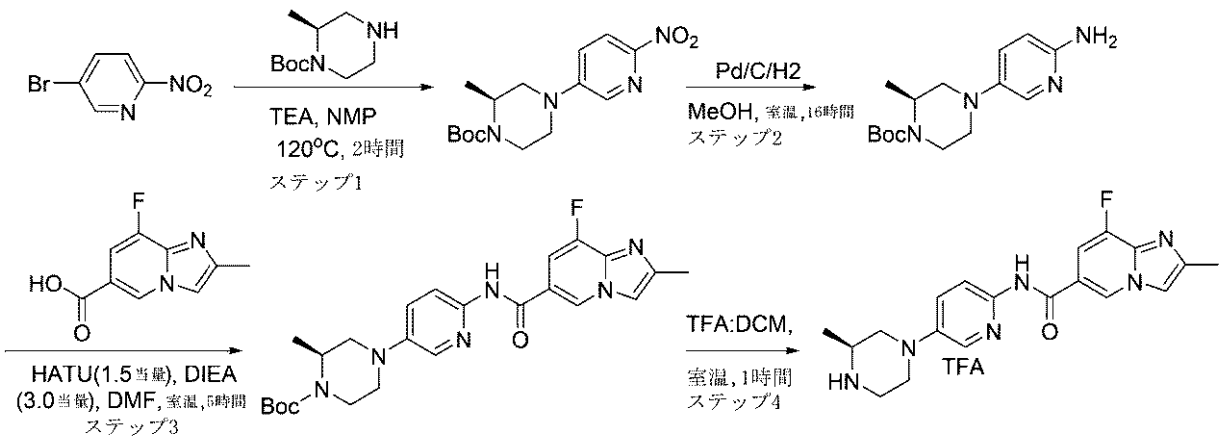
ステップ４：Ｎ－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０３４１】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－フルオロ－４－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）フェニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（６６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｍ、０．５ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。濃縮後、残留物をＥＡで処理した。固体を濾過によって収集し、ＥＡを洗浄した。固体を、真空下で乾燥させ、黄色固体として表題生成物（１６ｍｇ、収率：２７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８１．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．１１ （ｓ， １Ｈ），９．４２ － ９．２７ （ｍ， ３Ｈ），９．０６ （ｓ， １Ｈ），８．１３ （ｓ， １Ｈ），７．８４ － ７．７２ （ｍ， １Ｈ），６．９９ － ６．８６ （ｍ， １Ｈ），６．８２ － ６．７３ （ｍ， １Ｈ），４．１４ （ｓ，２Ｈ），３．７１ － ３．５９ （ｍ， ２Ｈ），３．１７ － ３．０８ （ｍ，２Ｈ），２．４８ （ｓ， ３Ｈ），２．０３ － １．９０ （ｍ， ４Ｈ）．

実施例１６．（Ｓ）－８－フルオロ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－
イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（化合物１０７）。

【化８５】



【０３４２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチル－４－（６－ニトロピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３４３】

ＮＭＰ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）

及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＴＥＡ（１．５ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１２０℃で６時間撹拌した。室温に冷却し、水で希釈した後、混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機物をブライン及び水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物を、シリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝３：１）によって精製した。黄色固体として生成物（１ｇ、Ｙ：６３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２３．０．

【０３４４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３４５】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチル－４－（６－ニトロピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１ｇ、３．１１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ）を添加した。反応混合物を、水素雰囲気（バルーン圧力）下で、室温で１時間撹拌した。溶媒を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、紫色の半固体として所望の生成物（７５０ｍｇ、収率：８３％）を得た。これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９３．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．６０ （ｄ， Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１８ － ７．１０ （ｍ， １Ｈ）， ６．４１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．４５ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１８ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ３．８１ － ３．７２ （ｍ， １Ｈ）， ３．２７ － ３．２０ （ｍ， １Ｈ）， ３．１５ － ３．０７ （ｍ， ２Ｈ）， ２．６６ － ２．６０ （ｍ， １Ｈ）， ２．４９ － ２．４０ （ｍ， １Ｈ）， １．４２ （ｓ， ９Ｈ）， １．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ３Ｈ）．

【０３４６】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３４７】

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（３００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２９９ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３９９ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（５８５ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌した。水で希釈した後、混合物を濾過し、ケーキをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２８０ｍｇ、３３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４６９．０．

【０３４８】

ステップ４：（Ｓ）－８－フルオロ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩の調製。

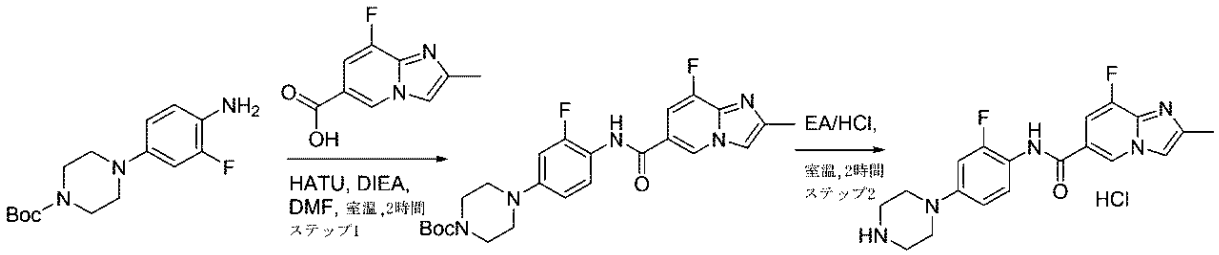
【０３４９】

ＤＣＭ（１０ｍｌ）中のブチル（Ｓ）－４－（６－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を０℃で添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。濃縮後、残留物を、ＤＣＭ（５ｍ）で希釈し、再び濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣによって精製して、赤色固体として表題生成物（３１．７２ｍｇ、収率：４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６９．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．９１ （ｓ， １Ｈ）， ９．２５ － ９．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ８．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１９ （ｄ， Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ， １Ｈ），

８．０７－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．４２ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１７．８－フルオロ－Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物１０８）。

【化８６】



【０３５０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３５１】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（３３５ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（３９６ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を２時間撹拌した。濃縮後、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、褐色固体として表題生成物（１２３ｍｇ、収率：５１．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４７２．４．

【０３５２】

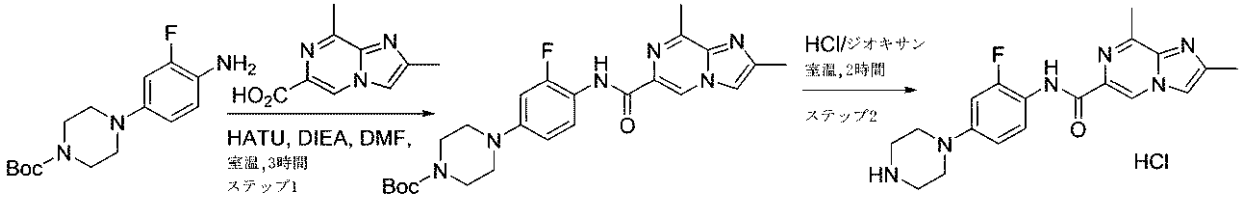
ステップ２：８－フルオロ－Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０３５３】

ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、１ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、凍結乾燥して、表題生成物（３５ｍｇ、収率：７０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３７２．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．１７（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．９，１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ）．

実施例１８．Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物１０９）。

【化８７】



【０３５４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３５５】

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１１５ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１０１ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１４９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌し、水（１０ｍＬ）でクエンチした。混合物を濾過し、ケーキをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、４１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４６９．３．

【０３５６】

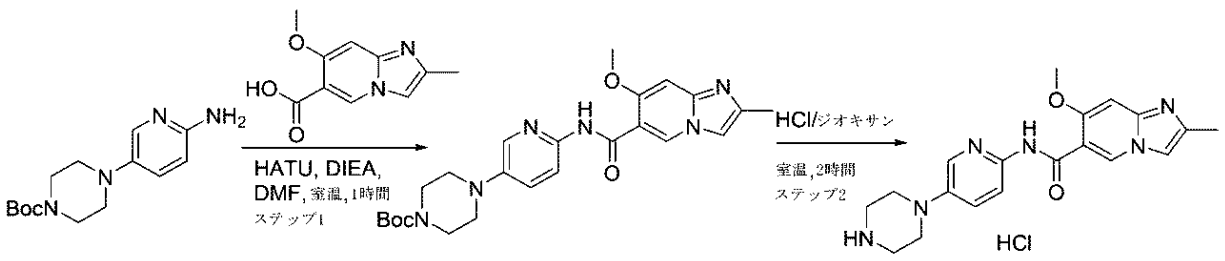
ステップ２：Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０３５７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン（５ｍＬ）中のＨＣｌを室温で添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、凍結乾燥して、黄色固体としてＮ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩（３ｍｇ、収率：７．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６９．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．０５ （ｓ， １Ｈ）， ９．２０ （ｓ， １Ｈ）， ８．９４ （ｓ， ２Ｈ）， ８．０７ （ｓ， １Ｈ）， ７．８８ － ７．８３ （ｍ， １Ｈ）， ７．０２ （ｄ， Ｊ ＝ １４．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．４０ （ｄ， Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ， ４Ｈ）， ３．２３ （ｓ， ４Ｈ）， ２．８２ （ｓ， ３Ｈ）， ２．４６ （ｓ， ３Ｈ）．

実施例１９．７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物１１０）。

【化８８】



【０３５８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３５９】

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１９０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２８９ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を１時間撹拌した。水で希釈した後、固体を濾過によって収集し、ＭｅＣＮで洗浄して、淡褐色の固体として生成物（１００ｍｇ、Ｙ：４４．８％）を得て、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４６７．３．１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．３０（ｓ，１Ｈ），９．００（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

【０３６０】

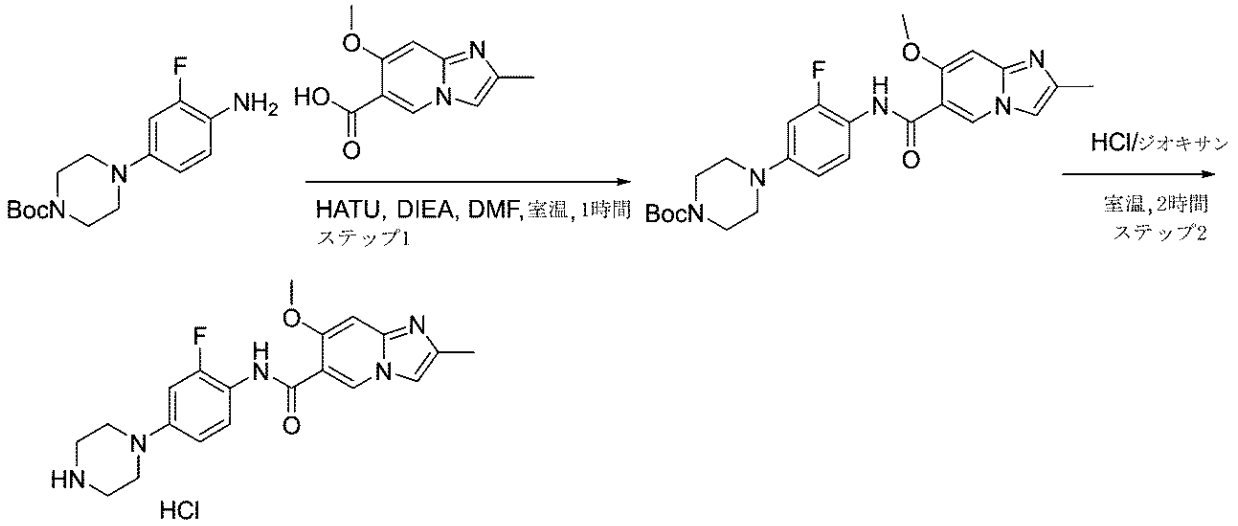
ステップ２：７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製。

【０３６１】

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｍ、０．５ｍＬ）を室温で添加し、１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、凍結乾燥して、黄色固体として７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩（１７ｍｇ、収率：２１．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６７．２．１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９１（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，２Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，４Ｈ），３．２０（ｓ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）．

実施例２０．Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩化水素（化合物１１１）。

【化８９】



【０３６２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３６３】

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１９０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２８９ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を１時間撹拌した。水で希釈した後、固体を濾過によって収集し、ＭｅＣＮで洗浄して、淡褐色の固体として表題生成物（３０ｍｇ、Ｙ：１２．８％）を得て、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８４．３．

【０３６４】

ステップ２：Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩化水素の調製。

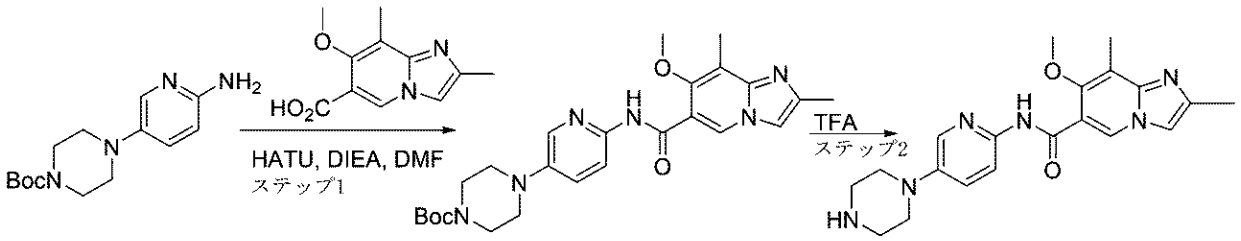
【０３６５】

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｍ、０．５ｍＬ）を室温で添加し、１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、凍結乾燥して、黄色固体としてＮ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１２ｍｇ、収率：５２．２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１１（ｓ，１Ｈ），９．６８（ｓ，２Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｔ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１３．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），３．４５（ｓ，４Ｈ），３．１８（ｓ，４Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８４．２．

実施例２１．７－メトキシ－２，８－ジメチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物１１

２）。

【化９０】



【０３６６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３６７】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１５２ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１７６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２５９ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（１００ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／ＭｅＣＮ）によって精製して、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、収率：２７．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８１．１．

【０３６８】

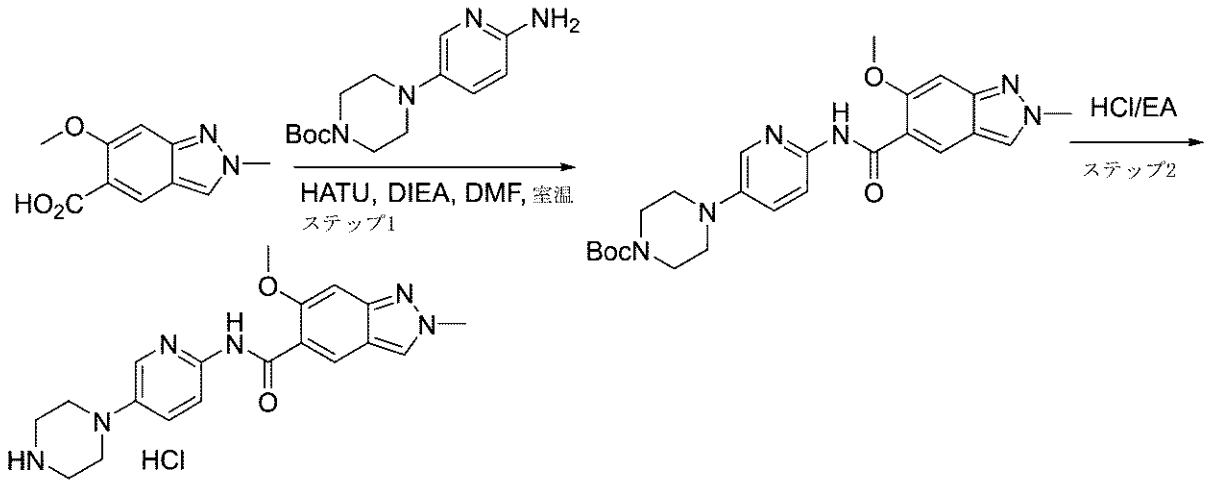
ステップ２：７－メトキシ－２，８－ジメチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製。

【０３６９】

ＥＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－メトキシ－２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、２ｍＬ）を０℃で添加し、混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。濃縮後、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＨＣｌ／ＭｅＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題化合物（５．０ｍｇ、収率：１０．６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ　９．１６　（ｓ，　１Ｈ），　８．３０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０７　（ｓ，　１Ｈ），　８．００　（ｓ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６９　－　３．６１　（ｍ，　４Ｈ），　３．４８　－　３．４０　（ｍ，　４Ｈ），　２．５９　（ｓ，　３Ｈ），　２．５７　（ｓ，　３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８１．１．

実施例２２．６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物１１３）。

【化９１】



【０３７０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３７１】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１２８ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１５２ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２２０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（４０ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、粗物を、Ｃ１８フラッシュ（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、Ｙ：３３．２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，$CDCl_3$）　δ　１０．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　－　７．９７　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｓ，　１Ｈ），　４．２０　（ｓ，　３Ｈ），　４．１１　（ｓ，　３Ｈ），　３．６４　－　３．５７　（ｍ，　４Ｈ），　３．１５　－　３．０９　（ｍ，　４Ｈ），　１．６２　（ｓ，　９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４６７．３．

【０３７２】

ステップ２：６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製。

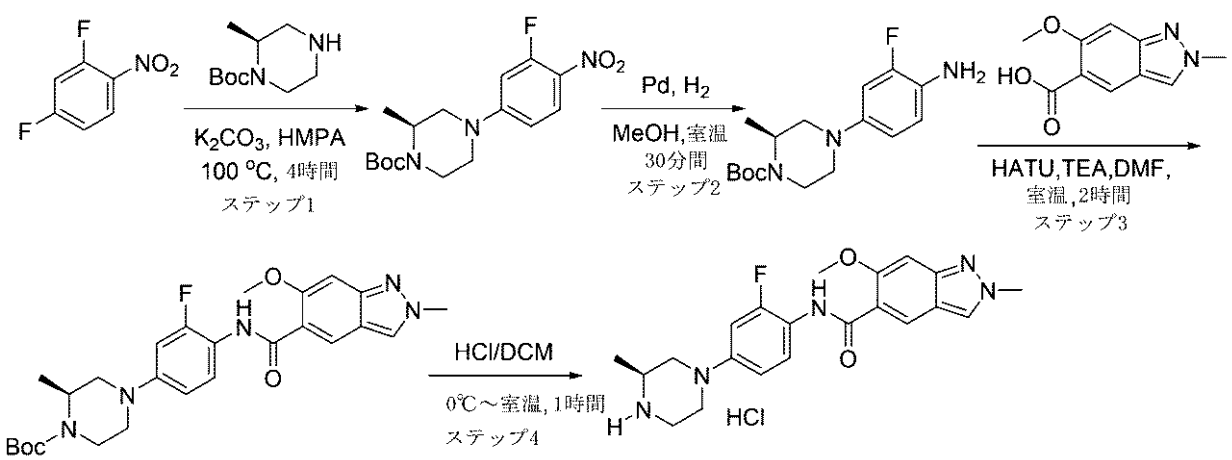
【０３７３】

ＥＡ（２ｍＬ）中の４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、２ｍＬ）を０℃で添加し、混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。濃縮後、固体を濾過によって収集し、ＥＡを３回（３ｍＬ×３）洗浄した。固体を、５５℃で、真空下で乾燥させて、淡黄色固体として表題生成物（１０ｍｇ、収率：２１．２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　８．６６　（ｓ，　１Ｈ），　８．５２　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝

２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　（ｓ，　１Ｈ），　４．２９　（ｓ，　３Ｈ），　４．１１　（ｓ，　３Ｈ），　３．６８　－　３．６０　（ｍ，　４Ｈ），　３．４９　－　３．４１　（ｍ，　４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６７．２．

実施例２３．（Ｓ）－Ｎ－（２－フルオロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物１１４）。

【化９２】



【０３７４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３７５】

ＨＭＰＡ（５０ｍＬ）中の２，４－ジフルオロ－１－ニトロベンゼン（５ｇ、２１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６．９ｇ、５０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４．２ｇ、２１ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃に４時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を、酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物を、シリカゲルカラム（ＥＡ：ＰＥ＝１：５、ｖ／ｖ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（４ｇ、Ｙ：８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　７．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．８，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２７　（ｓ，　１Ｈ），　３．９３　－　３．８２　（ｍ，　１Ｈ），　３．６５　－　３．６２　（ｍ，　１Ｈ），　３．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３４　－　３．２４　（ｍ，　２Ｈ），　３．１４　－　３．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１．４６　（ｓ，　９Ｈ），　１．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０３７６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３７７】

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２ｇ、５．９ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（３２０ｍｇ、１０％ｗｔ／ｗｔ）の混合物を、水素で３回、室温でパージした。混合物を、水素下で、室温で３０分間撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、表題生成物を得、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　６．７７　－　６．６９　（ｍ，　１Ｈ），　６

．６２（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．３２－３．１２（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３１０．２．

【０３７８】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（３－フルオロ－４－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）フェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３７９】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１８１ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（２５３ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２９７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（１００ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、粗物を、ＥＡ／ＰＥ（１：１０、ｖ／ｖ、５ｍＬ）で、室温で３０分間スラリー化した。次いで、固体を濾過によって収集し、ＥＡ／ＰＥ（１：１０、ｖ／ｖ、３ｍＬ×３）で洗浄した。淡褐色固体として生成物（９０ｍｇ、Ｙ：４９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９８．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １０．２１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７２－６．５６（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），３．９５－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

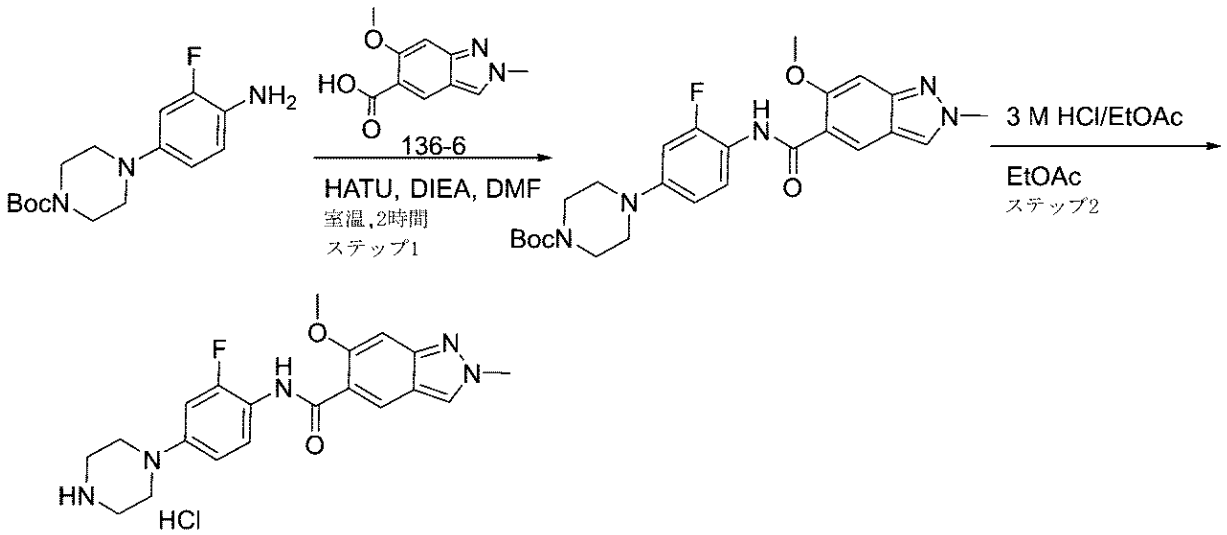
【０３８０】

ステップ４：（Ｓ）－Ｎ－（２－フルオロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製。

【０３８１】

ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（３－フルオロ－４－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）フェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（６４ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、１ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、凍結乾燥して、（Ｓ）－Ｎ－（２－フルオロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（３５．３ｍｇ、収率：６０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３９８．１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）δ ８．７１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．００－６．８５（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｓ，３Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），３．８５－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．８２（ｍ，１Ｈ），

１．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．
実施例２４．Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物１１５）。
【化９３】

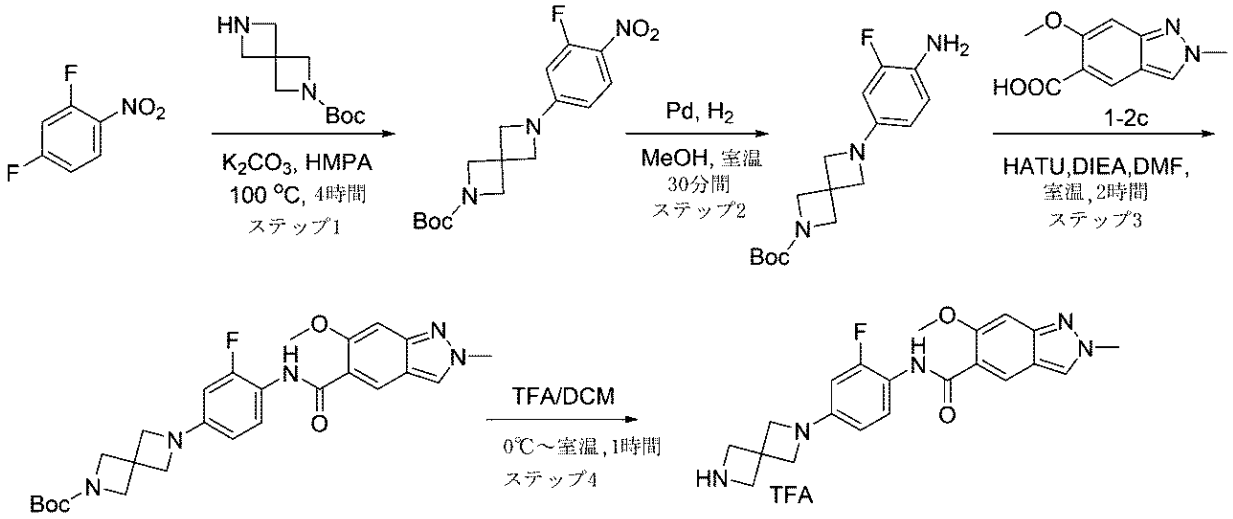


【０３８２】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０３８３】
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９６ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１１４ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を２時間撹拌した。粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（８０ｍｇ、収率：５７．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４８４．１　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　１０．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．７３　（ｓ，　１Ｈ），　８．４２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．６，　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．１０　（ｓ，　１Ｈ），　６．７５　－　６．６８　（ｍ，　２Ｈ），　４．２０　（ｓ，　３Ｈ），　４．０９　（ｓ，　３Ｈ），　３．６０　－　３．５７　（ｍ，　４Ｈ），　３．１４　－　３．０９　（ｍ，　４Ｈ），　１．４９　（ｓ，　９Ｈ）．
【０３８４】
ステップ２：Ｎ－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製。
【０３８５】
ＥＡ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－フルオロ－４－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、０．５ｍＬ）を添加し、混合物を１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、凍結乾燥して、黄色固体として表題生成物（３５ｍｇ、収率：５５．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３８３．９．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$MeOD-d_4$）　δ　８．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．５５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，

１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，３Ｈ），４．１３（ｓ，３Ｈ），３．４６－３．４３（ｍ，４Ｈ），３．３９－３．３６（ｍ，４Ｈ）．

実施例２５．Ｎ－（２－フルオロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＴＦＡ塩（化合物１１６）。

【化９４】



【０３８６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの調製。

【０３８７】

ＨＭＰＡ（１０ｍＬ）中の２，４－ジフルオロ－１－ニトロベンゼン（７２２ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（７３２ｍｇ、５．３０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃に４時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、水（６０ｍＬ）及びブライン（６０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物を、分取ＴＬＣ（ＥＡ：ＰＥ＝１：５、ｖ／ｖ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２６０ｍｇ、Ｙ：５０．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３３８．１．

【０３８８】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０３８９】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（４６０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（９２ｍｇ、２０％ｗｔ／ｗｔ）の混合物を、水素で３回、室温でパージした。混合物を、水素下で、室温で３０分間撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、表題生成物を得、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ６．７０（ｔ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ），３．８７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０３９０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－フルオロ－４－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）フェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの調製。

【０３９１】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１１４ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１５０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。添加が完了した後、混合物を２時間撹拌した。粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（５０ｍｇ、収率：３９．０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４９６．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）δ　１０．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．７２　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．０９　（ｓ，　１Ｈ），　６．２４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　４．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２０　（ｓ，　３Ｈ），　４．１０　（ｓ，　４Ｈ），　４．０８　（ｓ，　３Ｈ），　３．９６　（ｓ，　４Ｈ），　１．４５　（ｓ，　９Ｈ）．

【０３９２】

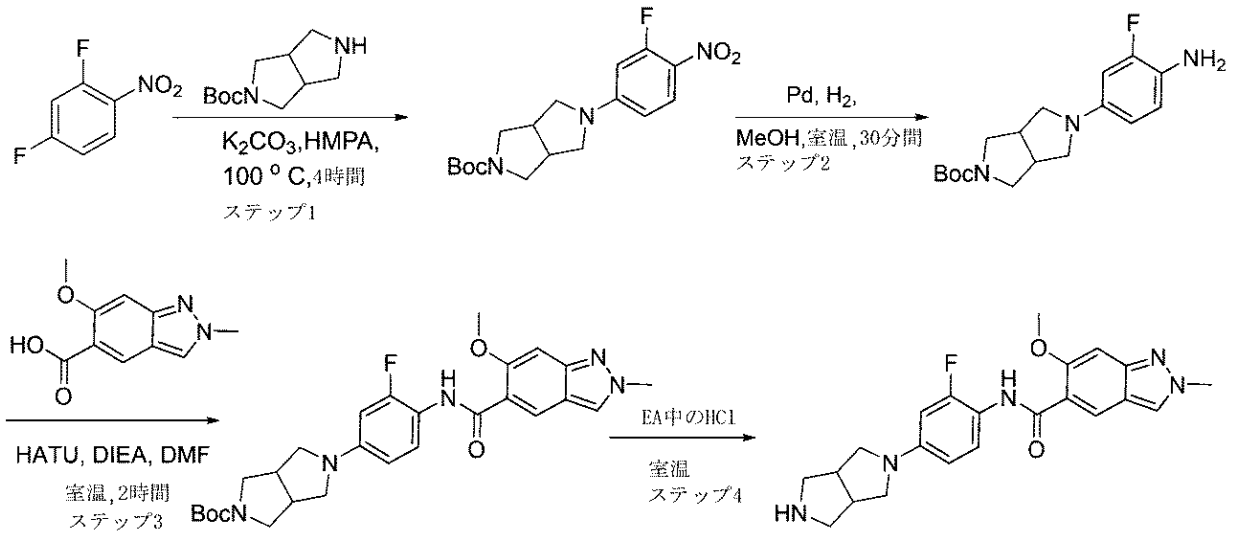
ステップ４：Ｎ－（２－フルオロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＴＦＡ塩の調製。

【０３９３】

ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（３－フルオロ－４－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）フェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、混合物を１時間撹拌した。混合物を、真空中で濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１０ｍｇ、収率：２５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$DMSO-d_6$）　δ　９．８９　（ｓ，　１Ｈ），　８．７８　（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｓ，　１Ｈ），　６．４３　－　６．２７　（ｍ，　２Ｈ），　４．１８　（ｓ，　４Ｈ），　４．１４　（ｓ，　３Ｈ），　３．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　３．５　Ｈｚ，　７Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９６．１．

実施例２６．　Ｎ－（２－フルオロ－４－（ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（化合物１１７）。

【化９５】



【０３９４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０３９５】

ＨＭＰＡ（８．００ｍＬ）中の２，４－ジフルオロ－１－ニトロベンゼン（４５０ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３９１ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で４時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル（１００．０ｍＬ）で希釈し、水（６０．０ｍＬ）及びブライン（３０．０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、Na_2SO_4で乾燥させた。濃縮後、粗物をゲルシリカクロマトグラフ（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～５：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２７０ｍｇ、Ｙ：６４．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ－５６）$^+$：２９６．１．

【０３９６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル５－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０３９７】

ＥＡ（５．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル５－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（２７０ｍｇ、０．９１２ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（５０．０ｍｇ）の混合物を、水素で３回、室温でパージした。混合物を、水素下で、室温で一晩撹拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、表題生成物を得、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３２２．１．

【０３９８】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－フルオロ－４－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）フェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０３９９】

ＤＭＦ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル５－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（１２８ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１２１ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１７８ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時

間撹拌した。水で希釈した後、混合物を濾過し、ケーキをＣ１８（水中０．１％ ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、白色固体として表題生成物（４０ｍｇ、２５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５１０．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）δ ８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｓ，３Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，７．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，４．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

【０４００】

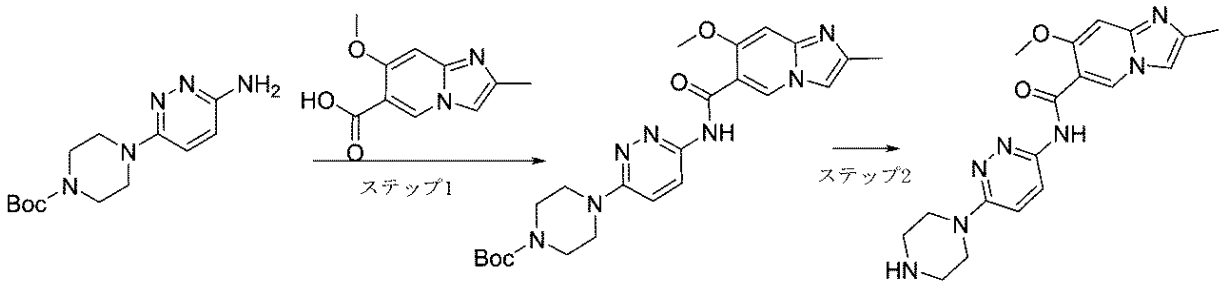
ステップ４：Ｎ－（２－フルオロ－４－（ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）フェニル）－６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０４０１】

ｔｅｒｔ－ブチル５－（３－フルオロ－４－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）フェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、５ｍＬ）を室温で添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、凍結乾燥して、白色固体として表題生成物（２４ｍｇ、収率：７５％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｓ，３Ｈ），４．１３（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），３．１９－３．１５（ｍ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４１０．２．

実施例２７．７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－［６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物１１８）。

【化９６】



【０４０２】

ステップ１：４－（６－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４０３】

７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（０．２２９ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）に懸濁し、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（０．２１５ｇ、１．６６ｍｍｏｌ、２９０．０μＬ、１．５当量）を添加し、続いて［（ジメチルアミノ）（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピ

リジン－３－イルオキシ）メチリデン］ジメチルアザニウム、ヘキサフルオロ－ラムダ５－ホスファヌイド（０．５０６ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２２３ｇ、７９８．３４μｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、純粋なｔｅｒｔ－ブチル４－（６－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．１２０ｇ、２５６．６７μｍｏｌ、収率２３．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４６８．４．

【０４０４】

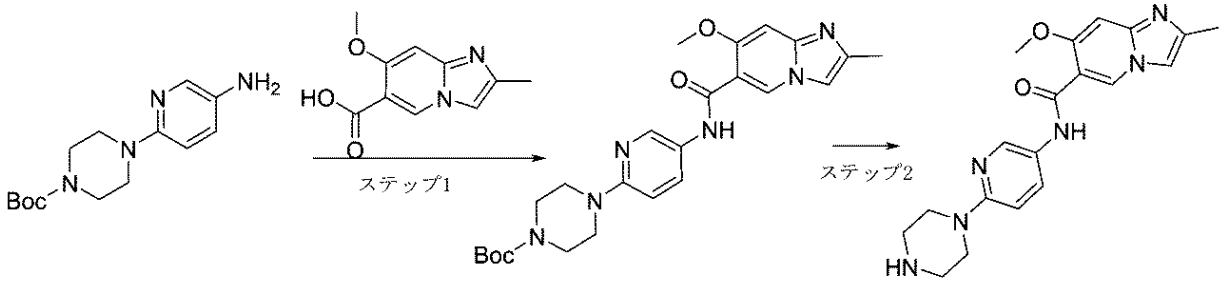
ステップ２：７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－［６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩の調製。

【０４０５】

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．０５０ｇ、１０６．９７μｍｏｌ）の撹拌溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．１２２ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を一度に添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をＭＴＢＥ／ＭｅＣＮ（５／２ｍＬ）で粉砕した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－［６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（０．０４２ｇ、１０１．７８μｍｏｌ、定量的）を得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１１．０９（ｓ，　１Ｈ），　９．１４　（ｓ，　１Ｈ），　９．０７　－　８．８２　（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｓ，　１Ｈ），　４．０５　（ｓ，　３Ｈ），　３．７７　（ｓ，　４Ｈ），　３．２３　（ｓ，　４Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３６８．２．

実施例２８．７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－［６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物１１９）。

【化９７】



【０４０６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４０７】

７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（０．２００ｇ、９６９．９４μｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）に懸濁し、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（０．３１４ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて［（ジメチルアミノ）（３Ｈ　－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イルオキシ

）メチリデン］ジメチルアザニウム、ヘキサフルオロ－ラムダ５－ホスファヌイド（０．４４３ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２７０ｇ、９７０．９９μｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、純粋なｔｅｒｔ－ブチル４－（５－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２５０ｇ、５３５．８７μｍｏｌ、収率５５．２％）を得た。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ９．９６ （ｓ， １Ｈ），８．８１ （ｓ， １Ｈ），８．３９ （ｓ， １Ｈ），７．８６ （ｄ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．５５ （ｓ， １Ｈ），６．９１ （ｓ， １Ｈ），６．８４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ），３．８９ （ｓ， ３Ｈ），３．３９ （ｓ， ８Ｈ），２．２４ （ｓ， ３Ｈ），１．３９ （ｓ， ９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：４６７．２．

【０４０８】

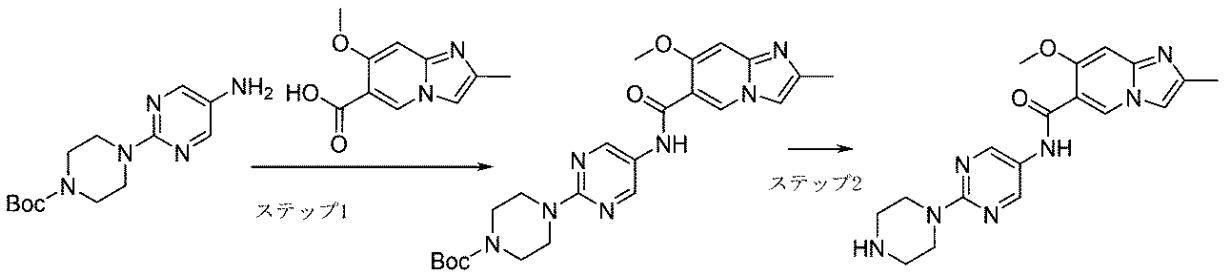
ステップ２：７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－［６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩の調製。

【０４０９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．０５０ｇ、１０７．２５μｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．１２２ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、蒸発させ、ＭＴＢＥ／ＭｅＣＮ（５／２ｍＬ）の混合物で粉砕した。形成された沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させて、灰色固体として所望の７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－［６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（０．１０９ｇ、２２６．８８μｍｏｌ、定量的）を得た。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．３１ （ｓ， １Ｈ），９．１１ （ｓ， １Ｈ），８．８０ （ｓ， ２Ｈ），８．４２ （ｓ， １Ｈ），７．８８ （ｍ， ２Ｈ），７．３０ （ｓ， １Ｈ），６．９５ （ｓ， １Ｈ），４．０２ （ｓ， ３Ｈ），３．６４ （ｓ， ４Ｈ），３．１７ （ｓ， ４Ｈ），２．４０ （ｓ， ３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：３６７．２．

実施例２９．７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物１２０）。

【化９８】



【０４１０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４１１】

７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（０．２

００ｇ、９６９．９４μｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）に懸濁し、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（０．３１３ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を添加し、続いて［（ジメチルアミノ）（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イルオキシ）メチリデン］ジメチルアザニウム、ヘキサフルオロ－ラムダ５－ホスファヌイド（０．４４２ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２７０ｇ、９６９μｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、純粋なｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２３４ｇ、５００μｍｏｌ、収率５１．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４６８．２．

【０４１２】

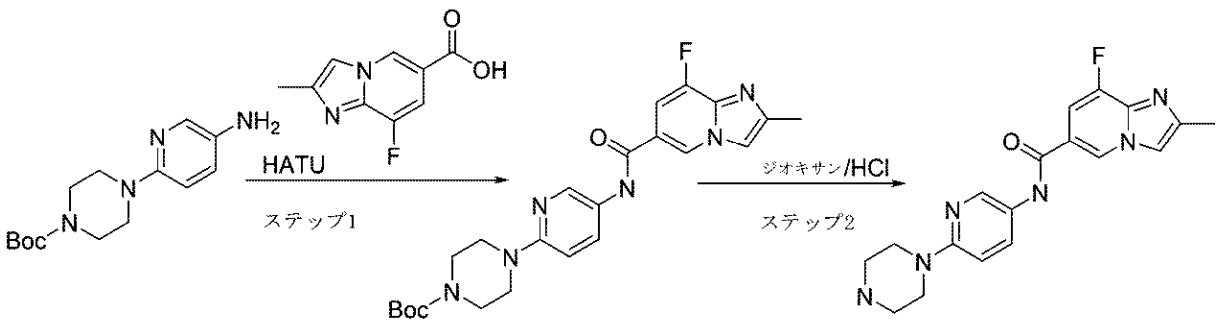
ステップ２：７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩の調製。

【０４１３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２３４ｇ、５００μｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．５７１ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、蒸発させ、ＭＴＢＥ／ＭｅＣＮ（５／２ｍＬ）の混合物で粉砕した。形成した沈殿物を濾過し、真空中で乾燥して、ベージュ色の固体として所望の７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（０．２１５ｇ、４４７μｍｏｌ、定量的）を得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．３８　（ｓ，　１Ｈ），　９．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．９４　（ｓ，　２Ｈ），　８．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３２　（ｓ，　１Ｈ），　４．０２　（ｓ，　３Ｈ），　３．８９　（ｓ，　４Ｈ），　３．１５　（ｓ，　４Ｈ），　２．４０　（ｓ，　３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３６８．２．

実施例３０．８－フルオロ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物１２１）。

【化９９】



【０４１４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４１５】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（０．５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．１８ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．７ｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．７２ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１４時間撹拌した。次に、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させて、粗表題化合物（０．９ｇ、２ｍｍｏｌ、収率７９％）を得、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ：４５５．２$(M+H)^+$.

【０４１６】

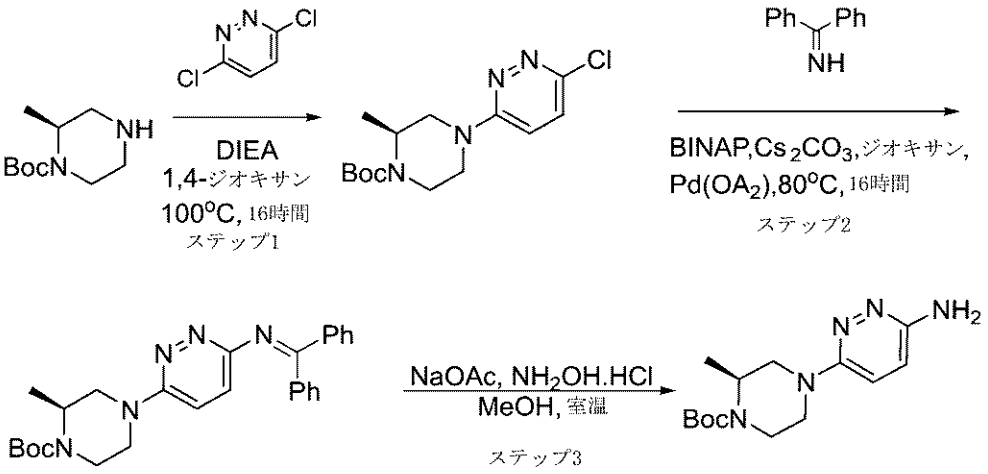
ステップ２：８－フルオロ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＨＣｌの調製。

【０４１７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．９ｇ、２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解した。次に、１０％ジオキサン／ＨＣｌ溶液を添加し、得られた溶液を室温で１０時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、残留物をＨＰＬＣによって精製して、塩酸塩として表題化合物（７３ｍｇ、収率１９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：３５５．２$(M+H)^+$;^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．１８ （ｓ，１Ｈ），９．０５ （ｓ，１Ｈ），８．４１ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．２，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１ （ｄ，Ｊ ＝ １２ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．３９ （ｍ，４Ｈ），２．７４－２．８２ （ｍ，４Ｈ），２．３８ （ｓ，３Ｈ）．

実施例３１．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１００】



【０４１８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－クロロピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４１９】

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の３，６－ジクロロピリダジン（３．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（３．８７ｇ、３０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．４ｇ、１２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで希釈し、

ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５：１）によって精製して、淡黄色固体として表題生成物（１．４ｇ、Ｙ：３６．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３１３．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．２２（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０８（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４２０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４２１】

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－クロロピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（４１２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３．０ｇ、９．０ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（５１８ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びジフェニルメタニミン（８５１ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、窒素下で、８０℃で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５：１）によって精製して、淡黄色固体として表題生成物（５９０ｍｇ、Ｙ：２９．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４５８．２

【０４２２】

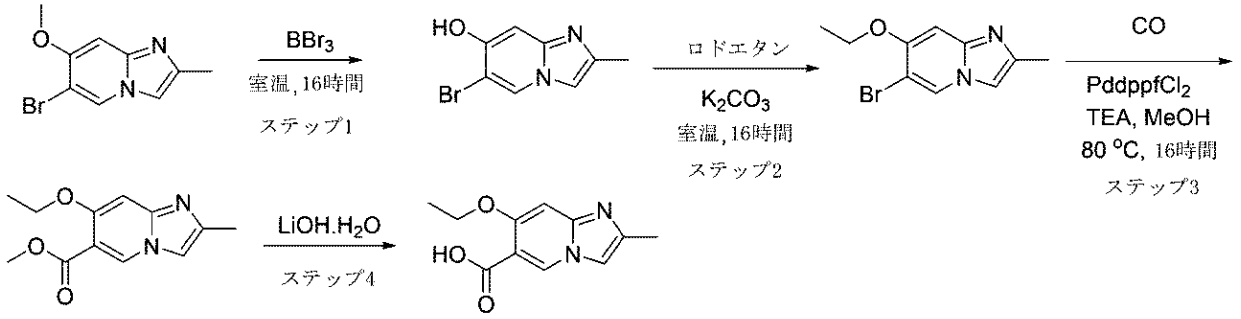
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４２３】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（５９０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＡｃ（３２０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）、ＮＨ$_{2}$ＯＨ．ＨＣｌ（４４９ｍｇ、６．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。得られた反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１０ｍＬ）で洗浄し、黄色固体として表題生成物（３３０ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９４．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ６．８９（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３０（ｍ，３Ｈ），３．９６－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８７（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例３２．７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート。

【化１０１】



【０４２４】

ステップ１：ＢＢｒ$_3$（２１０ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ ）中の６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（５ｇ、２１ｍｍｏｌ）の６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オールＡ溶液の調製を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで希釈し、濃縮し、残留物を、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、淡黄色固体として表題生成物（２．８ｇ、Ｙ：５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２６．９．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５６（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．

【０４２５】

ステップ２：６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製。

【０４２６】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（０．８ｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨードエタン（０．６ｍｌ、７．１ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（０．９６６ｍｇ、７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＥＡ／ＰＥ＝１：１）によって精製して、灰色固体として表題生成物（２５５ｍｇ、Ｙ：２８．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２５４．８／２５６．８．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０７（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．１８－３．９２（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４２７】

ステップ３：メチル７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製。

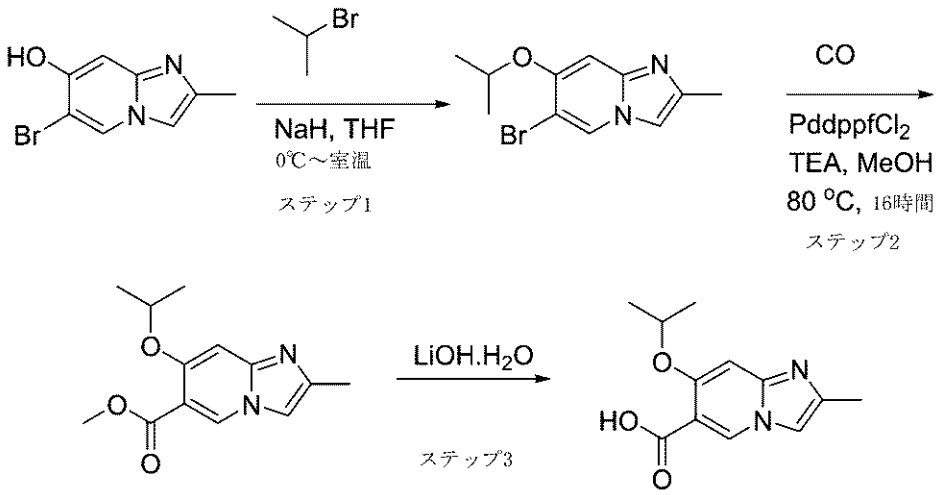
【０４２８】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（２５５ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（３０３ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（７３．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に、ＣＯを３回充填し、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、灰色固体として表題生成物（２２０ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３５．０．

【０４２９】

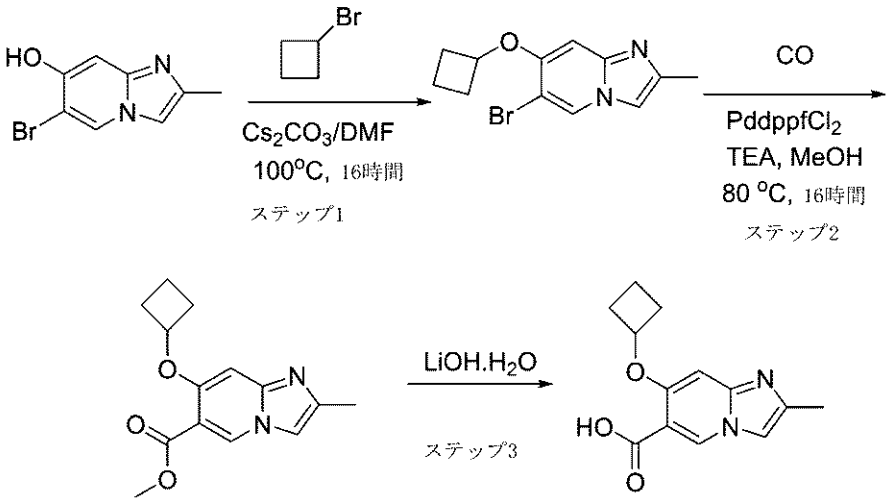
ステップ４：７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。

【０４３０】
ＭｅＯＨ／水（１２ｍＬ、５：１）中のメチル７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（２１０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（４３ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝５に調整した。残留物を逆相カラムによって精製して、灰色固体として表題生成物（１００ｍｇ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２１．０．
実施例３３．７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸
【化１０２】



【０４３１】
ステップ１：６－ブロモ－７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製。
【０４３２】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（８００ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（２８０ｍｇ、７．０２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで、２－ブロモプロパン（１．８ｇ、１０．５３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ）によって精製して、表題化合物（９００ｍｇ、収率９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６９．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｓ，　１Ｈ），　６．９７　（ｓ，　１Ｈ），　４．７７　－　４．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２６　（ｓ，　３Ｈ），　１．３１　（ｄ７．２　Ｈｚ，　６Ｈ）．
【０４３３】
ステップ２：メチル７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製。
【０４３４】
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（４００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（４４９ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１０８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物に、ＣＯを３回充填し、ＣＯ下で、８０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留物を、精製することなく直接使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２４９．０．

【０４３５】
ステップ３：７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。
【０４３６】
ＴＨＦ（５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中のメチル７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ．H_2O（１４５ｍｇ、６．０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で抽出した。水相を、ＨＣｌ（１Ｍ）を用いてｐＨを５に調節した。水相を濃縮して黒色固体として得、固体をＤＣＭで洗浄した。有機相を濃縮して、表題生成物（４２０ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３５．１
実施例３４．７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸
【化１０３】



【０４３７】
ステップ１：６－ブロモ－７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製。
【０４３８】
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（８００ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）、ブロモシクロブタン（２．３７ｇ、１７．５４ｍｍｏｌ）、ＫＩ（２９１ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３．４３ｇ、１０．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２：１）によって精製して、黄色固体として表題化合物（６３０ｍｇ、収率６４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８１．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．１４（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｐ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．６０－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７５（ｍ，１Ｈ）．
【０４３９】
ステップ２：メチル７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製。
【０４４０】

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（６３０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（６７９ｍｇ、６．７２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１８３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、ＣＯ下で、８０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留物を、精製することなく直接使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６０．９

【０４４１】

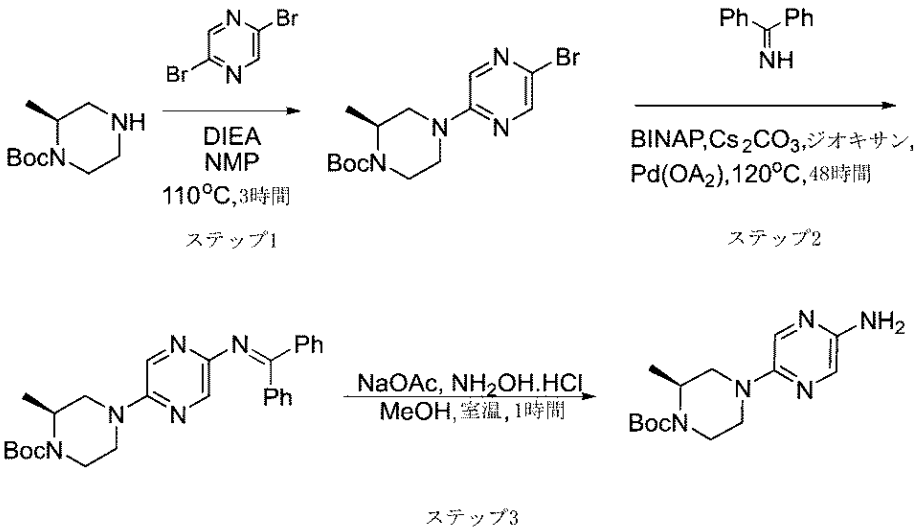
ステップ３：７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。

【０４４２】

ＴＨＦ（５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中のメチル７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ．H_2O（１３８ｍｇ、５．７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で抽出した。水相をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨを５に調節した。水相を濃縮して黒色固体として得、固体をＤＣＭで洗浄した。有機相を濃縮して、表題生成物（４５０ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２４７．２．

実施例３５．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１０４】



ステップ1　ステップ2　ステップ3

【０４４３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－ブロモピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０４４４】

ＮＭＰ（６０ｍＬ）中の２，５－ジブロモピラジン（２．９５ｇ、１２．５０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３．００ｇ、１５．００ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＤＩＥＡ（３．２３ｇ、２５．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１１０℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を１５０ｍＬの水及び１５０ｍＬのＥＡで希釈した。ＥＡ層を分離し、ブライン及び水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物をシリカゲルカラム（ＰＥ中の１０～５０％ＥＡ）によって精製した。黄色固体として生成物（３．３０ｇ、Ｙ：６２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．１２（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．

９７－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．０１（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４５】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４４６】

１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－ブロモピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３．３０ｇ、９．２７ｍｍｏｌ）、ジフェニルメタニミン（２．０１ｇ、１１．１２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１０４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（５７７ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６．０４ｇ、１８．５４ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2で３回、室温でパージした。次いで、反応混合物を１２０℃で４８時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水（１５０ｍＬ）及びＥＡ（１５０ｍＬ）で希釈した。ＥＡ層を分離し、ブライン及び水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物をシリカゲルカラム（ＰＥ中の１０～５０％ＥＡ）によって精製した。黄色固体として生成物（１．５０ｇ、収率：３６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：$[M+H]^+$　４５８．２

【０４４７】

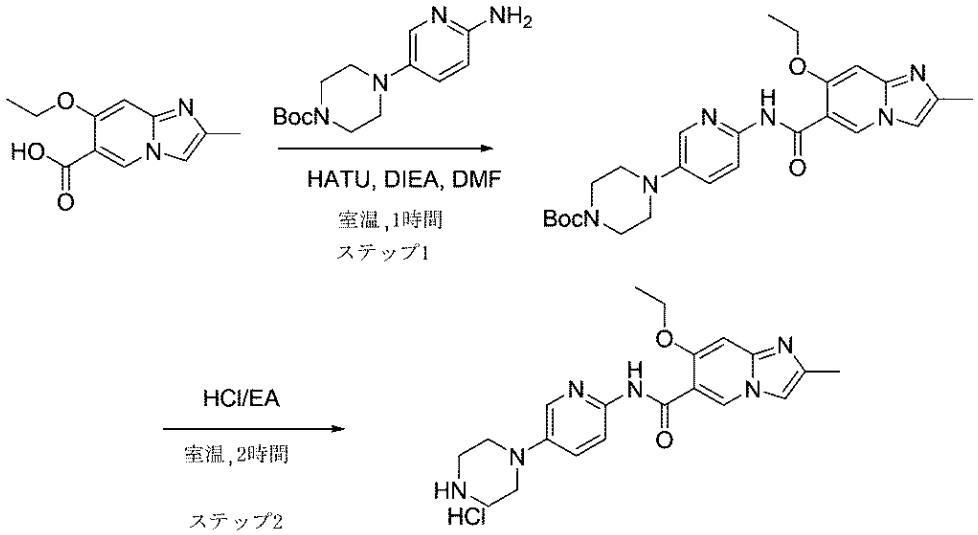
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４４８】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、$NH_2OH.HCl$（１．１３ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）、及びＮａＯＡｃ（８０７ｍｇ、９．８４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。水で希釈した後、混合物をＥＡ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。濃縮後、粗物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．６８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｂｒｓ，２Ｈ），３．９７－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７６（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例３６．７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物１３０）。

【化１０５】



【０４４９】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４５０】

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチルリミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（３４３ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２９１ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。粗物を、逆相カラムによって精製して、灰色の固体として表題生成物（２０ｍｇ、Ｙ：９．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８１．５７．

【０４５１】

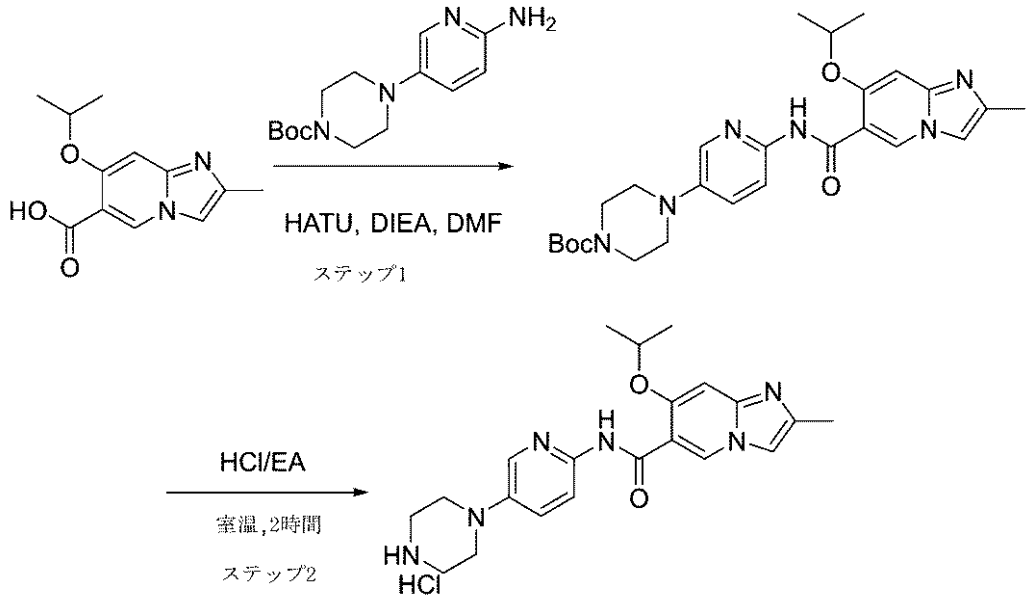
ステップ２：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０４５２】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を、水（５ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥して、黄色固体として表題生成物（８ｍｇ、Ｙ：４７．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$） δ ９．２０ （ｓ， １Ｈ），８．０７ － ８．０４ （ｍ， ２Ｈ），７．８９ － ７．８７ （ｍ， ２Ｈ），７．３６ （ｓ， １Ｈ），４．４７ （ｑ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ２Ｈ），３．５５ － ３．５３ （ｍ， ４Ｈ），３．４４ － ３．４２ （ｍ， ４Ｈ），２．５１ （ｓ， ３Ｈ），１．６０ （ｔ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ３Ｈ）．

実施例３７．７－イソプロポキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物１２９）

【化１０６】



【０４５３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４５４】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の混合物に、７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１４０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（２０２ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌し、水（１０ｍＬ）でクエンチした。沈殿物を濾過し、逆相カラム（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（３０ｍｇ、３４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４９５．１

【０４５５】

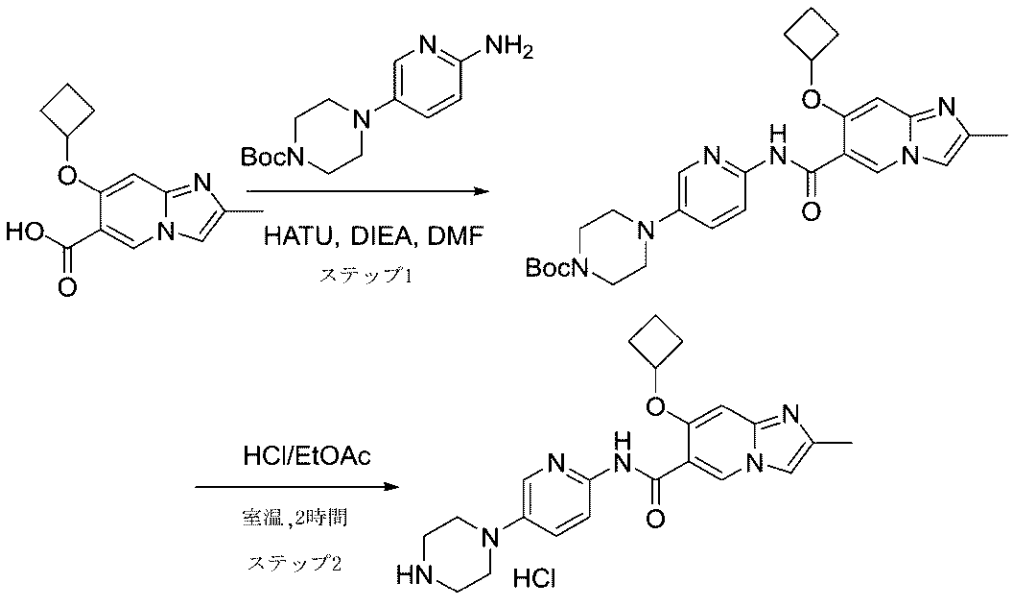
ステップ２：７－イソプロポキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製

【０４５６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ（５ｍＬ）中に室温で溶解した。混合物を室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、固体を乾燥させて、黄色固体として表題生成物（３．０ｍｇ、収率：１３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９５．０ ^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　９．１８　（ｓ，１Ｈ），　８．２０　－　８．０７　（ｍ　２Ｈ），　７．８７　－　７．７５　（ｍ，２Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０９　－　５．０３　（ｍ，　１Ｈ），　３．６６　－　３．５７　（ｍ，　４Ｈ），　３．４７　－　３．４０　（ｍ，　４Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ），　１．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．９，　３．０　Ｈｚ，　６Ｈ）．

実施例３８．７－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合

物１２８）
【化１０７】

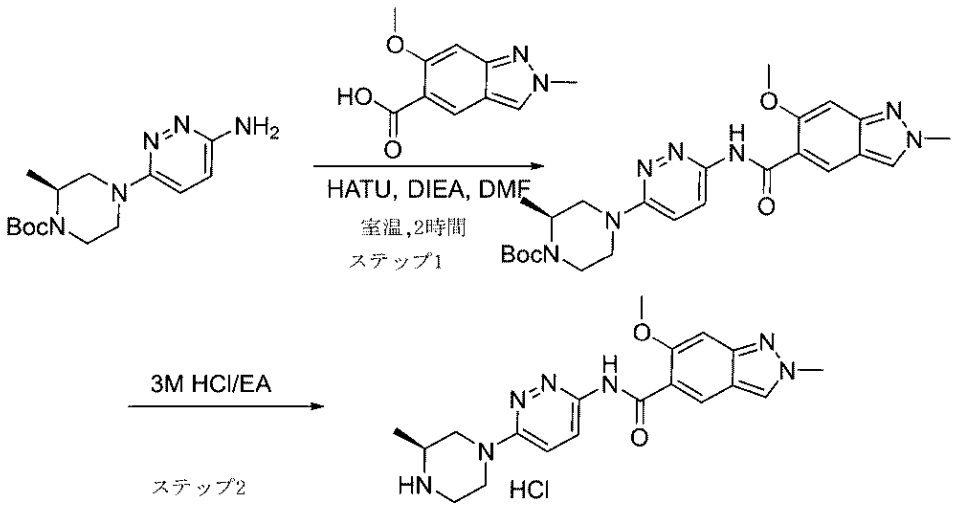


【０４５７】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０４５８】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）の混合物に、７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１３３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１４０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２０５ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌し、水（１０ｍＬ）で抽出した。沈殿物を濾過し、逆相カラム（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２０ｍｇ、１１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５０７．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　９．０６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２５　－　８．１４　（ｍ，　２Ｈ），　８．０６　（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　（ｓ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．１，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｓ，　１Ｈ），　５．０３（ｐ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６０　－　３．５８　（ｍ，　４Ｈ），３．１８　－　３．１５　（ｍ，　４Ｈ），　２．６６　－　２．６４　（ｍ，　２Ｈ），２．４１　－　２．３９　（ｍ，　５Ｈ），　２．０１　－　１．８３　（ｍ，　２Ｈ），１．４８　（ｓ，　９Ｈ）．
【０４５９】
ステップ２：７－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製
【０４６０】
ＥＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ（５ｍＬ）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、固体を、真空下で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（４ｍｇ、収率：２５％）を得た。Ｅ

ＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４０７．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ）δ ９．２０ （ｓ， １Ｈ），８．２９ － ８．１７ （ｍ， １Ｈ），８．０７（ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ），７．８７ （ｓ， １Ｈ），７．８４ － ７．７５ （ｍ， １Ｈ），７．１７ （ｄ， Ｊ ＝ ３．６ Ｈｚ， １Ｈ），５．１１ （ｐ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， １Ｈ），３．７３ － ３．６０ （ｍ，４Ｈ），３．５０ － ３．４１ （ｍ， ４Ｈ），２．７１ － ２．５８ （ｍ，２Ｈ），２．５２ （ｄ， Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ， ３Ｈ），２．４３ － ２．３０ （ｍ， ２Ｈ），２．０４ － １．７６ （ｍ， ２Ｈ）．

実施例３９．（Ｓ）－６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物１２５）。

【化１０８】



【０４６１】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４６２】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－メトキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（７２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（２６７ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２２６ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（５０ｍｇ、Ｙ：３０．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８２．１．

【０４６３】

ステップ２：（Ｓ）－６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

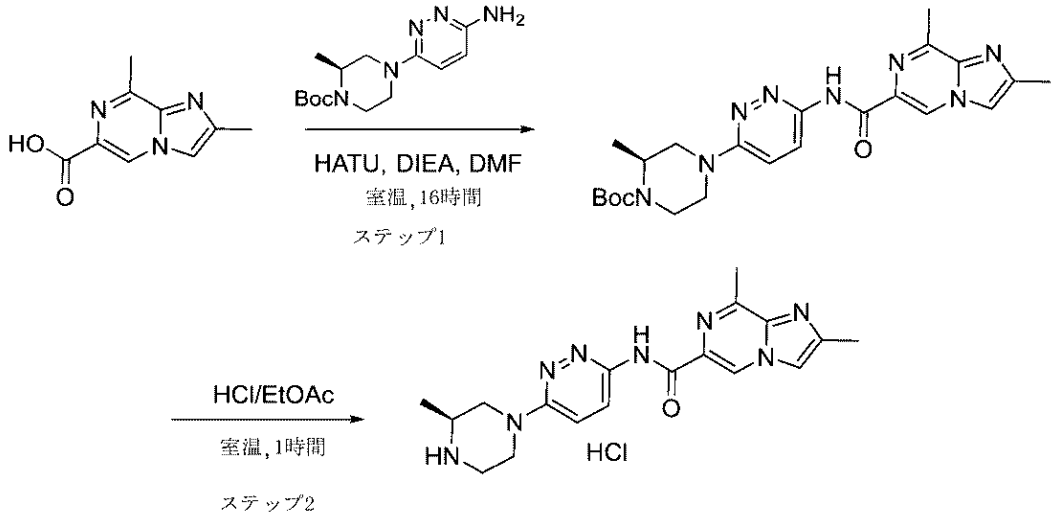
【０４６４】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（１９ｍｇ、Ｙ：４４．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８

２．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$） δ ８．５２ （ｓ，１Ｈ），８．４７ （ｓ，１Ｈ），８．２５ － ８．１８ （ｍ，２Ｈ），７．１９ （ｓ，１Ｈ），４．４９ （ｄ，Ｊ ＝ １４．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．２３ （ｓ，３Ｈ），４．１０ （ｓ，３Ｈ），３．６１ － ３．４６ （ｍ，３Ｈ），３．３３ － ３．３１ （ｍ，２Ｈ），１．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例４０．（Ｓ）－２，８－ジメチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物１２４）。

【化１０９】



【０４６５】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート。

【０４６６】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（８４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１２８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（５０ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、粗物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／ＣＨ$_{3}$ＣＮ）によって精製して、オフホワイト色の固体として表題生成物（１５ｍｇ、Ｙ：１２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４６７．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ８．７８ （ｓ，１Ｈ），８．４０ （ｄ，Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１ （ｓ，１Ｈ），７．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．３５ － ４．０７ （ｍ，２Ｈ），３．９５ － ３．９２ （ｍ，２Ｈ），３．３０ －３．２５ （ｍ，２Ｈ），３．０９ － ３．０７ （ｍ，１Ｈ），２．８３ （ｓ，３Ｈ），２．４７ （ｓ，３Ｈ），１．４２ （ｓ，９Ｈ），１．１６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４６７】

ステップ２：（Ｓ）－２，８－ジメチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸

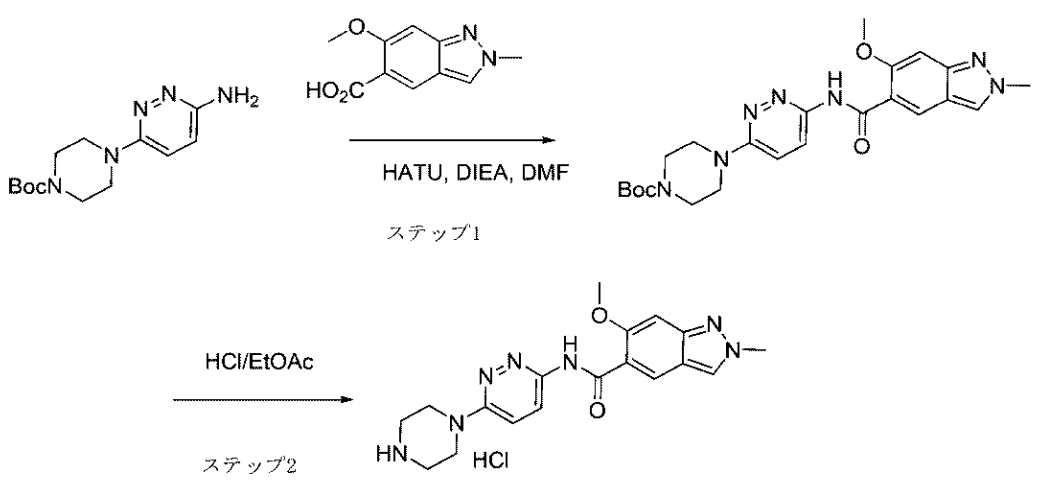
塩の調製。

【０４６８】

ＥＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（２，８－ジメチルリミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１５ｍｇ、０．０３ｎｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、１．０ｍＬ）を０℃で添加し、混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。固体を濾過によって収集し、ＥＡ（２ｍＬ×３）で洗浄した。固体を、５５℃で、真空下で乾燥させ、淡灰色固体として表題生成物（５ｍｇ、収率：４５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６７．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$） δ ９．４８ （ｄ， Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２９ （ｄ， Ｊ ＝ ３．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１４ － ８．０７ （ｍ， １Ｈ）， ４．５０ （ｄ， Ｊ ＝ １３．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５７－ ３．５１ （ｍ， ３Ｈ）， ３．３７－ ３．３５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．０３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．６８ （ｓ， ３Ｈ）， １．４５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， ３Ｈ）．

実施例４１．６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物１２３）

【化１１０】



【０４６９】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート。

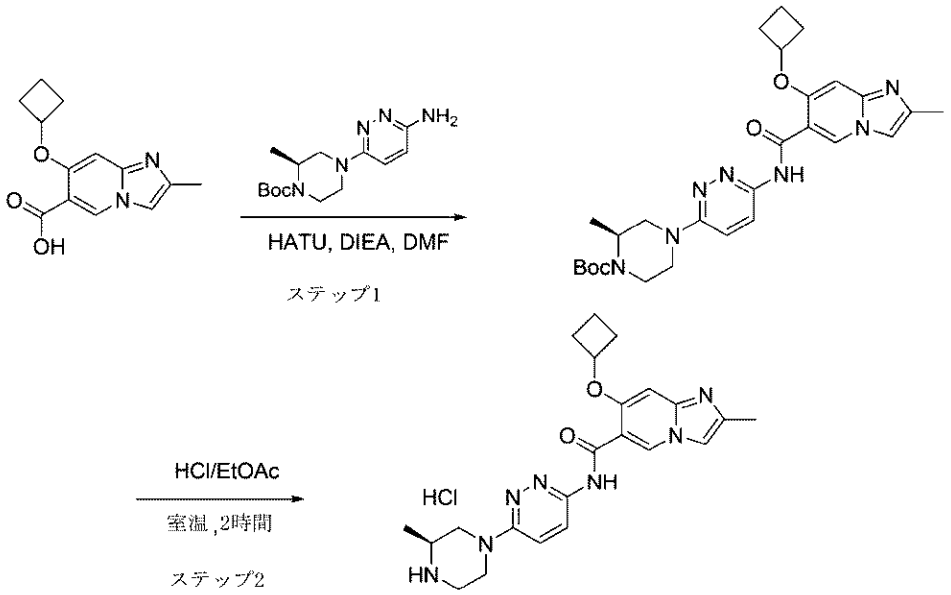
【０４７０】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（１２０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２２４ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２８６ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（５０ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、粗物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／ＣＨ$_{3}$ＣＮ）によって精製して、オフホワイト色の固体として表題生成物（６０ｍｇ、Ｙ：２２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４６８．２．

【０４７１】

ステップ２：６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０４７２】
ＥＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１０７ｎｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ／ＥＡ（３Ｍ、１．０ｍＬ）を０℃で添加し、室温に１時間温めた。固体を濾過によって収集し、ＥＡ（２ｍＬ×３）で洗浄した。固体を真空中で濃縮し、黄色固体として表題生成物（１５ｍｇ、収率：３７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６８．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９８（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，２Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｂｒ ｓ，３Ｈ），３．８８（ｂｒ ｓ，４Ｈ），３．２４（ｓ，４Ｈ）．
実施例４２．（Ｓ）－７－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物１２２）。
【化１１１】



【０４７３】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０４７４】
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（９５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（８５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１６５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１１２ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を混合物に添加し、濾過し、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＮＨ$_{3}$Ｈ$_{2}$Ｏ／ＣＨ$_{3}$ＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１５ｍｇ、Ｙ：９．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５２２．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １０．６８（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１

Ｈ），４．９７－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４７５】

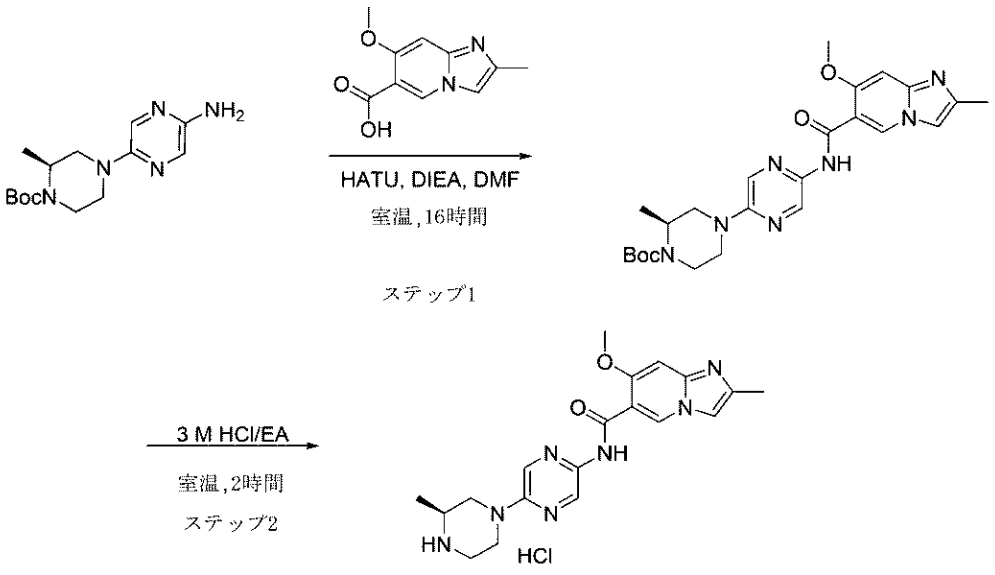
ステップ２：（Ｓ）－７－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０４７６】

３Ｍ　ＥｔＯＡｃ／ＨＣｌ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１５ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を、水（５ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥して、黄色固体として表題生成物（１１．２ｍｇ、Ｙ：８５．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４２２．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），５．１５－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９５（ｍｚ，１Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例４３．（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物１９８）。

【化１１２】



【０４７７】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－メチルピ

ペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４７８】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１８１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（８４ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１３２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、逆相カラム（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題化合物（４０ｍｇ、収率２４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４８２．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　９．９５　（ｓ，　１Ｈ），　９．１６　（ｓ，　１Ｈ），８．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　（ｓ，　１Ｈ），６．９２　（ｓ，　１Ｈ），　４．４０　－　４．３４　（ｍ，　１Ｈ），　４．１０　（ｓ，　３Ｈ），　４．０９　－　４．０７　（ｍ，　１Ｈ），　３．９９　－　３．９５（ｍ，　２Ｈ），　３．３１　－　３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　３．０５　－　２．９８（ｍ，　１Ｈ），　２．４３　（ｓ，　３Ｈ），　１．４９　（ｓ，　９Ｈ），　１．２２（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【０４７９】

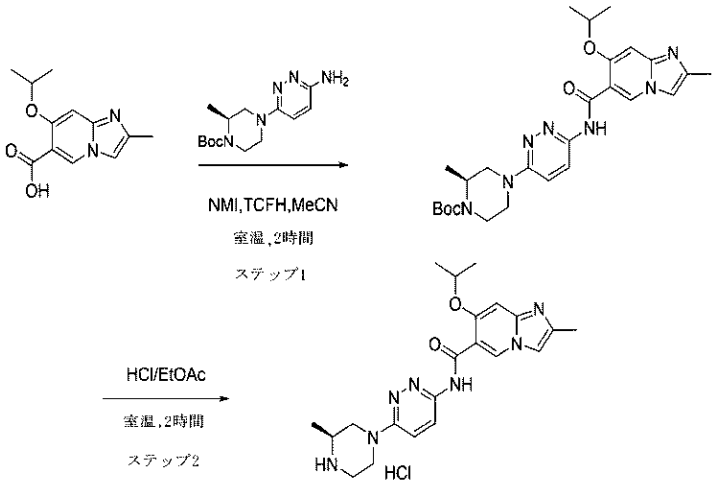
ステップ２：（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０４８０】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ（４ｍＬ）に溶解し、混合物を室温で２時間撹拌した。固体を濾過によって収集し、ＥＡを３回（３ｍＬ×３）洗浄して、塩酸塩として表題化合物（２０ｍｇ、収率５９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３８２．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$DMSO-d_6$）　δ　１０．８２　（ｓ，　１Ｈ），　９．５９　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　９．４８（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　９．１９　（ｓ，　１Ｈ），　８．９３　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３３　（ｓ，　１Ｈ），４．３５　－　４．３１　（ｍ，　２Ｈ），　４．０７　（ｓ，　３Ｈ），　３．３８　－　３．２５　（ｍ，　３Ｈ），　３．０９　－　３．０３　（ｍ，　２Ｈ），　２．４６　（ｓ，　３Ｈ），　１．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例４４．（Ｓ）－７－イソプロポキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物１９９）。

【化１１３】



【０４８１】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート。

【０４８２】

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１２５ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）及びＮＭＩ（１０５ｍｇ、１．２８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＣＦＨ（１８０ｍｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（５０ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ $NH_3.H_2O$／CH_3CN）によって精製して、オフホワイト色の固体として表題生成物（６０ｍｇ、Ｙ：２７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５１０．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．７１（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．９４－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，１Ｈ），１．６２（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４８３】

ステップ２：（Ｓ）－７－イソプロポキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。

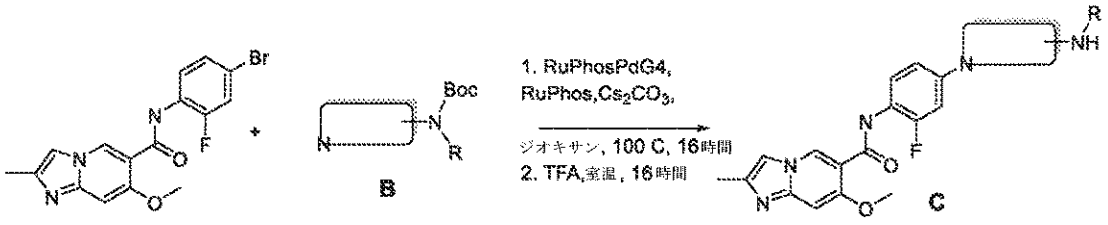
【０４８４】

ＥＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（１ｍＬ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。固体を濾過によって収集し、ＥＡを３回（３ｍＬ×３）洗浄して、塩酸塩として表題化合物（２５ｍｇ、収率５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４１０．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ

（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．２３（ｓ，１Ｈ），９．９７－９．７５（ｍ，２Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），５．０６－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．

実施例４５．表２で強調表示された化合物Ｃの調製。

【化１１４】



【０４８５】

１ｍＬのジオキサン中の、１当量のＮ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド及び１．５当量のアミン（Ｂ）の混合物に、不活性雰囲気下で、０．１当量のＲｕＰｈｏｓＰｄＧ４、０．１当量のＲｕＰｈｏｓ及び２当量のCs_2CO_3を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、１ｍｌのＴＦＡを添加し、室温で４時間撹拌した。混合物を蒸発させた。残留物を、ＤＭＳＯ（約１ｍｌ）に溶解し、スカベンジャーＳｉｌｉａＭｅｔＳ　ＤＭＴで処理し、濾過した。得られた溶液をＨＰＬＣによって精製し（脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのアセトニトリル（相Ｂ）を溶出液として使用して、最終化合物（Ｃ）を得た。ほとんどの場合、ＴＦＡを添加剤として使用した。

【０４８６】

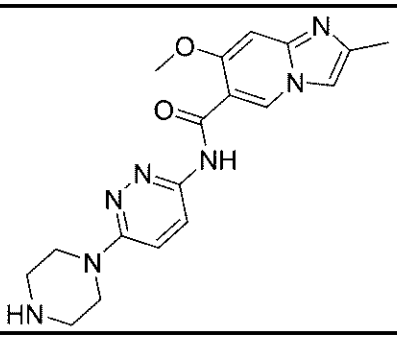
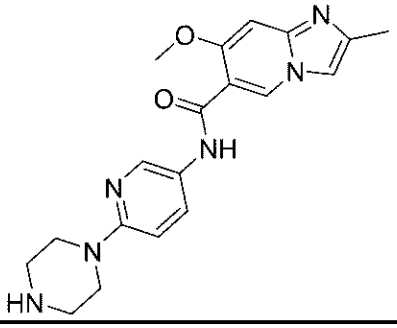
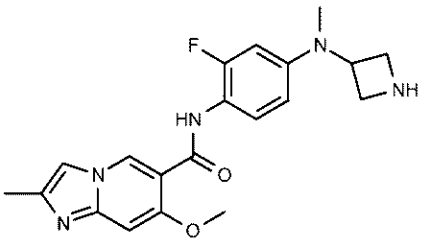
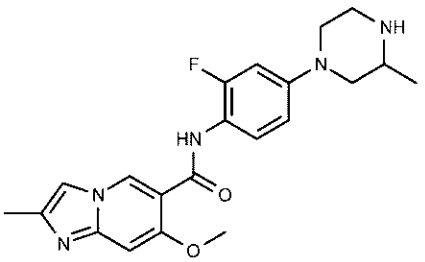
機器：ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム

【０４８７】

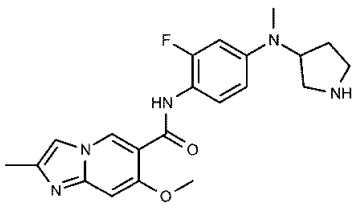
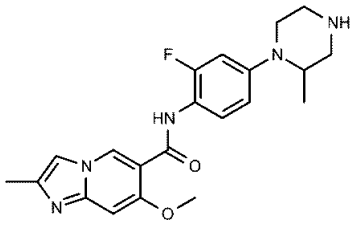
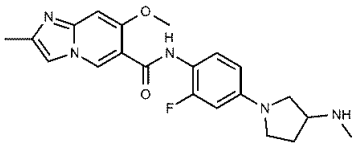
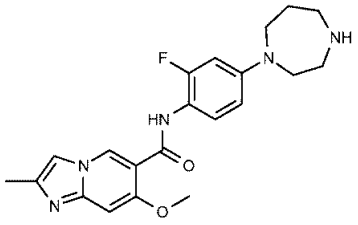
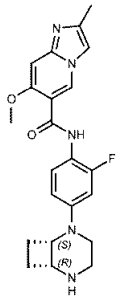
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐカラム、１００Ａ、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ、ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄカートリッジ付き、１００Ａ、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ

【表３－１】

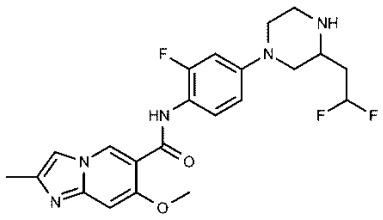
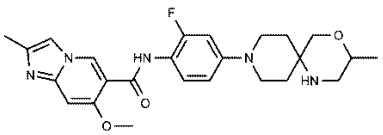
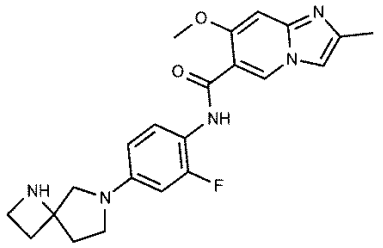
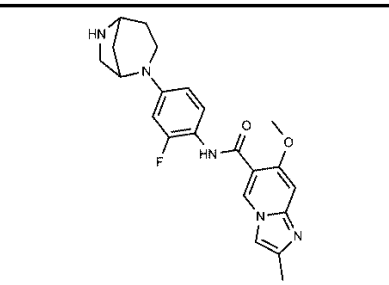
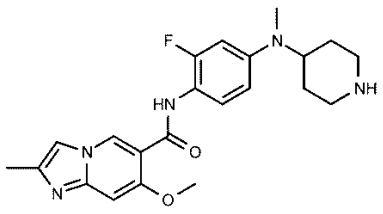
表２．以下の化合物を、実施例４５に記載されるものと同様の方法論を使用して調製した。

	7-メトキシ-2-メチル-N-[6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 118)
	7-メトキシ-2-メチル-N-[6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 119)
	N-(4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 180)
	N-(2-フルオロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 179)

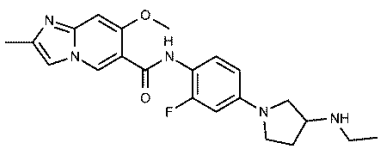
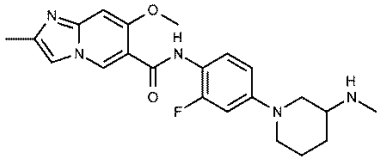
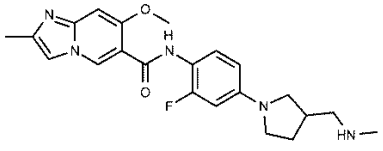
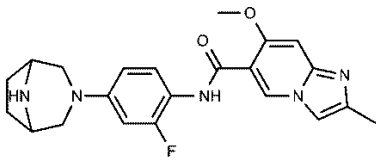
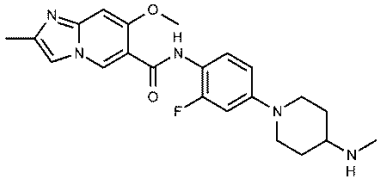
【表３－２】

	N-(2-フルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 178)
	N-(2-フルオロ-4-(2-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 177)
	N-(2-フルオロ-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 176)
	N-(4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 175)
	rac-N-(4-((1R,6S)-2,5-ジアザビシクロ[4.2.0]オクタン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 174)

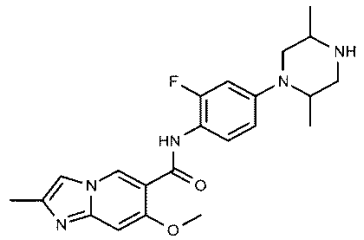
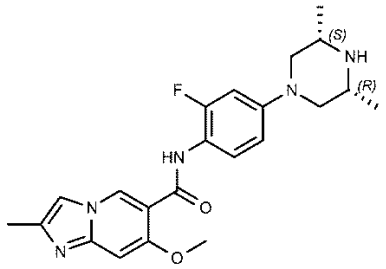
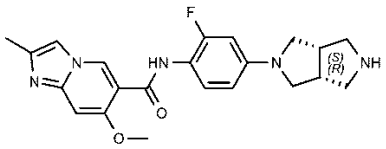
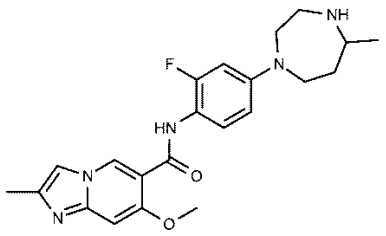
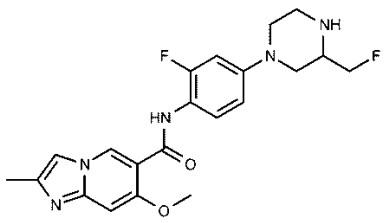
【表３－３】

	N-(4-(3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 173)
	N-(2-フルオロ-4-(3-メチル-4-オキサ-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 172)
	N-(2-フルオロ-4-(1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 171)
	N-(4-(2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 170)
	N-(2-フルオロ-4-(メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 169)

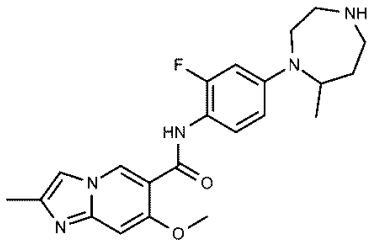
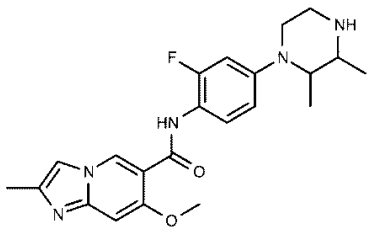
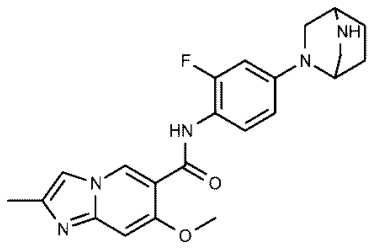
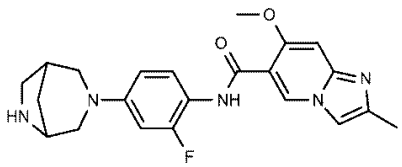
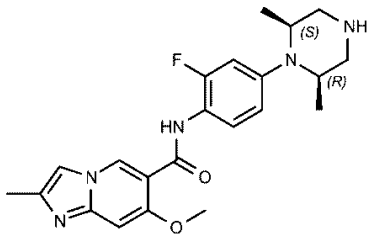
【表３－４】

	N-(4-(3-(エチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 168)
	N-(2-フルオロ-4-(3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 167)
	N-(2-フルオロ-4-(3-((メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 166)
	N-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 165)
	N-(2-フルオロ-4-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 164)

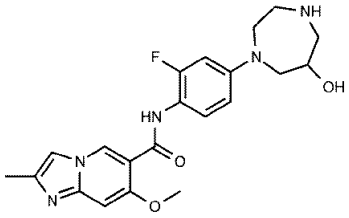
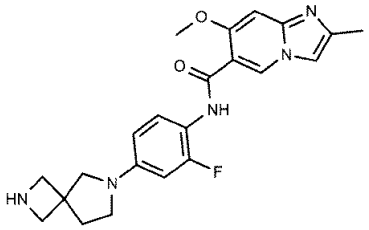
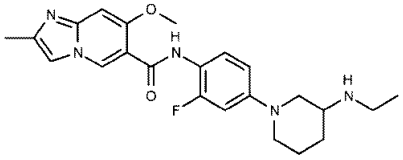
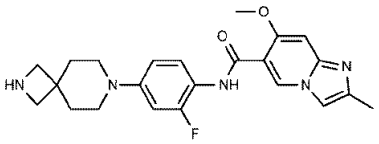
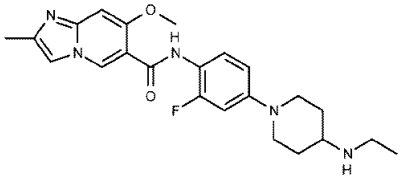
【表３－５】

	N-(4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 163)
	N-(4-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 162)
	N-(2-フルオロ-4-((3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 161)
	N-(2-フルオロ-4-(5-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 160)
	N-(2-フルオロ-4-(3-(フルオロメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 159)

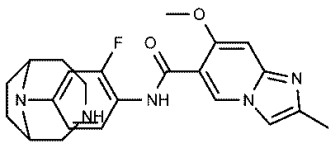
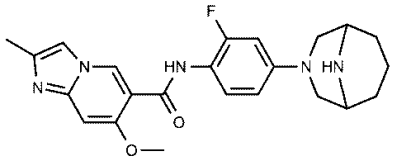
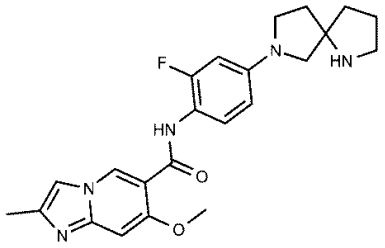
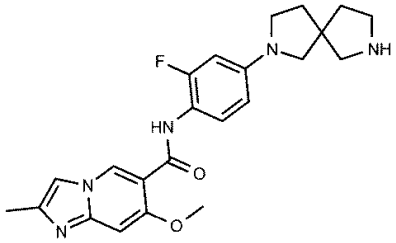
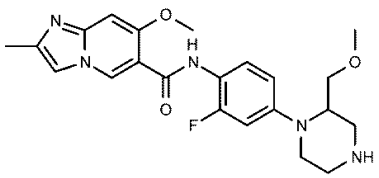
【表３－６】

	N-(2-フルオロ-4-(7-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 158)
	N-(4-(2,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 157)
	N-(4-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 156)
	N-(4-(3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 155)
	N-(4-((2S,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 154)

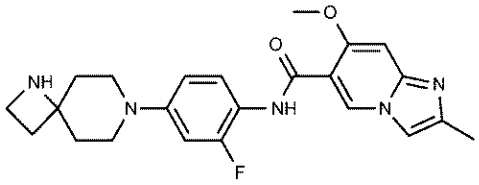
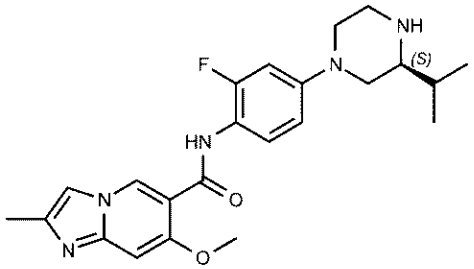
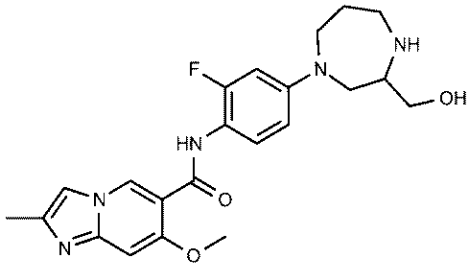
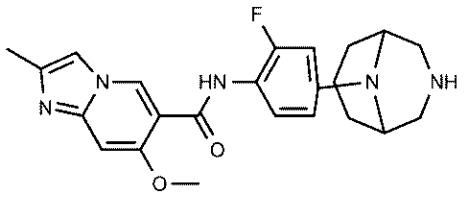
【表３－７】

	N-(2-フルオロ-4-(6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 153)
	N-(2-フルオロ-4-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 152)
	N-(4-(3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 151)
	N-(2-フルオロ-4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 150)
	N-(4-(4-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 149)

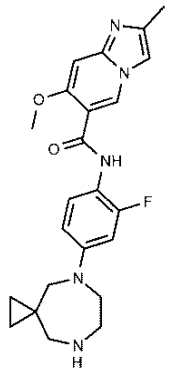
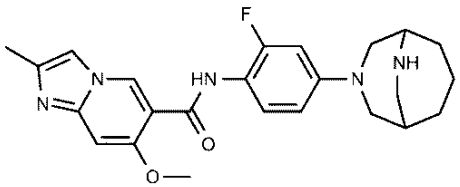
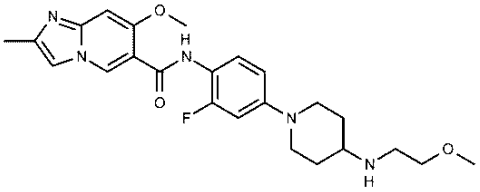
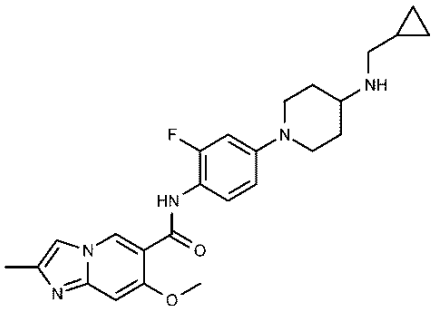
【表３－８】

	N-(4-(3,9-ジアザビシクロ[4.2.1]ノナン-9-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物148)
	N-(4-(3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物147)
	N-(2-フルオロ-4-(1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 146)
	N-(2-フルオロ-4-(2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 145)
	N-(2-フルオロ-4-(2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物144)

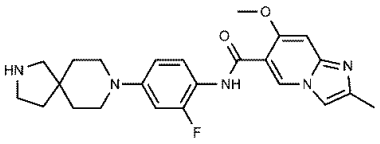
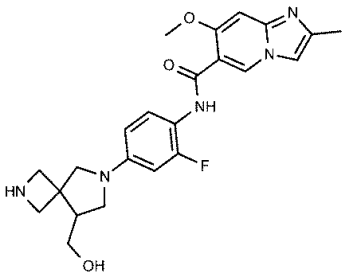
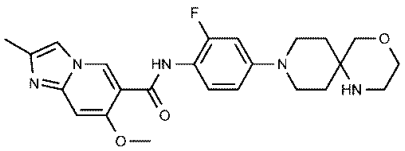
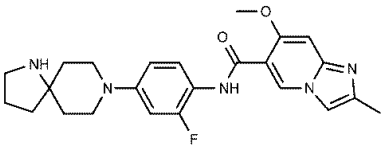
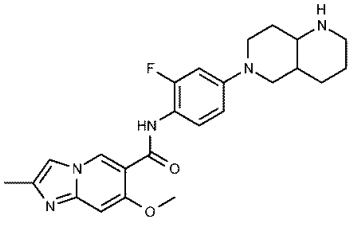
【表３－９】

	N-(2-フルオロ-4-(1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 143)
	(S)-N-(2-フルオロ-4-(3-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 142)
	N-(2-フルオロ-4-(3-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 141)
	N-(4-(3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 140)

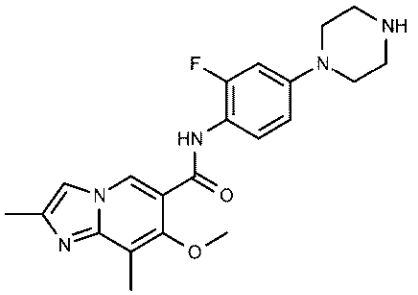
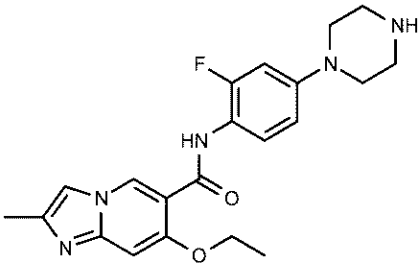
【表３－１０】

	N-(2-フルオロ-4-(5,8-ジアザスピロ[2.6]ノナン-5-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 139)
	N-(4-(3,9-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 138)
	N-(2-フルオロ-4-(4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 137)
	N-(4-(4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 136)

【表３－１１】

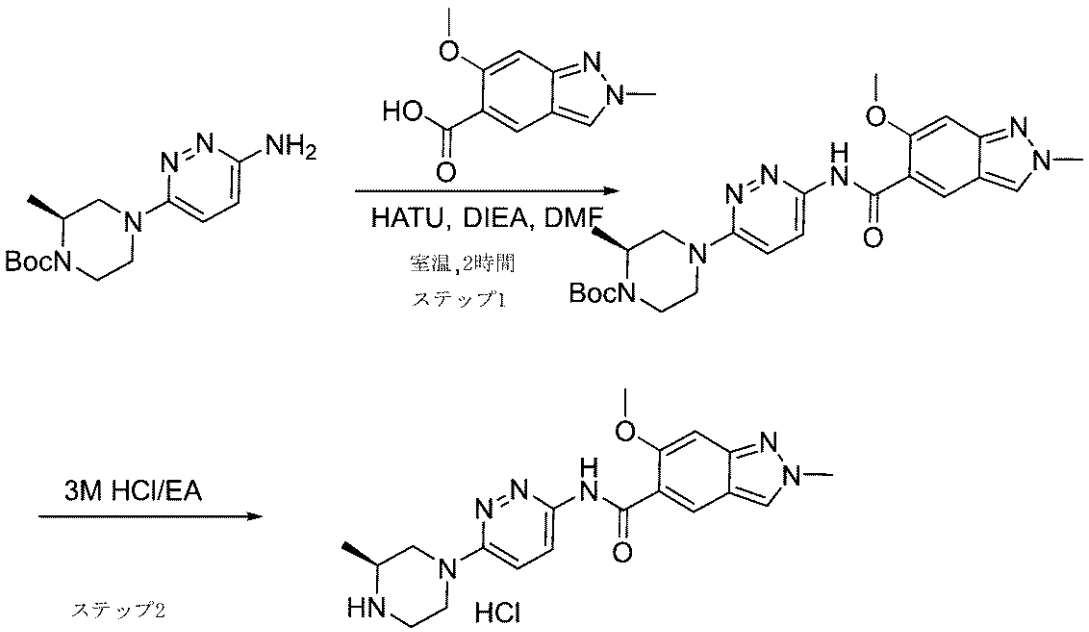
	N-(2-フルオロ-4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 135)
	N-(2-フルオロ-4-(8-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 134)
	N-(2-フルオロ-4-(4-オキサ-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 133)
	N-(2-フルオロ-4-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 132)
	N-(2-フルオロ-4-(オクタヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(2H)-イル)フェニル)-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 131)

【表３－１２】

	N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 127)
	7-エトキシ-N-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(化合物 126)

実施例４６．（Ｓ）－６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物２００）の合成

【化１１５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０４８８】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－メトキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（７２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－

イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（２６７ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２２６ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（５０ｍｇ、Ｙ：３０．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４８２．１．

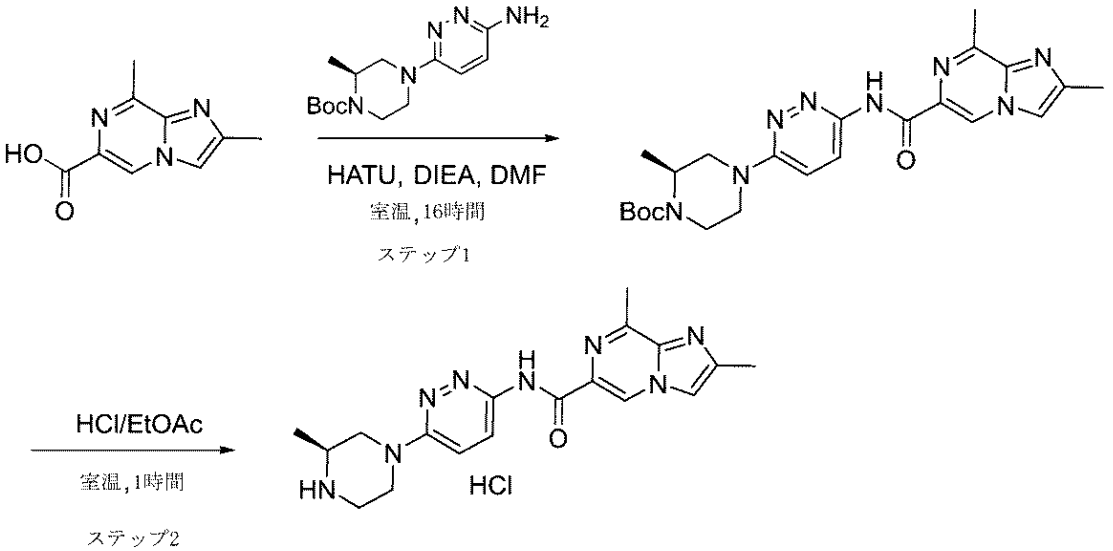
ステップ２：（Ｓ）－６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製

【０４８９】

３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（１９ｍｇ、Ｙ：４４．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３８２．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　８．５２　（ｓ，　１Ｈ），　８．４７　（ｓ，　１Ｈ），　８．２５　－　８．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　（ｓ，　１Ｈ），　４．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　１４．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２３　（ｓ，　３Ｈ），　４．１０　（ｓ，　３Ｈ），　３．６１　－　３．４６　（ｍ，　３Ｈ），　３．３３　－　３．３１　（ｍ，　２Ｈ），　１．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例４７．（Ｓ）－２，８－ジメチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物２０１）の合成

【化１１６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【０４９０】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２，８－ジメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボン酸（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（８４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１２８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。

反応混合物を、ＥＡ／水（５０ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、粗物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、オフホワイト色の固体として表題生成物（１５ｍｇ、Ｙ：１２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４６７．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．７８　（ｓ，　１Ｈ），　８．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３５　－　４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．９５　－　３．９２　（ｍ，　２Ｈ），　３．３０　－３．２５　（ｍ，　２Ｈ），　３．０９　－　３．０７　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３　（ｓ，　３Ｈ），　２．４７　（ｓ，　３Ｈ），　１．４２　（ｓ，　９Ｈ），　１．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

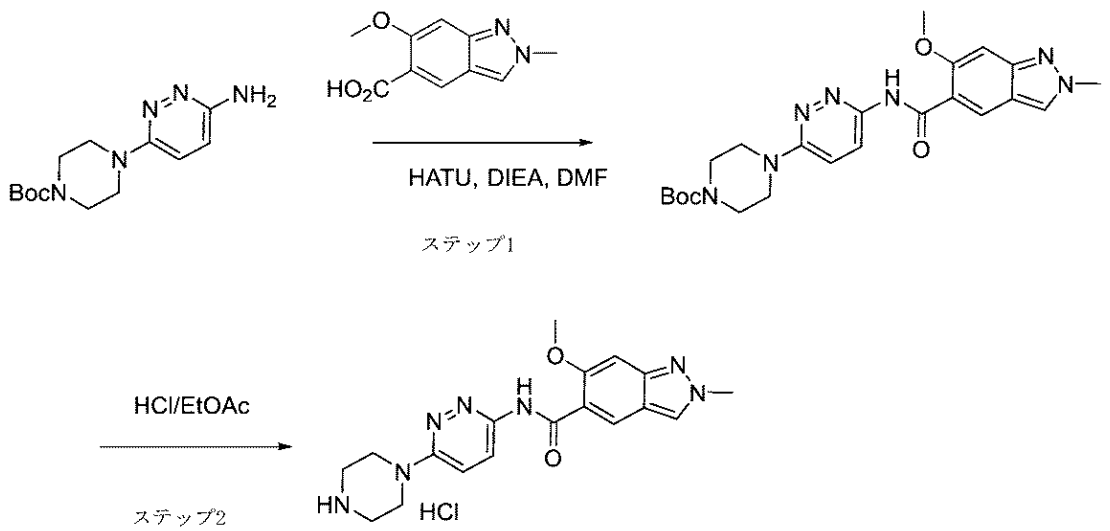
ステップ２：（Ｓ）－２，８－ジメチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製

【０４９１】

ＥＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（２，８－ジメチルリミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１５ｍｇ、０．０３ｎｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、１．０ｍＬ）を０℃で添加し、混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。固体を濾過によって収集し、ＥＡ（２ｍＬ×３）で洗浄した。固体を、５５℃で、真空下で乾燥させ、淡灰色固体として表題生成物（５ｍｇ、収率：４５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３６７．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　９．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　３．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．０７　（ｍ，　１Ｈ），　４．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７－　３．５１　（ｍ，　３Ｈ），　３．３７－　３．３５　（ｍ，　２Ｈ），　３．０３　（ｓ，　３Ｈ），　２．６８　（ｓ，　３Ｈ），　１．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ）．

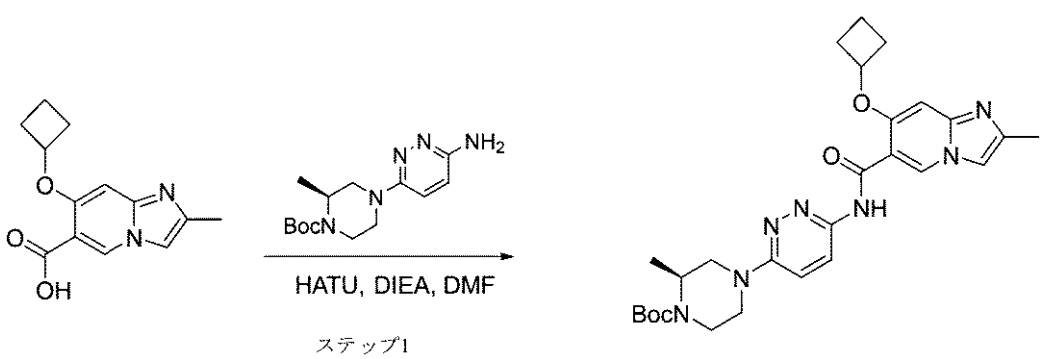
実施例４８．６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物２０２）の合成

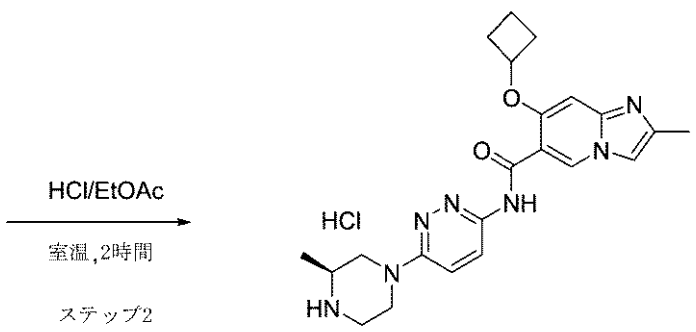
【化１１７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０４９２】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（１２０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２２４ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２８６ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（５０ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、粗物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、オフホワイト色の固体として表題生成物（６０ｍｇ、Ｙ：２２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４６８．２．
ステップ２：６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。
【０４９３】
ＥＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１０７ｎｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ／ＥＡ（３Ｍ、１．０ｍＬ）を０℃で添加し、室温に１時間温めた。固体を濾過によって収集し、ＥＡ（２ｍＬ×３）で洗浄した。固体を真空中で濃縮し、黄色固体として表題生成物（１５ｍｇ、収率：３７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３６８．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９８　（ｓ，　１Ｈ），　９．５３　（ｓ，　２Ｈ），　８．４７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　４．１５　（ｓ，　３Ｈ），　３．９８　（ｂｒ　ｓ，　３Ｈ），　３．８８　（ｂｒ　ｓ，　４Ｈ），　３．２４　（ｓ，　４Ｈ）．
実施例４９．（Ｓ）－７－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物２０３）の合成
【化１１８】





ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－シクロブトキシ－２－メチルイ

ミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０４９４】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（９５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（８５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１６５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１１２ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を混合物に添加し、濾過し、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ NH_3H_2O／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１５ｍｇ、Ｙ：９．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５２２．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．６８（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），４．９７－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１２．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．

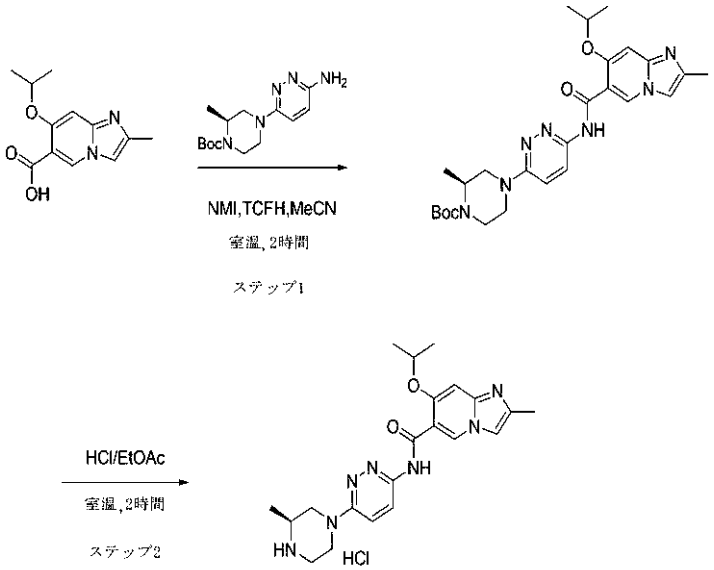
ステップ２：（Ｓ）－７－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０４９５】

３Ｍ ＥｔＯＡｃ／ＨＣｌ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１５ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を、水（５ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥して、黄色固体として表題生成物（１１．２ｍｇ、Ｙ：８５．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４２２．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ９．１９（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１０．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），５．１５－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９５（ｍｚ，１Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例５０．（Ｓ）－７－イソプロポキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物２０４）の合成

【化１１９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート。

【０４９６】

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１２５ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）及びＮＭＩ（１０５ｍｇ、１．２８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＣＦＨ（１８０ｍｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、ＥＡ／水（５０ｍＬ、１：１）で処理した。有機相を分離し、水相をＥＡ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ $NH_3.H_2O$／CH_3CN）によって精製して、オフホワイト色の固体として表題生成物（６０ｍｇ、Ｙ：２７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５１０．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．７１（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．９４－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，１Ｈ），１．６２（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ２：（Ｓ）－７－イソプロポキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

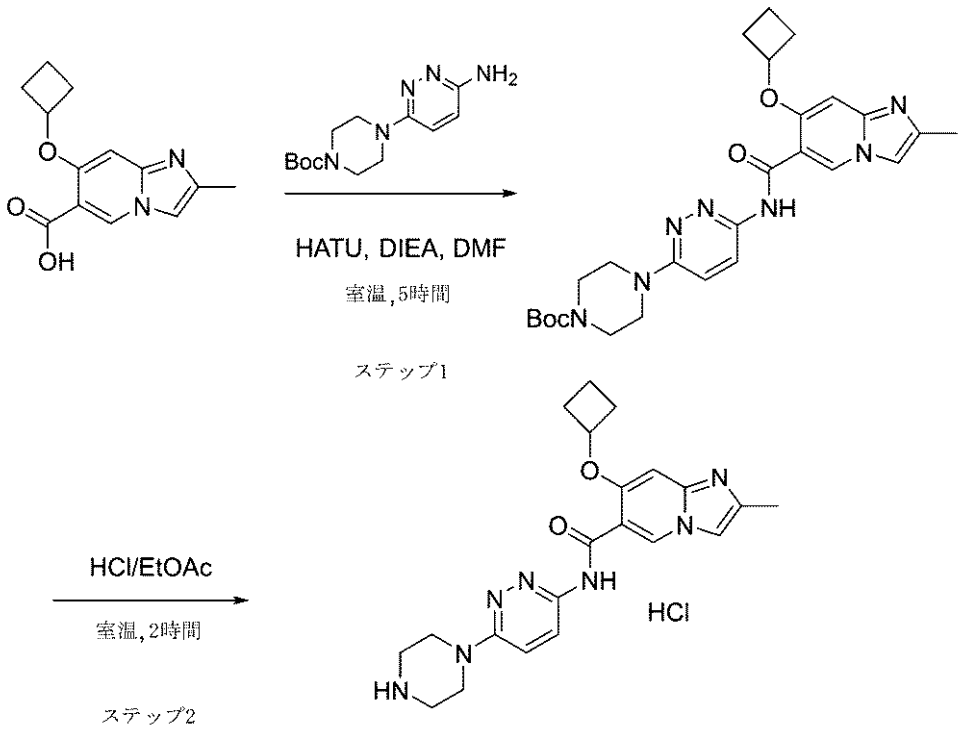
【０４９７】

ＥＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－イソプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（１ｍＬ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。固体を濾過によって収集し、ＥＡを３回（３ｍＬ×３）洗浄して、塩酸塩として表題化合物（２５ｍｇ、収率５２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４１０．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ

（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．２３（ｓ，１Ｈ），９．９７－９．７５（ｍ，２Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），５．０６－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例５１．７－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物２０５）の合成

【化１２０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０４９８】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）の混合物に、７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１３３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１４０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（２０５ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌し、水（１０ｍＬ）でクエンチした。沈殿物を濾過し、Ｃ１８フラッシュ（水中０．１％　ＦＡ／ＣＨ３ＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１１ｍｇ、６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５０８．２．

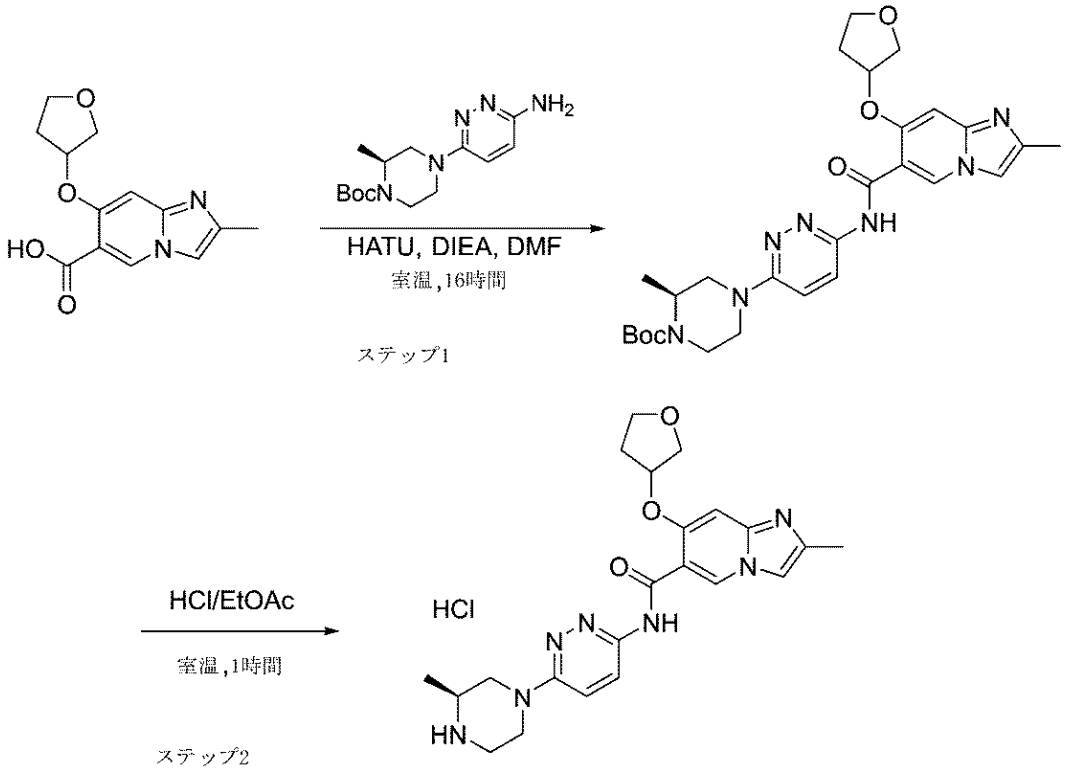
ステップ２：７－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製

【０４９９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ（５ｍＬ）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、固体をＥＡで洗浄し、乾燥させて、黄色固体として表題生成物（２ｍｇ、収率：２２．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４０８．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ　９．２０　（ｓ，　１Ｈ），　８．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　５．１８　－　５．０７　（ｍ，　１Ｈ），　４．００　（ｂｒ．ｓ，　４Ｈ），　３．４８　－　３．４１　（ｍ，　４Ｈ），　２．７１　－　２．６０　（ｍ，　２Ｈ），　２．５０　（ｓ，　３Ｈ），　２．４４　－　２．３１　（ｍ，２Ｈ），　２．０１　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ）．

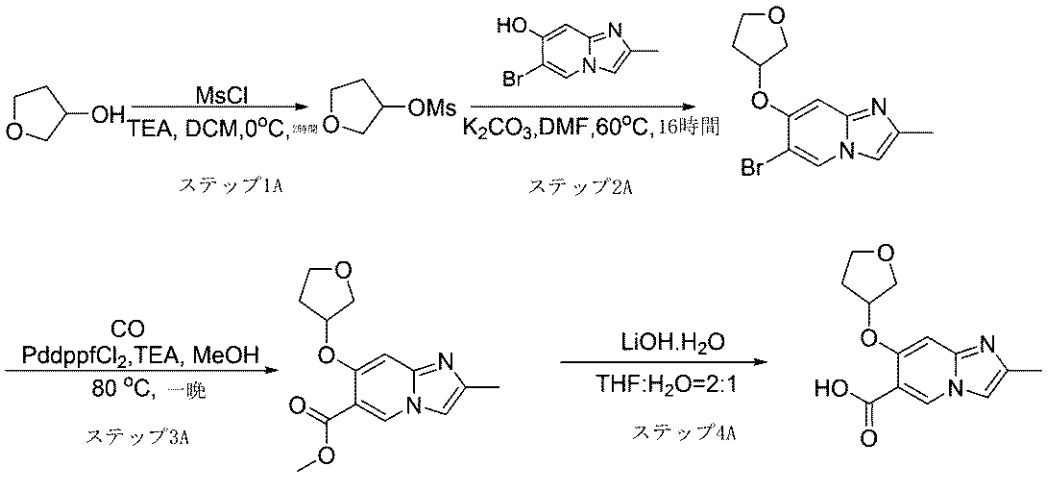
実施例５２．２－メチル－Ｎ－（６－（（Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物２０６）

【化１２１】



２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【化１２２】



ステップ１Ａ：テトラヒドロフラン－３－イルメタンスルホネートの調製

【０５００】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のテトラヒドロフラン－３－オール（４．０ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（１３．６ｇ、１３６ｍｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（６．２ｇ、５４．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：４、R_f＝０．３）は、反応が完了したことを示した。混合物を、水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗物を得、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：２で溶出した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、無色油として表題化合物（６．５ｇ、粗物）を得た。

ステップ２Ａ：６－ブロモ－２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製

【０５０１】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（６５０ｍｇ、粗物）の溶液に、K_2CO_3（３．１５ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロフラン－３－イルメタンスルホネート（２．８６ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、ＭｅＣＮ：H_2O＝２０％～６０％で溶出したＣ１８カラムクロマトグラフィーによって精製して、灰色固体として表題化合物（５００ｍｇ、２ステップで３７．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９６．８．

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．１６ （ｓ， １Ｈ）， ７．１５ （ｓ， １Ｈ）， ６．７８ （ｓ， １Ｈ）， ５．０１ － ４．９１ （ｍ， １Ｈ）， ４．１１ － ４．０５ （ｍ， ２Ｈ）， ４．０５ － ３．９９ （ｍ， １Ｈ）， ３．９７ － ３．９０ （ｍ， １Ｈ）， ２．３９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．３０ － ２．２１ （ｍ， ２Ｈ）．

ステップ３Ａ：メチル２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製

【０５０２】

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（４８０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２３７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１．６４ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をＣＯで３回充填し、ＣＯバルーン下で、８０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、灰色固体として表題化合物（粗

物４００ｍｇ、収率８９．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７７．２．

【０５０３】

ステップ４Ａ：２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【０５０４】

ＴＨＦ（８ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）中の２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（粗物４００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１７４ｍｇ、７．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。水相を、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝２に調節し、ＭｅＣＮ：H_2O（０．１％　ＦＡ）＝０％～１５％で溶出したＣ１８カラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物（２７０ｍｇ、７０．８％）を得た、ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２６３．０。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－メチル－４－（６－（２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５０５】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１１１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１４７ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２１６ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、灰色固体として表題化合物（７０ｍｇ、収率３４．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５３８．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．６１　（ｓ，　１Ｈ），　９．０６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｓ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｓ，　１Ｈ），　５．３４　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　４．２７　－　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　４．０９　－　４．０６　（ｍ，　１Ｈ），　３．９８　－　３．９５　（ｍ，　３Ｈ），　３．８７　－　３．７７　（ｍ，　２Ｈ），　３．２３　－　３．１５　（ｍ，　２Ｈ），　２．９９　－　２．８８　（ｍ，　１Ｈ），　２．４２　－　２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０　（ｓ，　３Ｈ），　２．２２　－　２．１３　（ｍ，　１Ｈ），　１．４４　（ｓ，　９Ｈ），　１．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ２：２－メチル－Ｎ－（６－（（Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製

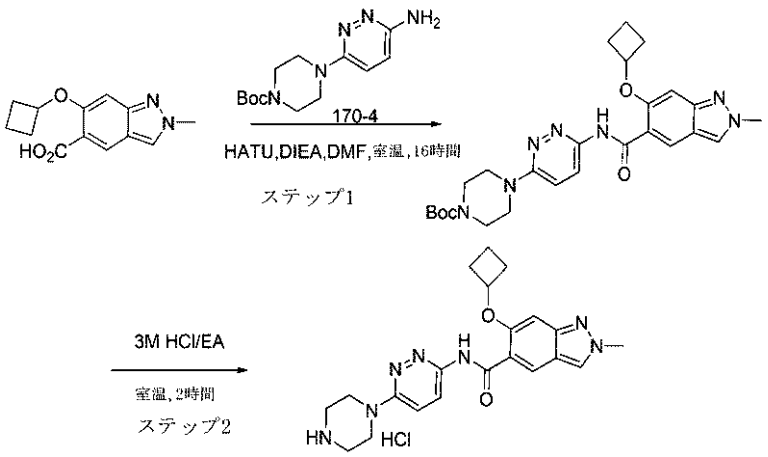
【０５０６】

３Ｍ　ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－メチル－４－（６－（２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として表題化合物（５０ｍｇ、収率８２．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４３８．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．１８　（ｓ，　１Ｈ），　９．７７　－　９．６８　（ｍ，　２Ｈ），　９．２５　（ｓ，　１Ｈ），　８．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｓ，　１Ｈ），　４．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９６　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　３．８８　－　３．７５　（ｍ，　２Ｈ），　３．４５　－　３．３０　（ｍ，　３Ｈ），　３．２２

－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例５３．６－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物２０７）の合成

【化１２３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－シクロブトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５０７】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の６－シクロブトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（４０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５５ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（７０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この混合物を１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％NH_3．H_2O／ＣＨ３ＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（３４ｍｇ、Ｙ：４７．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５０８．３

ステップ２：６－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製

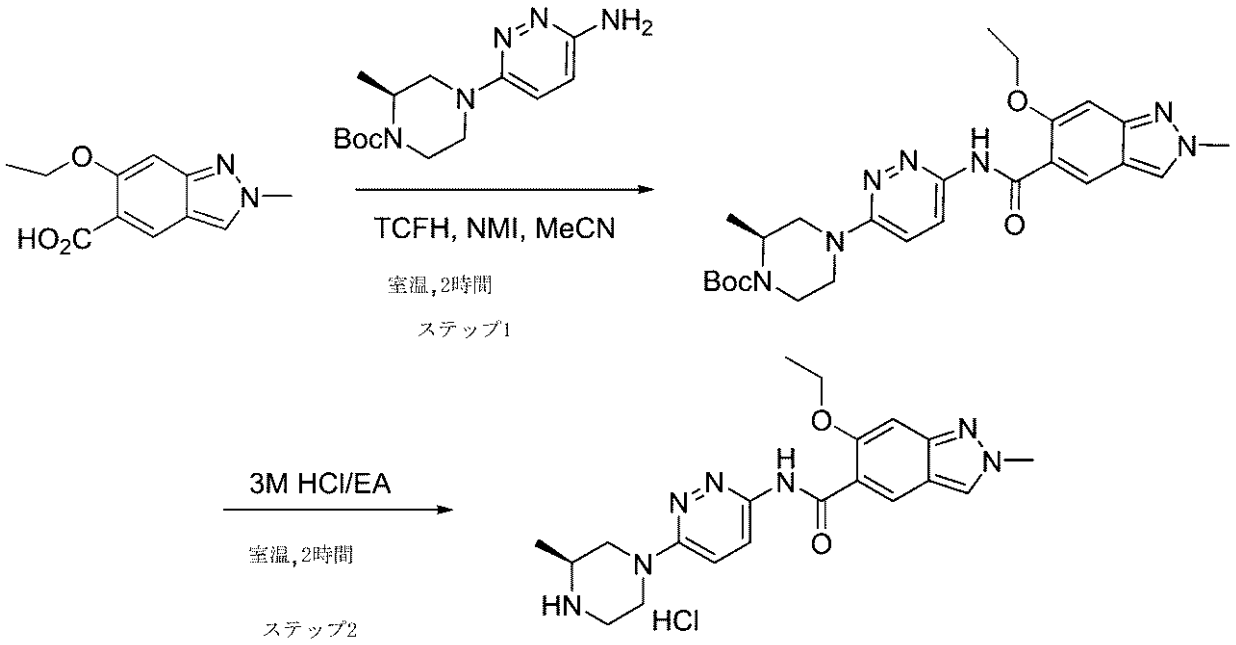
【０５０８】

ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－シクロブトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ／ＥＡ（３Ｍ、２ｍＬ）を室温で添加し、混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。濃縮後、固体をＥＡで３回（３ｍＬ×３）洗浄し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体として表題生成物（９ｍｇ、収率：６０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）δ ８．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），８．２５－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），４．０５－４．００（ｍ，４Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８１（ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４０８．１．

実施例５４．（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－

１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物２０８）の合成

【化１２４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５０９】

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（１ｇ、４．５４５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、４．５４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＭＩ（１．１ｇ、１３．６３５ｍｍｏｌ）及びＴＣＦＨ（１．９ｇ、６．８１５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過して、灰色固体として表題化合物（１ｇ、収率４５．４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １０．９４（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．５３－８．５０（ｍ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），４．０３－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．４８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），３．３２－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．０１（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４９６．０．

ステップ２：（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製

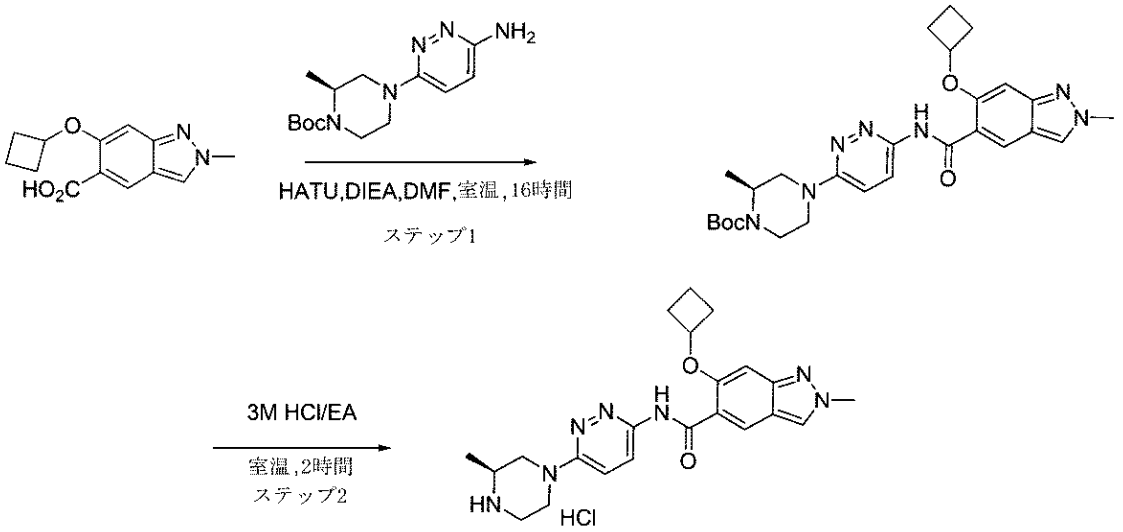
【０５１０】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）で洗浄して、黄色固体として表題化合物（７４０ｍｇ、８５．４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１２（ｓ，１Ｈ），９．７９（ｄ，Ｊ

＝３１．１Ｈｚ，２Ｈ），８．５３－８．４１（ｍ，２Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３０－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．１０（ｍ，５Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．．ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３９６．１．

実施例５５．（Ｓ）－６－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物２０９）の合成

【化１２５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－シクロブトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５１１】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の６－シクロブトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（１５７ｍｇ、１．２１８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２００ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％ ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ）によって精製して、灰色固体として表題化合物（１１０ｍｇ、収率５２．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５２２．２

ステップ２：（Ｓ）－６－シクロブトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製

【０５１２】

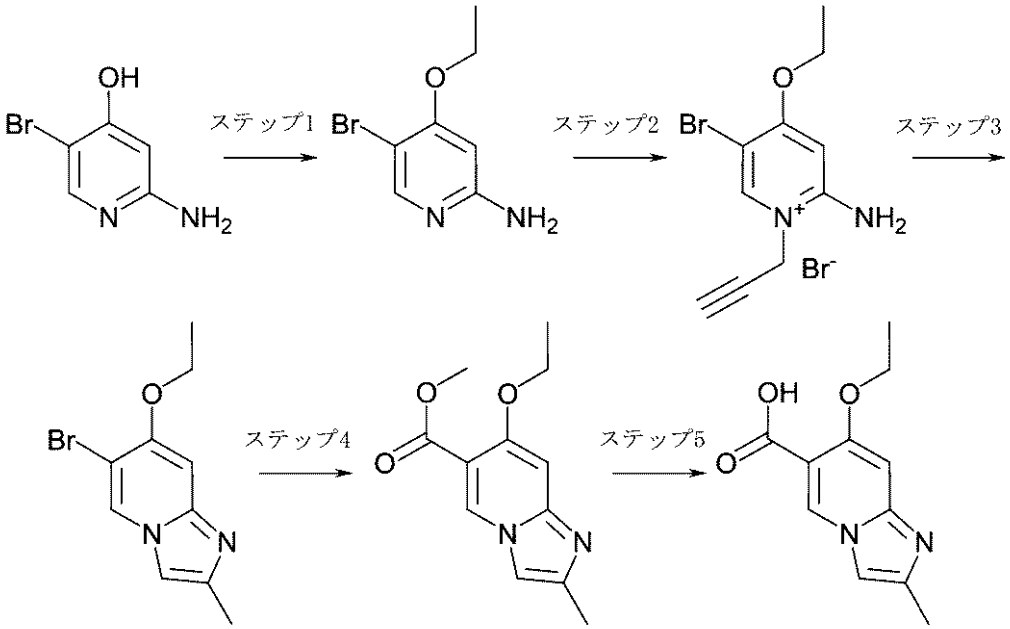
３Ｍ ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－シクロブトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、黄色固体として表題化合物（６６ｍｇ、収率８２．５％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１４（ｓ，１Ｈ），１０．００－９．８４（ｍ，２Ｈ），８．５１－８．４３（ｍ，２Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），

６．９４（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．２８（ｍ，３Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４２２．１．

実施例５６．Ｎ－（６－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イルピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物２１０）

出発材料：７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【化１２６】



ステップ１：５－ブロモ－４－エトキシピリジン－２－アミンの調製

【０５１３】

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－アミノ－５－ブロモピリジン－４－オール（２０．８ｇ、１１０．０５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３０．４２ｇ、２２０．０９ｍｍｏｌ）の混合物に、ヨードエタン（２０．６ｇ、１３２．０６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２日間撹拌した。得られた混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をH_2O（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させて、粗物５－ブロモ－４－エトキシピリジン－２－アミン（１１．４ｇ、Ｙ：４３％）を得、これを、精製することなく次のステップで使用した。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８０（ｓ，１Ｈ），６．０１（ｓ，１Ｈ），６．００（ｂｒｓ，２Ｈ）４．０２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ２：２－アミノ－５－ブロモ－４－エトキシ－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピリジン－１－イウムブロミドの調製

【０５１４】

５－ブロモ－４－エトキシピリジン－２－アミン（１１．４ｇ、５２．５２ｍｍｏｌ）、３－ブロモプロプ－１－イン（７．５ｇ、６３．０２ｍｍｏｌ）、及び２－プロパノール（２００ｍＬ）を、ゴム隔壁を備えた丸底フラスコに添加し、８０℃で６時間激しく撹

拌した。その後、混合物を室温に冷却し、過剰な溶媒／臭化プロパルギルを高真空下で除去した。得られた粗残留物の２－アミノ－５－ブロモ－４－エトキシ－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピリジン－１－イウムブロミド（１８．０ｇ、Ｙ：８６．７％）を得て、これを、精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．５３　（ｂｒ　ｓ，　３Ｈ），　６．６６　（ｓ，　１Ｈ），　５．００　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８２　－　３．６７　（ｍ，　１Ｈ），　１．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ３：６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製

【０５１５】

脱イオン化Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（２．５７ｇ、６４．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－アミノ－５－ブロモ－４－エトキシ－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピリジン－１－イウムブロミド（１８．０ｇ、５３．５７ｍｍｏｌ）を５分間にわたって添加し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。添加直後、溶液相は、黄色になり、黄色油は、異なる別個の相として分散し始めた。その後、油生成物をＥｔＯＡｃ（２×６０ｍＬ）で抽出し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色固体として６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１５．１ｇ、Ｙ：９３．９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２３　（ｓ，　３Ｈ），　１．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ４：７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製

【０５１６】

６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１５．１ｇ、５９．１９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に溶解し、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（９６６．７１ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加し、続いてトリエチルアミン（１１．９８ｇ、１１８．３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をオートクレーブに移し、１３０℃で、ＣＯ圧（４０バール）下で一晩撹拌した。次いで、ＭｅＯＨを蒸発させ、残留物を、水（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗物メチル７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（１２．５ｇ、Ｙ：７２．１％）を得て、これを、精製することなく次のステップで使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　６．８５　（ｓ，　１Ｈ），　４．０７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　２．２４　（ｓ，　３Ｈ），　１．３３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ５：７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

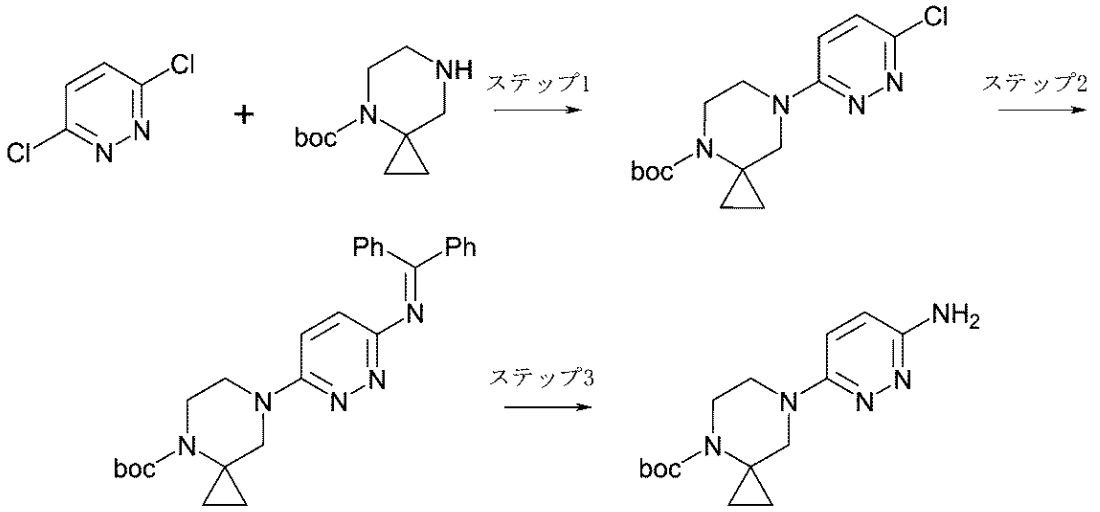
【０５１７】

７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（１２．５ｇ、５３．３６ｍｍｏｌ）及び水酸化カリウム（４．４９ｇ、８０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、メタノール（８０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（６０ｍＬ）の混合物中で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、メタノールを除去し、得られた水溶液を、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝５に中和させて、カルボン酸を沈殿させた。固体の７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（６．０ｇ、Ｙ：４８．５％）を、濾過によって単離し、乾燥させ、さらに精製することなく次のステップで直接使用

した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．８５ （ｓ， １Ｈ）， ７．５２ （ｓ， １Ｈ）， ６．８１ （ｓ， １Ｈ）， ４．０６ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．２４ （ｓ， ３Ｈ）， １．３３ （ｔ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ３Ｈ）．

出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－アミノピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製

【化１２７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－クロロピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製

【０５１８】

無水トルエン（１０ｍＬ）中の３，６－ジクロロピリダジン（８４２．１１ｍｇ、５．６５ｍｍｏｌ）を、４－Ｂｏｃ－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン（１．２ｇ、５．６５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．７２ｇ、１６．９６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、還流下で１６時間加熱し、減圧下で濃縮し、残留物を、ＳｉＯ$_2$（５％ ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／１％ＮＨ$_4$ＯＨ）上で精製して、白色固体として表題のｔｅｒｔ－ブチル７－（６－クロロピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］－オクタン－４－カルボキシレート（１．０５ｇ、Ｙ：５７．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３２５．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ７．４８ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５， １Ｈ）， ７．３３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．５５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．４ （ｓ， ２Ｈ）， ２．９３ （ｍ， ２Ｈ）， １．３７ （ｓ， ９Ｈ）， ０．８７ （ｍ， ２Ｈ）， ０．７７ （ｍ， ２Ｈ）．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル７－６－［（ジフェニルメチリデン）－アミノ］ピリダジン－３－イル－４，７－ジアザスピロ［２．５］－オクタン－４－カルボキシレートの調製

【０５１９】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－クロロピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（９４９．７ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、ジフェニルメタニミン（５８２．９ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１３３．８７ｍｇ、１４６．２μｍｏｌ）、１－［２－（ジフェニルホスファニル）ナフタレン－１－イル］ナフタレン－２－イルジフェニルホスファン（１８２．０６ｍｇ、２９２．３９μｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１．９１ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２０．０ｍＬ）中に懸濁し、懸濁液を１００℃で一晩撹拌した。得られた反応混合物を室温まで冷却し、次いでセライトを通して濾過し、沈殿物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で洗浄し

た。濾液を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（溶出液としてＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ２／１）によって精製して、純粋なｔｅｒｔ－ブチル７－６－［（ジフェニルメチリデン）－アミノ］ピリダジン－３－イル－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１．０ｇ、Ｙ：７２．８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．７１－７．６５ （ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４７ （ｍ，２Ｈ），７．３４ （ｓ，３Ｈ），７．１８－７．０９ （ｍ，３Ｈ），６．９０－６．８５ （ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４７ （ｍ，，２Ｈ），３．４６－３．３９ （ｍ，，２Ｈ），２．５５－２．５３ （ｍ，２Ｈ） １．４０ （ｓ，９Ｈ），０．９０－０．８５（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．７２ （ｍ，２Ｈ）．

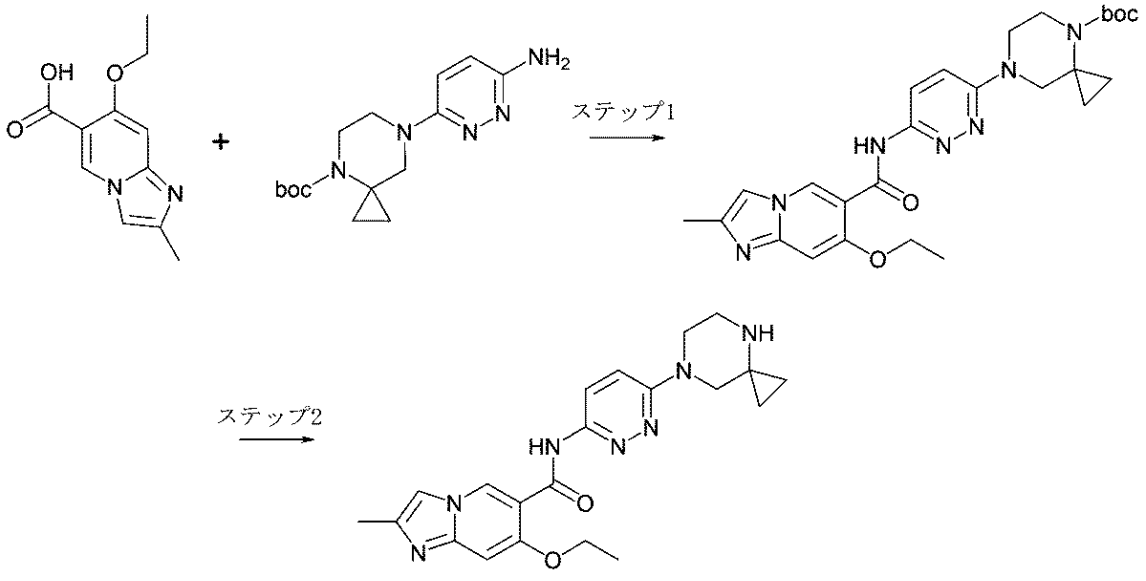
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－アミノピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製

【０５２０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－６－［（ジフェニルメチリデン）アミノ］ピリダジン－３－イル－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（９９９．５１ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解した。溶液に、２－ヒドロキシ－１，２，３－プロパン三カルボン酸一水和物（２Ｍ；２．２４ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。得られた反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で中和し、混合物を酢酸エチルで２回（２×１５ｍＬ）抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で粉砕し、沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥ（５ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル７－（６－アミノピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（２６０．０ｍｇ、Ｙ：収率３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３０６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．９０ （ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．８１ （ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．６９ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．７１－３．６６ （ｍ，２Ｈ），３．４５ － ３．３７ （ｍ，２Ｈ），３．２９ （ｓ，２Ｈ），１．４６ （ｓ，９Ｈ），１．０５－０．９９（ｍ，２Ｈ），０．８５－０．８０ （ｍ，２Ｈ）．

Ｎ－（６－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イルピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

【化１２８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－アミノ－ピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製

【０５２１】

７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００．０ｍｇ、４５４．０８μｍｏｌ）をＤＭＦ（４ｍＬ）に懸濁し、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（１４６．４１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて［（ジメチルアミノ）（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イルオキシ）メチリデン］ジメチルアザニウム；ヘキサフルオロ－ラムダ５－ホスファヌイド（ＨＡＴＵ）（２０６．７５ｍｇ、５４３．７５μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－アミノ－ピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１３８．３７ｍｇ、４５３．１３μｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、純粋なｔｅｒｔ－ブチル７－（６－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（８８．０ｍｇ、１７３．３７μｍｏｌ、収率３８．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５０８．４．

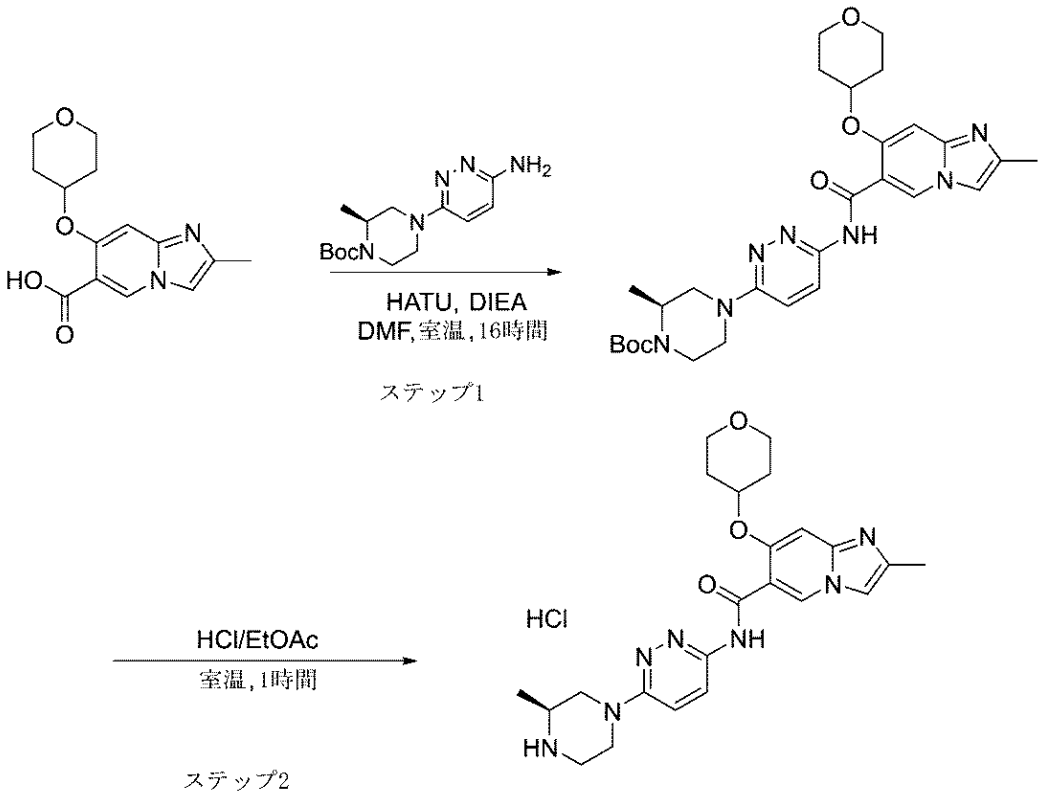
ステップ２：Ｎ－（６－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イルピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【０５２２】

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（６－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ－［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（８７．９９ｍｇ、１７３．３５μｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（１９７．６６ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させて、減圧下で乾燥させた。粗残留物を、ＭＴＢＥ／ＭｅＣＮ（４／１、約５ｍＬ）から結晶化し、ＴＦＡ塩としてＮ－（６－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イルピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（６４．５ｍｇ、Ｙ：６７．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４０８．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １１．０１（ｓ，１Ｈ），９．５１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．２（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，２Ｈ），０．９８－９０（ｍ，２Ｈ）．

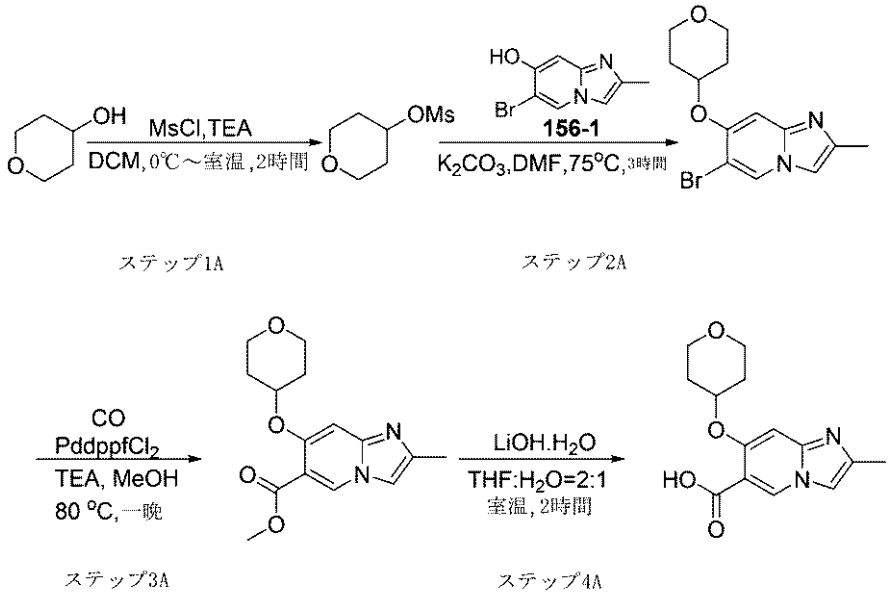
実施例５７．（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物２１１）の合成

【化１２９】



２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【化１３０】



ステップ１Ａ：テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメタンスルホネートの調製

【０５２３】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（５．０ｇ、４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（１５ｇ、１４７ｍｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（６．８ｇ、５８．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物を、水及びブ

ラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。粗物を、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：２で溶出した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、無色油として表題化合物（８．３ｇ、収率８６．１％）を得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　４．９１　－　４．９０　（ｍ，　１Ｈ），　３．９９　－　３．８９　（ｍ，　２Ｈ），　３．６１　－　３．５０　（ｍ，　２Ｈ），　３．０４　（ｓ，　３Ｈ），　２．１０　－　２．００　（ｍ，　２Ｈ），　１．９３　－　１．８３　（ｍ，　２Ｈ）．

ステップ２Ａ：６－ブロモ－２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製

【０５２４】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（５００ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（０．９２ｇ、６．６ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメタンスルホネート（８００ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を７５℃で３時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機物を洗浄し、ブラインし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗物を$MeCN：H_2O$＝２０％～６０％で溶出したＣ１８カラムクロマトグラフィーによって精製して、灰色固体として表題化合物（４００ｍｇ、収率５８．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３１０．８．

ステップ３Ａ：メチル２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製

【０５２５】

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチル－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（４００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をＣＯで３回充填し、ＣＯバルーン下で、８０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、灰色固体として表題化合物（６００ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９０．９

ステップ４Ａ：２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【０５２６】

ＴＨＦ（８ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）中のメチル２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（６００ｍｇ、粗物）の溶液に、ＬｉＯＨ（２００ｍｇ、８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。水相を、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝２に調整し、$MeCN：H_2O$（ＦＡ）＝０％～１５％で溶出したＣ１８カラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題化合物（７０ｍｇ、２ステップで収率１９．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７７．０．

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチル－４－（６－（２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５２７】

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１００ｍｇ、０．７７５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１２０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、灰色固体として表題化合物（１０ｍｇ、収率８．８％）を得た、ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５５２．２。

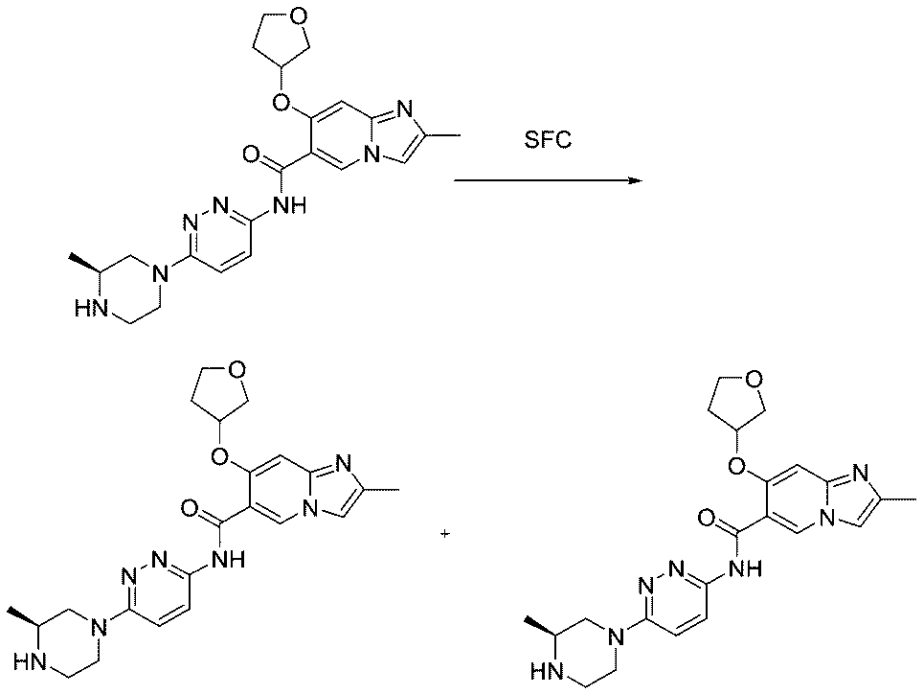
ステップ２：（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製

【０５２８】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチル－４－（６－（２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、黄色固体として表題化合物（５．５ｍｇ、収率６３．０％）を得た、ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４５２．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）δ ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝９．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），５．１２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．５１－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．７３－３．５７（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），１．９２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），１．２９（ｂｒ ｓ，３Ｈ）．

実施例５８．２－メチル－Ｎ－（６－（（Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物２１２及び２１３）の合成

【化１３１】

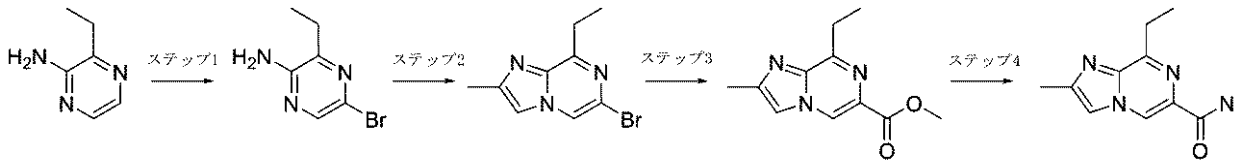


ステップ１：２－メチル－Ｎ－（６－（（Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【０５２９】

２－メチル－Ｎ－（６－（（Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（２０ｍｇ）をＳＦＣによって得て、白色固体として表題化合物２１２（７ｍｇ、３５％）を得、灰色固体として化合物２１３（７．６４ｍｇ、３８．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４３８．１．

化合物２１２
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_4$） δ ８．８９ （ｓ，１Ｈ），８．１９ （ｄ，Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３ （ｓ，１Ｈ），７．２３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．７９ （ｓ，１Ｈ），５．２８ － ５．２１ （ｍ，１Ｈ），４．１１ － ３．９６ （ｍ，５Ｈ），３．８９ － ３．７９ （ｍ，１Ｈ），２．９８ （ｄ，Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．８７ － ２．７３ （ｍ，３Ｈ），２．５１ － ２．４４ （ｍ，１Ｈ），２．４１ － ２．２３ （ｍ，５Ｈ），１．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ）．
化合物２１３
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_4$） δ ８．９８ （ｓ，１Ｈ），８．２９ （ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ （ｓ，１Ｈ），７．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ９．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８ （ｓ，１Ｈ），５．３８ － ５．２６ （ｍ，１Ｈ），４．１９ － ４．０２ （ｍ，５Ｈ），３．９９ － ３．８６ （ｍ，１Ｈ），３．０９ － ３．０２ （ｍ，１Ｈ），２．９７ － ２．８１ （ｍ，３Ｈ），２．５５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２４．４，１３．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．４８ － ２．２９ （ｍ，５Ｈ），１．１６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，３Ｈ）．
実施例５９．８－エチル－２－メチル－Ｎ－｛６－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピリダジン－３－イル｝イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド（化合物２１４）の合成
出発材料：８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミドの調製
【化１３２】



ステップ１：５－ブロモ－３－エチルピラジン－２－アミンの調製
【０５３０】
３－エチルピラジン－２－アミン（１０．７３ｇ、８７．１３ｍｍｏｌ）及びピリジン（７．５８ｇ、９５．８４ｍｍｏｌ、７．７５ｍＬ）を、ＣＨＣｌ$_3$（２００ｍＬ）中で混合し、臭素（１４．６２ｇ、９１．４８ｍｍｏｌ、４．６９ｍＬ）を滴加し、混合物を室温で一晩撹拌した。その後、得られた混合物を、水及びブラインで洗浄し、減圧下で蒸発させて、純粋な５－ブロモ－３－エチルピラジン－２－アミン（１５．８ｇ、Ｙ：８０．８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９３（ｓ，１Ｈ），４．６１ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．６２ （ｑ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．２９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，３Ｈ）．
ステップ２：６－ブロモ－８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジンの調製
【０５３１】
ｉ－ＰｒＯＨ（１００ｍＬ）中の４－メチルベンゼン－１－スルホン酸水和物（１．４９ｇ、７．８２ｍｍｏｌ）及びピリジン（６１８．５３ｍｇ、７．８２ｍｍｏｌ、６３０．０μＬ）の混合物に、５－ブロモ－３－エチルピラジン－２－アミン（１５．８ｇ、７８．２ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２，２－ジメトキシプロパン（１６．４６ｇ、８９．９３ｍｍｏｌ、１２．１６ｍＬ）を添加し、反応混合物を９０℃に４時間加熱した。得られた混合物をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$

SO_4）、減圧下で濃縮して、純粋な６－ブロモ－８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（１６．０ｇ、Ｙ：８５．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：２４０．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．０９ （ｓ， １Ｈ）， ８．１３ （ｓ， １Ｈ）， ３．１１ （ｑ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５０ （ｓ， ３Ｈ）， １．２８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， ３Ｈ）．

ステップ３：メチル８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキシレートの調製

【０５３２】

６－ブロモ－８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（５．０ｇ、２０．８２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２．５３ｇ、２４．９８ｍｍｏｌ）、及びジクロロメタン（１．７ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）との錯体である［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を、乾燥ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に溶解した。反応混合物を、ＣＯ圧力（２０ａｔｍ）下で、高圧容器内で、１２５℃で４８時間加熱した。溶媒を蒸発させ、混合物を水（２５０ｍＬ）に注いだ。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させて、純粋な８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキシレート（４．０ｇ、Ｙ：８７．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：２２０．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．２１ （ｓ， １Ｈ）， ７．９７ （ｓ， １Ｈ）， ３．８８ （ｓ， ３Ｈ）， ３．１２ （ｑ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．４２ （ｓ， ３Ｈ）， １．３３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， ３Ｈ）．

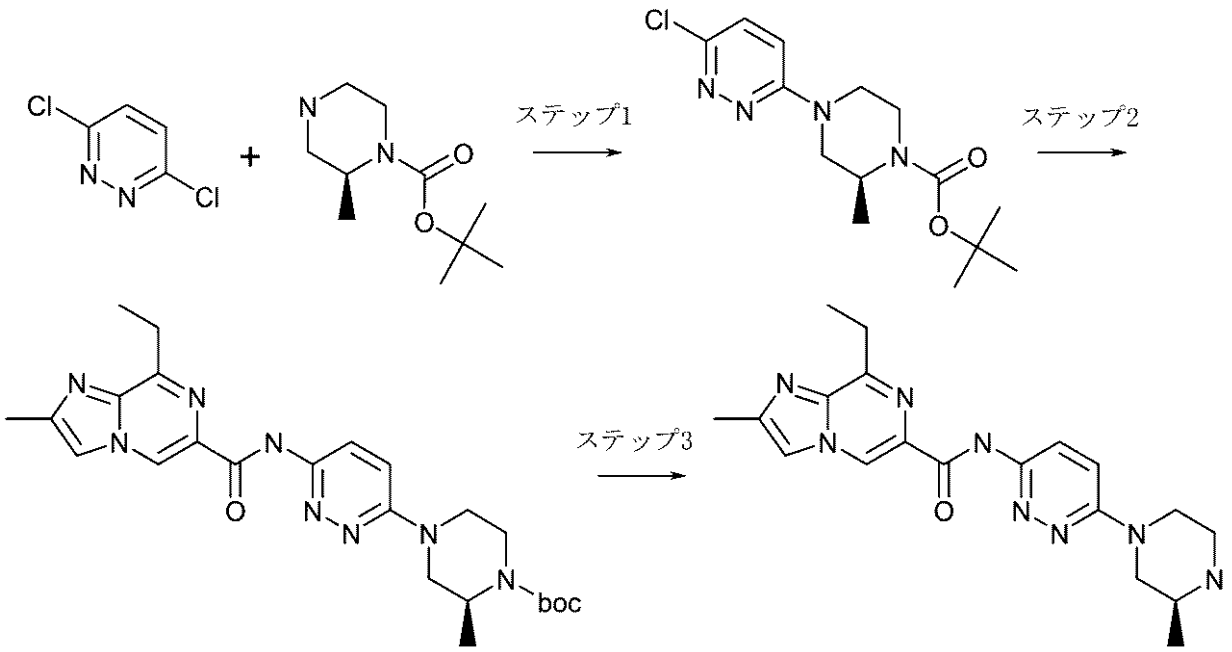
ステップ４：８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミドの調製

【０５３３】

メチル８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキシレート（４００．０ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を、NH_3／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、反応混合物を密封し、９０℃まで一晩加熱した。ＥｔＯＡｃで後処理した後、純粋な８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド（３００．０ｍｇ、Ｙ：８０．４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．９７ （ｓ， １Ｈ）， ７．９３ （ｓ， １Ｈ）， ７．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．６５ （ｓ， １Ｈ）， ３．０９ （ｑ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．３７ （ｓ， ３Ｈ）， １．３３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， ３Ｈ）．

８－エチル－２－メチル－Ｎ－｛６－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピリダジン－３－イル｝イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド、

【化１３３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－クロロピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５３４】

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の３，６－ジクロロピリダジン（５．０ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、エチルビス（プロパン－２－イル）－アミン（４．５４ｇ、３５．１６ｍｍｏｌ、６．１２ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（６．４ｇ、３１．９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃に１７時間加熱し、室温に冷却した後、酢酸エチル（２００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）との間で分配した。水層を酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をH_2O（２００ｍＬ）、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。フラッシュシリカクロマトグラフィーによる精製により、所望のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－クロロピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（５．８８ｇ、Ｙ：５６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３１３．２

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－｛８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－アミド｝ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５３５】

８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド（１１８．５７ｍｇ、５８０．５７μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１９９．７６ｍｇ、６３８．６３μｍｏｌ）、トリス（（１Ｅ，４Ｅ）－１，５－ジフェニルペンタ－１，４－ジエン－３－オン）ジパラジウム（５３．１６ｍｇ、５８．０６μｍｏｌ）、［５－（ジフェニルホスファニル）－９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４－イル］－ジフェニルホスファン（６７．１９ｍｇ、１１６．１１μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（５６７．４８ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下で、ジオキサン中で混合し、反応混合物を１００℃に１７時間加熱した。蒸発及びＨＰＬＣ後、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－アミドピリダジン－３－イル）－２－メチル－ピペラジン－１－カルボキシレート（２００．０ｍｇ、Ｙ：６１．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４８１．４．ステップ

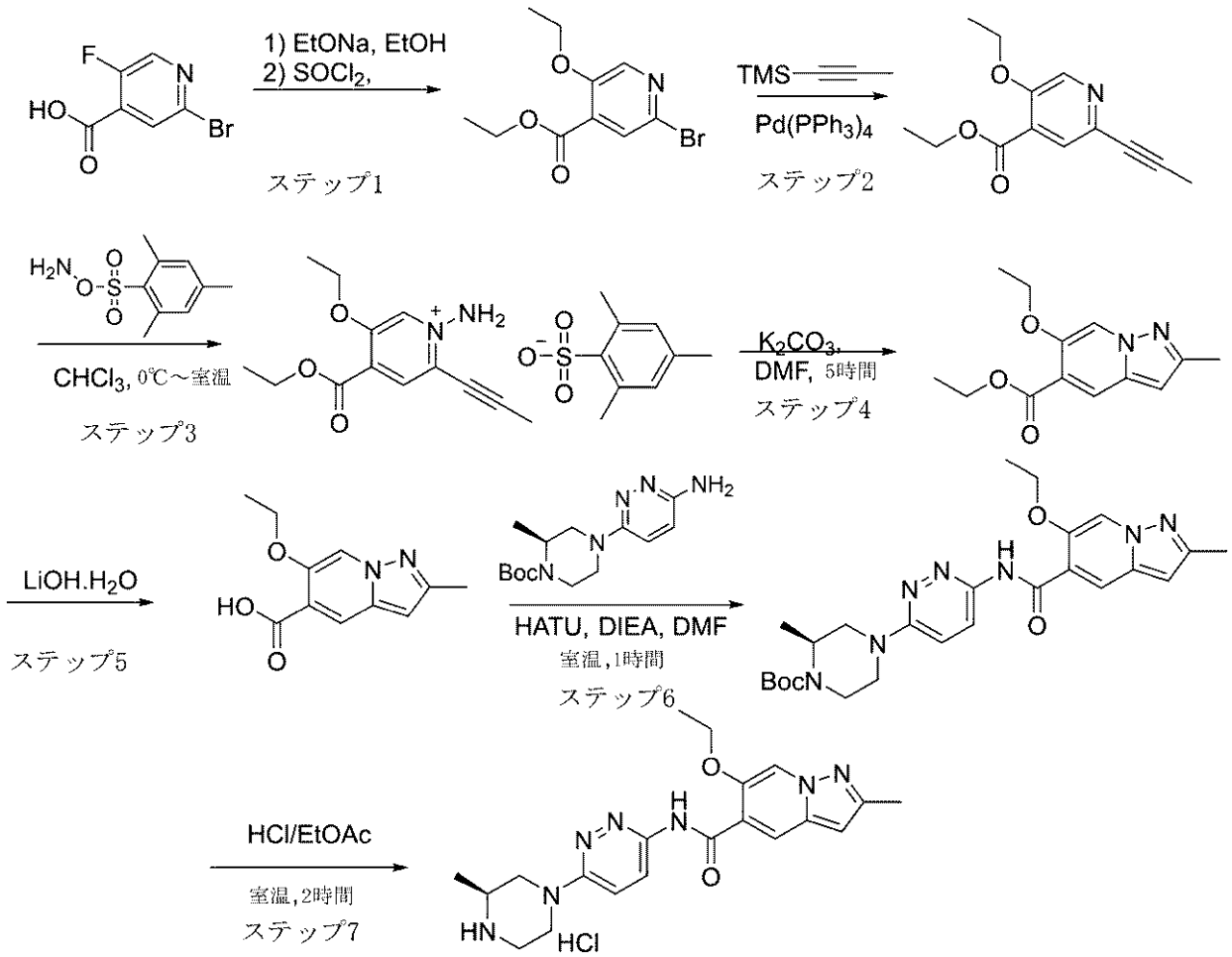
３：８－エチル－２－メチル－Ｎ－｛６－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピリダジン－３－イル｝イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド；トリフルオロ酢酸の調製

【０５３６】

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－アミドピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．２ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物に溶解し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。完全蒸発及びＨＰＬＣ後、トリフルオロ酢酸塩としての純粋な８－エチル－２－メチル－Ｎ－６－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピリダジン－３－イルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－カルボキサミド（１１７．９ｍｇ、Ｙ：収率５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３８１．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１３．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．４６－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．０７（ｍ，４Ｈ），３．００（ｑ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例６０．（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物２１５）の合成

【化１３４】



ステップ１：エチル２－ブロモ－５－エトキシイソニコチネートの調製。

【０５３７】

ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－フルオロイソニコチン酸（３．０ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥｔＯＮａ（２．８ｇ、５４．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６５℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物に、$SOCl_2$（３．０ｍＬ、４．９ｇ、４１．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、２日間撹拌した。濃縮後、残留物を、ＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。濃縮後、粗生成物を、シリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝５：１）によって精製して、白色固体として表題生成物（３．０ｇ、Ｙ：８０．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：２７３．９．

ステップ２：エチル５－エトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）イソニコチネートの調製。

【０５３８】

トルエン（１０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－エトキシイソニコチネート（０．３６ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、トリメチル（プロパ－１－イン－１－イル）シラン（０．１６ｇ、１．４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（７６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．５６ｍＬ、３．９ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（１．０Ｍ、１．３ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で５時間撹拌した。反応混合物をＥＡ（２００ｍＬ）で希釈し、ブライン及び水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。濃縮後、残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝３：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１００ｍｇ、Ｙ：３３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：２３４

．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　８．３２　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｓ，　１Ｈ），　４．３７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．０６　（ｓ，　３Ｈ），　１．４７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ３及び４：エチル６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキシレートの調製。

【０５３９】

トリクロロメタン（５ｍＬ）中の５－エトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）イソニコチネート（１６０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びＯ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（７４０ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をＤＭＦ（５ｍＬ）で希釈し、$K_{2}CO_{3}$（１８０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で５時間撹拌した。反応混合物をＥＡ（１２０ｍＬ）で希釈し、ブライン及び水で洗浄し、$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させた。濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝３：１）によって精製して、無色油として表題生成物（１００ｍｇ、Ｙ：６０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：２４９．０．

ステップ５：６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸の調製。

【０５４０】

ＴＨＦ／水（１０ｍＬ、２：１）中の６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の混合物に、$LiOH.H_{2}O$（５０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝５に調整した。粗物を、分取ＨＰＬＣによって精製して、無色油として表題生成物（８０ｍｇ、Ｙ：９０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：２２１．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　８．３８　－　８．２４　（ｍ，　２Ｈ），　６．４８　（ｓ，　１Ｈ），　４．２６　（ｑ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４９　（ｓ，　３Ｈ），　１．５９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０５４１】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１４６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１１６ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１９０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（６０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を組み合わせ、$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させた。濃縮後、残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝２：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１００ｍｇ、４５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４９６．１．

ステップ７：（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製。

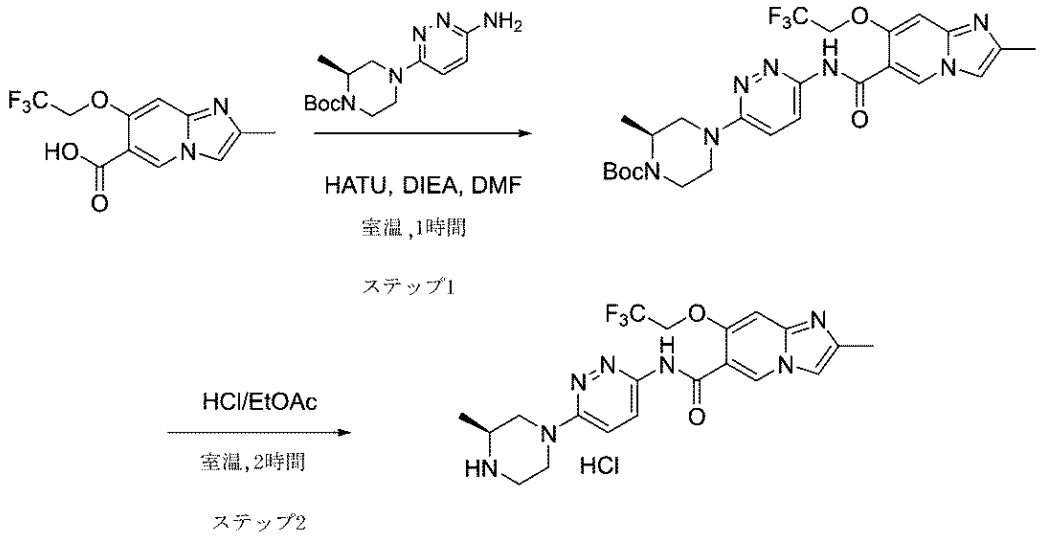
【０５４２】

ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、２ｍＬ）を０℃で添加し、混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。濃縮後、残留物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＨＣｌ／ＭｅＣＮ）によって精製して、

黄色固体として表題化合物（２０．０ｍｇ、収率：５０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３９６．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．９８ （ｓ， １Ｈ）， ９．５０ （ｓ， １Ｈ）， ９．３６ （ｓ， １Ｈ）， ８．５１ （ｓ， １Ｈ）， ８．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１０ （ｓ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５６ （ｓ， １Ｈ）， ４．３６ （ｔ， Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．２５ － ４．１９ （ｍ， ２Ｈ）， ３．３９ － ３．３３ （ｍ， ３Ｈ）， ３．１５ － ３．０８ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３９ （ｓ， ３Ｈ）， １．４５ （ｔ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， ３Ｈ）．

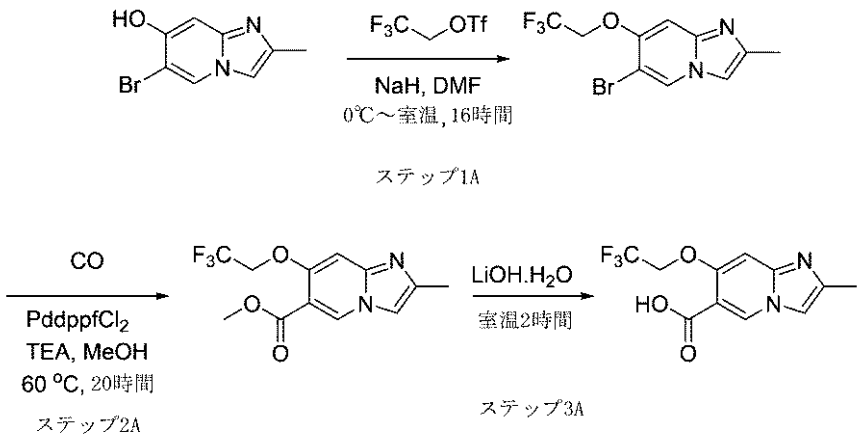
実施例６１．（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物２１６）

【化１３５】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチル－４－（６－（２－メチル－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【化１３６】



ステップ１Ａ：６ブロモ－２－メチル－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製

【０５４３】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（１．５ｇ、６．６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（０．４８ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を０℃で２時間撹拌した。２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（２．２３ｇ、９．９ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、室温でさらに１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３×４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾液を真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：１０）によって精製して、白色固体として表題生成物（１．１ｇ、５３．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３１０．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．８５ （ｓ， １Ｈ）， ７．５０ （ｓ， １Ｈ）， ７．１９ （ｓ， １Ｈ）， ４．９４ － ４．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２８ （ｓ， ３Ｈ）．

ステップ２Ａ：メチル２－メチル－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製

【０５４４】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチル－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２．７ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、ＣＯ雰囲気下で、６０℃で２０時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、灰色固体として表題生成物（粗物２４０ｍｇ、８４．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８９．１．

ステップ３Ａ：メチル２－メチル－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【０５４５】

ＴＨＦ／H_2O（８ｍＬ／４ｍＬ）中のメチル２－メチル－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（３００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１００ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝５に調整した。水層をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残留物を、Ｃ１８フラッシュ（水中０．１％ ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１７４ｍｇ、５７．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７５．１．

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチル－４－（６－（２－メチル－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５４６】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－メチル－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１２０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１０７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（２０８ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾過物を真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％ ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、灰色固体として表題生成物（９０ｍｇ、３７．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５５０．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．６０ （ｓ， １Ｈ）， ８．９５ （ｓ， １Ｈ）， ８．１４ （ｓ， １Ｈ）， ７．６７ （ｓ， １Ｈ）， ７．４１ （ｄ， Ｊ＝ ９．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１７ （ｓ， １Ｈ）， ４．９７ （ｄｄ， Ｊ＝ １７．４， ８．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１９ （ｄ， Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．０８ （ｄ， Ｊ ＝ １３．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．８２ （ｄ， Ｊ ＝ １３．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．１７ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．０， ３

．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９７　－　２．９０　（ｍ，　１Ｈ），　２．３１　（ｓ，　３Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ），　１．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　３Ｈ）．

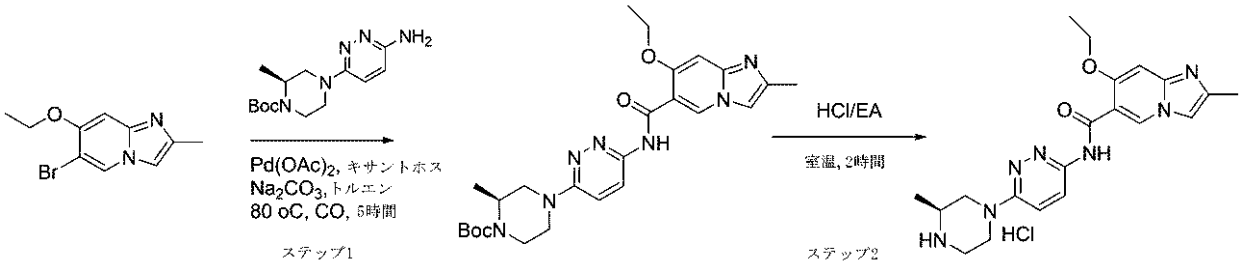
ステップ２：（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【０５４７】

ＥＡ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチル－４－（６－（２－メチル－７－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥＡ／ＨＣｌ（５ｍＬ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％　NH_3．H_2O／CH_3CN）によって精製して、白色固体として表題生成物（２０ｍｇ、３４．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４５０．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　８．９５　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｓ，　１Ｈ），　４．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１５．１，　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．２，　２．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．６２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．８，　１０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ），　１．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例６２．（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物２１７）の合成

【化１３７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５４８】

トルエン（４０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（２ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．３１ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１７６ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）、キサントホス（４５５ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（１．３１ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を、ＣＯの雰囲気下で、８０℃で５時間撹拌した。得られた溶液を、真空下で濃縮した。残留物を、Ｃ１８カラム（水中０．１％　NH_3．H_2O／CH_3CN）によって精製し、オフホワイト色の固体として表題生成物（２．１ｇ、Ｙ：５３．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４９６．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　１０．４８　（ｓ，　１Ｈ），　９．１１　（ｓ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ

，１Ｈ），４．５０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

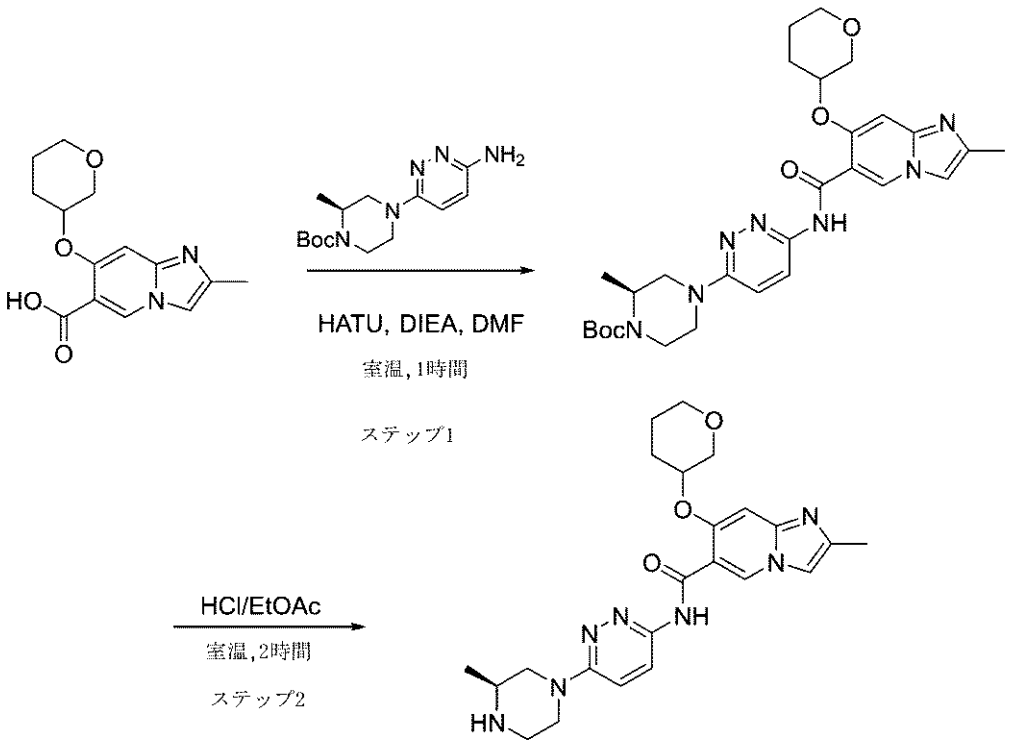
ステップ２：（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩の調製

【０５４９】

ＥＡ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、４．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ溶液（１０ｍＬ）を添加し、得られた溶液を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、黄色固体として表題生成物（６５０ｍｇ、Ｙ：３５．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３９６．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），４．６２－４．３０（ｍ，４Ｈ），３．７６－３．５５（ｍ，３Ｈ），３．４７－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

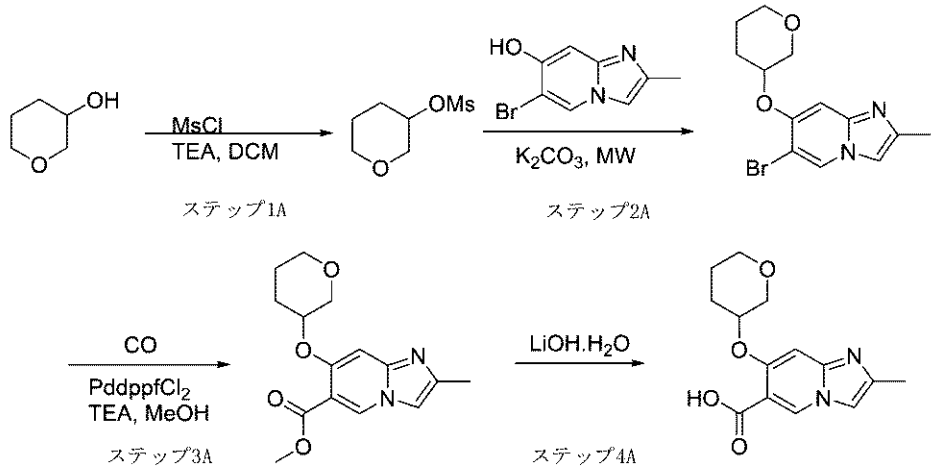
実施例６３．２－メチル－Ｎ－（６－（（Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物２１８）の合成

【化１３８】



２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【化１３９】



ステップ１Ａ：テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルメタンスルホネートの調製

【０５５０】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール（１５０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（４４５ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｓＣｌ（２００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。室温に冷却し、水で希釈した後、混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機物をブライン及び水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、無色油として所望の生成物（２５０ｍｇ、粗物）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ４．７７ － ４．６８ （ｍ， １Ｈ）， ３．８９ － ３．８０ （ｍ， １Ｈ）， ３．７３ － ３．５９ （ｍ， ３Ｈ）， ３．０４ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１３ － ２．０２ （ｍ， １Ｈ）， １．９９ － １．８６ （ｍ， ２Ｈ）， １．６５ － １．５５ （ｍ， １Ｈ）．

ステップ２Ａ：６－ブロモ－２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製

【０５５１】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルメタンスルホネート（１．３ｇ、７．２ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（１．１ｇ、５．０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．６ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の溶液を、密封した管内で、マイクロ波下で、７５℃で１時間撹拌した。室温に冷却し、水（８０ｍＬ）で希釈した後、混合物をＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機物をブライン及び水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２００ｍｇ、収率：１５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．１６ （ｓ， １Ｈ）， ７．１４ （ｓ， １Ｈ）， ６．８５ （ｓ， １Ｈ）， ４．４４ － ４．３２ （ｍ， １Ｈ）， ４．００ － ３．９２ （ｍ， １Ｈ）， ３．７９ － ３．６１ （ｍ， ３Ｈ）， ２．３８ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１９ － ２．０７ （ｍ， １Ｈ）， ２．０１ － １．８５ （ｍ， ２Ｈ）， １．７３ － １．５６ （ｍ， １Ｈ）．

ステップ３Ａ：メチル２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製

【０５５２】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１５５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（５１０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（６

５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、ＣＯ（バルーン）下で、６０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）によって精製して、褐色固体として表題生成物（１００ｍｇ、６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９１．０．

ステップ４Ａ：２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【０５５３】

ＴＨＦ／水（５ｍＬ、２：１）中のメチル２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ（４８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝５に調整した。硬化物を、分取ＨＰＬＣによって精製して、無色油として表題生成物（３２ｍｇ、Ｙ：２３．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７７．０．

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－メチル－４－（６－（２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５５４】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。水で希釈した後、混合物を濾過し、ケーキをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、白色固体として表題生成物（３０ｍｇ、５０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）＋：５５２．４．

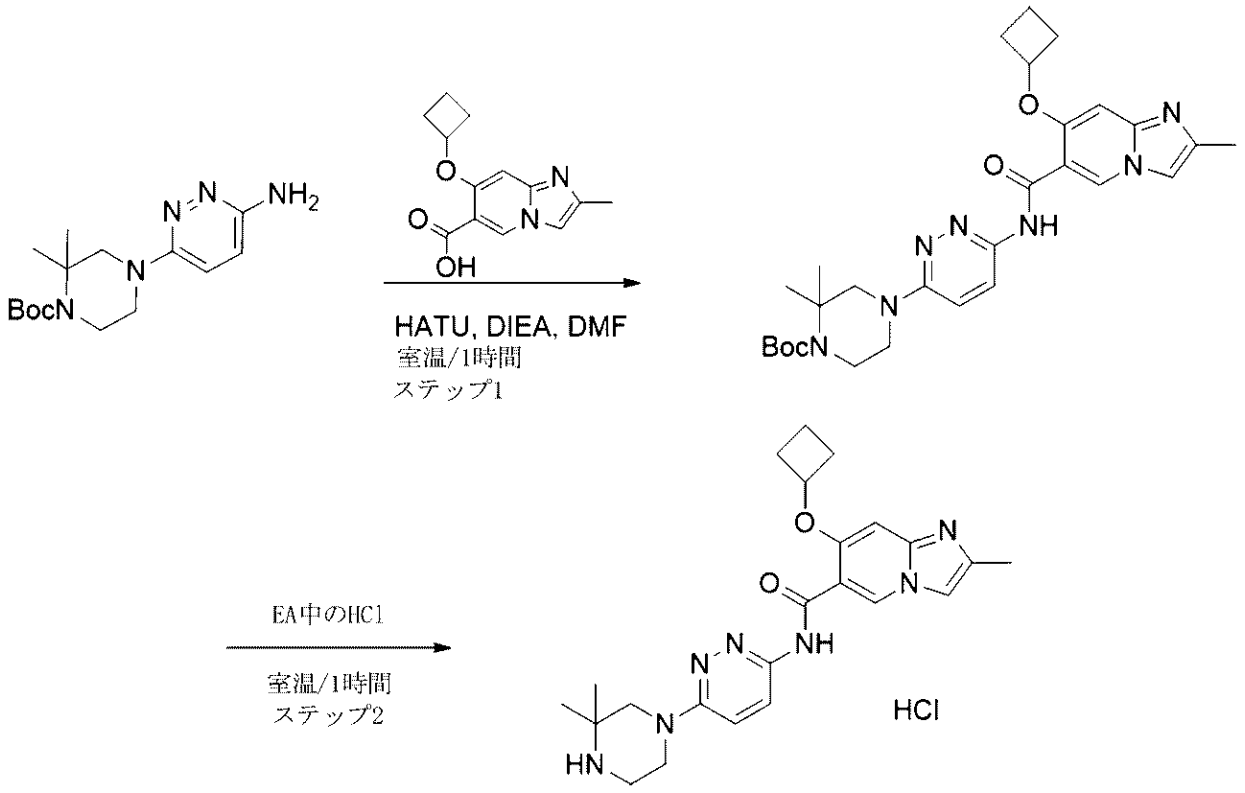
ステップ２：２－メチル－Ｎ－（６－（（Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【０５５５】

ＨＣｌ／ＥＡ（１．０Ｍ、３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－メチル－４－（６－（２－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）オキシ）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＮＨ３．Ｈ２Ｏ／ＭｅＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２４ｍｇ、Ｙ：９８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４５２．１．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　９．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．４５　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．１１　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．５１　（ｓ，　１Ｈ），　５．０７　－　４．９９　（ｍ，　１Ｈ），　４．５４　－　４．４２　（ｍ，　２Ｈ），　４．１３　－　４．０２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９８　－　３．８７　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　－　３．５５　（ｍ，　４Ｈ），　３．４４　－　３．３４　（ｍ，　２Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ），　２．２３　－　２．０９　（ｍ，　２Ｈ），　２．０６　－　１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．５７　（ｍ，　１Ｈ），　１．４６　（ｓ，　３Ｈ）．

実施例６４．７－シクロブトキシ－Ｎ－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物２１９）の合成

【化１４０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，２　－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５５６】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）及び７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（４２ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（６５ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４４ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。水で希釈した後、沈殿物を濾過して、乾燥させ、白色固体として表題生成物（３０ｍｇ、４９．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５３６．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　１０．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．９７　（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２９　（ｓ，１Ｈ），　６．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｓ，　１Ｈ），　４．９３　－　４．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．９４　－　３．８６　（ｍ，４Ｈ），　３．６１　－　３．５４　（ｍ，　２Ｈ），　２．６９　－　２．５９　（ｍ，２Ｈ），　２．４６　－　２．４１　（ｍ，　４Ｈ），　２．０６　－　１．７８　（ｍ，３Ｈ），　１．５０　（ｓ，　９Ｈ），　１．４３　（ｓ，　６Ｈ）．

ステップ２：７－シクロブトキシ－Ｎ－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

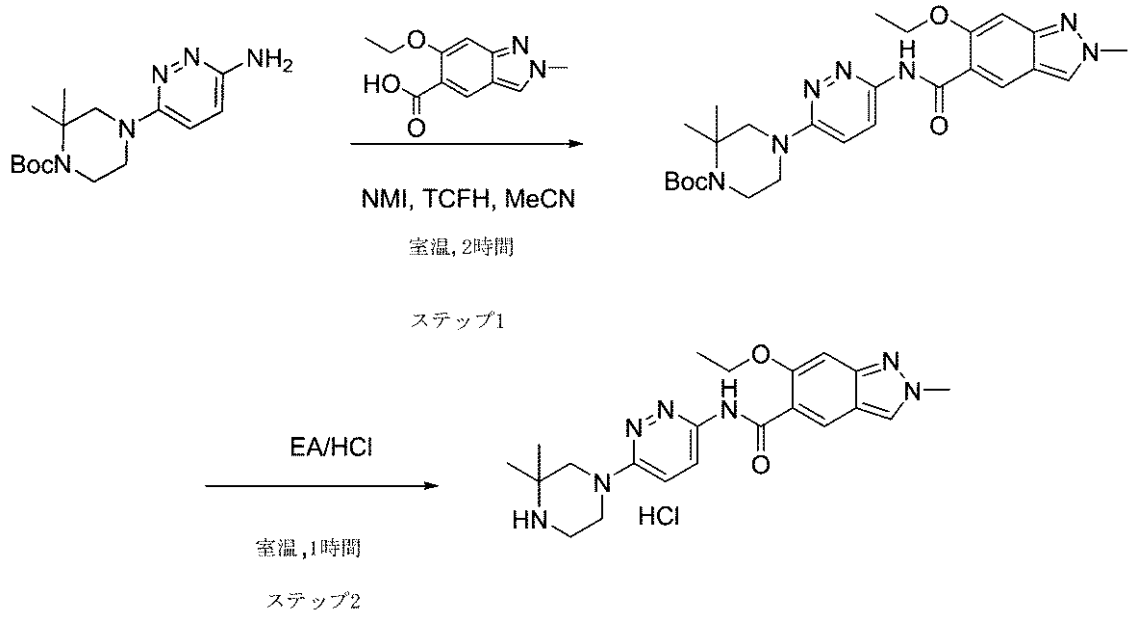
【０５５７】

ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥＡ／ＨＣｌ（２ｍＬ、３Ｍ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。濃縮後、残留物を凍結乾燥し、白色固体として表題生成物（１８．１８ｍｇ、８２．６％）を

得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４３６．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$） δ ９．２１ （ｄ， Ｊ ＝ １３．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．４７ （ｄ， Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０１ （ｄ， Ｊ ＝ １０．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８５ （ｓ， １Ｈ）， ７．１６ （ｓ， １Ｈ）， ５．２０ － ５．０６ （ｍ， １Ｈ）， ４．０５ － ３．９７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．８７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５３ － ３．４５ （ｍ， ２Ｈ）， ２．６４ － ２．６１ （ｍ， ２Ｈ）， ２．５１ （ｄ， Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， ２．４３ － ２．３１ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０３ － １．８４ （ｍ， ２Ｈ）， １．５１ （ｓ， ６Ｈ）．

実施例６５．Ｎ－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物２２０）の合成

【化１４１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５５８】

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（４２ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ）及び６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮＭＩ（３３．７ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）及びＴＣＦＨ（５９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過して、乾燥させ、白色固体として表題生成物（５０ｍｇ、７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５１０．３．

ステップ２：Ｎ－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製

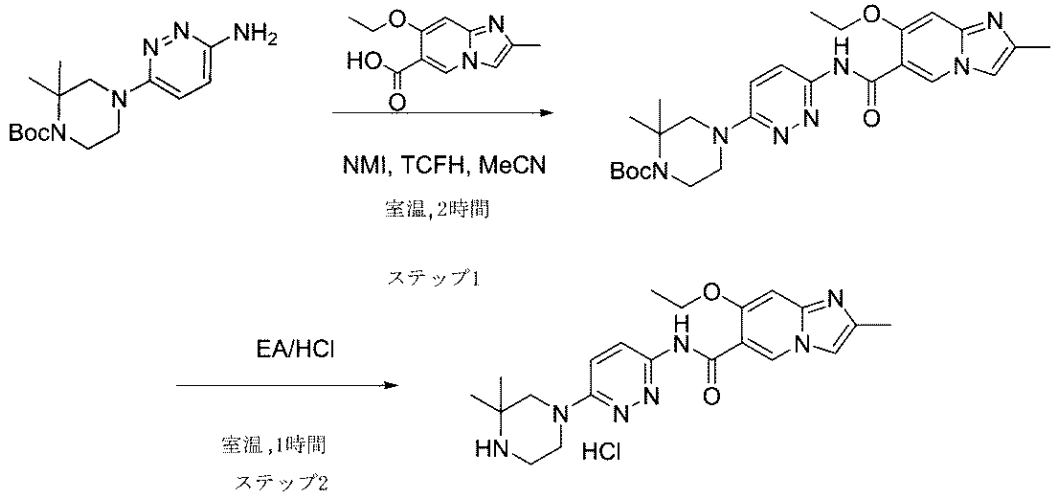
【０５５９】

ＥＡ（５ｍＬ）中の４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥＡ／ＨＣｌ（５ｍＬ、３ｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。濃縮後、残留物を凍結乾燥し、白色固体

として表題生成物（２４ｍｇ、５８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４１０．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ　８．４９　（ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１８　－　８．１６　（ｍ，　２Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　４．３２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２２　（ｓ，　３Ｈ），　４．０２　－　３．９８　（ｍ，　２Ｈ），　３．８６　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０　－　３．４６　（ｍ，　２Ｈ），　１．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．５０　（ｓ，　６Ｈ）．

実施例６６．Ｎ－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物２２１）の合成

【化１４２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５６０】

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（４２ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ）及び７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮＭＩ（３３．７ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）及びＴＣＦＨ（５９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過して、白色固体として表題生成物（５０ｍｇ、７２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５１０．３．

ステップ２：Ｎ－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製

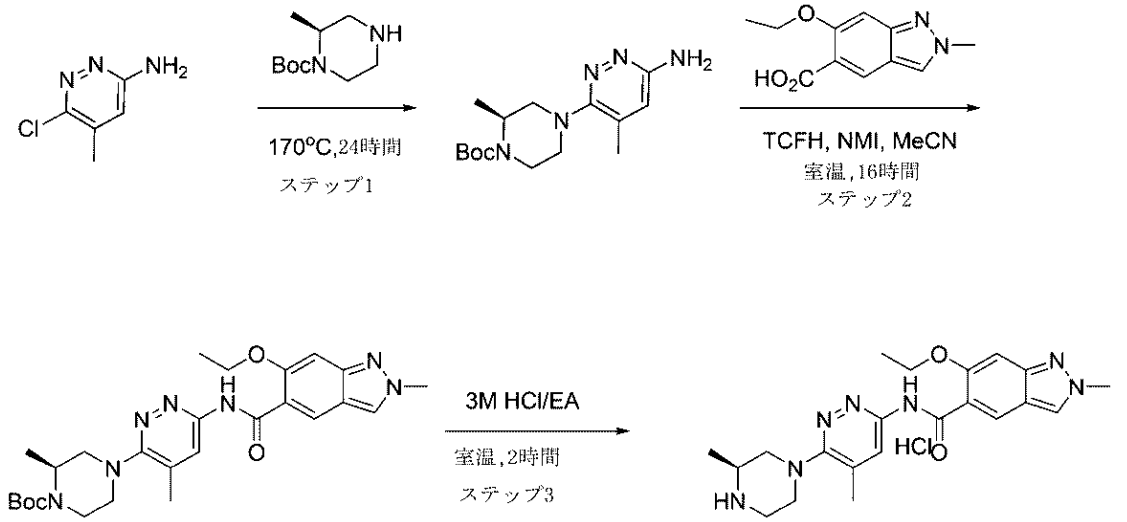
【０５６１】

ＥＡ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥＡ／ＨＣｌ（５ｍＬ、３ｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。濃縮後、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製して、白色固体として表題生成物（２０ｍｇ、５５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４１０．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ　９．１９　（ｓ，　１Ｈ），　８．４８　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．１０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　（ｓ，　１

Ｈ），４．４６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．０４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），３．９０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），３．５１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｂｒ．ｓ，３Ｈ），１．５２（ｓ，６Ｈ）．

実施例６７．（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－メチル－６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物２２２）の合成

【化１４３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノ－４－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５６２】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１３．４４ｇ、６７．２ｍｍｏｌ）中の６－クロロ－５－メチルピリダジン－３－アミン（１．２ｇ、８．４ｍｍｏｌ）の溶液を、１７０℃で２４時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、（ＥＡ／ＰＥ＝１：５）で溶出した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、黄色油として表題化合物（１ｇ、３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３０８．３．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）－４－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５６３】

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノ－４－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）、６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（３６ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＭＩ（４０．１ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ）及びＴＣＦＨ（６８．５ｍｇ、０．２４４５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。沈殿物を濾過して、白色固体として粗表題化合物（２０ｍｇ、２４．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５１０．２．

ステップ３：（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－メチル－６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

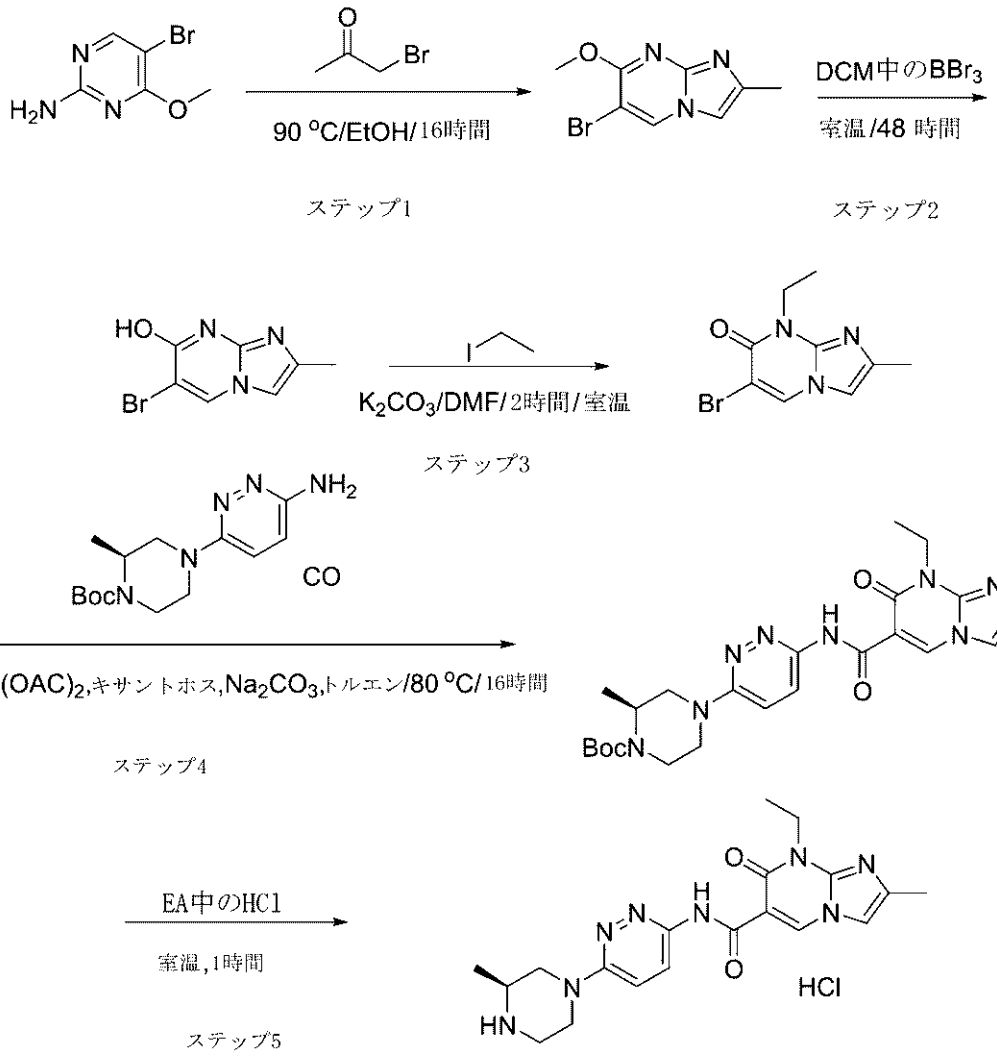
【０５６４】

ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）－４－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶

液に、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を２時間撹拌した。沈殿物を濾過して、乾燥させ、白色固体として表題化合物（５ｍｇ、３１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４１０．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ　８．５３　（ｓ，　１Ｈ），　８．４９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．１８　（ｓ，　１Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２５　（ｓ，　３Ｈ），　３．９０　－　３．８８　（ｍ，　２Ｈ），　３．６６　－　３．６５　（ｍ，　１Ｈ），　３．５４　－　３．５３　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４　－　３．４３　（ｍ，　２Ｈ），　３．２６　－　３．０９　（ｍ，　１Ｈ），　２．６３　（ｓ，　３Ｈ），　１．５６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例６８．８－エチル－２－メチル－Ｎ－｛６－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピリダジン－３－イル｝－７－オキソ－７Ｈ，８Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（化合物２２３）の合成

【化１４４】



ステップ１：６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジンの調製。

【０５６５】

ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メトキシピリミジン－２－アミン（４．５ｇ、２２．０５７ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ブロモプロパン－２－オン（６ｇ、４４．１１３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、

混合物を減圧下で濃縮し、次いで残渣をＥＡで洗浄し、濾過した。残留物を、ＮａＯＨ（２ｍｏｌ／Ｌ、１００ｍＬ）に溶解し、室温で２時間撹拌した。次いで固体を濾過によって収集して、白色固体として表題化合物（１．１ｇ、２０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２４２．０／２４３．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ８．３２ （ｓ， １Ｈ）， ７．０４ （ｓ， １Ｈ）， ４．１０ （ｓ， ３Ｈ）， ２．３９ （ｓ， ３Ｈ）．

ステップ２：６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－オールの調製。

【０５６６】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン（１ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＢｒ$_{3}$（ＤＣＭ中の１ｍｏｌ／Ｌ、５０ｍＬ）を氷浴温度で添加した。混合物を室温で４８時間撹拌した。ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）でクエンチした後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。水相を、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、褐色固体として表題生成物（３０７ｍｇ、３２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２２７．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．６８ （ｓ， １Ｈ）， ６．９９ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．１５ （ｄ， Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ， ３Ｈ）．

ステップ３：６－ブロモ－８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オンの調製。

【０５６７】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－オール（１５０ｍｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨードエタン（２０５ｍｇ、１．３１６ｍｍｏｌ）及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２７２ｍｇ、１．９７４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。水（３０ｍＬ）で希釈した後、混合物をＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体として表題生成物（１４５ｍｇ、８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２５７．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．９６ （ｓ， １Ｈ）， ７．１８ （ｄ， Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２１ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．２４ （ｄ， Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．２９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（８－エチル－２－メチル－７－オキソ－７，８－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０５６８】

トルエン（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－８－エチル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（１０５ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１２１ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）、及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６６ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｘａｎｔｐｈｏｔｓ（９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に、ＣＯを３回充填し、ＣＯ下で、８０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、暗い固体として表題生成物（１００ｍｇ、粗物）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９７．２．

ステップ５：（Ｓ）－８－エチル－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－オキソ－７，８－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

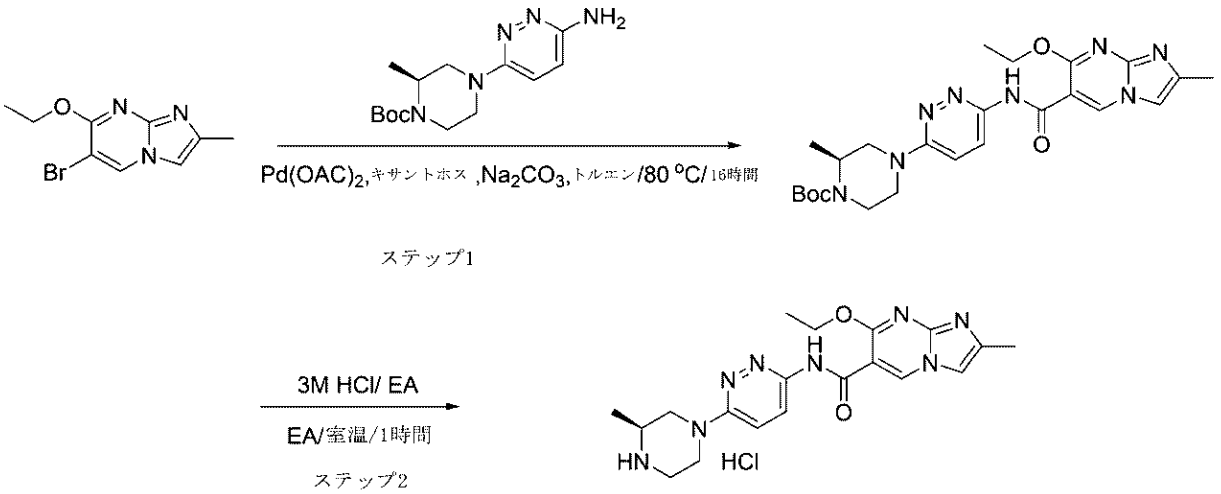
【０５６９】

ＥＡ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（８－エチル－２－メチル－

７－オキソ－７，８－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（粗物１００ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ／ＨＣｌ（４ｍＬ、３ｍｏｌ／Ｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＨＣｌ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題化合物（３３ｍｇ、収率：２ステップで３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ－d_4） δ ９．２９ （ｓ， １Ｈ），８．５１ （ｄ，Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．８９ （ｄ，Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．３６ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ， １Ｈ），４．４５ （ｄ，Ｊ ＝ １４．４ Ｈｚ， ２Ｈ），４．３９ － ４．３４ （ｍ，２Ｈ），３．６０ － ３．５３ （ｍ，２Ｈ），３．５２ － ３．４０ （ｍ，２Ｈ），３．２５ － ３．２１ （ｍ，１Ｈ），２．３４ （ｓ，３Ｈ），１．４４ － １．４０ （ｍ，６Ｈ）．

実施例６９．（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物２２４）の合成

【化１４５】

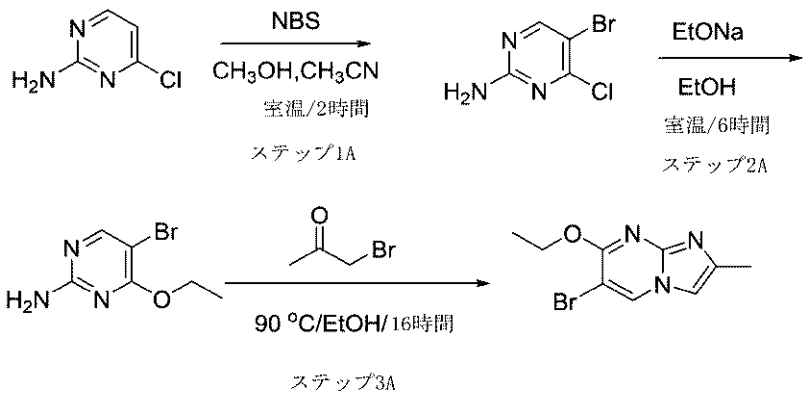


ステップ1

ステップ2

６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジンの調製

【化１４６】



ステップ1A

ステップ2A

ステップ3A

ステップ１Ａ：５－ブロモ－４－クロロピリミジン－２－アミンの調製

【０５７０】

メタノール（２１０ｍＬ）及びアセトニトリル（１５０ｍＬ）中の４－クロロピリミジ

ン－２－アミン（１５ｇ、１１５．３８５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（２０．４ｇ、１１５．３８５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、次いでジエチルエーテル（３００ｍＬ）を添加し、５℃で１時間撹拌した。次いで、固体を濾過によって収集し、乾燥させて、白色固体として表題化合物（１８．４ｇ、Ｙ：７７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２０９．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３４　（ｓ，　２Ｈ）．

ステップ２Ａ：５－ブロモ－４－エトキシピリミジン－２－アミンの調製

【０５７１】

エタノール（２００ｍＬ）中の５－ブロモ－４－クロロピリミジン－２－アミン（１０ｇ、４８．３０９ｍｍｏｌ）及びエトキシドナトリウム（エタノール中２０％、６．５７ｇ、９６．６１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で６時間撹拌した。次いで、混合物を真空濃縮し、残留物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を真空中で濃縮して、表題化合物（１１．４ｇ、収率：９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２１８．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　４．９８　（ｓ，　２Ｈ），　４．４０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ３Ａ：６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジンの調製

【０５７２】

ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－エトキシピリミジン－２－アミン（２ｇ、９．２１７ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ブロモプロパン－２－オン（２．５ｇ、１８．４３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、次いで残渣をＥＡで洗浄し、濾過した。残留物をＮａＯＨ（２ｍｏｌ／Ｌ、２０ｍＬ）に溶解し、室温で２時間撹拌した。次いで、溶液をＥＡ（４０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、真空中で濃縮して、粗化合物を得た。粗物を、シリカゲルカラム（ＰＥ：ＥＡ＝４：１～１：１）によって精製して、白色固体として表題化合物（５００ｍｇ、Ｙ：１７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２５７．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　８．３１　（ｓ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　０．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５７３】

トルエン（６ｍＬ）中の６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン（１００ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１１４ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６２ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｘａｎｔｐｈｏｔｓ（１０ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に、ＣＯを３回充填し、ＣＯ下で、８０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、暗い固体として表題生成物（３００ｍｇ、粗物）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４９７．２．

ステップ２：（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製

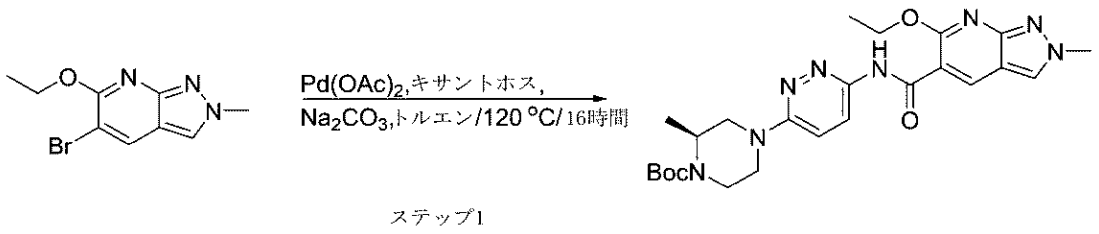
【０５７４】

ＥＡ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２

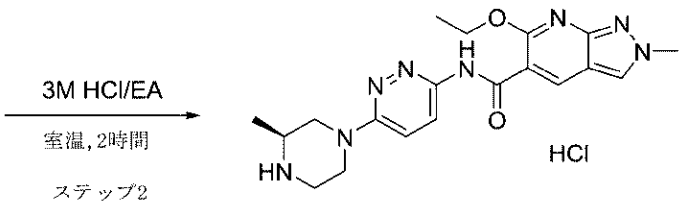
－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、粗物）の溶液に、ＥＡ／ＨＣｌ（４ｍＬ、３ｍｏｌ／Ｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＨＣｌ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題化合物（４０ｍｇ、収率：２６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３９７．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　９．４９　（ｓ，　１Ｈ），　８．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．５１　－　４．４５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７０　－　３．６６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６４　－　３．６０　（ｍ，　２Ｈ），　３．４７　－　３．４０　（ｍ，　２Ｈ），　２．５１　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例７０．（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物２２５）の合成

【化１４７】



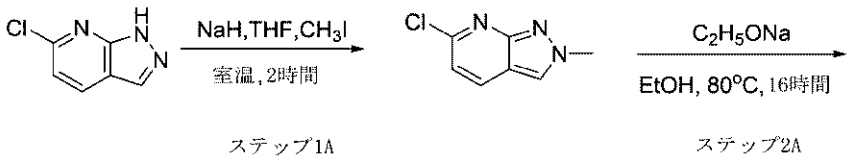
ステップ1



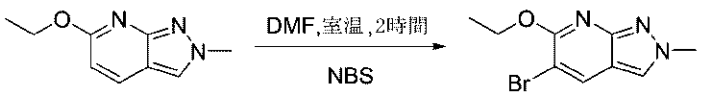
ステップ2

５－ブロモ－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンの調製

【化１４８】



ステップ1A　　ステップ2A



ステップ3A

ステップ１Ａ：６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンの調製

【０５７５】

ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の６－クロロ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピ

リジン（１０．３ｇ、６７．３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（５．３８ｇ、２２４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物をこの温度で３０分間撹拌し、CH_3I（３６．３ｇ、２５６ｍｍｏｌ）を添加し、得られたものを室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１００ｍＬ＊３）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ）によって精製して、白色固体として表題生成物（９．５ｇ、Ｙ：８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：１６８．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ７．９６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９４ （ｓ， １Ｈ）， ７．０３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２３ （ｓ， ３Ｈ）．

ステップ２Ａ：６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンの調製

【０５７６】

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン（１．１ｇ、６．６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＯＥｔ（４．４７ｇ、２４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を希釈水（４０ｍＬ）、ＥＡ（５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（４０ｍＬ＊３）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ）によって精製し、白色固体として表題生成物（１ｇ、Ｙ：９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：１７８．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ７．８０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７２ （ｓ， １Ｈ）， ６．５５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．５０ （ｑ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ ２Ｈ）， ４．１２ （ｓ， ３Ｈ）， １．４２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ）．

ステップ３Ａ：５－ブロモ－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンの調製

【０５７７】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン（８００ｍｇ、４．５２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮＢＳ（９５０ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（４０ｍＬ）で抽出し、ブライン（３０ｍＬ＊３）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（ＥＡ）によって精製して、白色固体として表題生成物（８００ｍｇ、Ｙ：６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２５７．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ８．１０ （ｓ， １Ｈ）， ７．７１ （ｓ， １Ｈ）， ４．５６ （ｑ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１３ （ｓ， ３Ｈ）， １．４７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ３Ｈ）．

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５７８】

トルエン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１１５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の混合物に、$Pd(OAc)_2$（３．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｔｓ（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（６２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に、ＣＯを３回充填し、１２０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮して、黒色固体として表題生成物（１００ｍｇ、粗物）を得、これを、次のステップに直接使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：４９７．４．

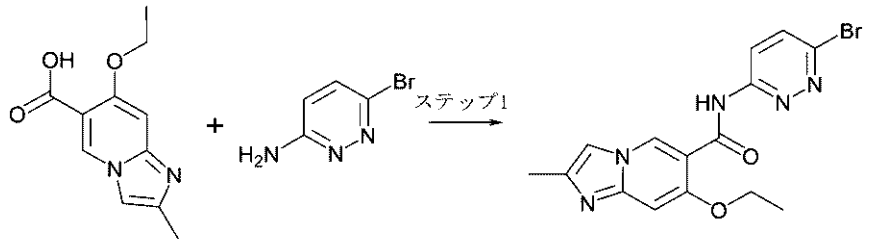
ステップ２：（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩の調製

【０５７９】

ＨＣｌ／ＥＡ（８．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（粗物、１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＨＣｌ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題化合物（１３．００ｍｇ、Ｙ：２ステップで１６．２５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：３９７．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）δ ８．８７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３６－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．１８（ｍ，１Ｈ），４．６９（ｑ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．５３－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．５５（ｍ，３Ｈ），３．３２－３．３０（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．５２（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．４５（ｍ，３Ｈ）．

出発材料：Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化１４９】



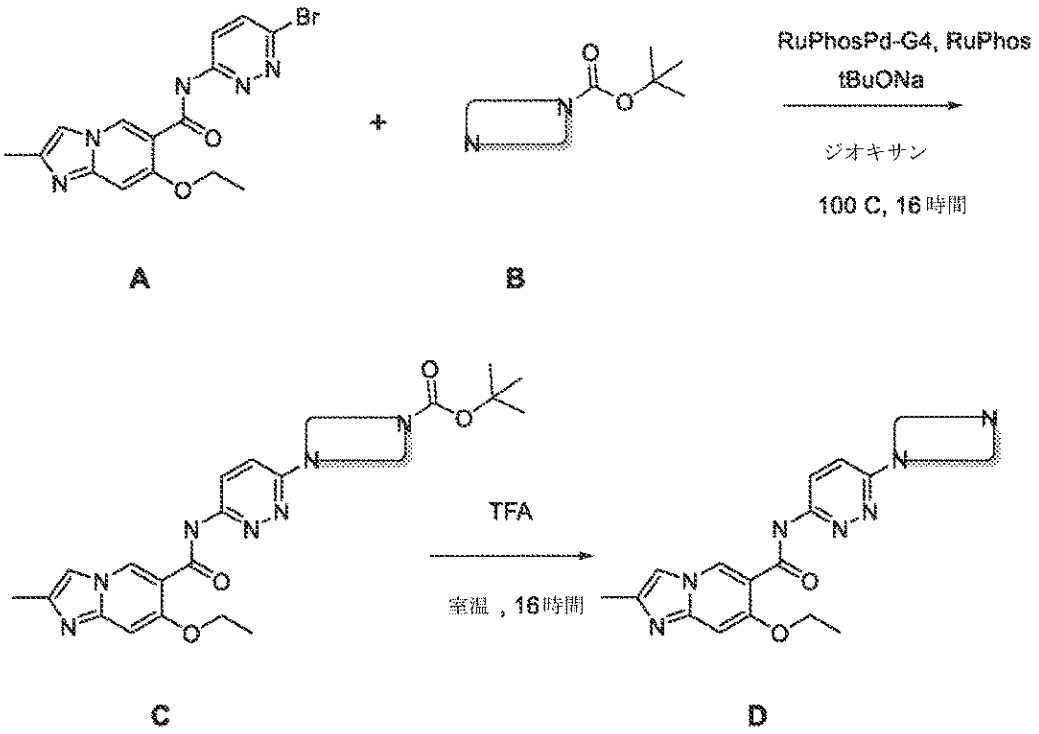
ステップ１：Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【０５８０】

７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（６．１ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍＬ）に懸濁し、６－ブロモピリダジン－３－アミン（４．８２ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（４．０６ｇ、３３．２４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（６．３７ｇ、３３．２４ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（３０ｍＬ）、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、純粋なＮ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（９．０６ｇ、Ｙ：８７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：３７７．０ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０３（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．４（ｄ，Ｊ＝９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９ Ｈｚ），７．６４（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例７１．表３の化合物の合成。

【化１５０】



A　　B

C　　D

【０５８１】

１ｍＬのジオキサン中の１当量のＡｒＢｒ（Ａ）及び１．５当量のアミン（Ｂ）の混合物に、不活性雰囲気下で、０．１当量のＲｕＰｈｏｓＰｄＧ４、０．１当量のＲｕＰｈｏｓ、及び３当量のｔＢｕＯＮａ＊を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、１ｍｌの切断カクテル＊＊を添加した。混合物を４時間反応させ、乾燥するまで蒸発させた。残留物を、ＤＭＳＯに溶解し、ＨＰＬＣ精製＊＊＊に供した。

＊試薬１及び／または試薬２を塩として使用する場合、追加の量のｔ－ＢｕＯＮａ（酸の各当量に対して１．１当量）を反応混合物に添加して、試薬を遊離形態に変換した。

＊＊切断カクテルは、ＴＦＡ（９２．５％ｖ／ｖ）、水（５％ｖ／ｖ）、及びＴＩＰＳ（２．５％ｖ／ｖ）を混合することによって調製した。

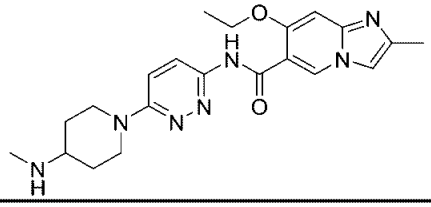
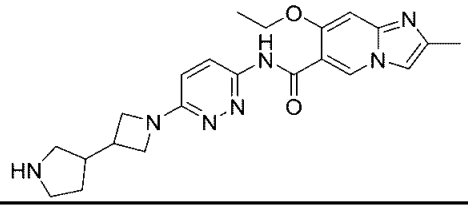
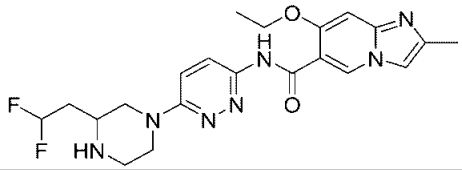
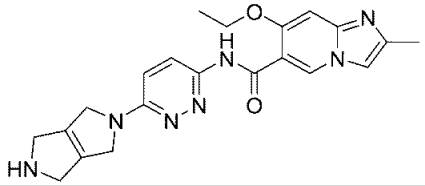
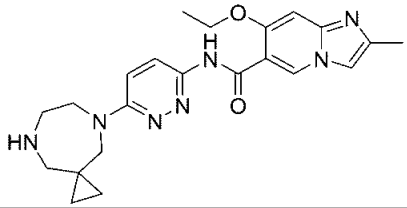
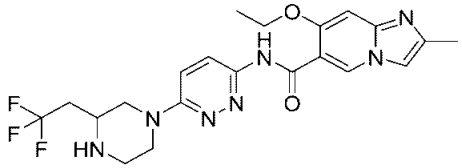
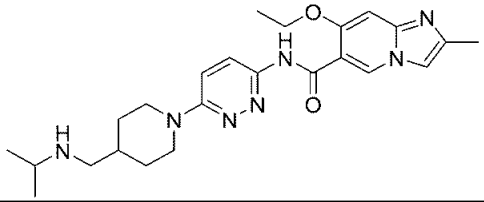
＊＊＊得られた溶液をＨＰＬＣによって精製し（脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのアセトニトリル（相Ｂ）を溶出液として使用して、最終化合物（Ｄ）を得た。ほとんどの場合、ＴＦＡを添加剤として使用した。

機器：ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム

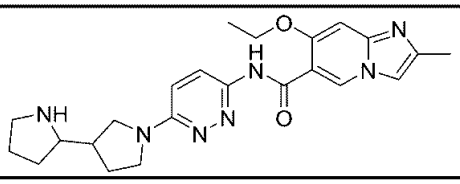
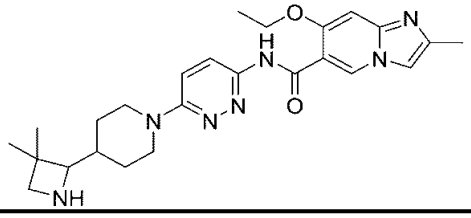
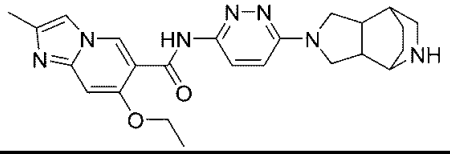
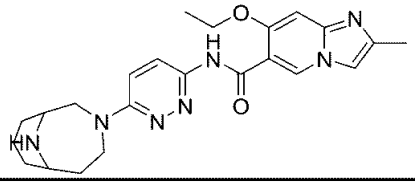
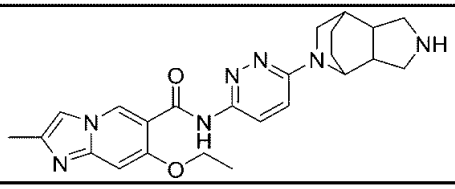
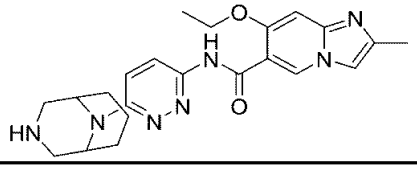
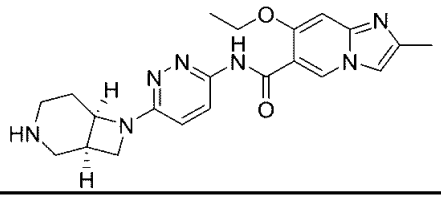
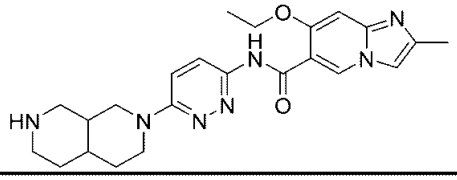
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐカラム、１００Ａ、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ、ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄカートリッジ付き、１００Ａ、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ

【表４－１】

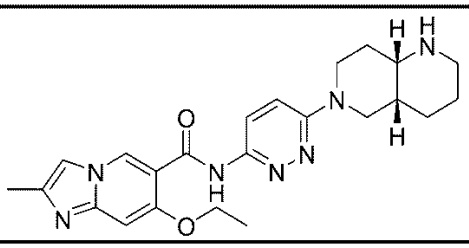
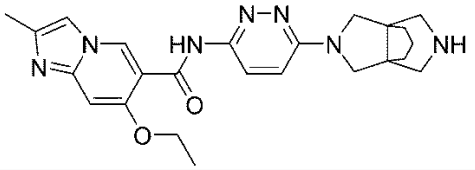
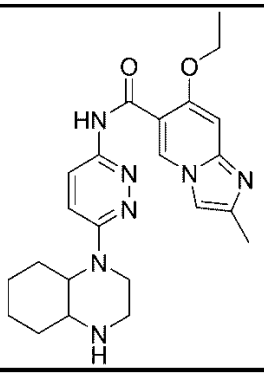
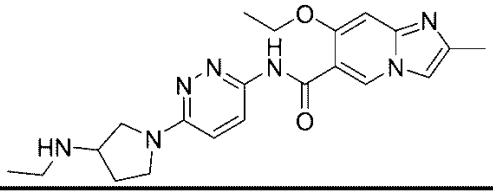
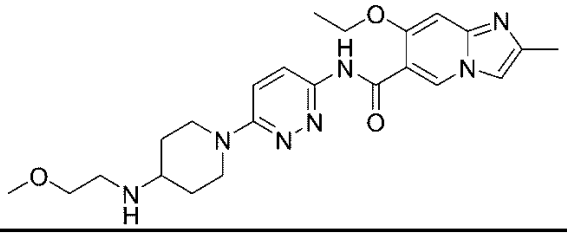
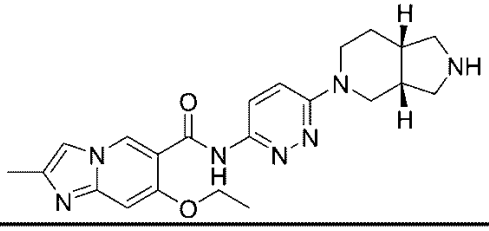
表３．実施例７１の手順を使用して合成した化合物。

化合物番号	化合物	ESI-MS (M+H)+
226		411.0
227		423.1
228		446.2
229		406.0
230		422.2
231		464.2
232		452.2

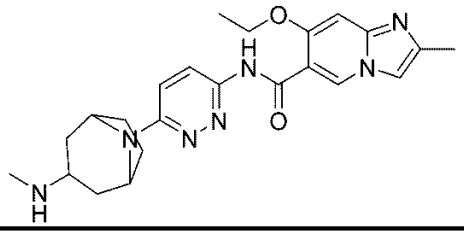
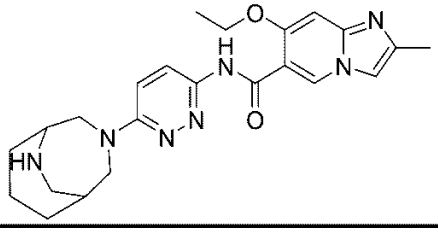
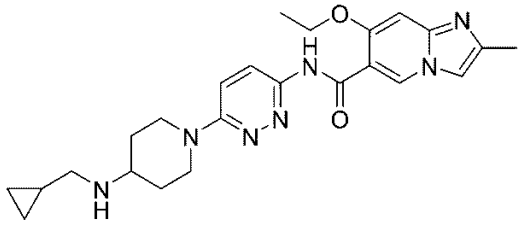
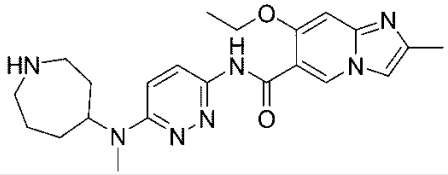
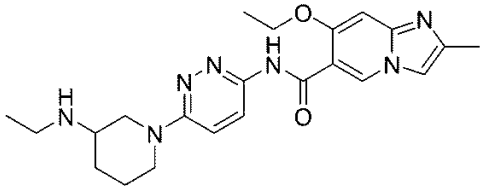
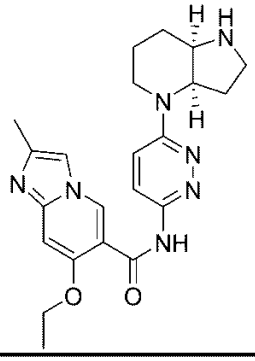
【表４－２】

233		437.2
234		464.4
235		448.4
236		436.3
237		448.4
238		422.1
239		408.2 ラセミ体
240		436.2

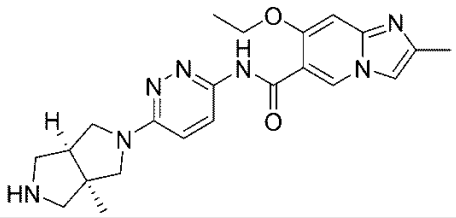
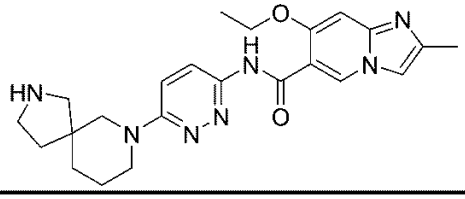
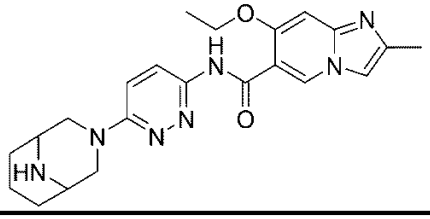
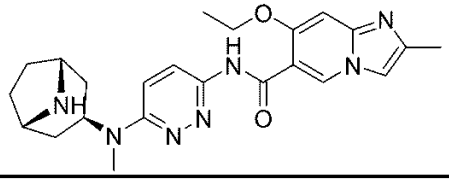
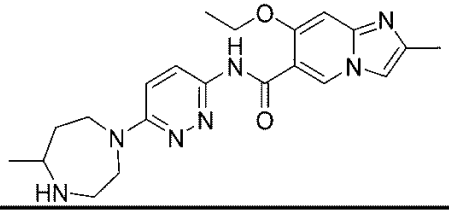
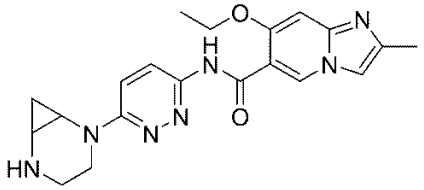
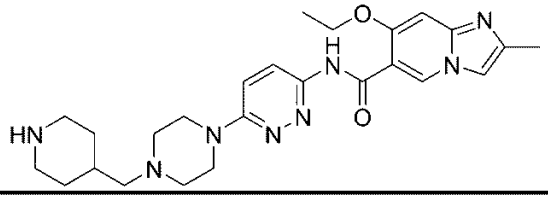
【表４－３】

241		436.2 ラセミ体
242		448.2
243		436.2
244		410.2
245		454.2
246		422.2 ラセミ体

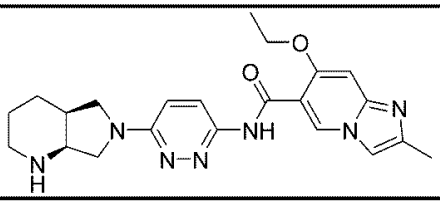
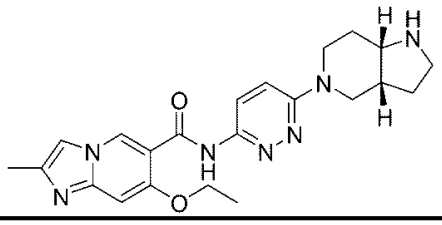
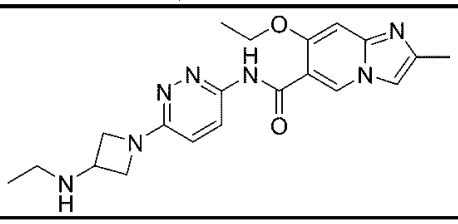
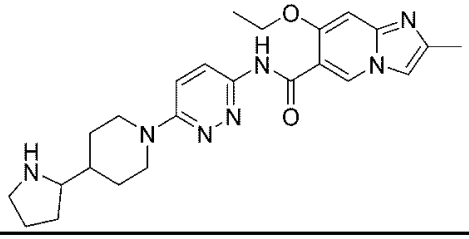
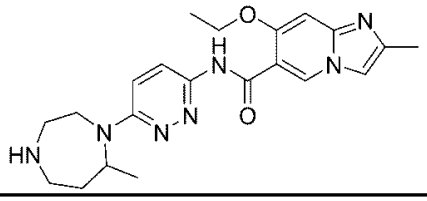
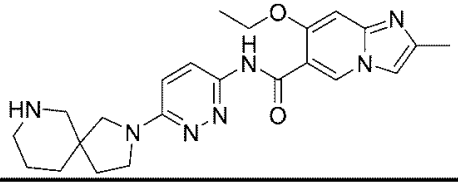
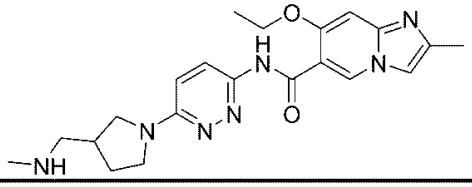
【表４－４】

247		436.2
248		437.1
249		450.2
250		424.2
251		424.2
252		422.2 ラセミ体

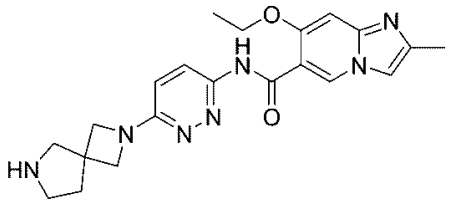
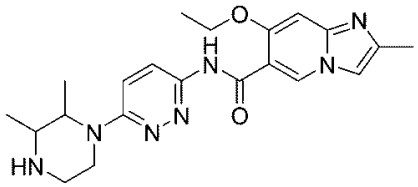
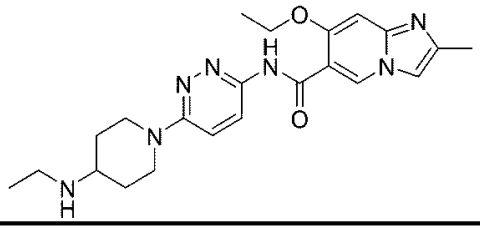
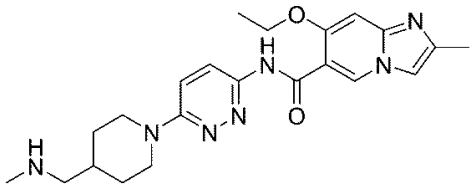
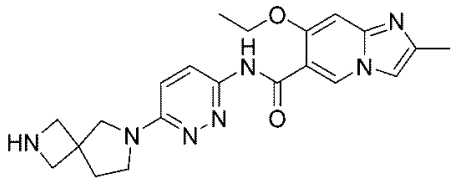
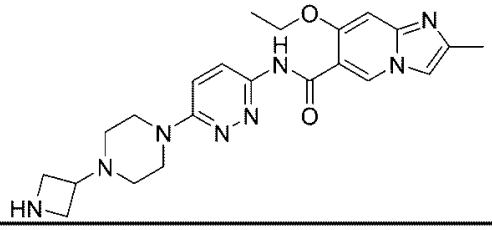
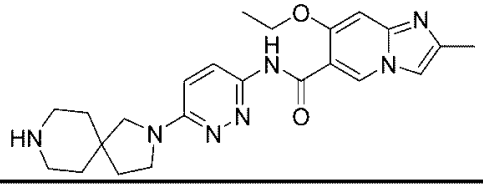
【表４－５】

253		422.2 ラセミ体
254		436.1
255		422.2
256		436.2
257		410.2
258		394.4
259		479.2

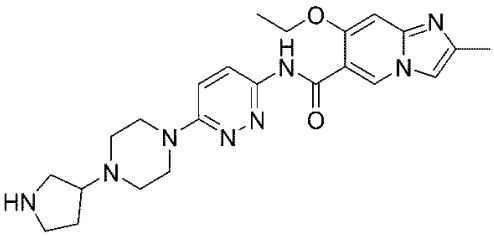
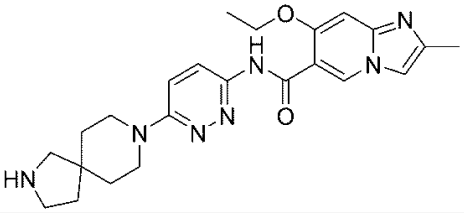
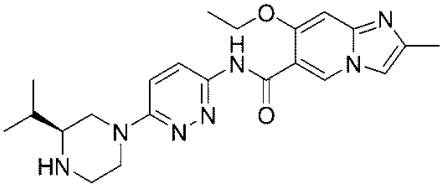
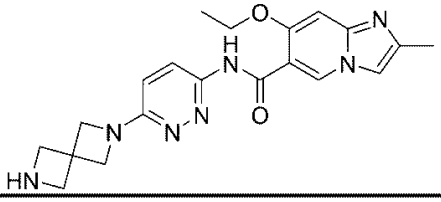
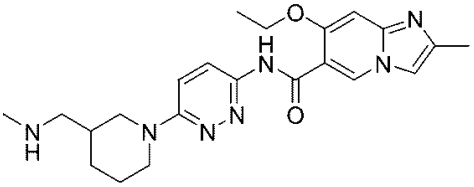
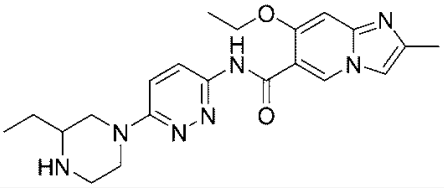
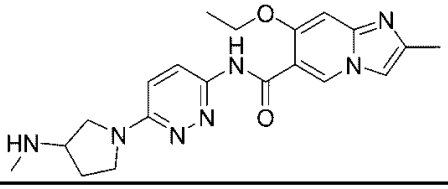
【表４－６】

260		422.2
261		422.1 ラセミ体
262		396.2
263		450.2
264		410.2
265		436.2
266		410.4

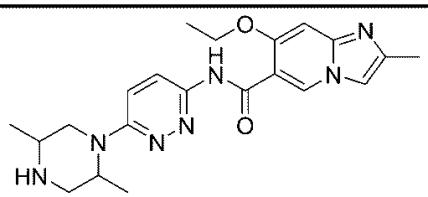
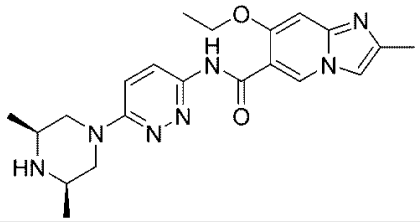
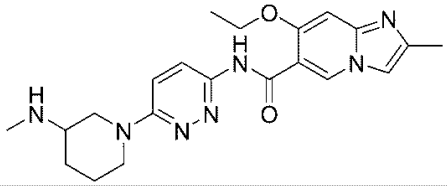
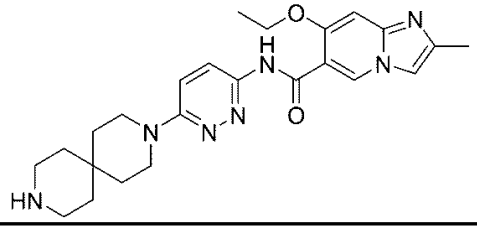
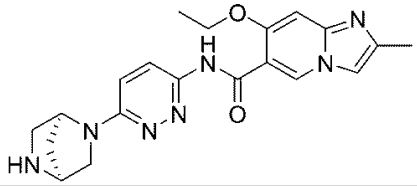
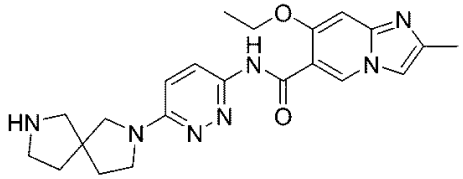
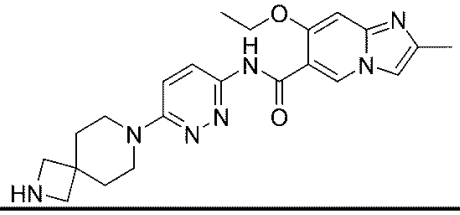
【表４－７】

267		408.2
268		410.2
269		424.4
270		424.4
271		408.2
272		437.3
273		436.2

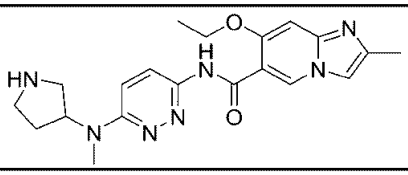
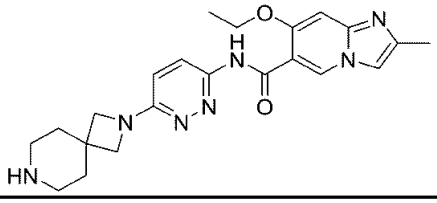
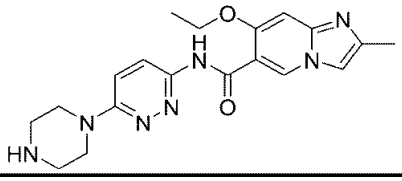
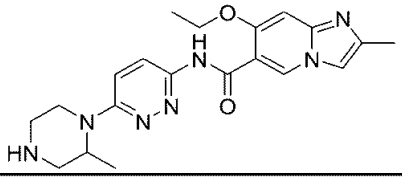
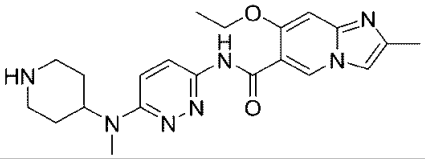
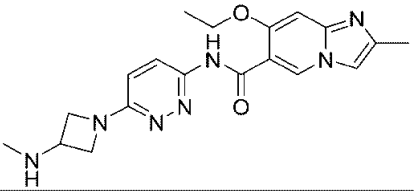
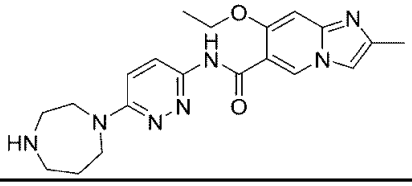
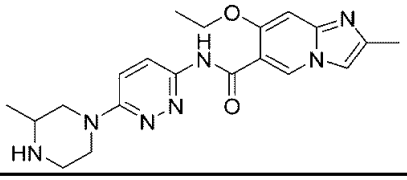
【表４－８】

274		451.4
275		436.2
276		424.4
277		394.2
278		424.2
279		410.2
280		396.4

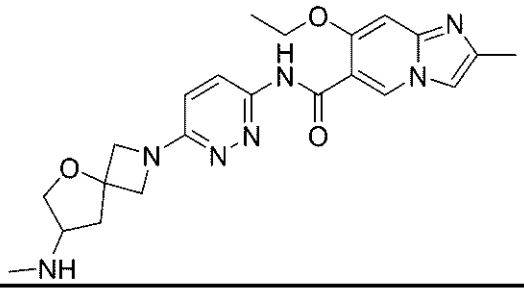
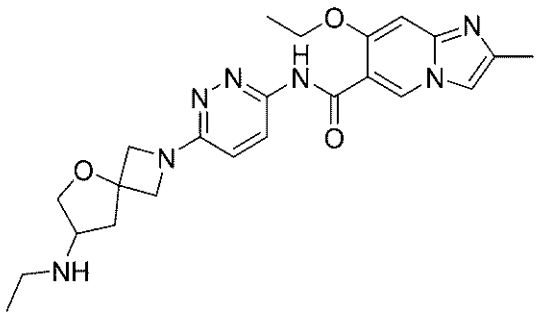
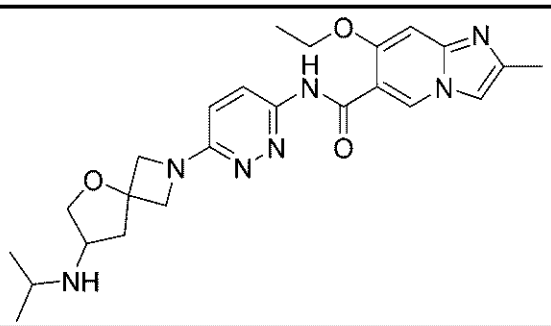
【表４－９】

281		410.1
282		410.2
283		410.2
284		450.4
285		394.2
286		422.4
287		422.4

【表４－１０】

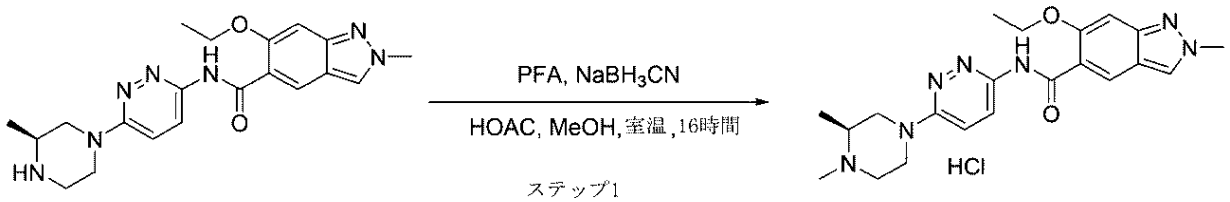
288		396.2
289		422.4
290		382.4
291		396.4
292		410.4
293		382.2
294		396.2
295		396.2

【表４－１１】

296		438.1
297		452.2
298		466.2

実施例７２．（Ｓ）－Ｎ－（６－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物２９９）の合成

【化１５１】



ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（６－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製

【０５８２】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＰＦＡ（１９ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及び酢酸（５０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を氷浴下で添加し、混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）を添加し、溶液を添加し、真空中

で濃縮した。粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＨＣｌ／ＣＨ$_3$ＣＮ）によって精製して、白色固体として表題化合物（１７ｍｇ、収率：３２．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：４１０．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－ｄ$_4$）　δ　８．５０　（ｓ，　１Ｈ），　８．４１　（ｓ，　１Ｈ），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　（ｓ，　１Ｈ），　４．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　１４．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．３６　－　４．３１　（ｍ，　２Ｈ），　４．２１　（ｓ，　３Ｈ），　３．７７　－　３．６９　（ｍ，　１Ｈ），　３．５８　－　３．４６　（ｍ，　２Ｈ），　３．４２　－　３．３４　（ｍ，　２Ｈ），　３．０１　（ｓ，　３Ｈ），　１．６０　－　１．５６　（ｍ，　３Ｈ），　１．５４　－　１．４７　（ｍ，　３Ｈ）．

実施例７３．（Ｓ）－６－エトキシ－Ｎ－（６－（４－エチル－３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物３００）の合成

【化１５２】



ステップ1

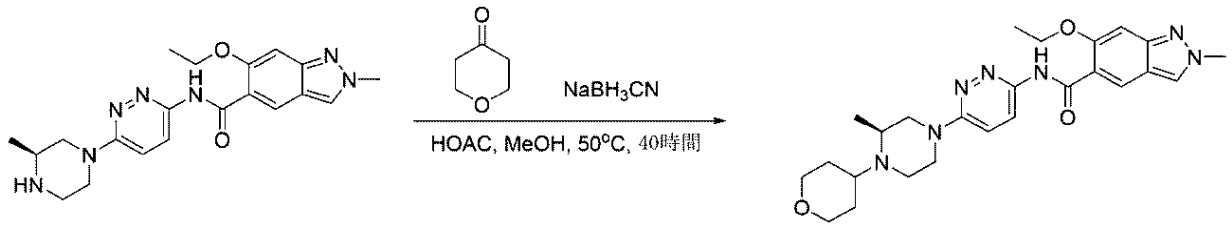
ステップ１：（Ｓ）－６－エトキシ－Ｎ－（６－（４－エチル－３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０５８３】

ＭｅＯＨ（８ｍＬ）及びＨＯＡｃ（４５．６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）中の（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－_メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＣＨ$_3$ＣＨＯ（５６．３ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（５０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）で希釈し、真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ＨＣｌ／ＡＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（３３ｍｇ、Ｙ：２８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：４２４．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_4$）　δ　８．７２　（ｓ，　１Ｈ），　８．４９　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　（ｂｒ．ｓ，　２Ｈ），　７．２０　（ｓ，　１Ｈ），　４．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．３９　－　４．３３　（ｍ，　２Ｈ），　４．３１　（ｓ，　３Ｈ），　３．７７　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　３．６９　－　３．４５　（ｍ，　３Ｈ），　３．４４　－　３．３２　（ｍ，　１Ｈ），　３．３０　－　３．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　（ｂｒ．ｓ，　６Ｈ），　１．４３　（ｂｒ．ｓ，　３Ｈ）．

実施例７４．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－｛６－［（３Ｓ）－３－メチル－４－（オキサン－４－イル）ピペラジン－１－イル］ピリダジン－３－イル｝－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（化合物３０１）の合成

【化１５３】



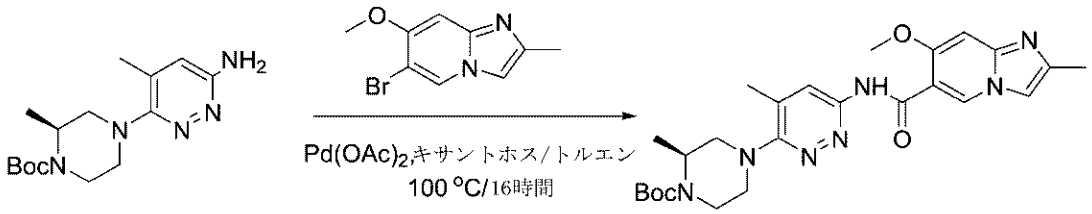
ステップ１：（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの調製

【０５８４】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（２５３ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及び酢酸（１００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４７ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を氷浴下で添加し、混合物を５０℃で４０時間撹拌した。濃縮後、粗物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ $NH_3.H_2O$／CH_3CN）によって精製して、白色固体として表題化合物（７ｍｇ、収率：５．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４８０．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．８６（ｓ， １Ｈ）， ８．４６ （ｄ， Ｊ ＝ ４．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ８．２５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４１ （ｄ， Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１５ （ｓ， １Ｈ）， ４．３１ － ４．２６ （ｍ， ２Ｈ）， ４．１４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．９２ － ３．８２ （ｍ， ４Ｈ）， ３．３１ － ３．２４ （ｍ， ４Ｈ）， ３．２１ － ３．１５ （ｍ， １Ｈ）， ２．９７ － ２．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８７ － ２．８０ （ｍ， ２Ｈ）， １．６７ － １．５９ （ｍ， ２Ｈ）， １．５４ － １．５１ （ｍ， ３Ｈ）， １．４３ － １．３４ （ｍ， １Ｈ）， １．１０ － １．０５ （ｍ， ３Ｈ）．

実施例７６．７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－｛５－メチル－６－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピリダジン－３－イル｝イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物３０２）の合成

【化１５４】



ステップ1

ステップ2

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）－４－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０５８５】

トルエン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノ－４－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）の混合物に、６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（８６ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（９ｍｇ、０．

０４２ｍｍｏｌ）、キサントホス（４８ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（８８．４ｍｇ、０．８３４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、ＣＯ下で、１００℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。次いで、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物（１５０ｍｇ、粗物）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４９６．２

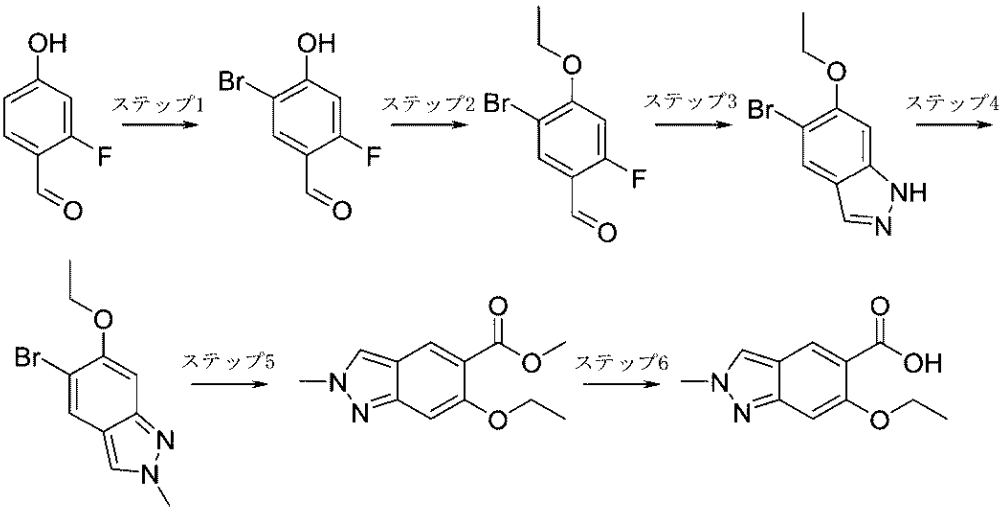
ステップ２：（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－メチル－６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製

【０５８６】

ＥＡ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）－４－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、粗物）の溶液に、ＥＡ（５ｍＬ）中の３Ｍ　ＨＣｌを室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＨＣｌ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（７ｍｇ、収率：５％、２ステップ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９６．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．０９　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，１Ｈ），　７．３８　（ｓ，　１Ｈ），　４．０７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６０　（ｄ，Ｊ　＝　１１．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５３　－　３．４７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４３　－　３．３７　（ｍ，　１Ｈ），　３．２９　－　３．１９　（ｍ，　２Ｈ），　３．０６　－　２．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．４６　（ｓ，　３Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ），　１．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例７７．６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸の調製

【化１５５】



ステップ１：５－ブロモ－２－フルオロ－４－ヒドロキシベンズアルデヒドの調製

【０５８７】

酢酸（２５０ｍＬ）中の２－フルオロ－４－ヒドロキシベンズアルデヒド（３０．０ｇ、２１４．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（２０ｍＬ）中の臭素（３５．９３ｇ、２２４．８２ｍｍｏｌ、１１．５２ｍＬ）の溶液を添加し、混合物を４５℃で２６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、ブラインを残留物に添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、無色の結晶として５－ブロモ－２－フルオロ－４－ヒドロキシベンズアルデヒド（４５．４ｇ、純度８５．０％、１７６．２ｍｍｏｌ、Ｙ：８２．３％）を得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（５

００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．９５（ｓ，１Ｈ），９．９２（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．１，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝１２．２ Ｈｚ，１Ｈ）．

ステップ２：５－ブロモ－４－エトキシ－２－フルオロベンズアルデヒドの調製

【０５８８】

ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の５－ブロモ－２－フルオロ－４－ヒドロキシベンズアルデヒド（４５．４ｇ、２０７．３ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（５７．３ｇ、４１４．５９ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を２５℃で３０分間撹拌した。ヨードエタン（３８．８ｇ、２４８．７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。水（３００ｍＬ）及び酢酸エチル（３００ｍＬ）の混合物を添加し、有機層を分離し、水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体として５－ブロモ－４－エトキシ－２－フルオロベンズアルデヒド（４１．３ｇ、純度８５．０％、１４２．０９ｍｍｏｌ、Ｙ：６８．５％）を得た。１Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．９９（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝１２．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ３：５－ブロモ－６－エトキシ－２Ｈ－インダゾールの調製

【０５８９】

ＤＭＳＯ（３５０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－エトキシ－２－フルオロベンズアルデヒド（４１．３ｇ、１６７．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２７．７２ｇ、２００．６ｍｍｏｌ）及び水和物ヒドラジン（２０．９２ｇ、４１７．９１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。冷却して得られた混合物を、水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色固体として５－ブロモ－６－エトキシ－２Ｈ－インダゾール（２６．０ｇ、純度８５．０％、９１．６７ｍｍｏｌ、Ｙ：５４．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：２４１．０．１Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．３０（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ４：５－ブロモ－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾールの調製

【０５９０】

ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中の５－ブロモ－６－エトキシ－２Ｈ－インダゾール（２６．６ｇ、１１０．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、テトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム（４８．９６ｇ、３３１．０１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この溶液を室温で２日間撹拌した。得られた混合物を飽和ＮａＨＣＯ３に注ぎ、有機層を分離し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させた。残留物をＦＣＣによって精製して、５－ブロモ－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール（９．６ｇ、純度９５．０％、３５．７５ｍｍｏｌ、Ｙ：３２．４％）を得た。１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ５：メチル６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキシレートの調製

【０５９１】

５－ブロモ－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール（９．６ｇ、３７．６３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（６１４．６１ｍｇ、７５２．６１μｍｏｌ）を添加し、続いてトリエチルアミン（７．６２ｇ、７５．２６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をオートクレーブに移し、１３０℃で、４０バールのＣＯ圧力下で一晩撹拌した。次いで、ＭｅＯＨを蒸発させ、残留物を、水（１

００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗物メチル６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキシレート（８．２ｇ、純度９０．０％、３１．５ｍｍｏｌ、Ｙ：８３．７％）を得て、これを、精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：２３５．２．１Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝８．６，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．１，３Ｈ）．

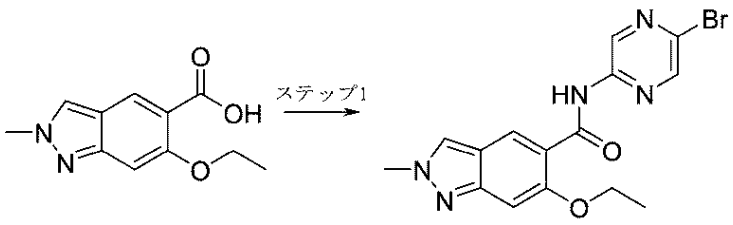
ステップ６：６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸の調製

【０５９２】

６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキシレート（８．２ｇ、３５．０１ｍｍｏｌ）及び水酸化カリウム（２．３６ｇ、４２．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、メタノール（１５０ｍＬ）及びＨ２Ｏ（３０ｍＬ）中で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、メタノールを除去し、得られた水溶液を１Ｎ ＨＣｌでｐＨ＝５に中和させて、カルボン酸を沈殿させた。固体の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（６．５ｇ、純度９５．０％、２８．０４ｍｍｏｌ、Ｙ：８０．１％）を、濾過によって単離し、乾燥させ、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：２２１．０．１Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．１５－３．９０（ｍ，５Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例７８．Ｎ－（５－ブロモピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの調製

【化１５６】



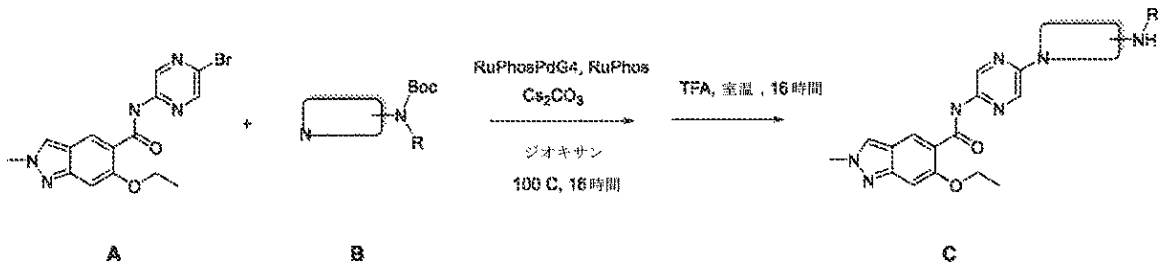
ステップ１：Ｎ－（５－ブロモピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの調製

【０５９３】

６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（３．２ｇ、１４．５３ｍｍｏｌ）、５－ブロモピラジン－２－アミン（２．５３ｇ、１４．５３ｍｍｏｌ）、及びピリジン（３．４５ｇ、４３．６ｍｍｏｌ）の混合物を無水アセトニトリル（４ｍＬ）に溶解し、室温で５分間撹拌し、続いてＴ３Ｐ（１８．５ｇ、５８．１３ｍｍｏｌ）（ＥｔＯＡｃ中５０重量％）を１０分間にわたって添加した。反応混合物を１２時間撹拌し、次いで濾過し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（５－ブロモピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（４．６８ｇ、純度９５．０％、１１．８２ｍｍｏｌ、Ｙ：８１．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３７６．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．８０（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例７９．並列合成の一般的な手順：

【化１５７】



【０５９４】

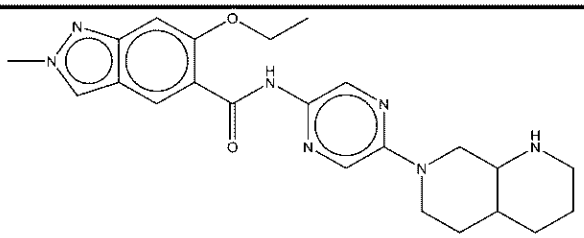
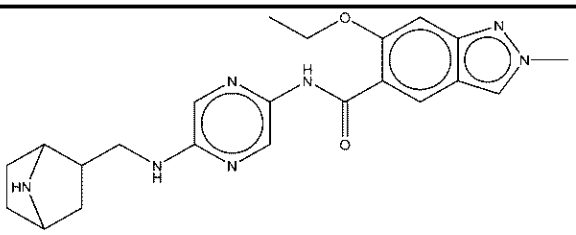
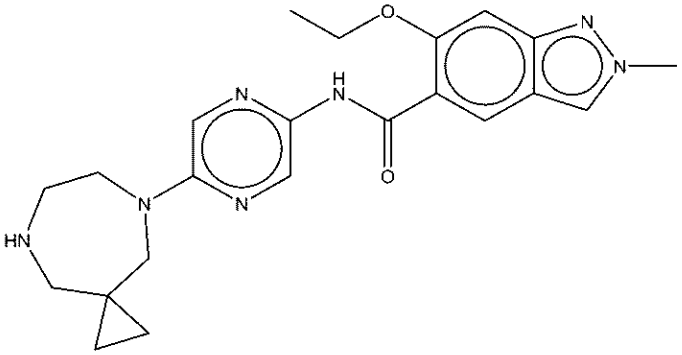
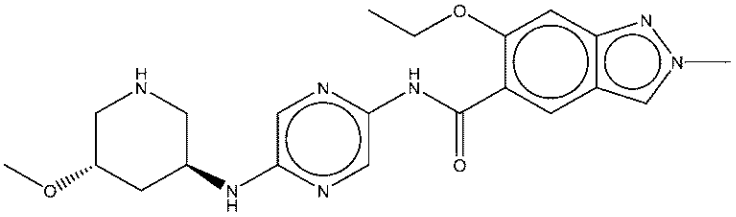
１ｍＬの乾燥ジオキサン中の１当量のＡｒＢｒ（Ａ）及び１．５当量のアミン（Ｂ）の混合物に、不活性雰囲気下で、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓＰｄＧ４、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓ、及び２．５当量のCs_2CO_3を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、１ｍｌのＴＦＡを添加し、室温で４時間撹拌した。混合物を蒸発させた。残留物を、ＤＭＳＯ（約１ｍｌ）に溶解し、スカベンジャーＳｉｌｉａＭｅｔＳ　ＤＭＴで処理し、濾過した。得られた溶液をＨＰＬＣによって精製し（脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのアセトニトリル（相Ｂ）を溶出液として使用して、最終化合物（Ｃ）を得た。ほとんどの場合、ＴＦＡを添加剤として使用した。

機器：ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム

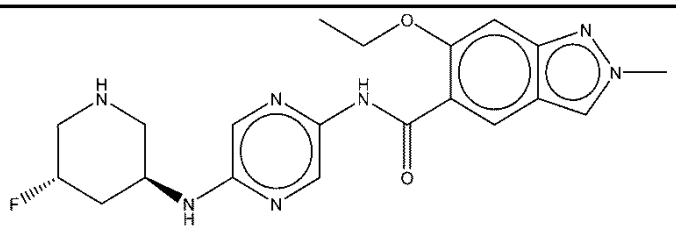
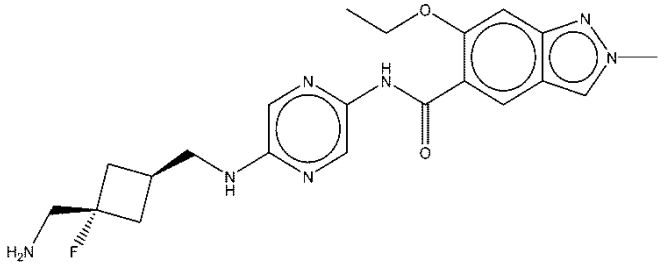
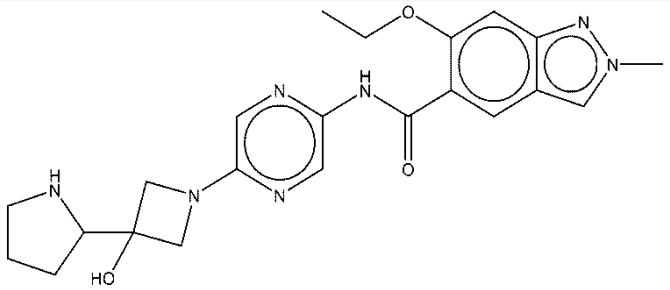
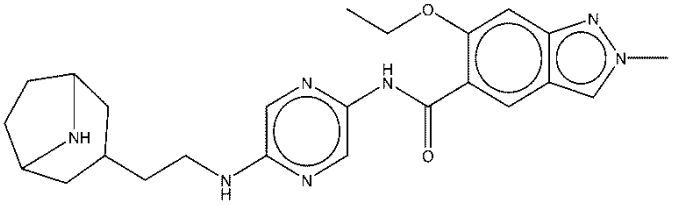
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐカラム、１００Ａ、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ、ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄカートリッジ付き、１００Ａ、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ

【表５－１】

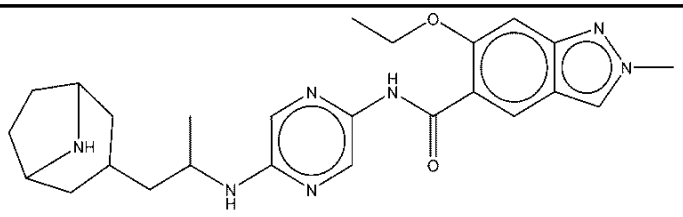
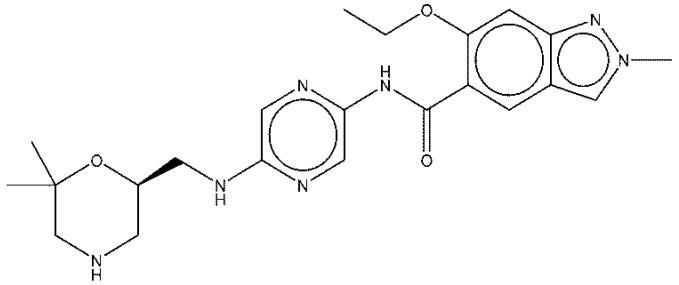
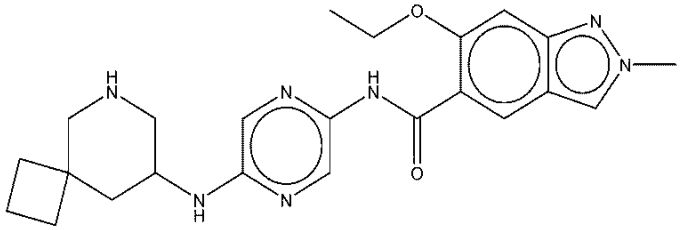
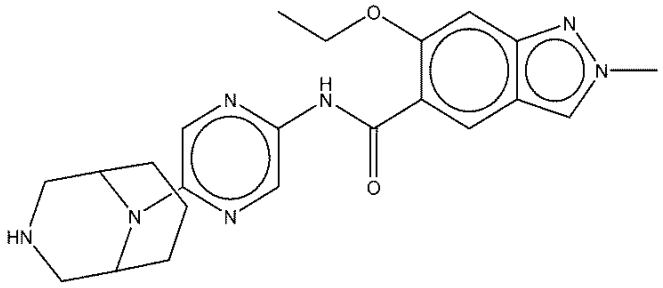
表４．実施例７９の手順を使用して合成した化合物。

化合物番号	化合物	ESI-MS (M+H)$^+$
303		436.2
304		422.2
305		422.2
306		426.2

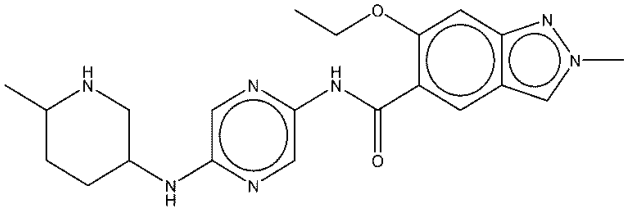
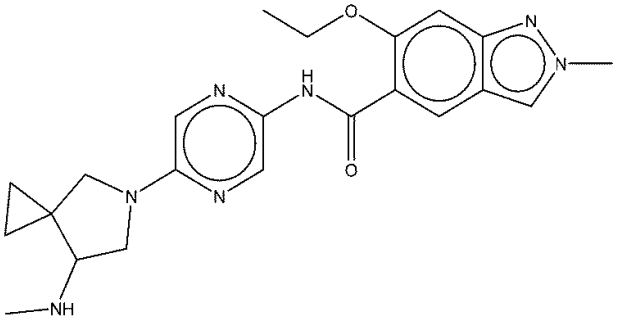
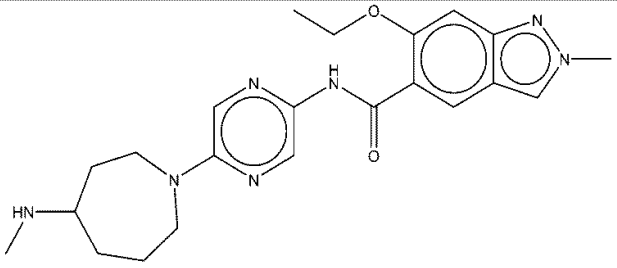
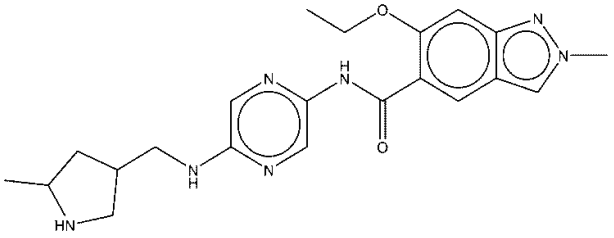
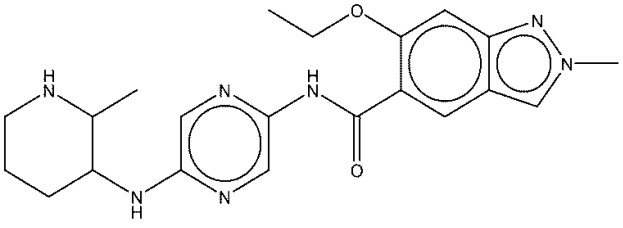
【表５－２】

307		414
308		428.4
309		438
310		450.2

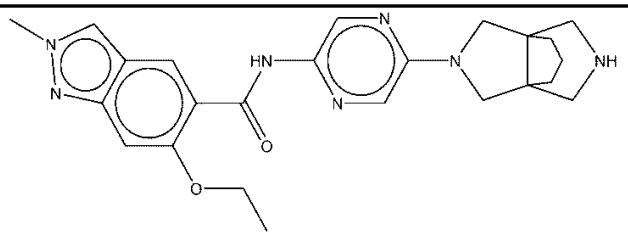
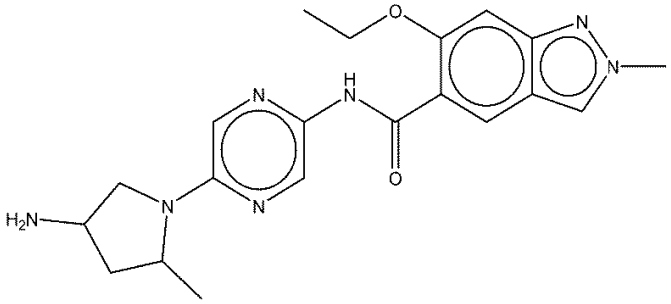
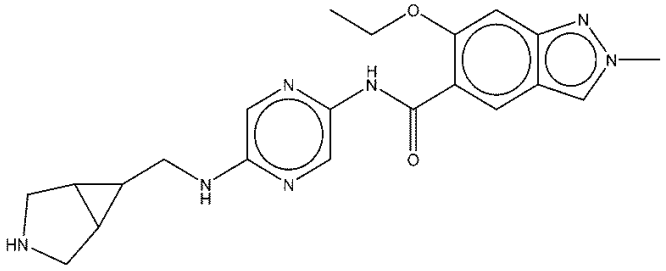
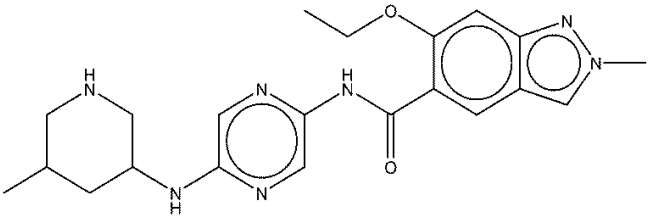
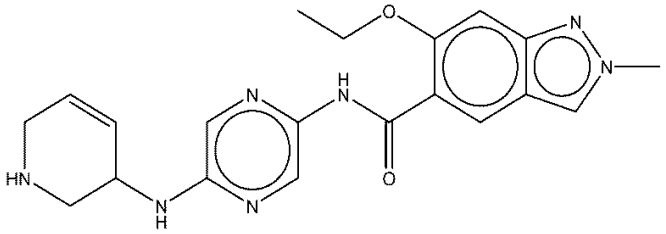
【表５－３】

311		464.2
312		440.4
313		436.4
314		422.2

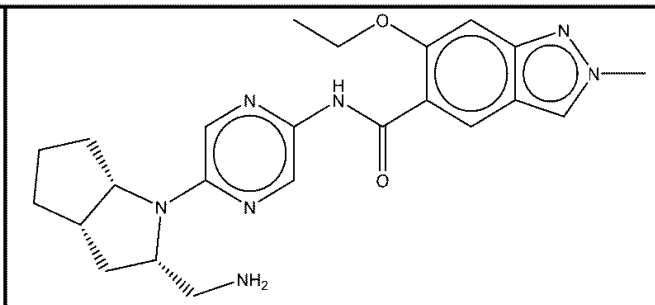
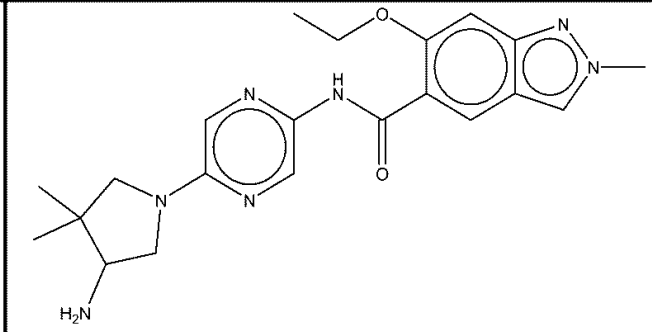
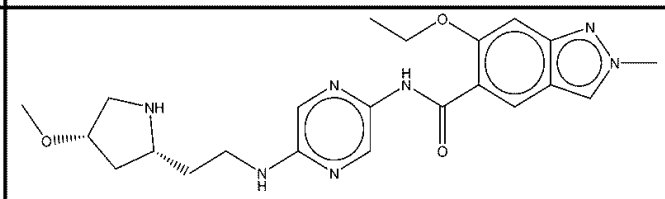
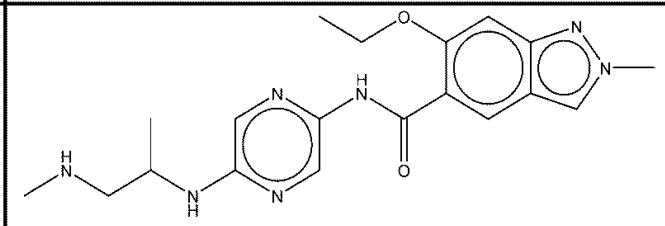
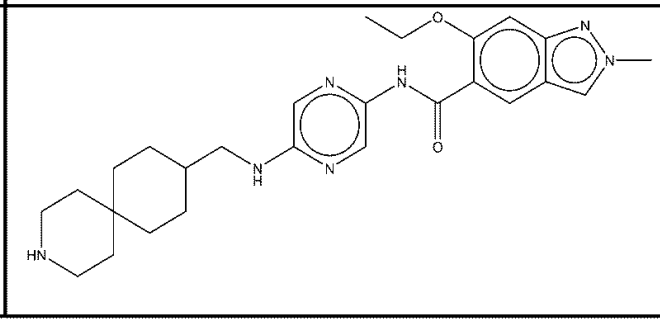
【表５－４】

315		410.2
316		422.4
317		424.2
318		410.1
319		410.2

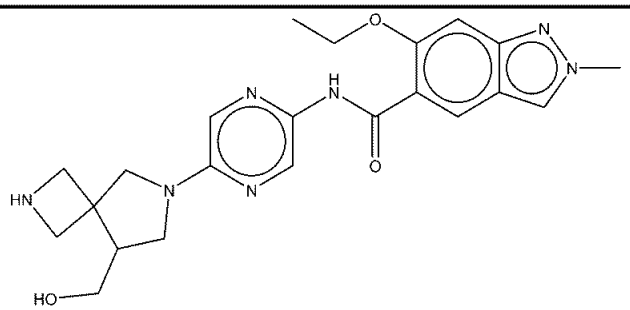
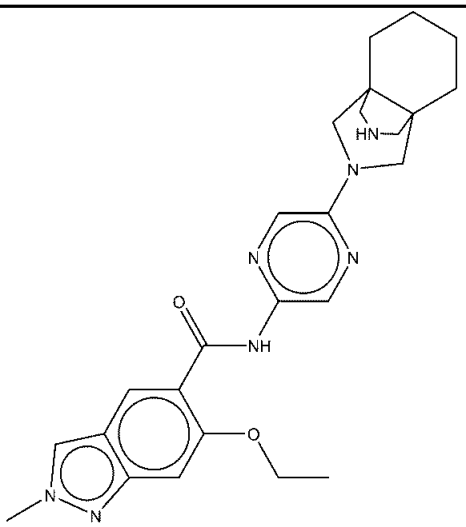
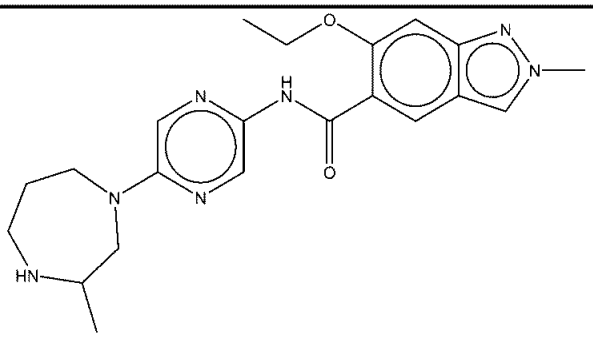
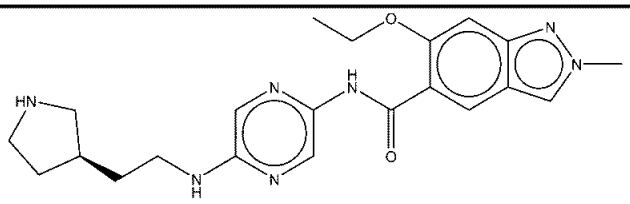
【表５－５】

320		448.2
321		396.1
322		408.2
323		410.2
324		394.2

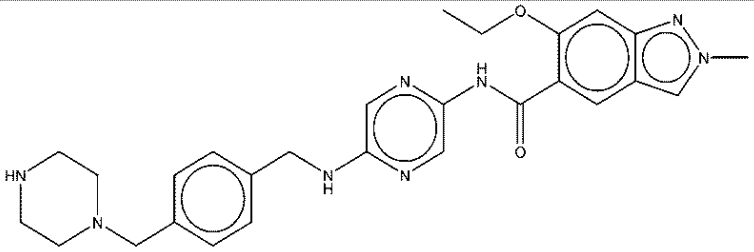
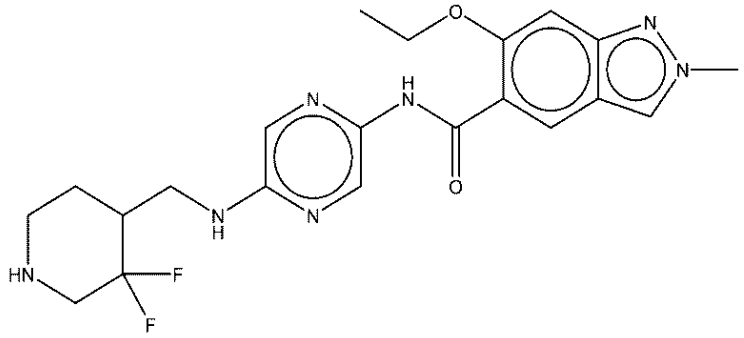
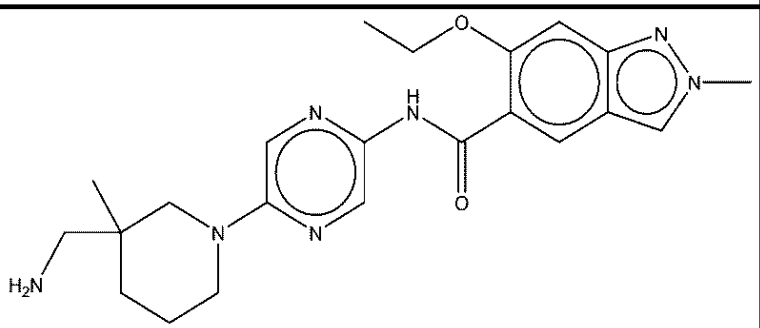
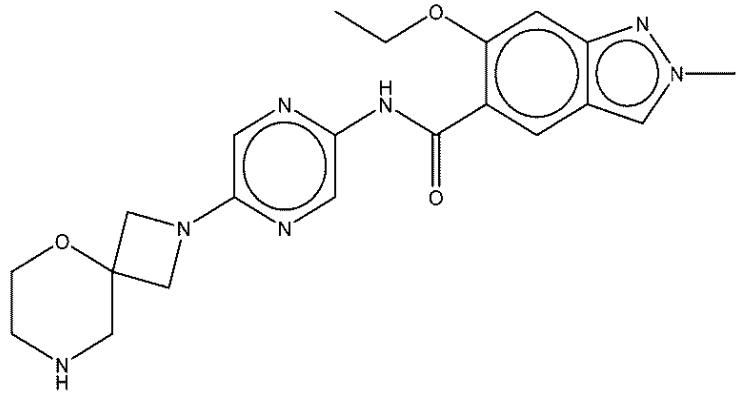
【表５－６】

325		436.2
326		410.2
327		440.2
328		384.2
329		478.4

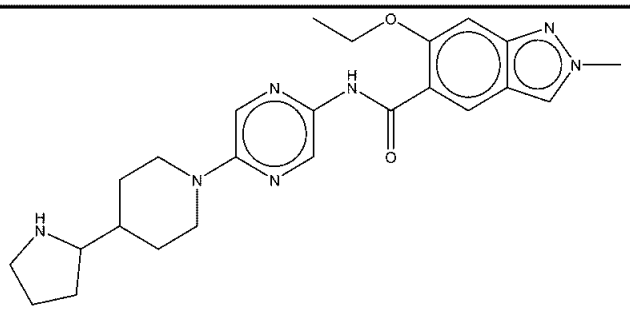
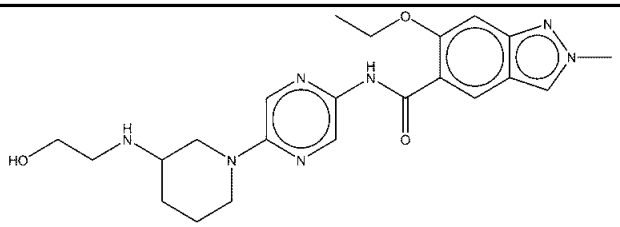
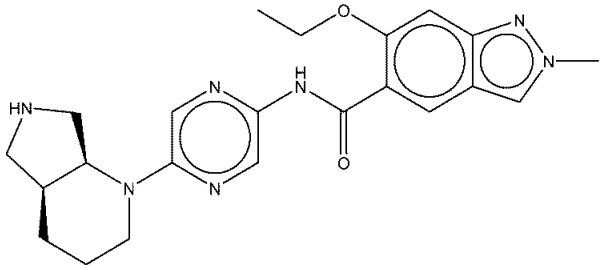
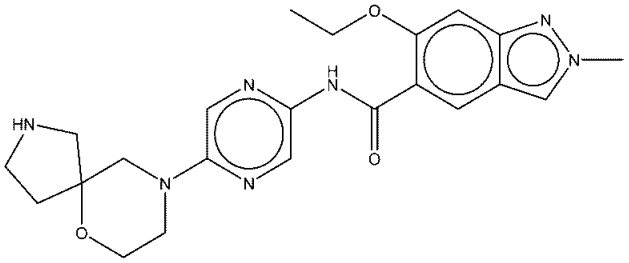
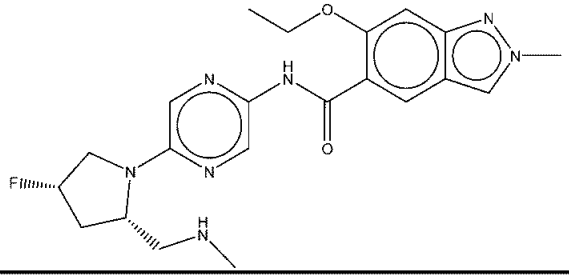
【表５－７】

330		438.1
331		462.1
332		410.2
333		410.2

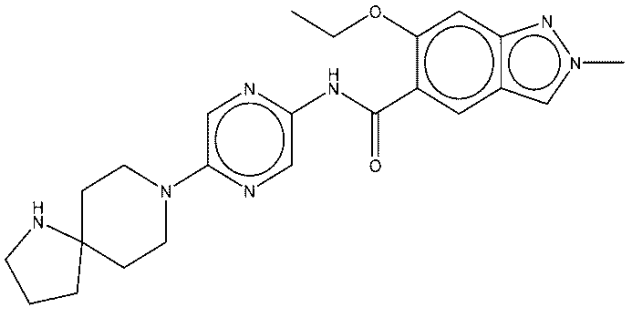
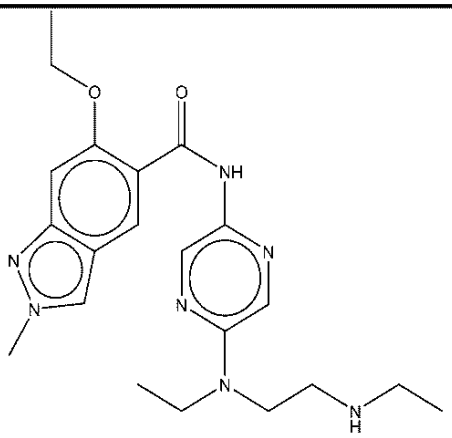
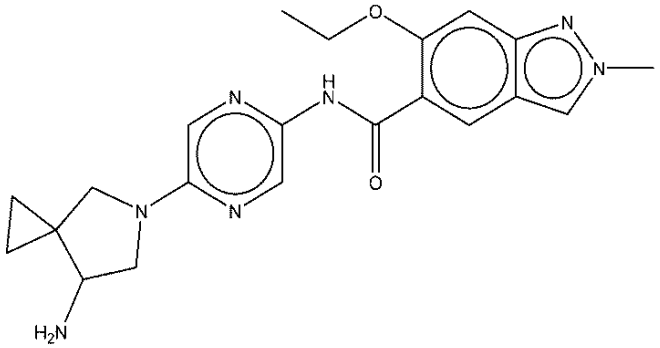
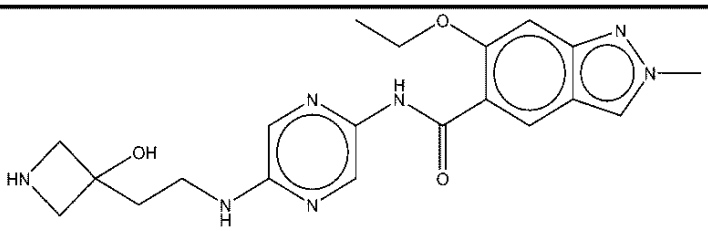
【表５－８】

334		501.2
335		446.2
336		424.2
337		424.2

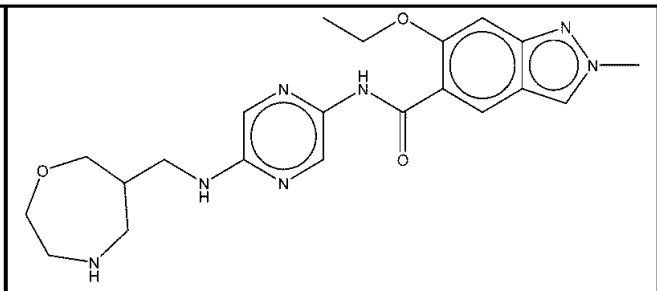
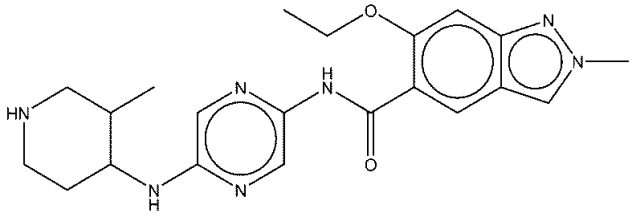
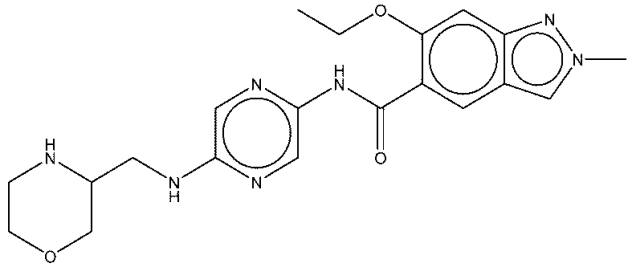
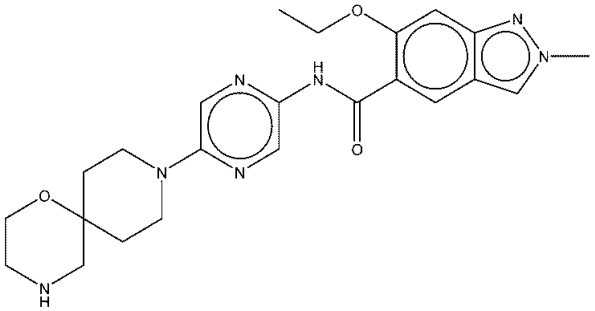
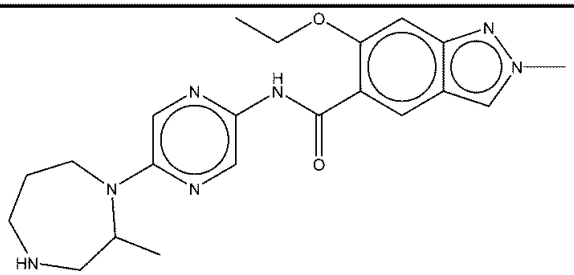
【表５－９】

338		450.2
339		440.2
340		422.2
341		438.2
342		428.2

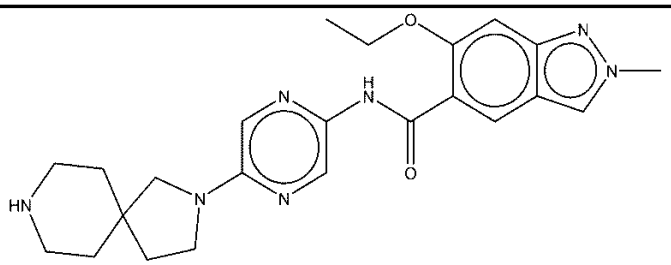
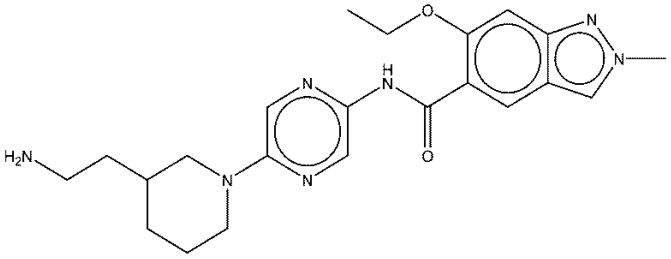
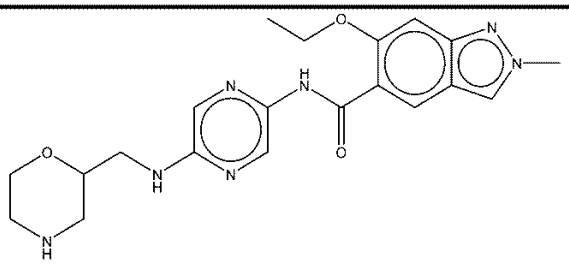
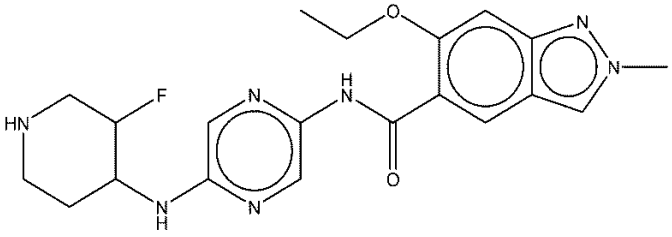
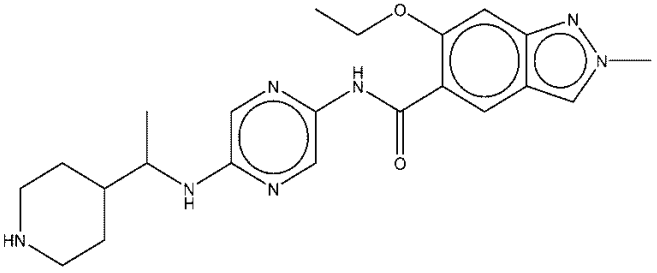
【表５－１０】

343		436.2
344		412.2
345		408.2
346		412.2

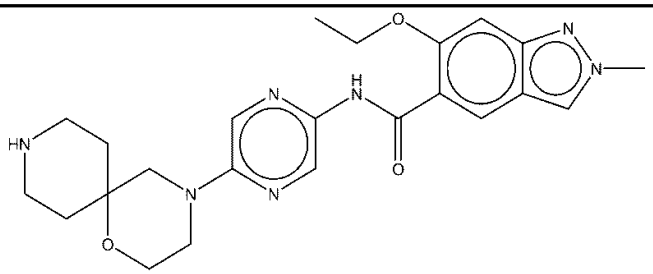
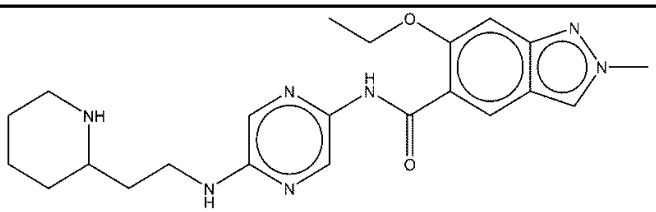
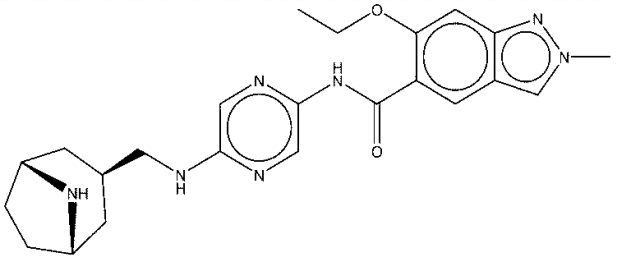
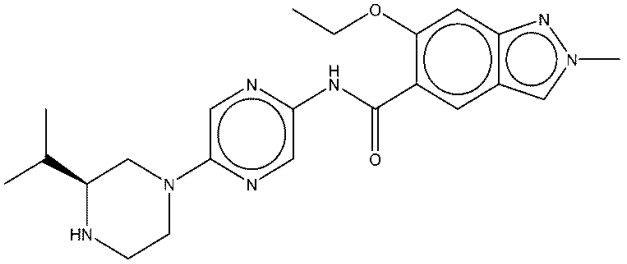
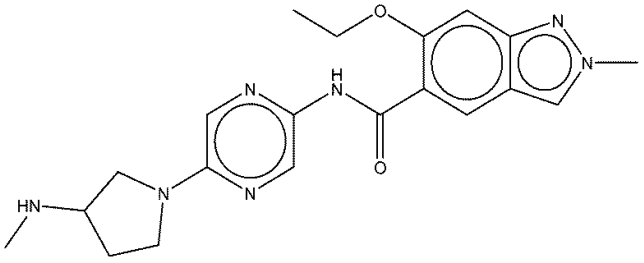
【表５－１１】

347		426.2
348		410.1
349		412.2
350		452.2
351		410.2

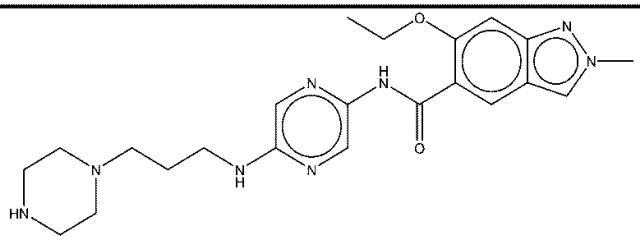
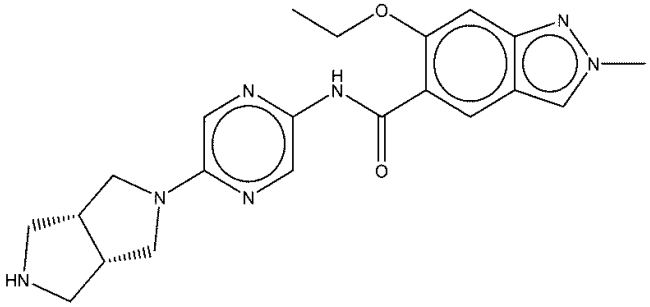
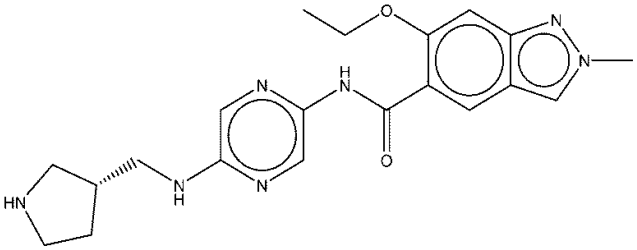
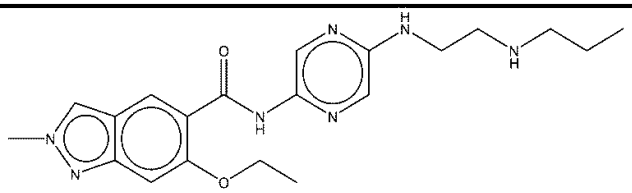
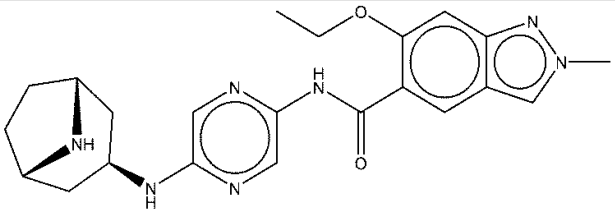
【表５－１２】

352		436.2
353		424.2
354		412.2
355		414.2
356		424.2

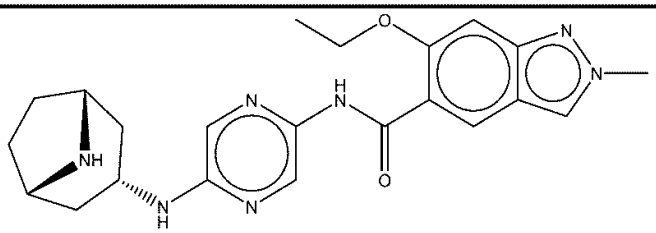
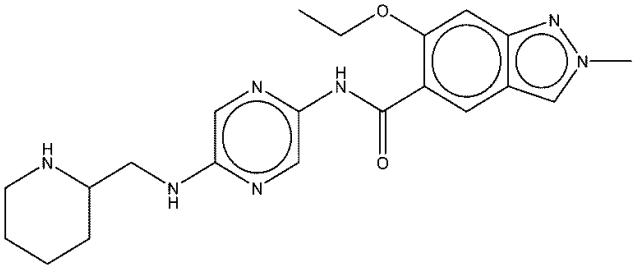
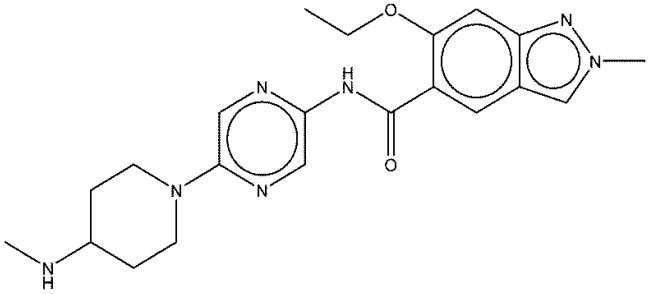
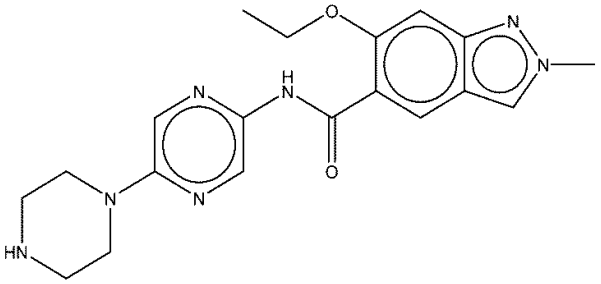
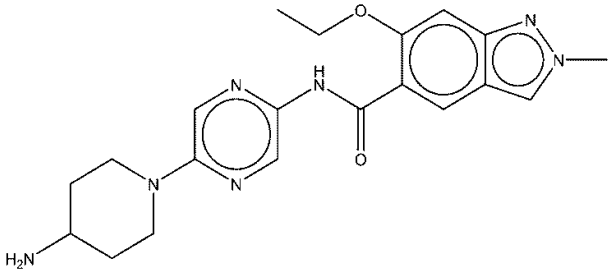
【表５－１３】

357		452.2
358		424.2
359		436.2
360		424.2
361		396.2

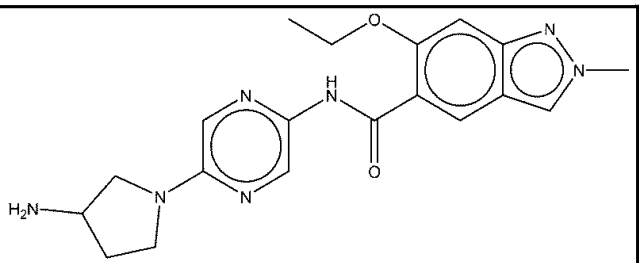
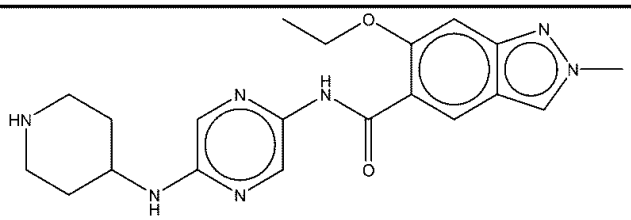
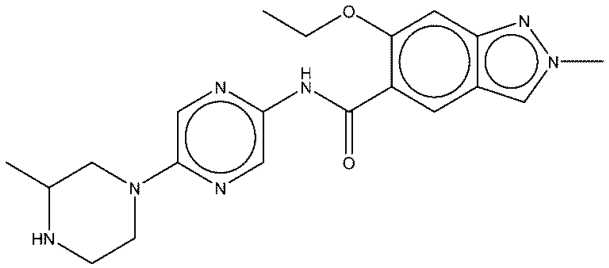
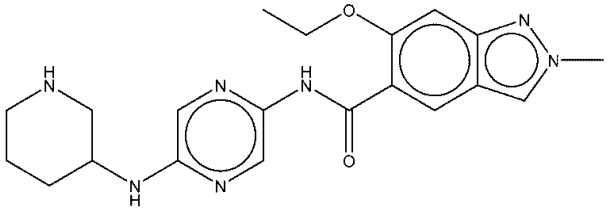
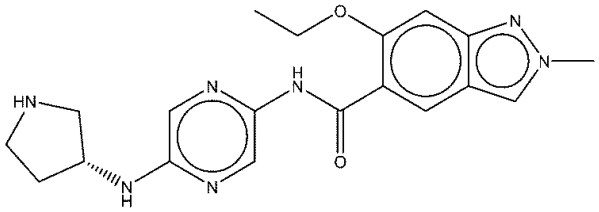
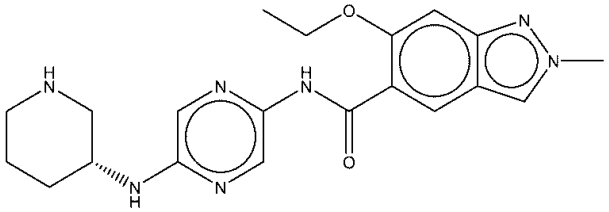
【表５－１４】

362		439.2
363		408.2
364		396.2
365		398.2
366		422.2

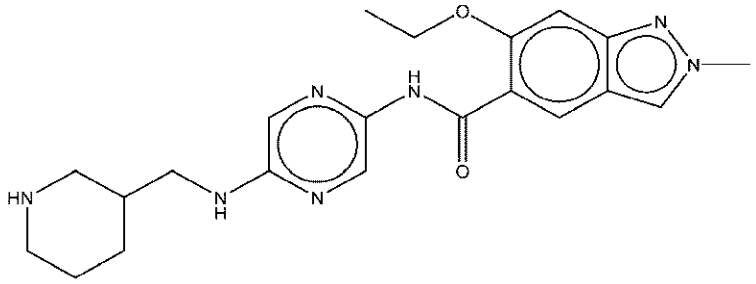
【表５－１５】

367		422.2
368		410.2
369		410.2
370		382.2
371		396.2

【表５－１６】

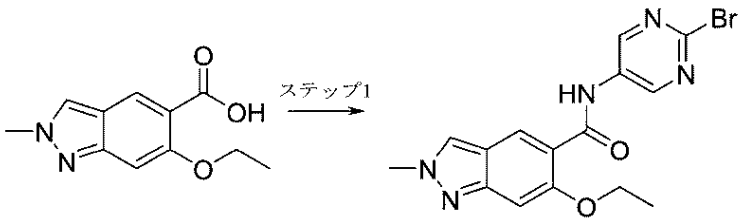
372		382.2
373		396.2
374		396.2
375		396
376		382.2
377		396.2

【表５－１７】

378		410.2

実施例８０．Ｎ－（２－ブロモピリミジン－５－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの調製

【化１５８】



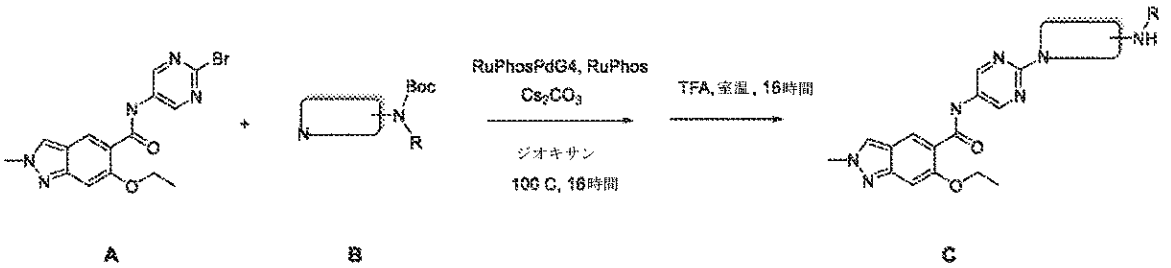
ステップ１：Ｎ－（２－ブロモピリミジン－５－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの調製

【０５９５】

６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（３．３８ｇ、１５．３５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３０ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＰＥＡ（３．９７ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（７．０ｇ、１８．４２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を３０分間撹拌し、２－ブロモピリミジン－５－アミン（２．６７ｇ、１５．３５ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）、ＭＴＢＥ（６０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、純粋なＮ－（２－ブロモピリミジン－５－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（１．５７ｇ、純度９５．０％、３．９６ｍｍｏｌ、Ｙ：２５．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３７６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．３７（ｓ，１Ｈ），９．０２（ｓ，２Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｑ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例８１．並列合成の一般的な手順：

【化１５９】



【０５９６】

１ｍＬの乾燥ジオキサン中の１当量のＡｒＢｒ（Ａ）及び１．５当量のアミン（Ｂ）の混合物に、不活性雰囲気下で、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓＰｄＧ４、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓ、及び２．５当量のCs_2CO_3を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、１ｍｌのＴＦＡを添加し、室温で４時間撹拌した。混合物を蒸発させた。残留物を、ＤＭＳＯ（約１ｍｌ）に溶解し、スカベンジャーＳｉｌｉａＭｅｔＳ　ＤＭＴで処理し、濾過した。

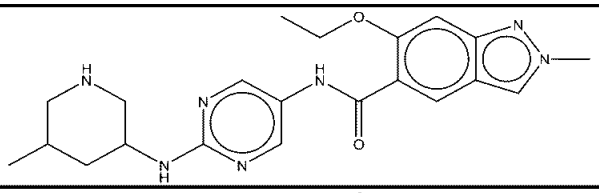
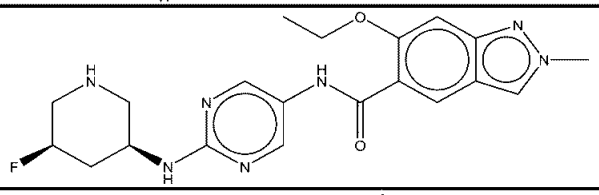
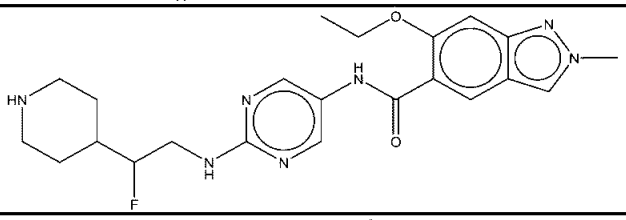
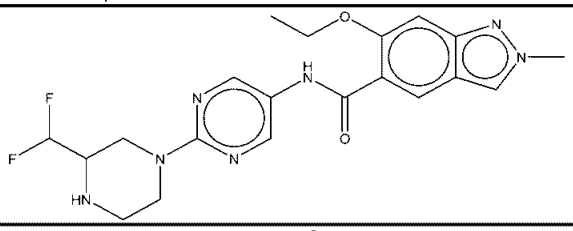
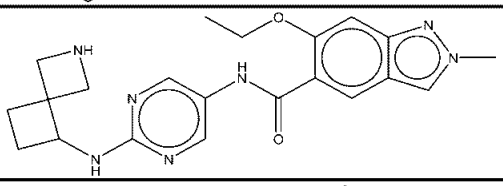
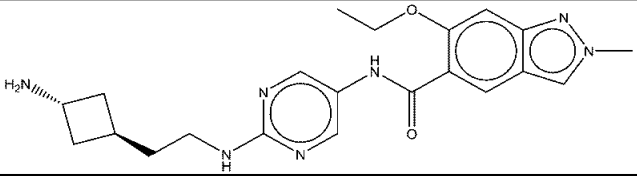
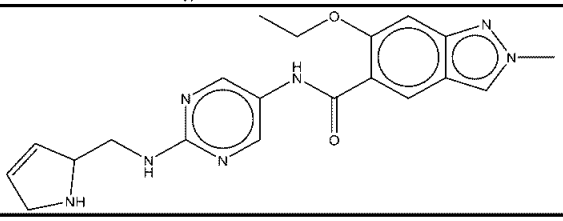
得られた溶液をＨＰＬＣによって精製し（脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのアセトニトリル（相Ｂ）を溶出液として使用して、最終化合物（Ｃ）を得た。ほとんどの場合、ＴＦＡを添加剤として使用した。

機器：ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム

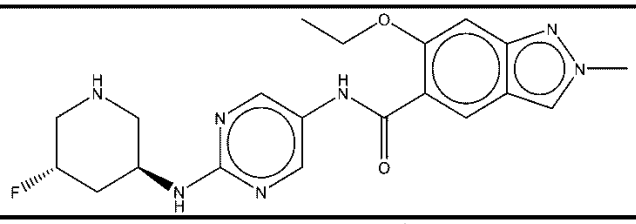
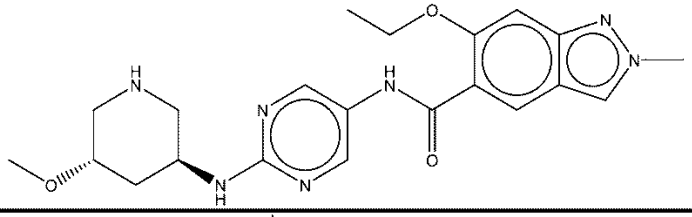
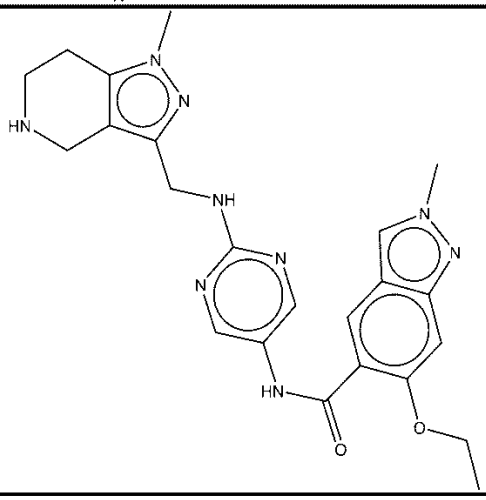
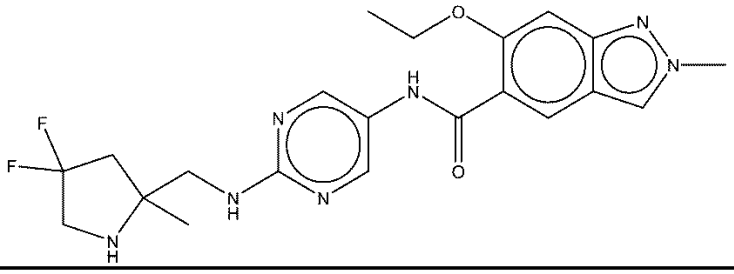
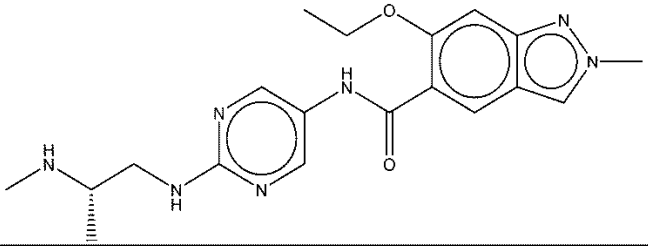
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐカラム、１００Ａ、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ、ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄカートリッジ付き、１００Ａ、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ

【表６－１】

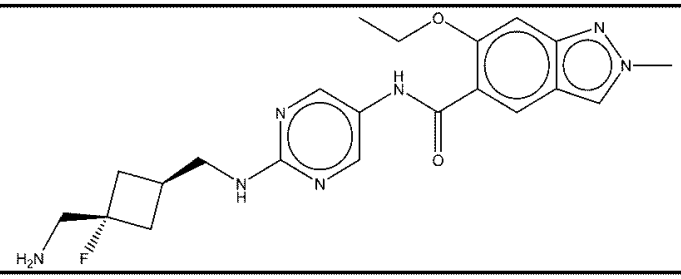
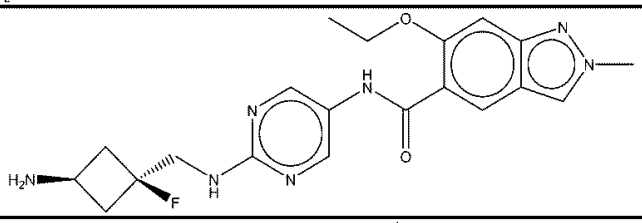
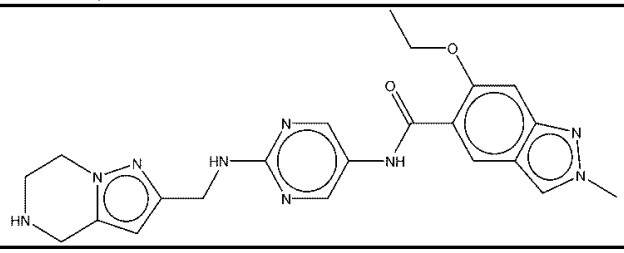
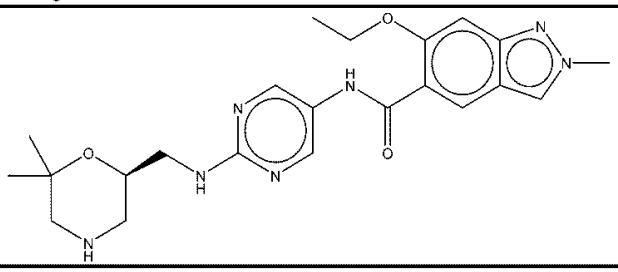
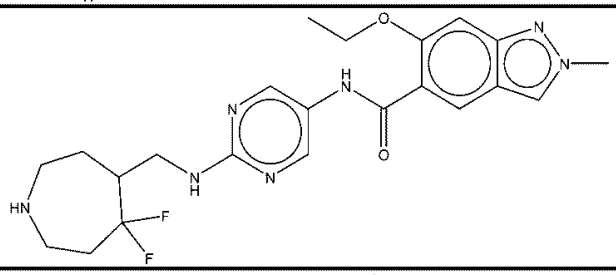
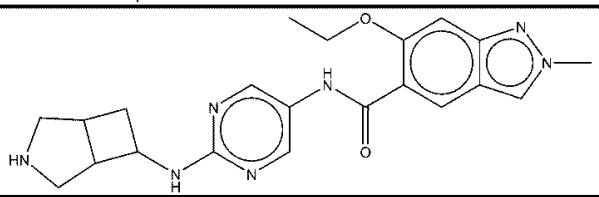
表５．実施例８１の手順を使用して合成した化合物。

化合物番号	化合物	ESI-MS $(M+H)^+$
379		410.2
380		414.0
381		442.0
382		432.0
383		408.2
384		410.2
385		394.2

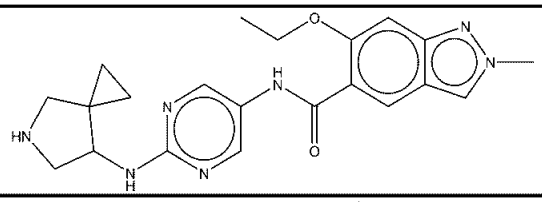
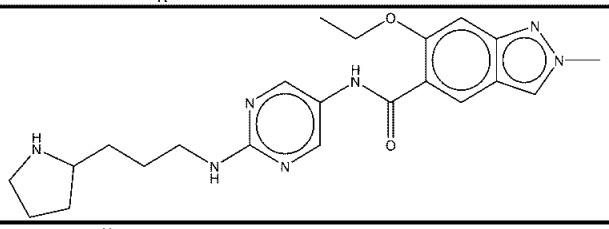
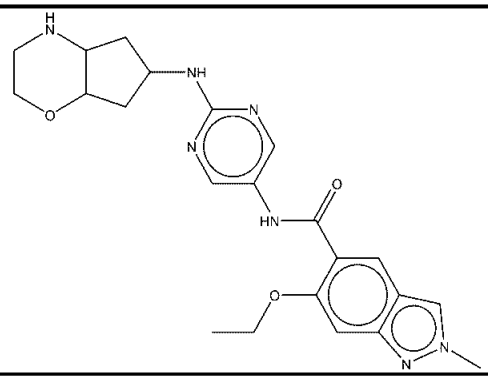
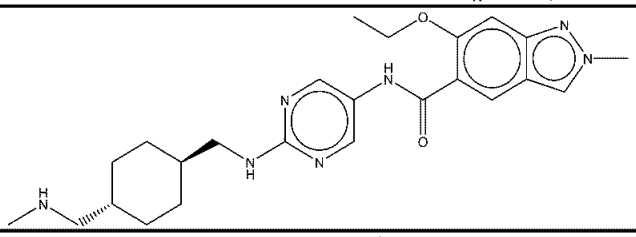
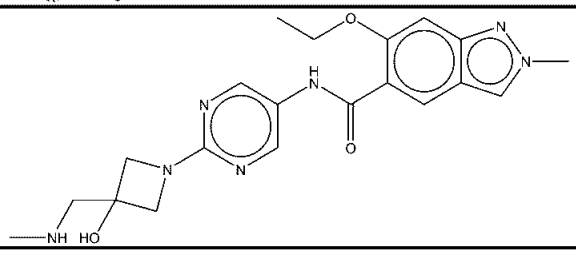
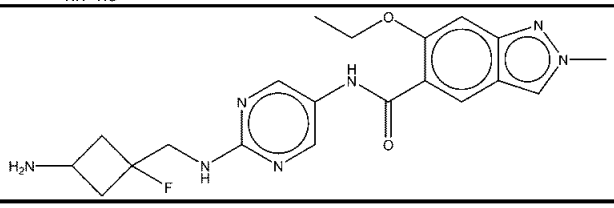
【表６－２】

386		414.2
387		426.2
388		462.2
389		446.2
390		384.2

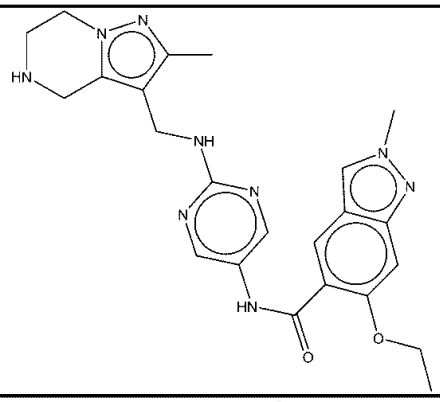
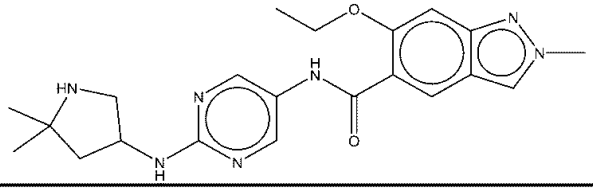
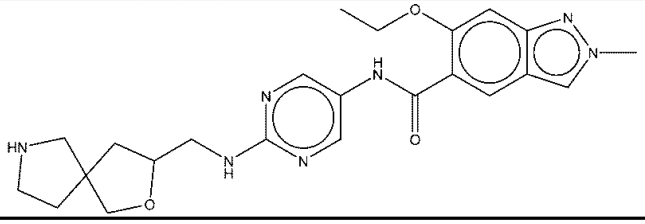
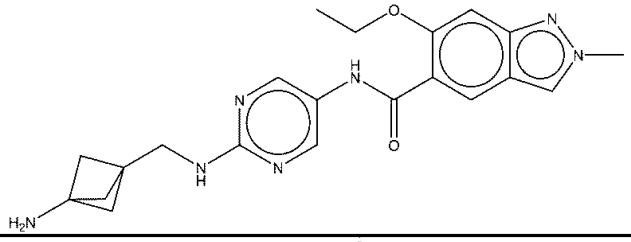
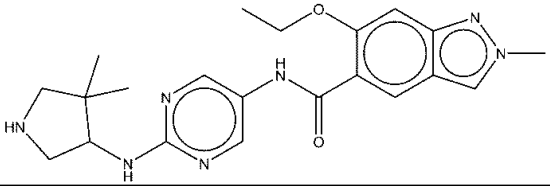
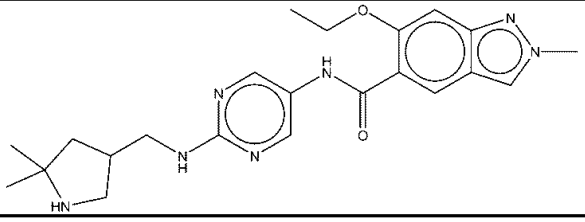
【表６－３】

391		428.2
392		414.0
393		448.2
394		440.2
395		460.2
396		408.2

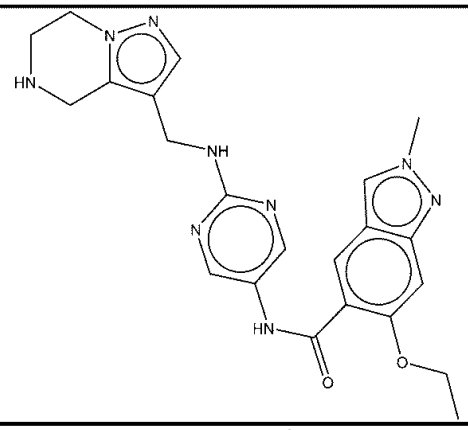
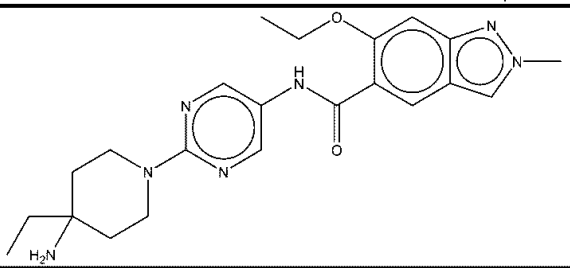
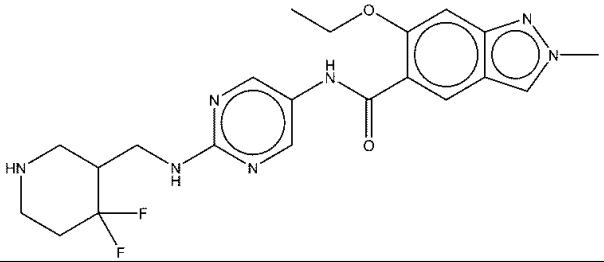
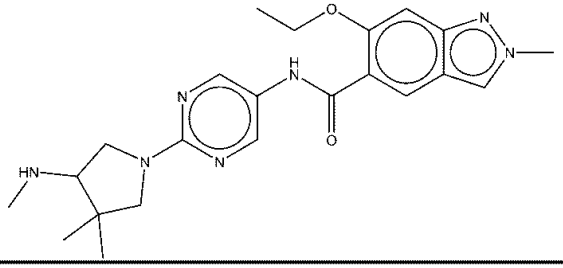
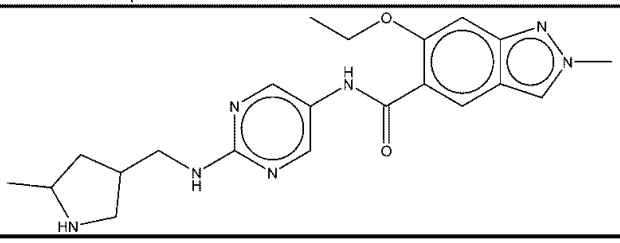
【表６－４】

397		408.2
398		424.2
399		438.0
400		452.2
401		412.2
402		414.0

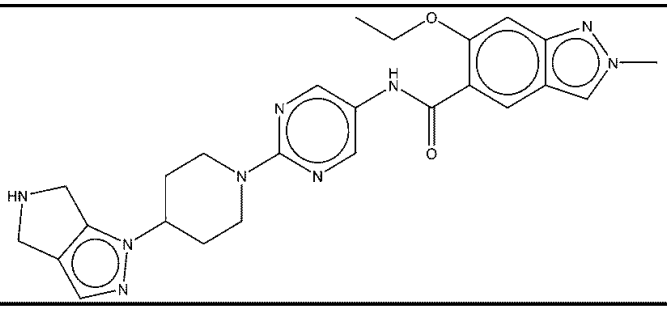
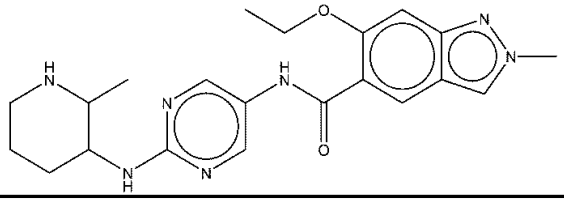
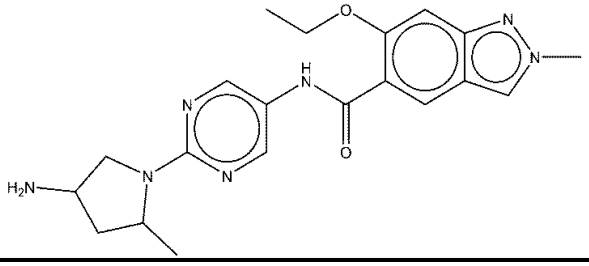
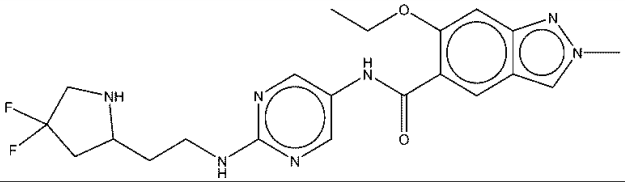
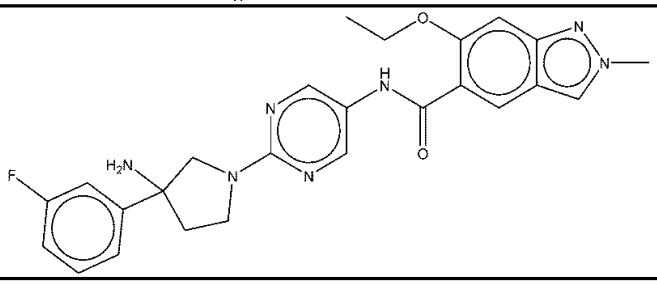
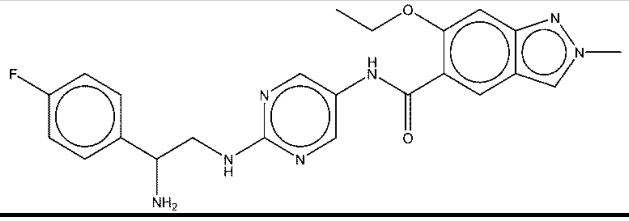
【表６－５】

403		462.4
404		410.2
405		452.2
406		408.2
407		410.4
408		424.2

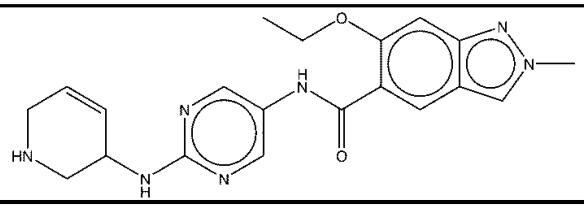
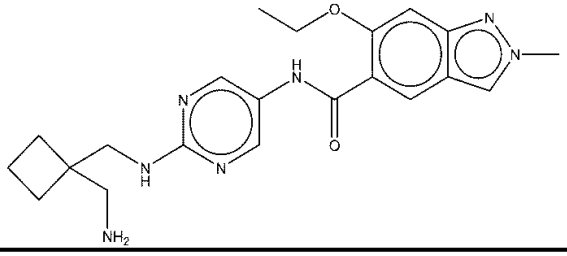
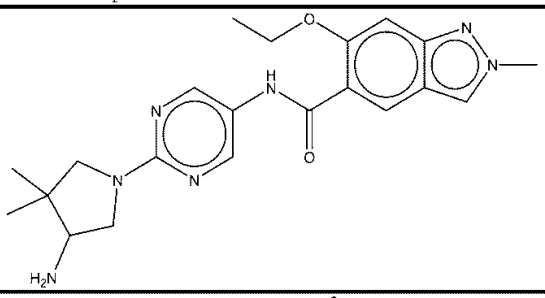
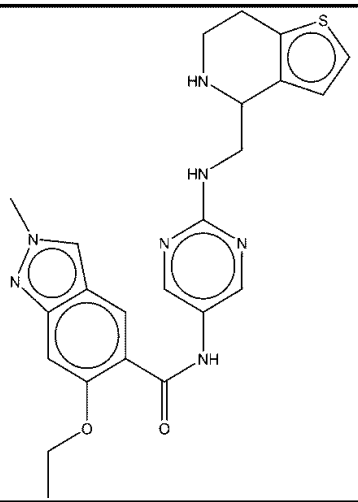
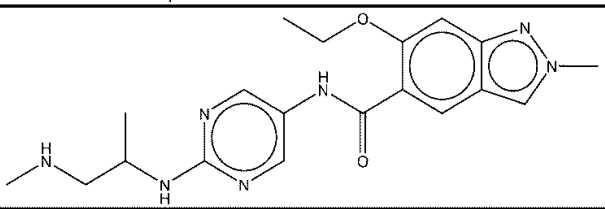
【表６－６】

409		448.2
410		424.2
411		446.2
412		424.2
413		410.2

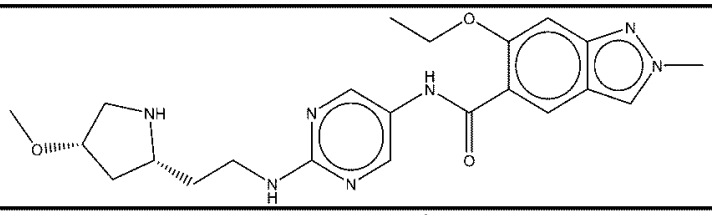
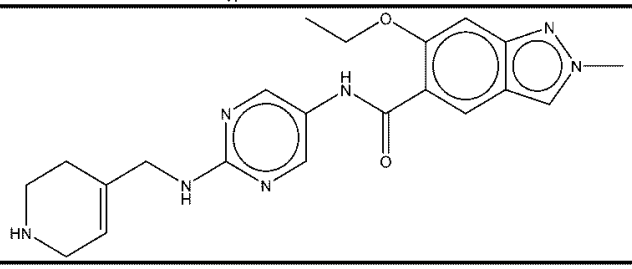
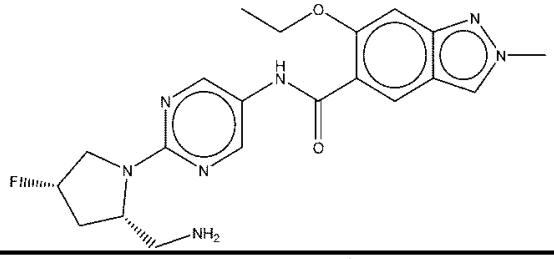
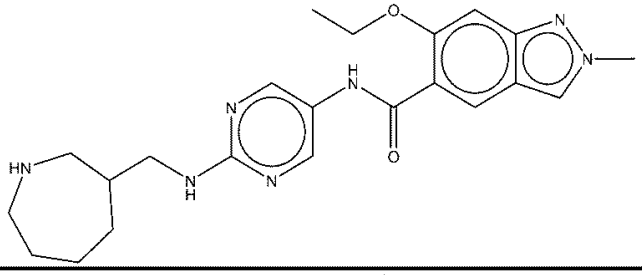
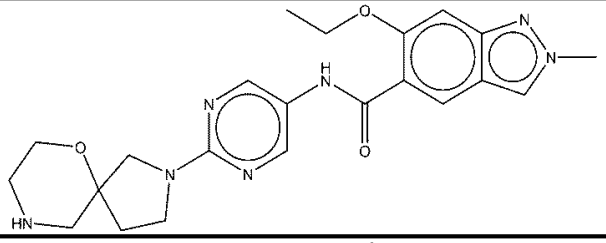
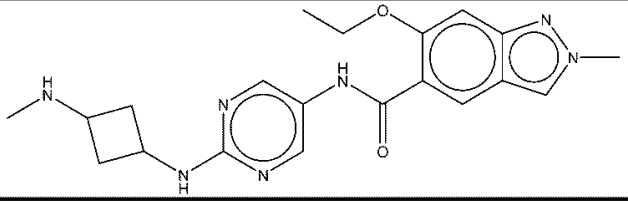
【表６－７】

414		488.2
415		410.2
416		396.2
417		446.2
418		476.0
419		450.0

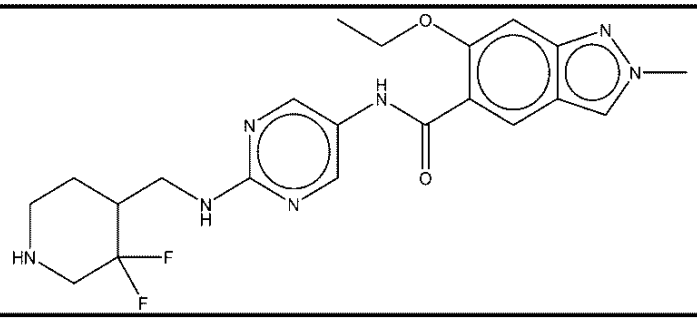
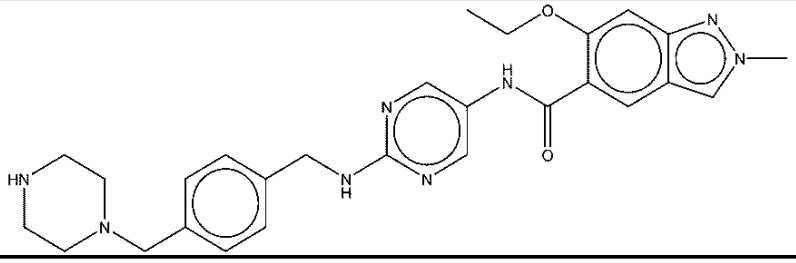
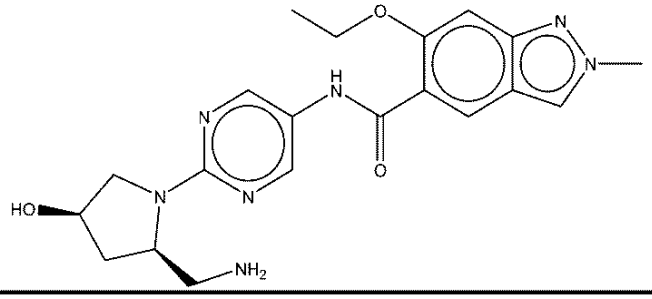
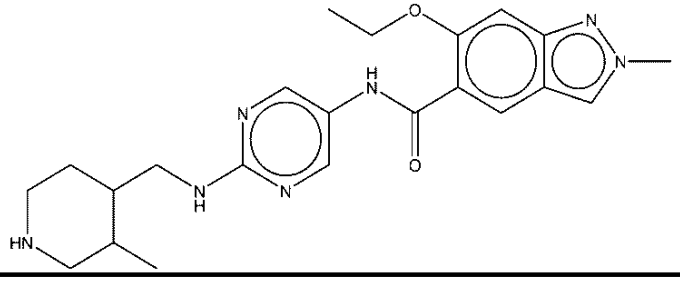
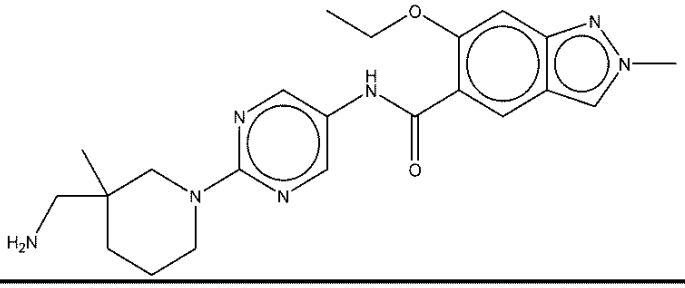
【表６－８】

420		394.0
421		410.2
422		410.2
423		464.2
424		384.2

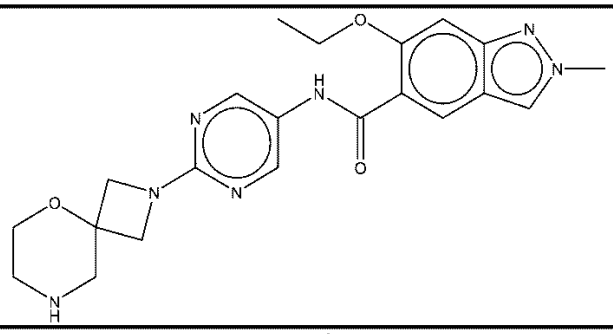
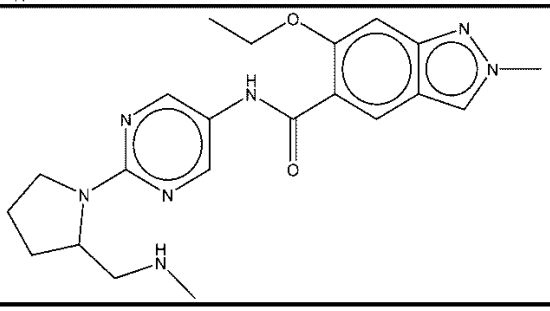
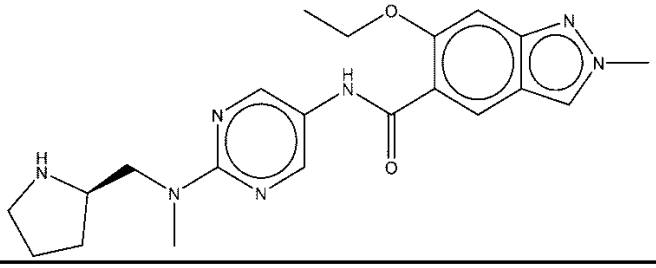
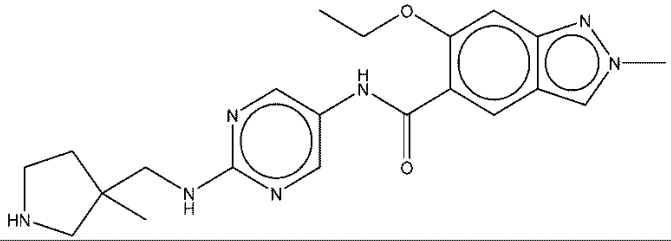
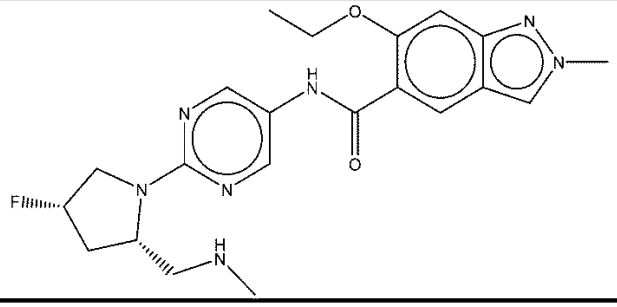
【表６－９】

425		440.2
426		408.2
427		414.0
428		424.0
429		438.2
430		396.0

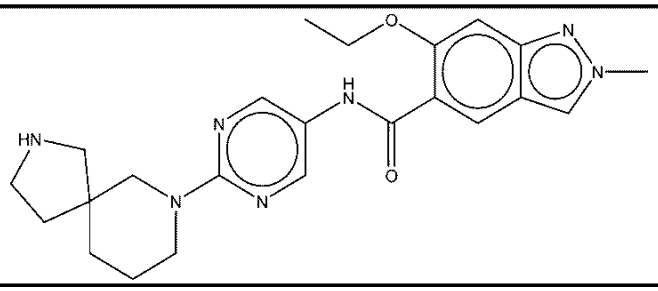
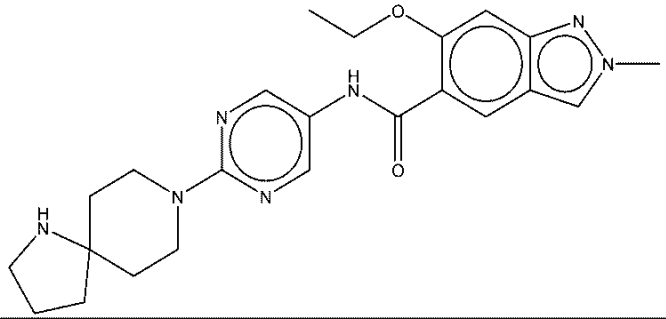
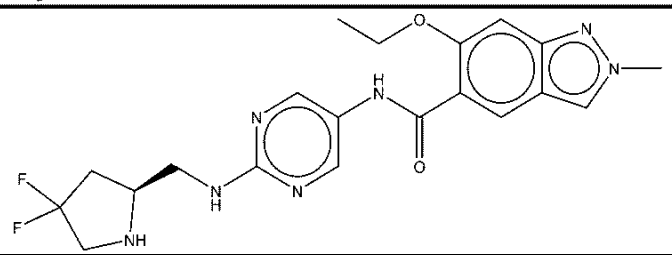
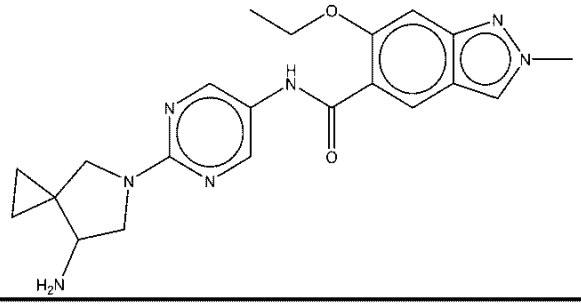
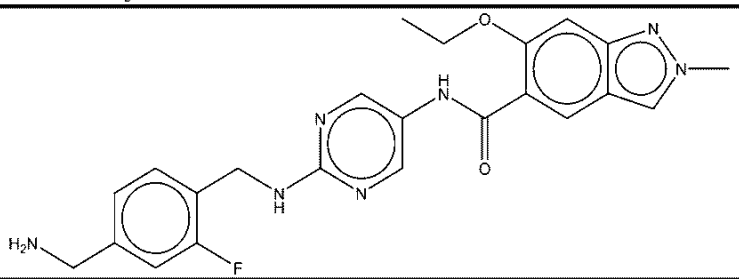
【表６－１０】

431		446.0
432		502.2
433		412.2
434		424.2
435		424.2

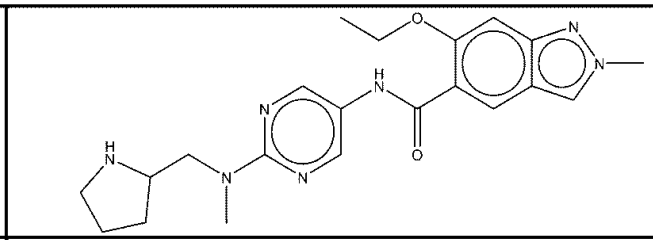
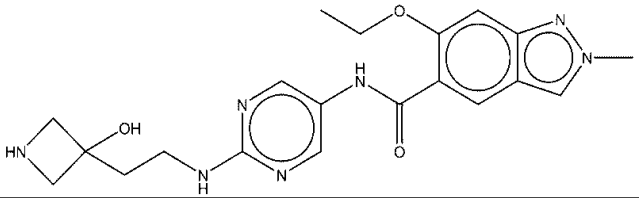
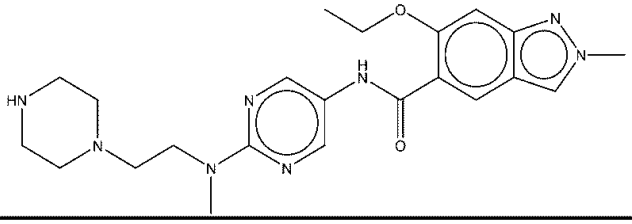
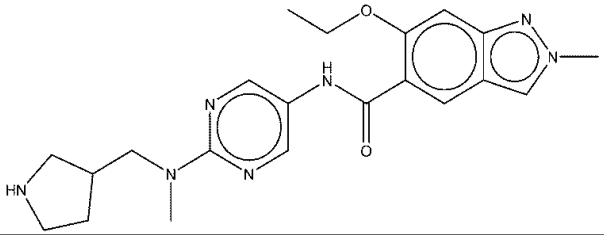
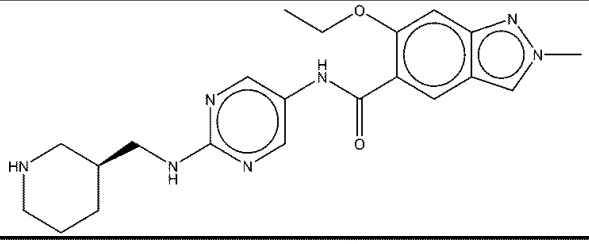
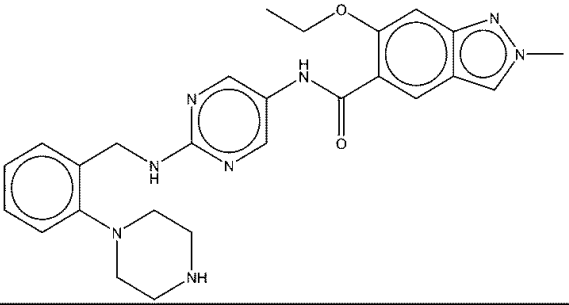
【表６－１１】

436		424.0
437		410.0
438		410.2
439		410.2
440		428.2

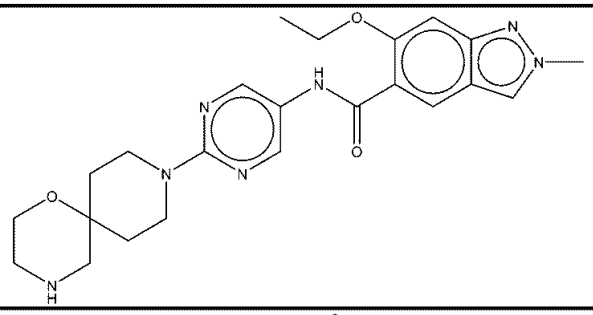
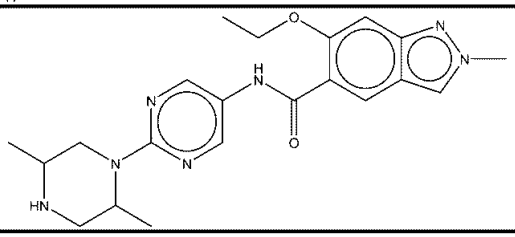
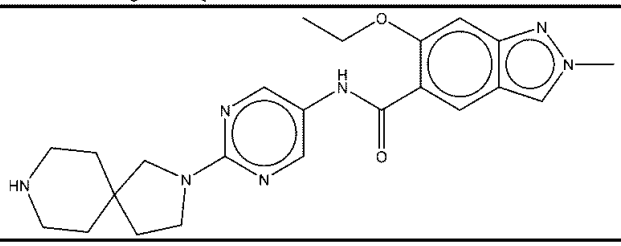
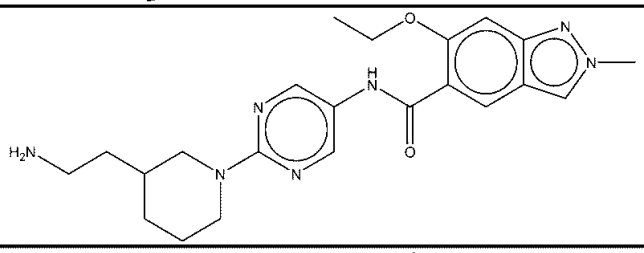
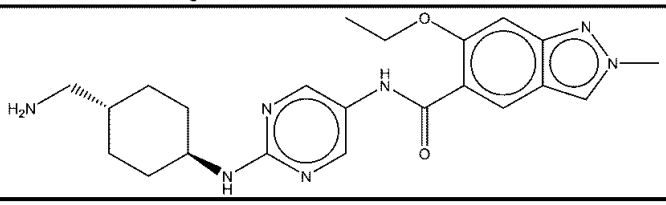
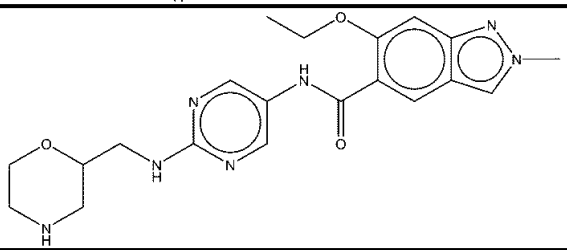
【表６－１２】

441		436.2
442		436.2
443		432.0
444		408.2
445		450.0

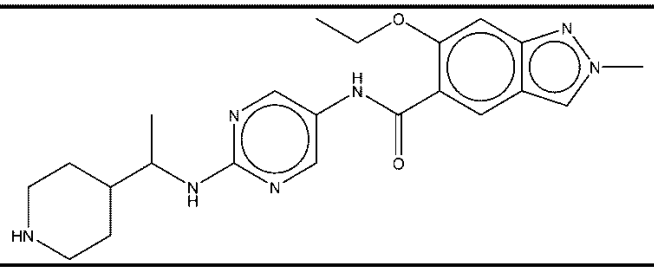
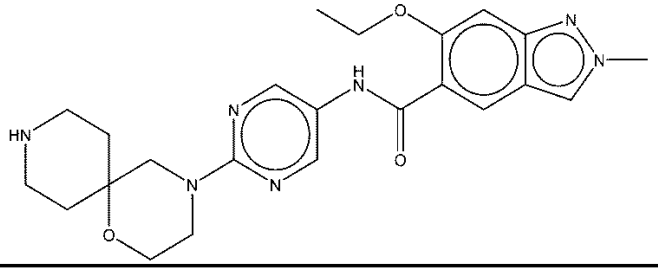
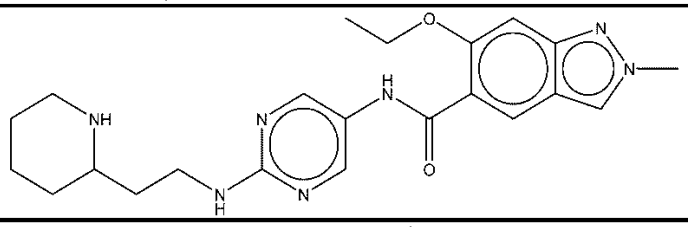
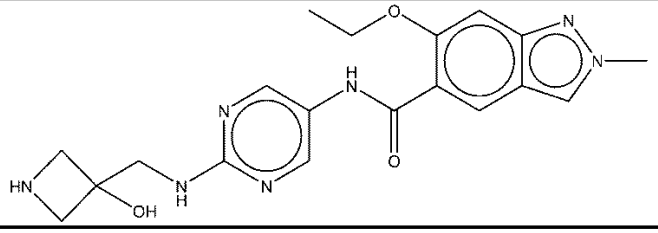
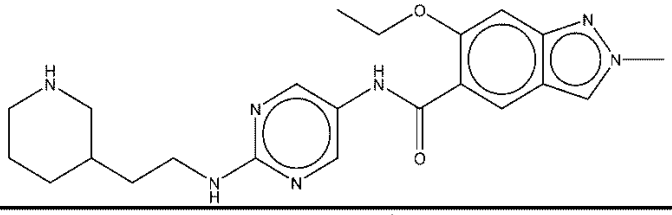
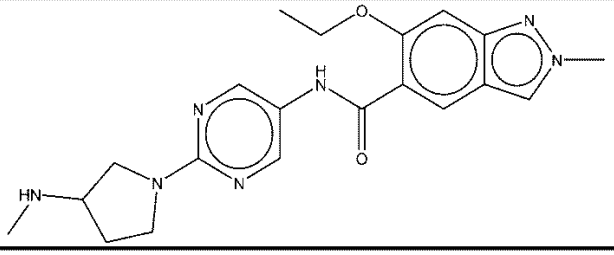
【表６－１３】

446		410.2
447		412.2
448		439.2
449		410.4
450		410.2
451		487.2

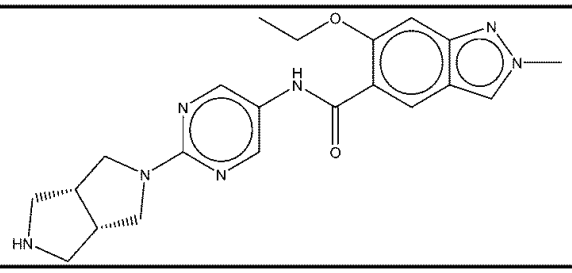
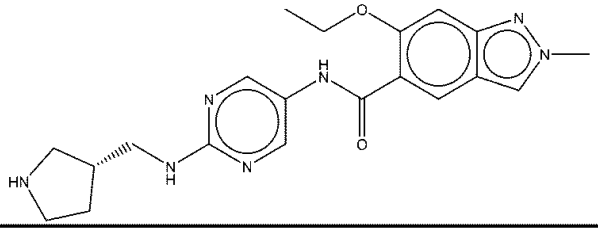
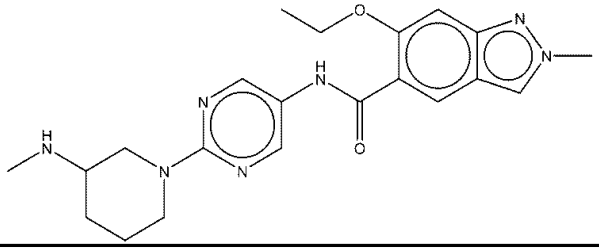
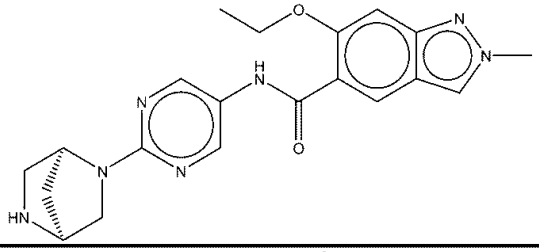
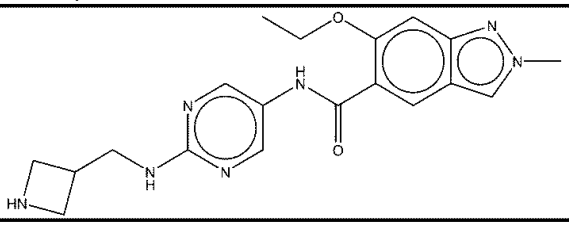
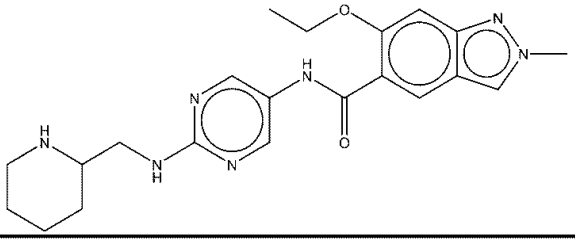
【表６－１４】

452		452.2
453		410.2
454		436.2
455		424.2
456		424.0
457		412.2

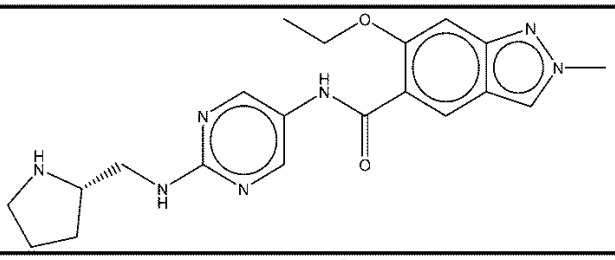
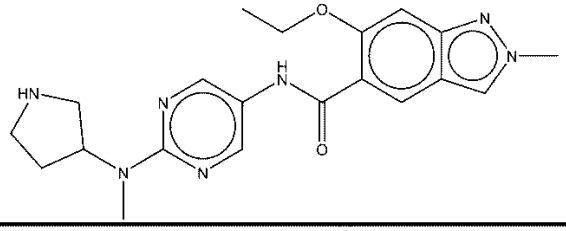
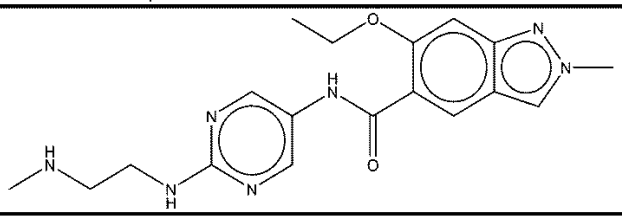
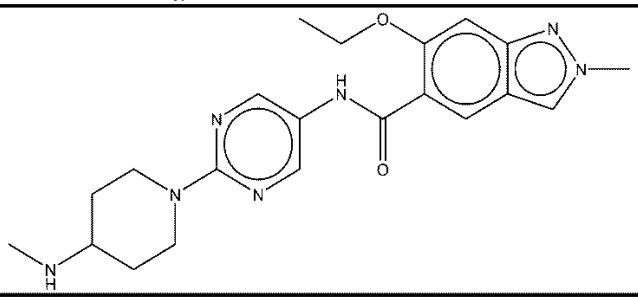
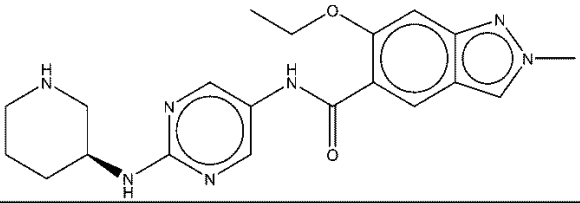
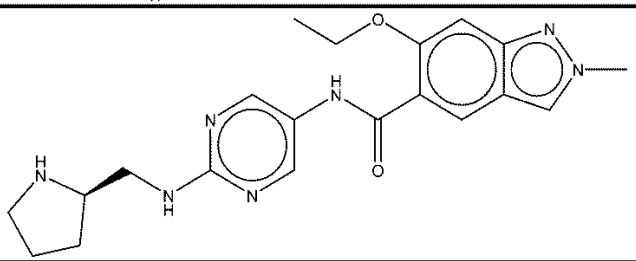
【表６－１５】

458		424.2
459		452.2
460		424.2
461		398.0
462		424.2
463		396.0

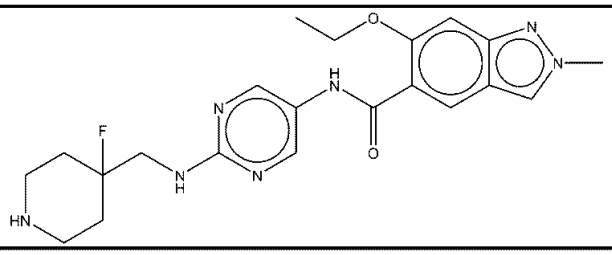
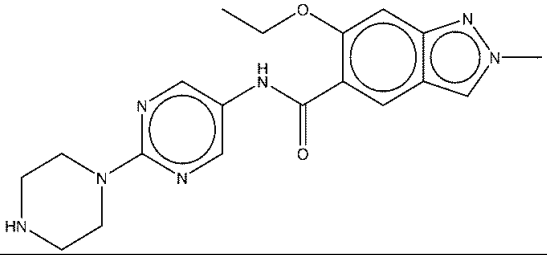
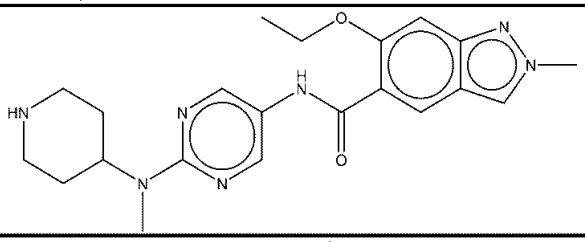
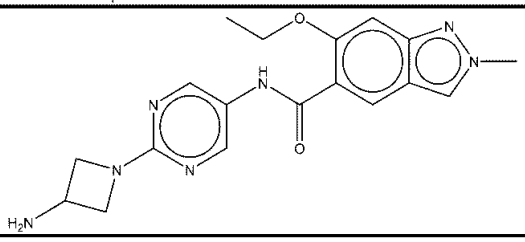
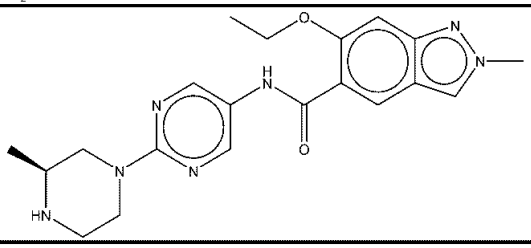
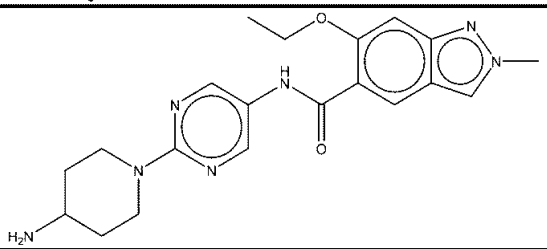
【表６－１６】

464		408.2
465		396.2
466		410.2
467		394.2
468		382.2
469		410.2

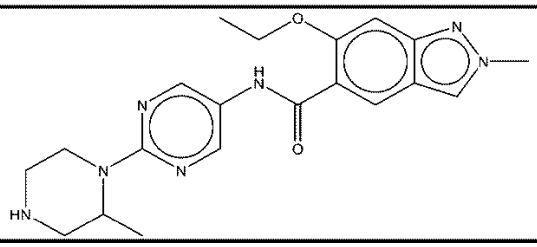
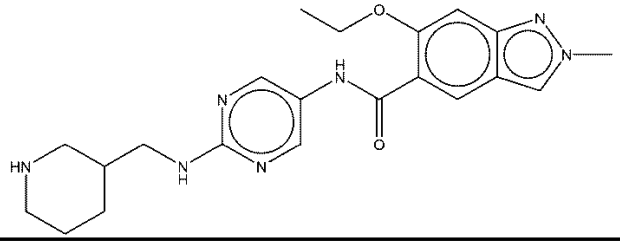
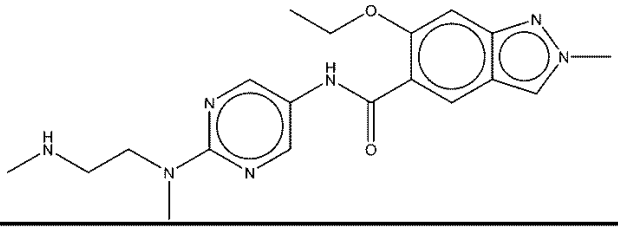
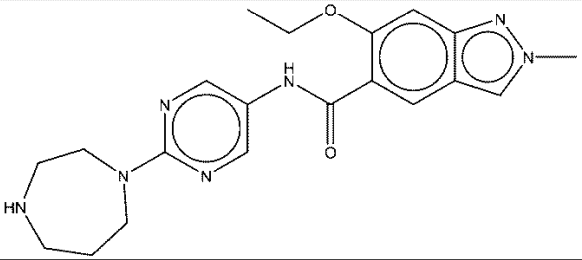
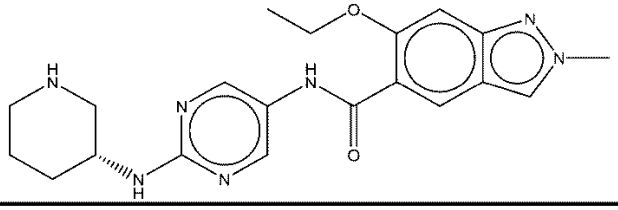
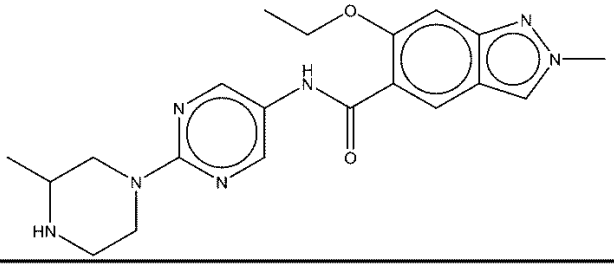
【表６－１７】

470		396.2
471		396.2
472		370.2
473		410.4
474		396.0
475		396.2

【表６－１８】

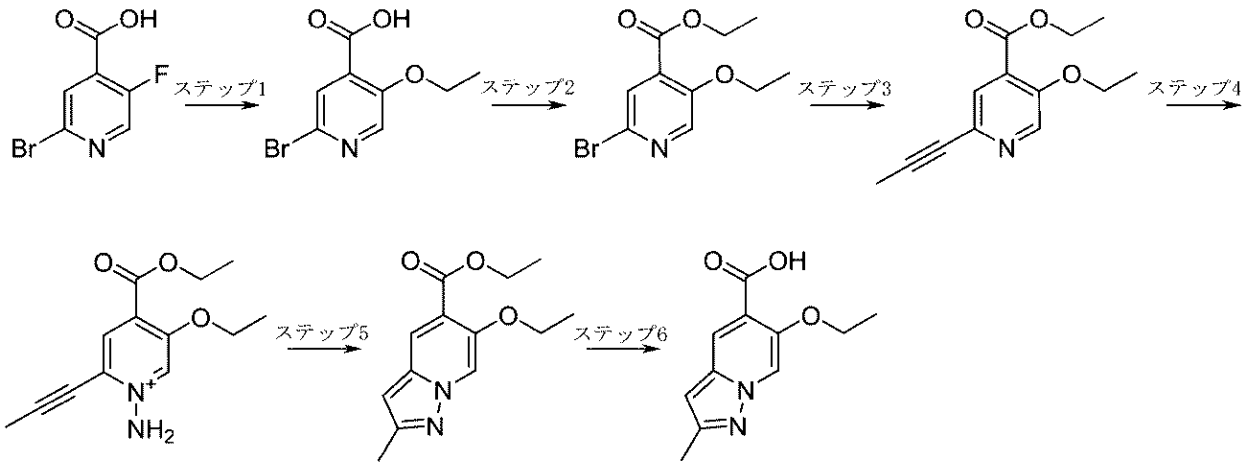
476		428.0
477		382.2
478		410.2
479		368.0
480		396.2
481		396.2

【表６－１９】

482		396.2
483		410.2
484		384.2
485		396.1
486		396.2
487		396.0

実施例８２．Ｎ－（５－ブロモピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミドの調製

【化１６０】



ステップ１：２－ブロモ－５－エトキシピリジン－４－カルボン酸の調製

【０５９７】

ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の２－ブロモ－５－フルオロピリジン－４－カルボン酸（３０．０ｇ、１３６．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、ナトリウム（９．４１ｇ、４０９．１ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＨ（３００ｍＬ）から新たに調製したＥｔＯＮａに添加した。反応混合物を６０℃で２４時間加熱し、次いで室温に冷却し、溶媒を真空中で除去して、ナトリウム塩として粗物２－ブロモ－５－エトキシピリジン－４－カルボン酸（３２．０ｇ、純度９５．０％、１２３．５５ｍｍｏｌ、Ｙ：９０．６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．００（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ２：エチル２－ブロモ－５－エトキシピリジン－４－カルボキシレートの調製

【０５９８】

ＥｔＯＨ（４００ｍＬ）中の２－ブロモ－５－エトキシピリジン－４－カルボン酸（３２．０ｇ、１３０．０５ｍｍｏｌ）に、塩化チオニル（４６．４２ｇ、３９０．１５ｍｍｏｌ、２８．３ｍＬ）を滴加し、反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。その後、溶媒を蒸発させ、残留物を、ＤＣＭ（３００ｍＬ）と水（２００ｍＬ）との間で分配し、水相をＤＣＭ（２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル２－ブロモ－５－エトキシピリジン－４－カルボキシレート（３２．０ｇ、純度９０．０％、１０５．０７ｍｍｏｌ、Ｙ：８０．８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３５－１．２１（ｍ，６Ｈ）．

ステップ３：エチル５－エトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－カルボキシレートの調製

【０５９９】

５００ｍＬの４口フラスコに、ＴＨＦ（１５０ｍＬ）及びトリエチルアミン（１５０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－エトキシピリジン－４－カルボキシレートエチル（３２．０ｇ、１１６．７４ｍｍｏｌ）、１－（トリメチルシリル）－１－プロピン（１５．７２ｇ、１４０．０９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２．２２ｇ、１１．６７ｍｍｏｌ）、及びフッ化テトラブチルアンモニウム（６１．０５ｇ、２３３．４８ｍｍｏｌ）を充填した。溶液を脱気し、アルゴンでパージした後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（４．１ｇ、５．８４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに添加した。反応混合物を、アルゴン雰囲気下で、４０℃で１５

時間撹拌した。その後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を、酢酸エチル（３００ｍＬ）とＨ$_2$Ｏ（１５０ｍＬ）との間で分配した。有機相を水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、ＦＣＣによって精製して、粗物エチル５－エトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）－ピリジン－４－カルボキシレート（１８．１７ｇ、純度９５．０％、７４．０ｍｍｏｌ、Ｙ：６３．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３４．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．４７ （ｓ， １Ｈ）， ７．５４ （ｓ， １Ｈ）， ４．３５ － ４．１８ （ｍ， ４Ｈ）， ２．０４ （ｓ， ３Ｈ）， １．３７ － １．２４ （ｍ， ６Ｈ）．

ステップ４：１－アミノ－５－エトキシ－４－（エトキシカルボニル）－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－１－イウムの調製

【０６００】

アミノ２，４，６－トリメチルベンゼン－１－スルホン酸塩（１３．３７ｇ、６２．１１ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＣＭ（２００ｍＬ）に溶解し、アルゴン雰囲気下で０℃に冷却した後、５－エトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－カルボキシレート（１３．１７ｇ、５６．４６ｍｍｏｌ）を１分間にわたって滴加した。反応混合物をゆっくりと（冷却浴を除去せずに）室温まで温め（約３時間）、アルゴン雰囲気下で、室温で一晩（１８時間）撹拌した。溶媒を蒸発させて、粗物１－アミノ－５－エトキシ－４－（メトキシカルボニル）－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼン－１－スルホネート（２５ｇ、５５．７４ｍｍｏｌ）を得、これを、精製することなく次のステップで使用した。ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ）$^+$：２４９．２．

ステップ５：エチル６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキシレートの調製

【０６０１】

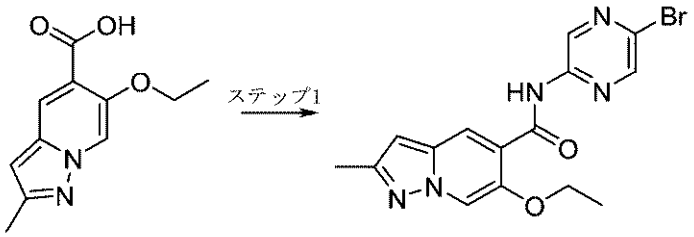
１－アミノ－５－エトキシ－４－（メトキシカルボニル）－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼン－１－スルホネート（２５．０ｇ、５５．７４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２３．１１ｇ、１６７．２１ｍｍｏｌ）を、無水ＤＭＦ（２５０ｍＬ）中で混合した。反応混合物を周囲温度で３日間撹拌した。水（３００ｍＬ）及び酢酸エチル（３００ｍＬ）の混合物を添加し、有機層を分離し、水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物をＦＣＣによって精製して、エチル６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキシレート（１０．１ｇ、純度９５．０％、３８．６５ｍｍｏｌ、Ｙ：６９．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２４９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３５ （ｓ， １Ｈ）， ７．９０ （ｓ， １Ｈ）， ６．４７ （ｓ， １Ｈ）， ４．２７ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．０２ （ｑ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．３５ （ｓ， ３Ｈ）， １．３５ － １．２５ （ｍ， ６Ｈ）．

ステップ６：６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸の調製

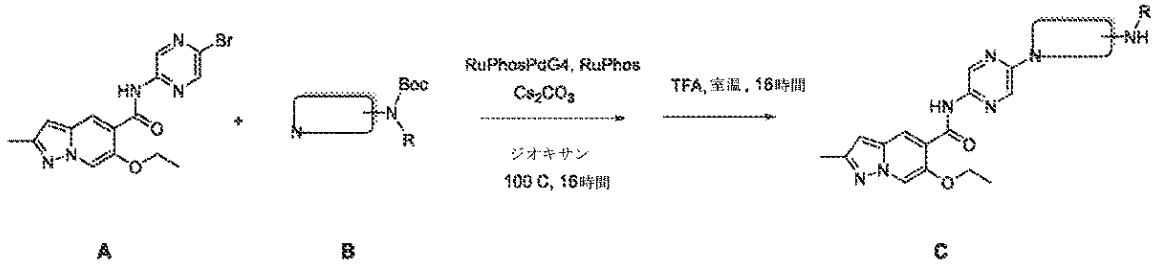
【０６０２】

６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキシレート（１４．０ｇ、５６．３９ｍｍｏｌ）及び水酸化ナトリウム（２．４８ｇ、６２．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、メタノール（１５０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）中で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、メタノールを除去し、得られた水溶液を１ＮＨＣｌでｐＨ＝５に中和させて、カルボン酸を沈殿させた。固体の６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（７．０ｇ、純度９５．０％、３０．２ｍｍｏｌ、Ｙ：５３．６％）を濾過によって単離し、乾燥させ、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２１．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３３ （ｓ， １Ｈ）， ７．８７ （ｓ， １Ｈ）， ６．４５ （ｓ， １Ｈ）， ４．０３ （ｑ， Ｊ ＝ ６．９

Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝６．９，３Ｈ）．
実施例８３．Ｎ－（５－ブロモピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミドの調製
【化１６１】



ステップ１：Ｎ－（５－ブロモピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミドの調製
【０６０３】
６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（２．８ｇ、１２．７１ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－ピラジン－２－アミン（２．２１ｇ、１２．７１ｍｍｏｌ）、及びピリジン（３．０２ｇ、３８．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、無水アセトニトリル（４０ｍＬ）に溶解した。混合物を室温で５分間撹拌し、続いて１０分間にわたってＴ３Ｐ（１６．１８ｇ、５０．８５ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中５０重量％）を添加した。反応混合物を１２時間撹拌し、次いで得られた混合物を濾過し、真空中で乾燥させて、Ｎ－（５－ブロモピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド（３．８３ｇ、純度９５．０％、９．６７ｍｍｏｌ、Ｙ：７６．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３７６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），９．４８（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ） ８．１０（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．６５（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．
実施例８４．並列合成の一般的な手順：
【化１６２】

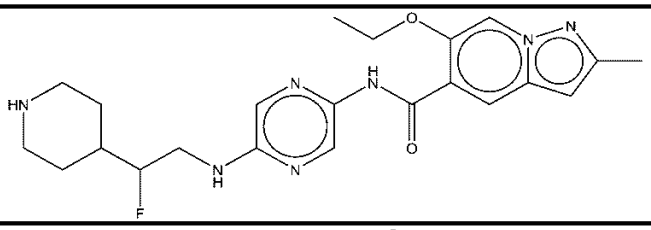
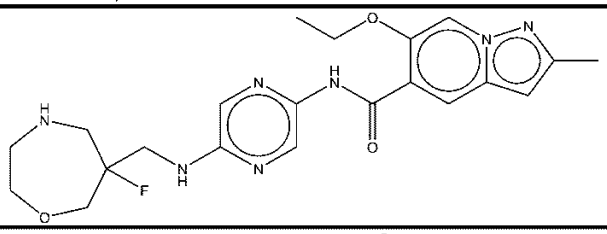
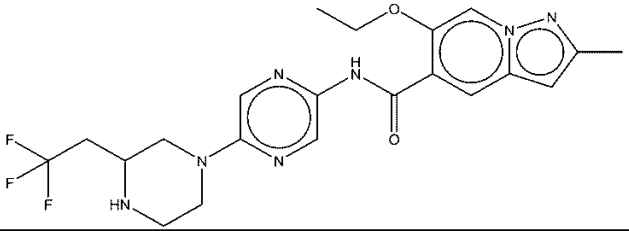
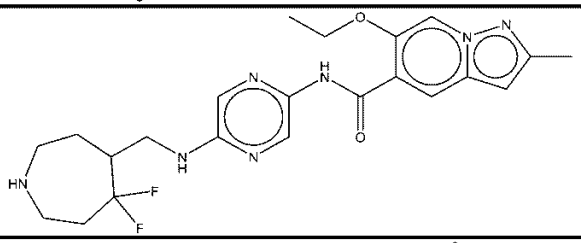
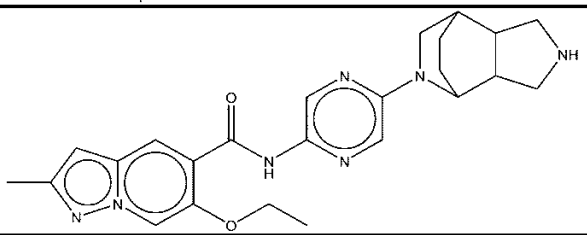
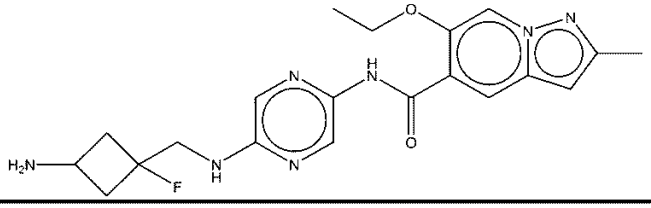


A B C

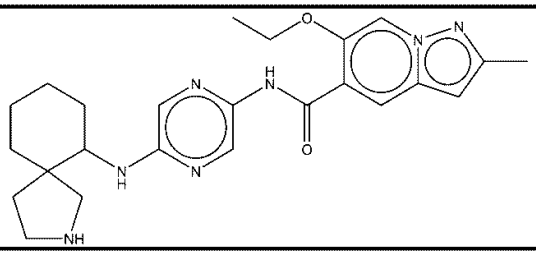
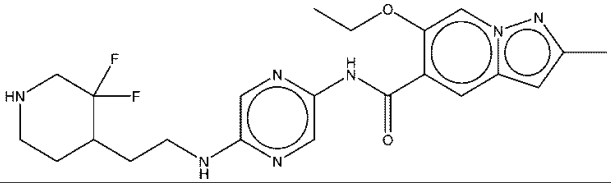
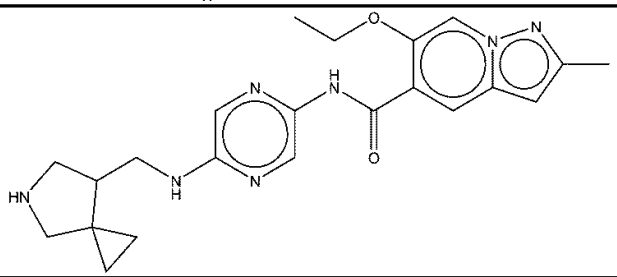
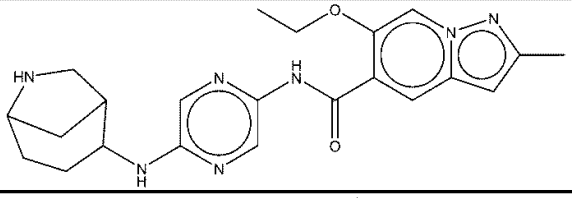
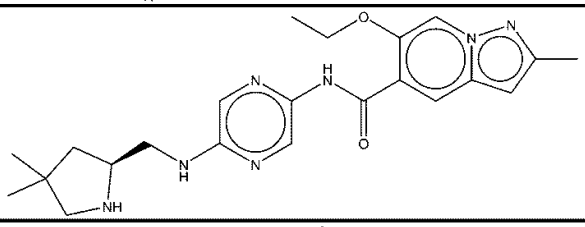
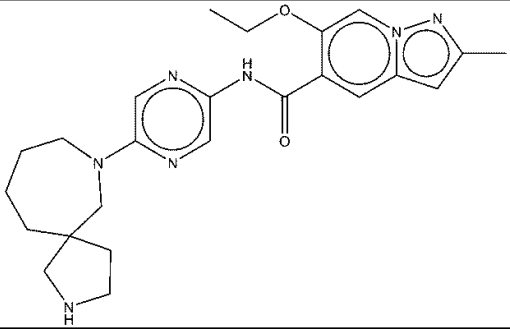
【０６０４】
１ｍＬの乾燥ジオキサン中の１当量のＡｒＢｒ（Ａ）及び１．５当量のアミン（Ｂ）の混合物に、不活性雰囲気下で、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓＰｄＧ４、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓ、及び２．５当量のCs_2CO_3を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、１ｍｌのＴＦＡを添加し、室温で４時間撹拌した。混合物を蒸発させた。残留物を、ＤＭＳＯ（約１ｍｌ）に溶解し、スカベンジャーＳｉｌｉａＭｅｔＳ ＤＭＴで処理し、濾過した。
得られた溶液をＨＰＬＣによって精製し（脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのアセトニトリル（相Ｂ）を溶出液として使用して、最終化合物（Ｃ）を得た。ほとんどの場

合、ＴＦＡを添加剤として使用した。
機器：ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐカラム、１００Ａ、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ、ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄカートリッジ付き、１００Ａ、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ
【表７－１】

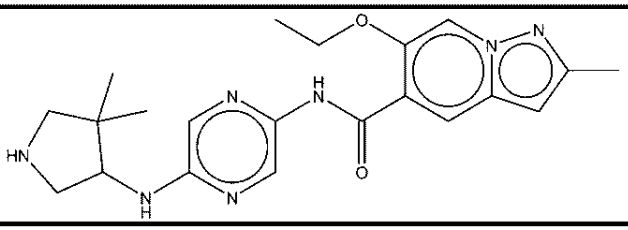
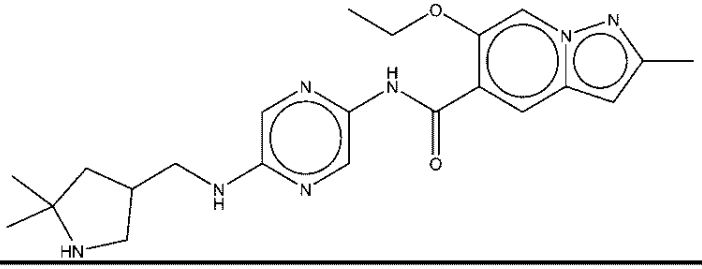
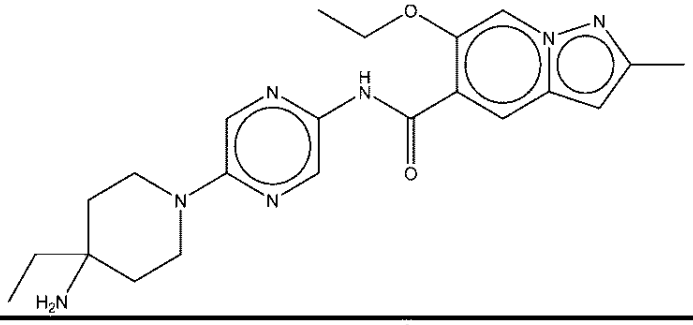
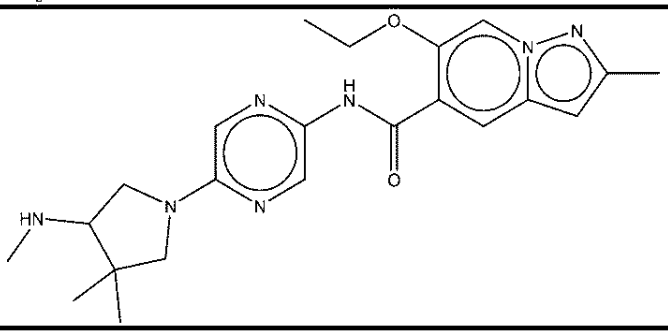
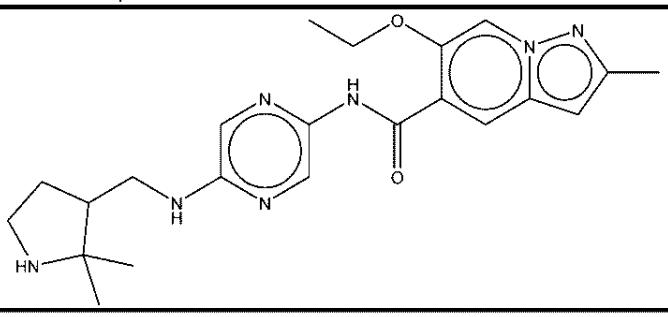
表６．実施例８４の手順を使用して合成した化合物

化合物番号	化合物	ESI-MS $(M+H)^+$
488		442.0
489		444.4
490		464.1
491		460.0
492		448.0
493		414.4

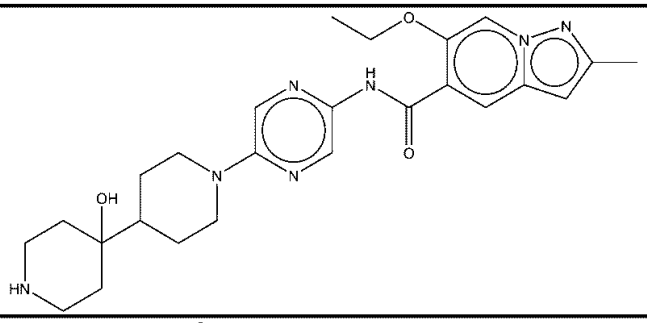
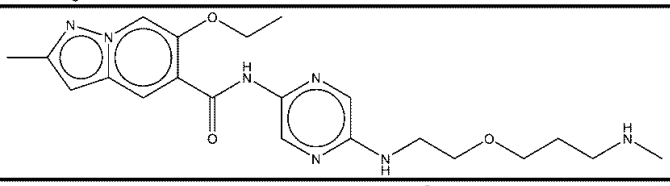
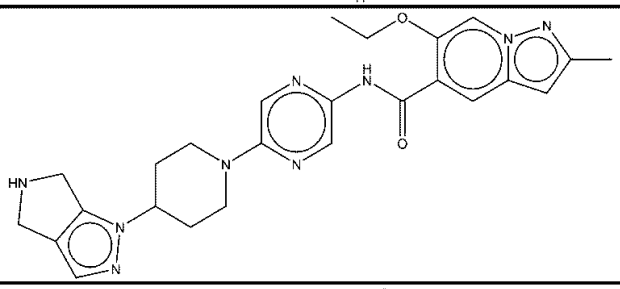
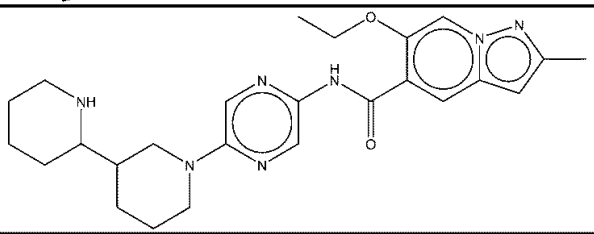
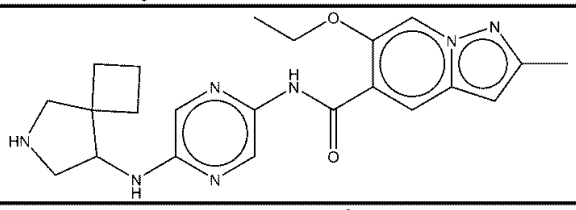
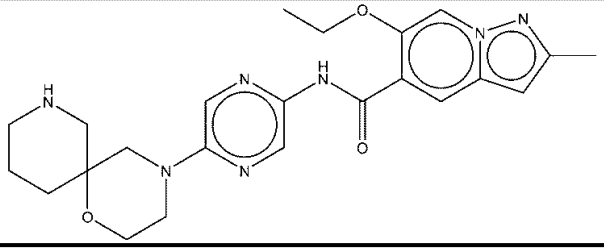
【表７－２】

494		450.2
495		460.4
496		422.0
497		422.0
498		424.4
499		450.4

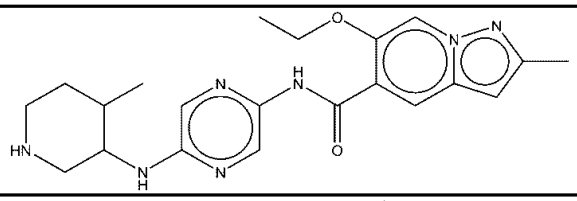
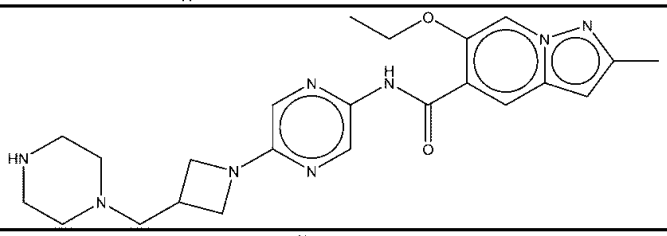
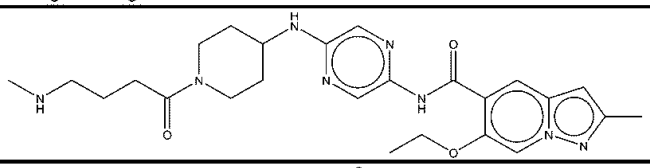
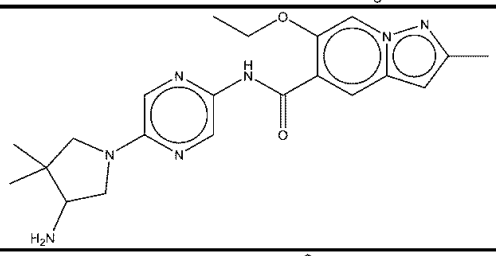
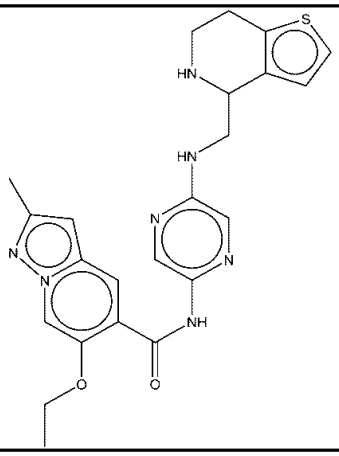
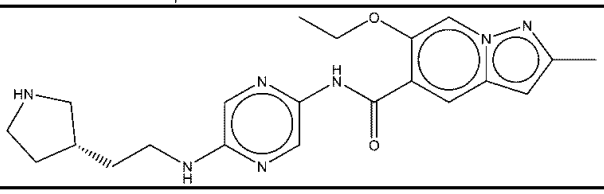
【表７－３】

500		410.4
501		424.4
502		424.4
503		424.2
504		424.2

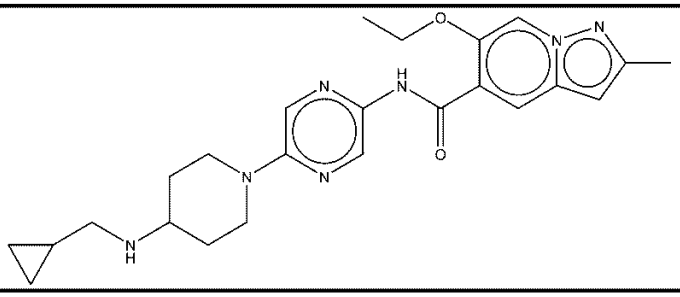
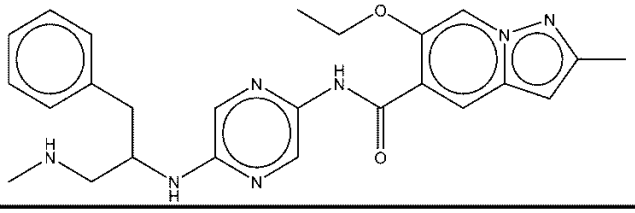
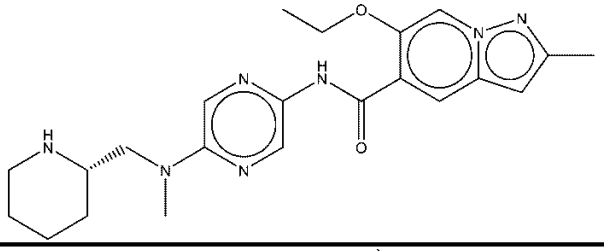
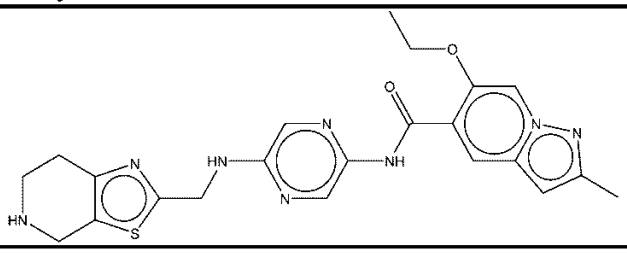
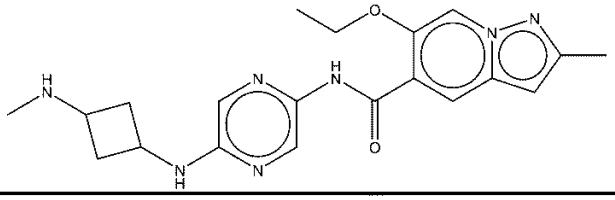
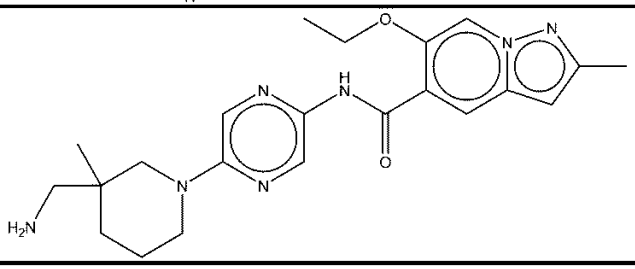
【表７－４】

505		480.0
506		428.0
507		488.0
508		464.2
509		422.4
510		452.4

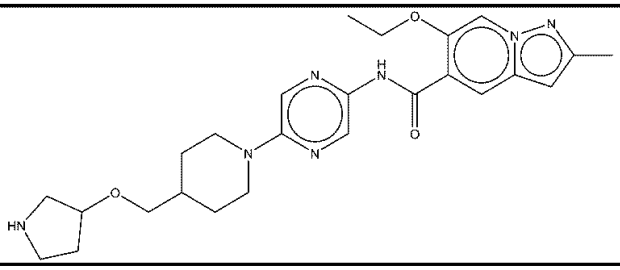
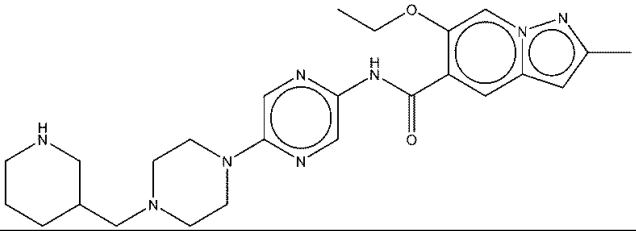
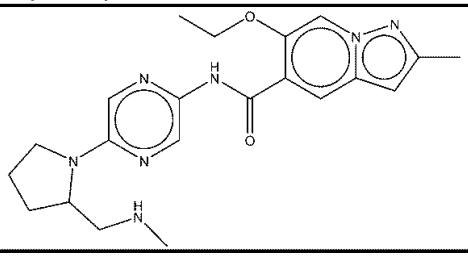
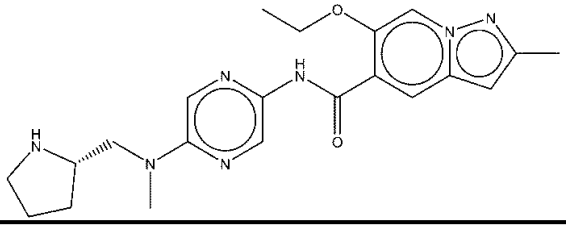
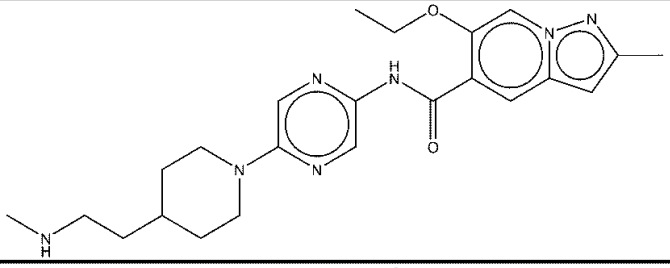
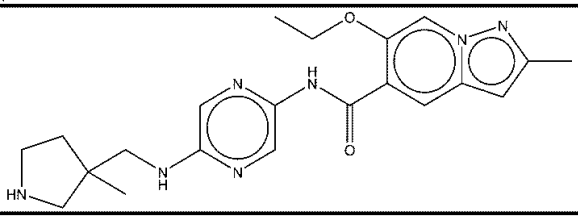
【表７－５】

511		410.4
512		451.4
513		495.4
514		410.0
515		464.2
516		410.2

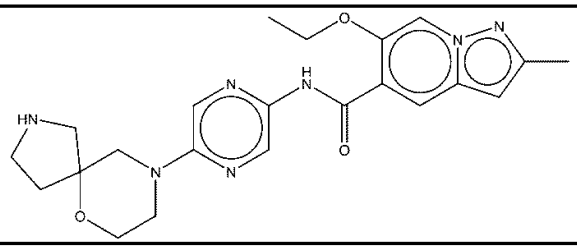
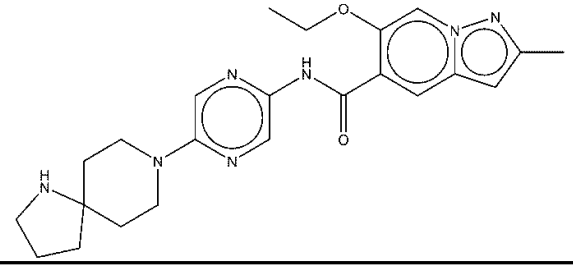
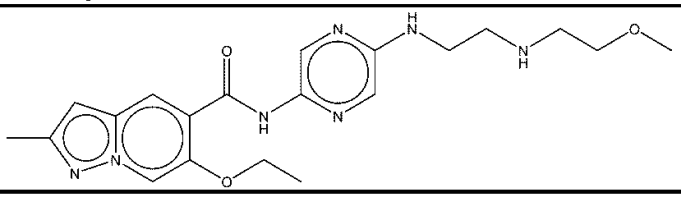
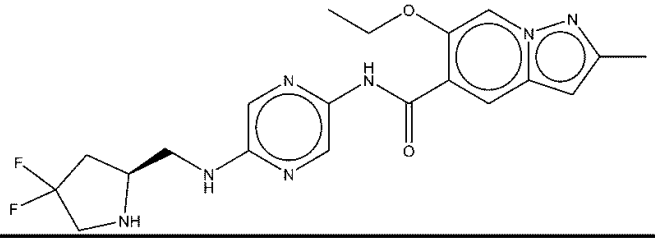
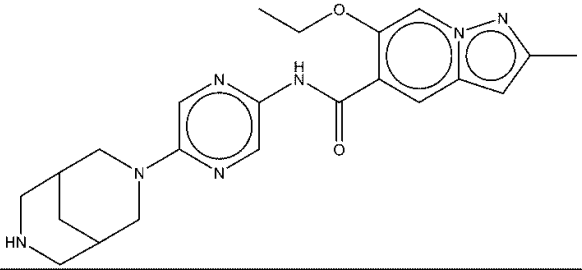
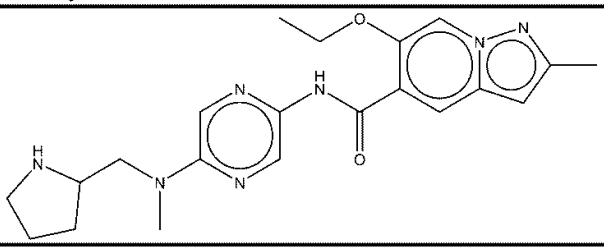
【表７－６】

517		450.4
518		460.4
519		424.4
520		465.2
521		396.0
522		424.4

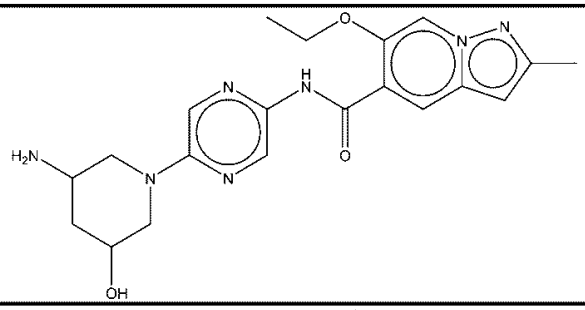
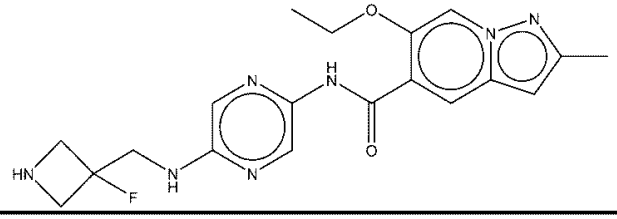
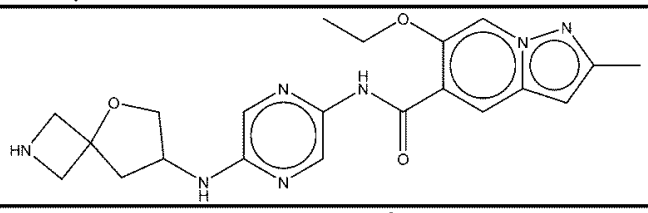
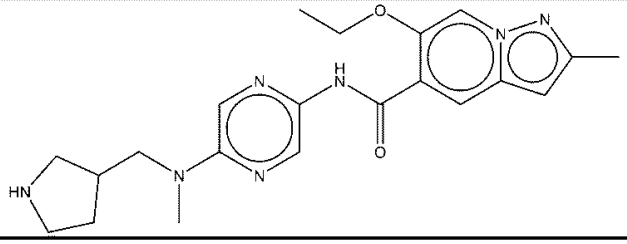
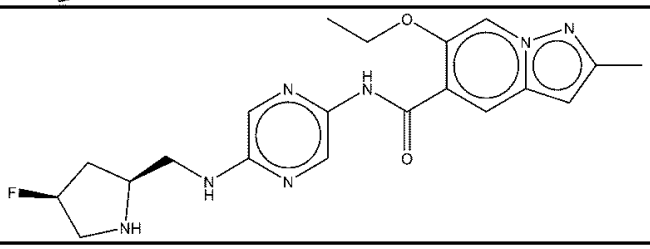
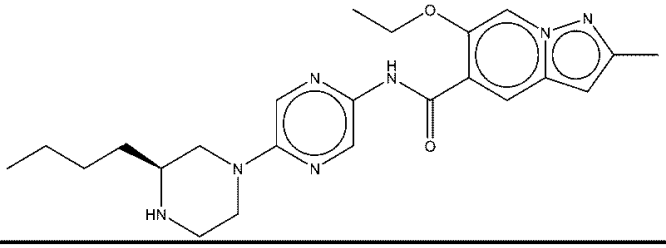
【表７－７】

523		480.2
524		479.2
525		410.4
526		410.4
527		438.4
528		410.4

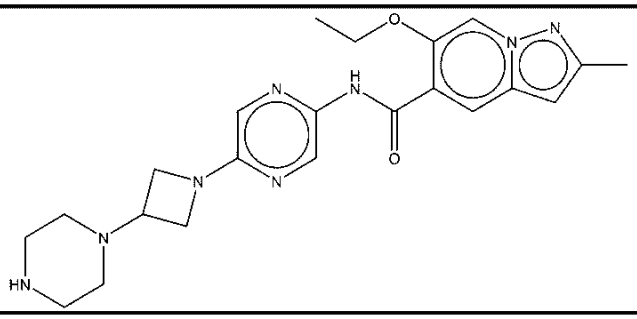
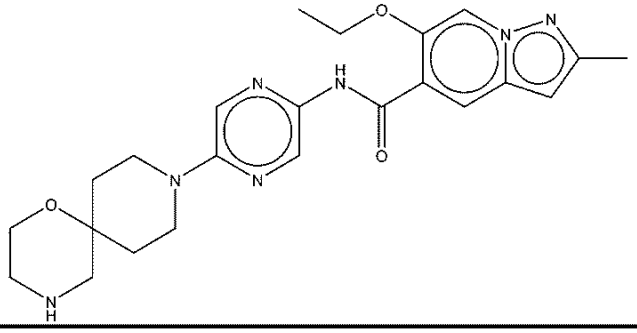
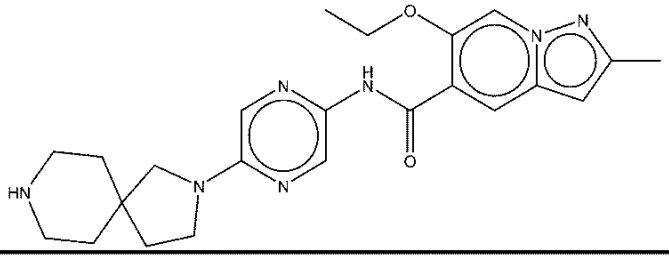
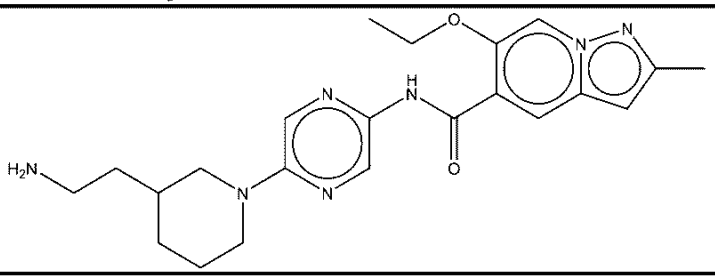
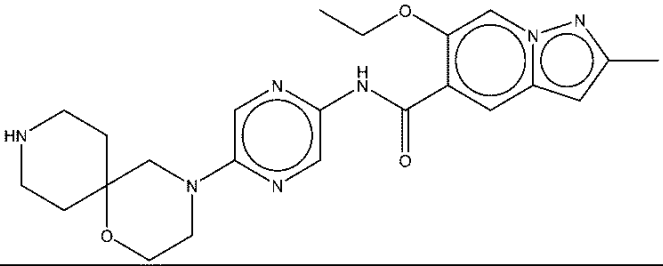
【表７－８】

529		438.4
530		436.4
531		414.0
532		432.1
533		422.4
534		410.4

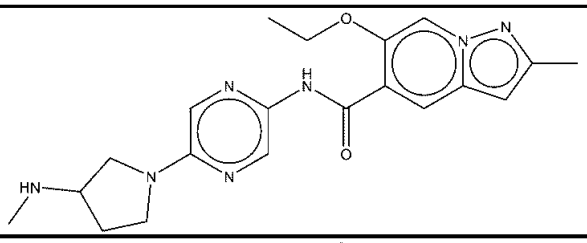
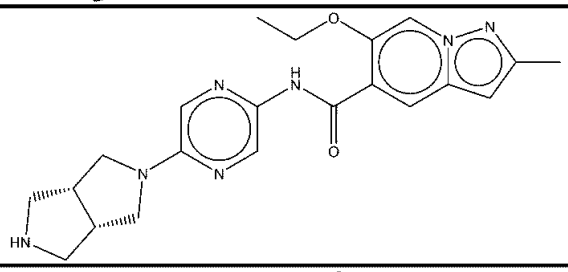
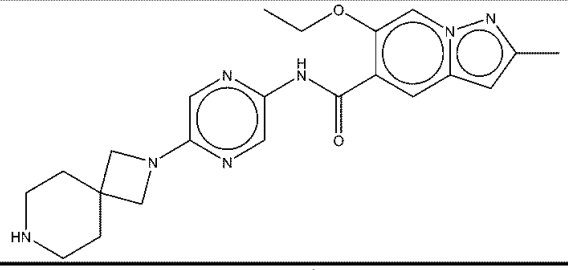
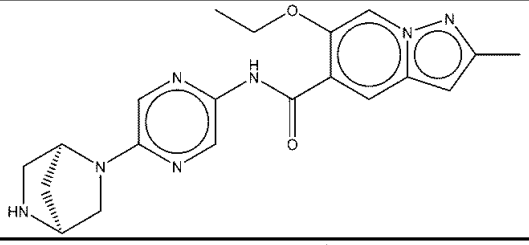
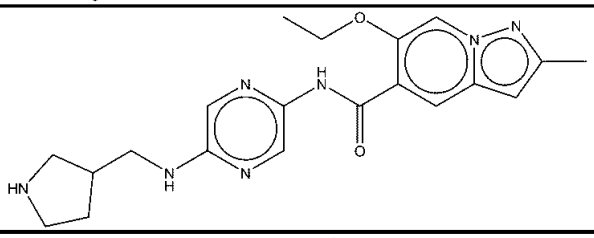
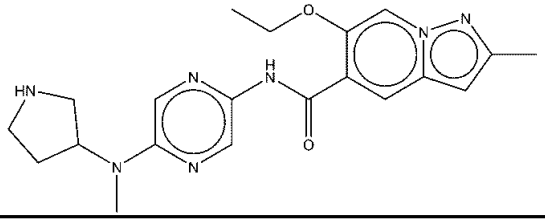
【表７－９】

535		412.2
536		400.4
537		424.2
538		410.4
539		414.4
540		438.4

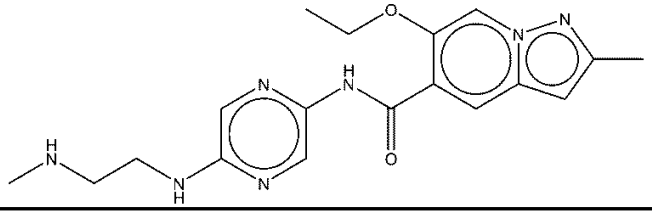
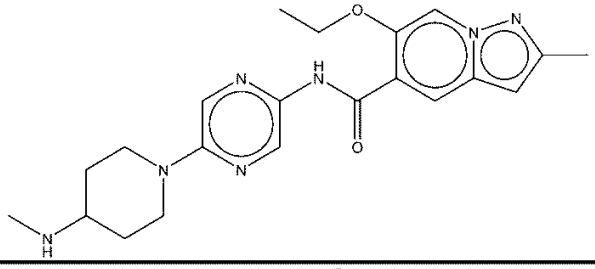
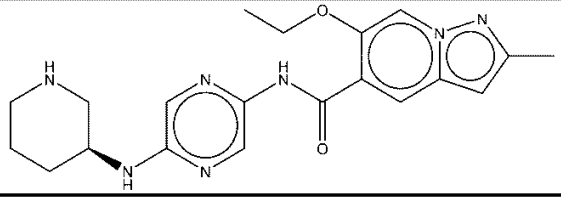
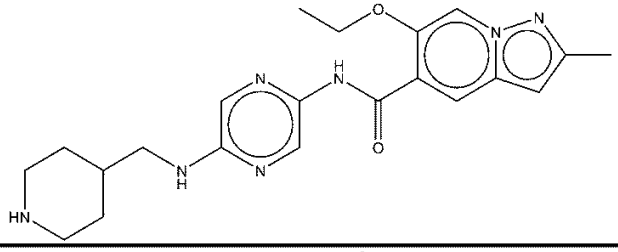
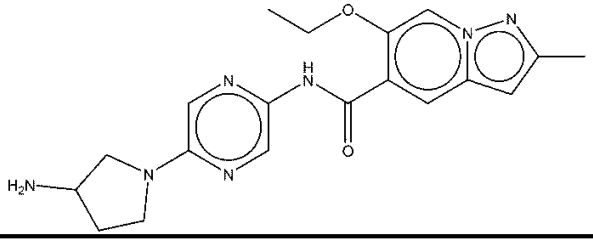
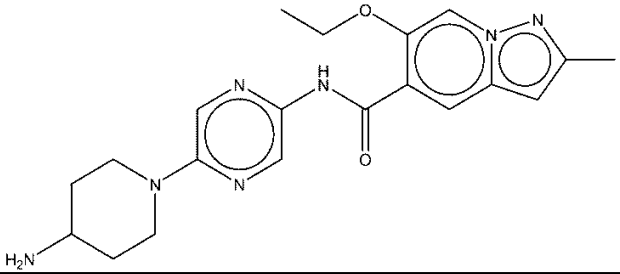
【表７－１０】

541		437.4
542		452.4
543		436.2
544		424.4
545		452.2

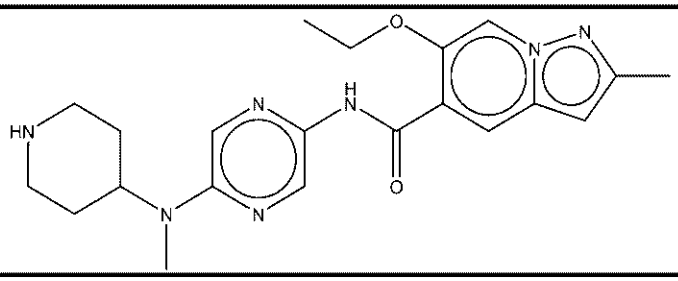
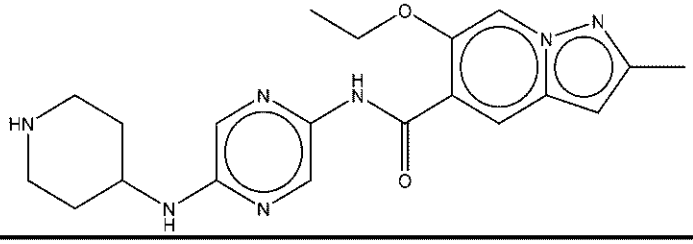
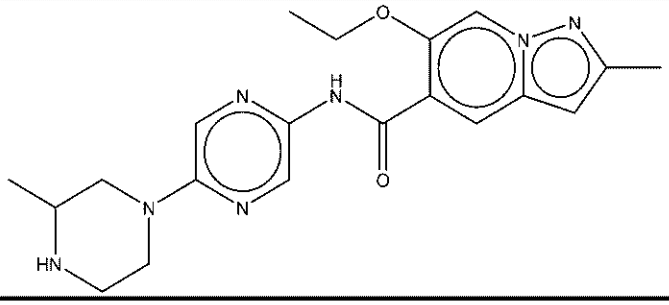
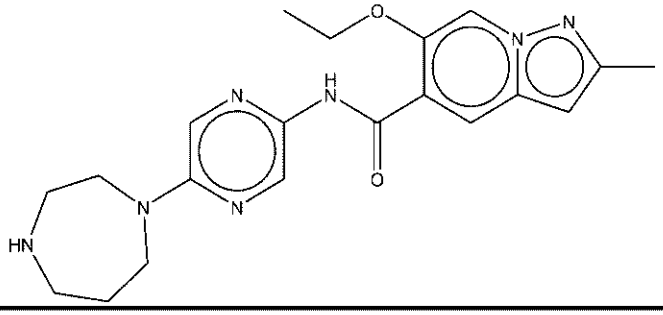
【表７－１１】

546		396.2
547		408.4
548		422.4
549		394.4
550		396.4
551		396.4

【表７－１２】

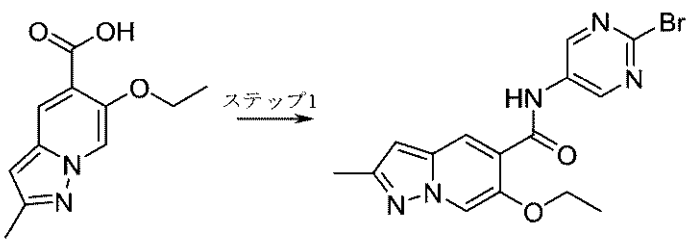
552		370.4
553		410.4
554		396.4
555		410.4
556		382.2
557		396.4

【表７－１３】

558		410.4
559		396.2
560		396.2
561		396.2

実施例８５．Ｎ－（２－ブロモピリミジン－５－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド

【化１６３】



ステップ１：Ｎ－（２－ブロモピリミジン－５－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミドの調製

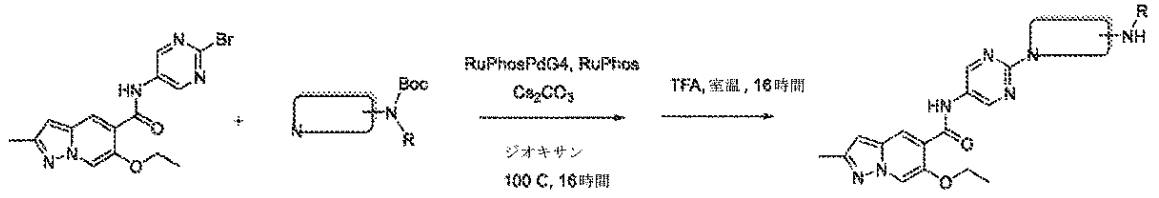
【０６０５】

６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（３．５ｇ、１５．８９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３０ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＰＥＡ（４．１１ｇ、

３１．７９ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＨＡＴＵ（７．２５ｇ、１９．０７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を３０分間撹拌し、２－ブロモピリミジン－５－アミン（２．７７ｇ、１５．８９ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）、ＭＴＢＥ（６０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、純粋なＮ－（２－ブロモピリミジン－５－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド（４．４５ｇ、純度９５．０％、１１．２４ｍｍｏｌ、Ｙ：７０．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３７６．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．５１ （ｓ，１Ｈ），９．０２ （ｓ，２Ｈ），８．４２ （ｓ，１Ｈ），７．９５ （ｓ，１Ｈ），６．５１ （ｓ，１Ｈ），４．１８ （ｑ，Ｊ ＝ ７．１，２Ｈ），２．４０ （ｓ，３Ｈ），１．４５ － １．３９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０，３Ｈ）．

実施例８６．並列合成の一般的な手順：

【化１６４】



A B C

【０６０６】

１ｍＬの乾燥ジオキサン中の１当量のＡｒＢｒ（Ａ）及び１．５当量のアミン（Ｂ）の混合物に、不活性雰囲気下で、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓＰｄＧ４、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓ、及び２．５当量のＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、１ｍｌのＴＦＡを添加し、室温で４時間撹拌した。混合物を蒸発させた。残留物を、ＤＭＳＯ（約１ｍｌ）に溶解し、スカベンジャーＳｉｌｉａＭｅｔＳ ＤＭＴで処理し、濾過した。

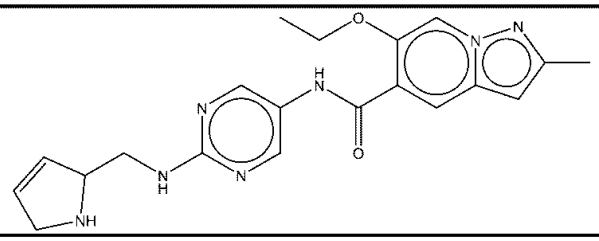
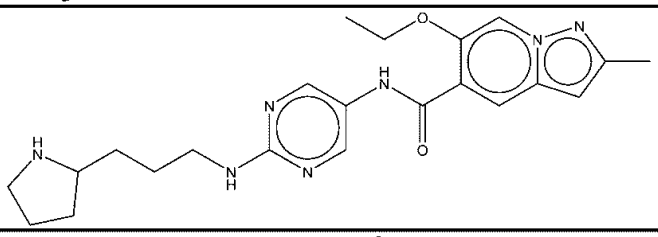
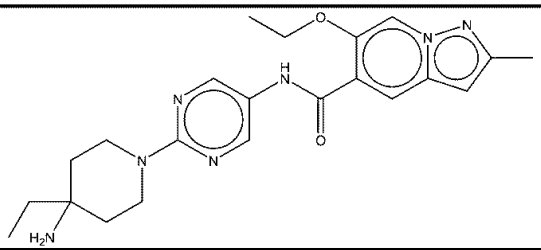
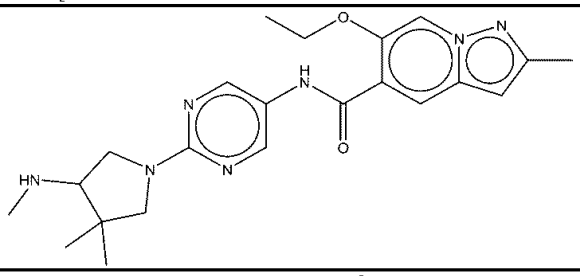
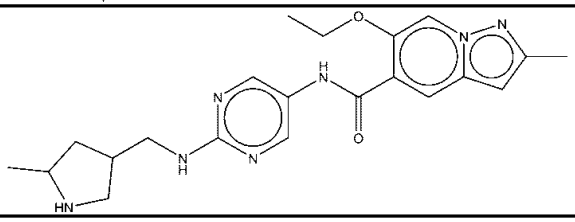
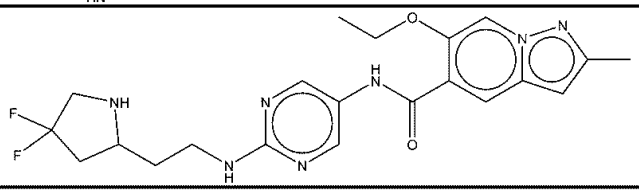
得られた溶液をＨＰＬＣによって精製し（脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのアセトニトリル（相Ｂ）を溶出液として使用して、最終化合物（Ｃ）を得た。ほとんどの場合、ＴＦＡを添加剤として使用した。

機器：ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム

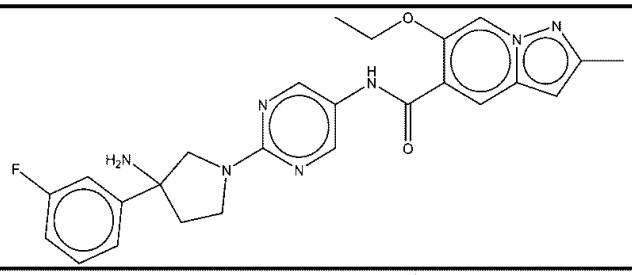
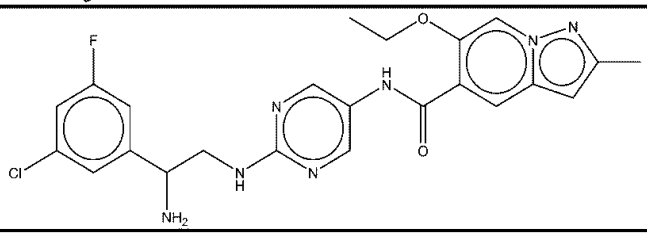
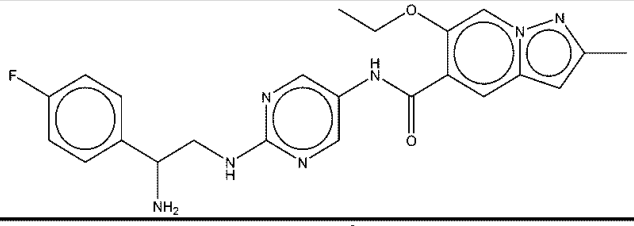
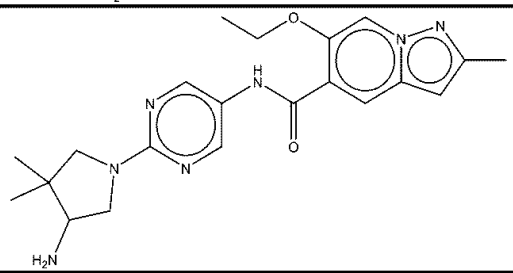
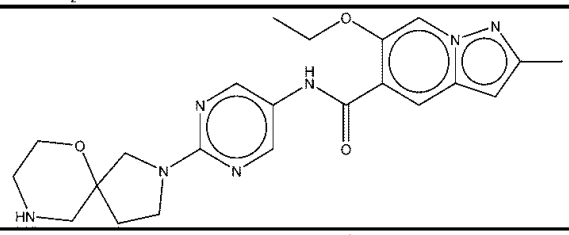
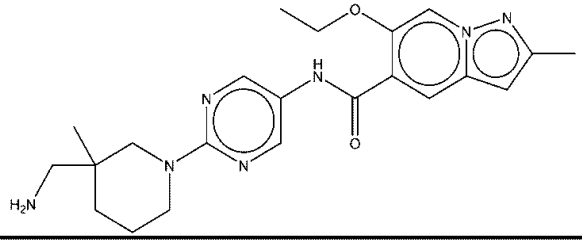
カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐカラム、１００Ａ、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ、ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄカートリッジ付き、１００Ａ、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ

【表８－１】

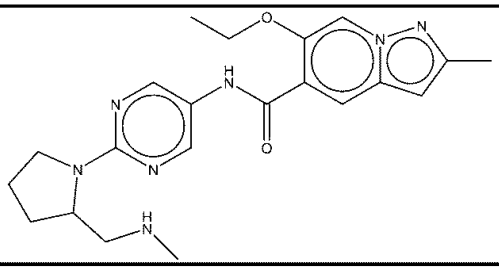
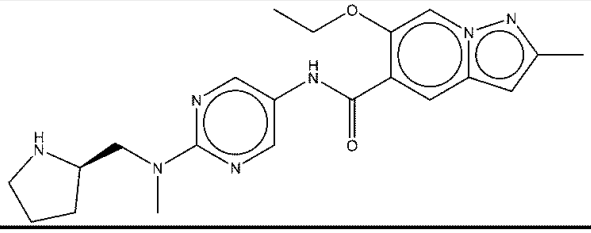
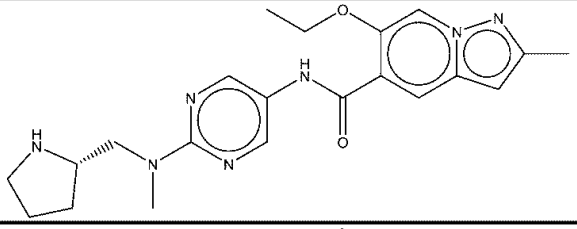
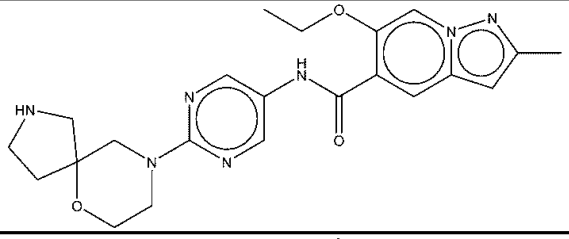
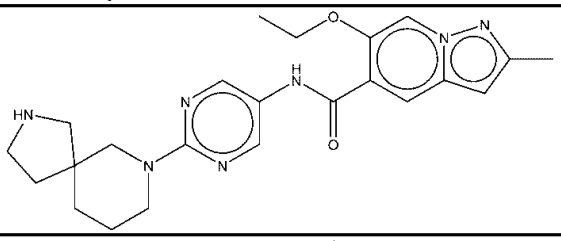
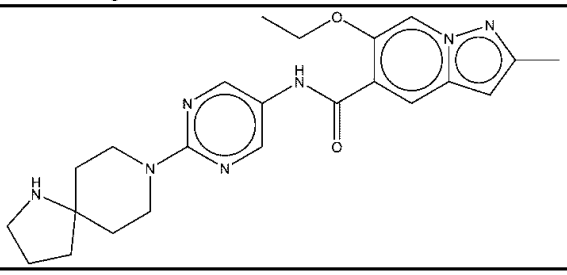
表６．実施例８６の手順を使用して合成した化合物

化合物番号	化合物	ESI-MS $(M+H)^+$
562		394.2
563		424.0
564		424.2
565		424.2
566		410.2
567		446.0

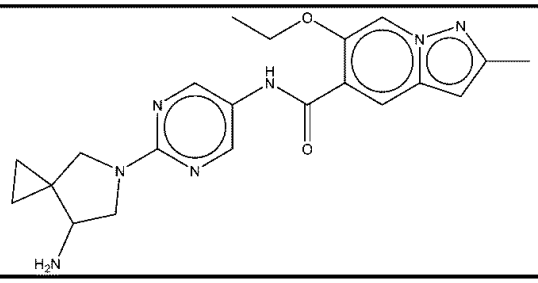
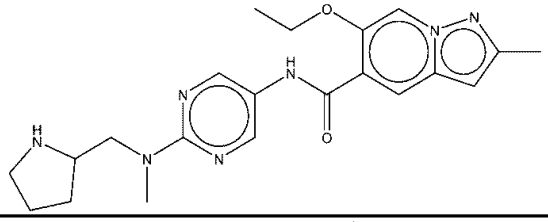
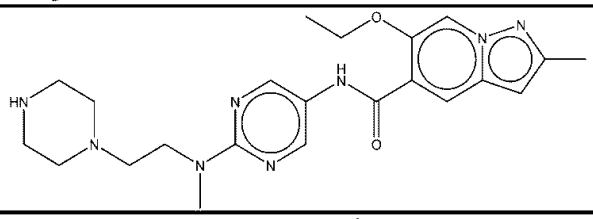
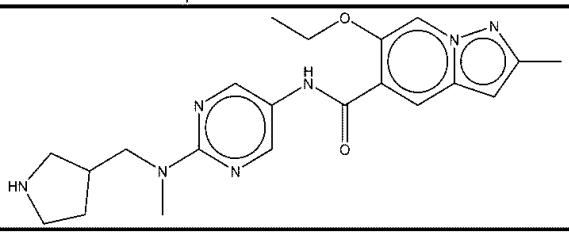
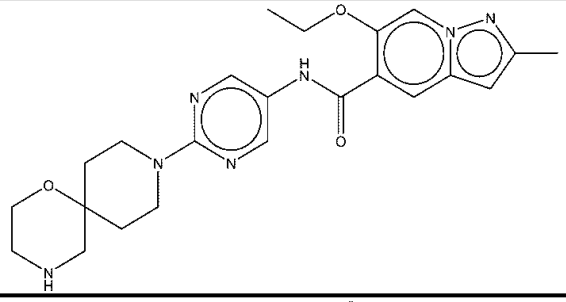
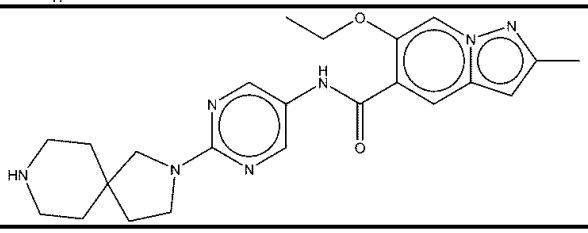
【表８－２】

568		476.2
569		484.2
570		450.1
571		410.2
572		438.2
573		424.2

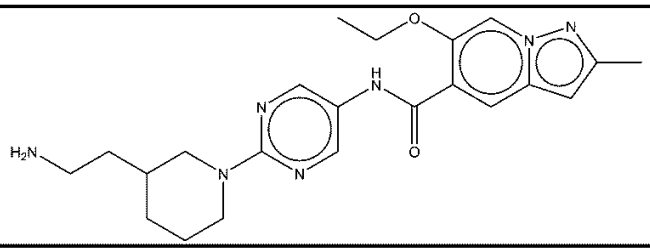
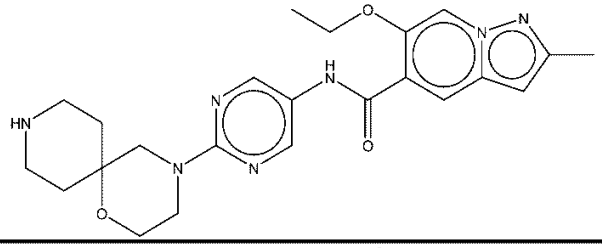
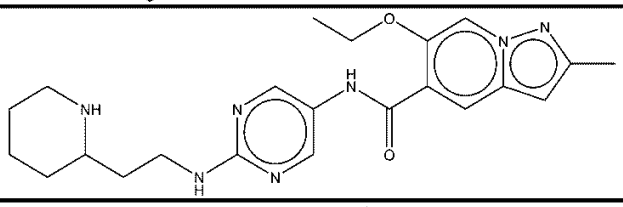
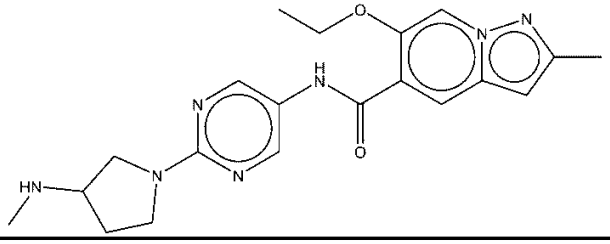
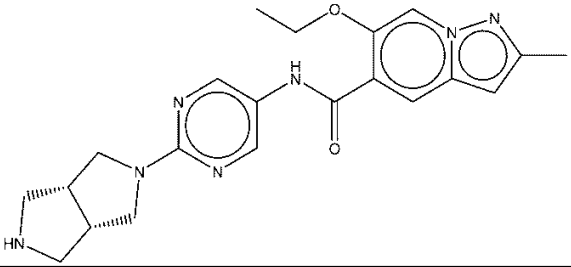
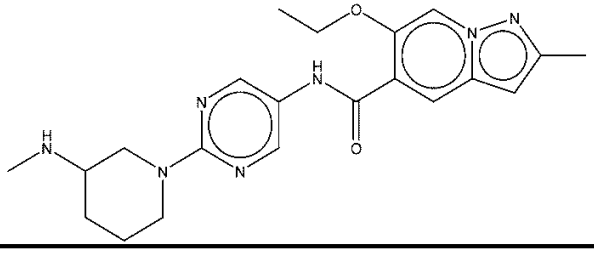
【表８－３】

574		410.2
575		410.2
576		410.2
577		438.2
578		436.2
579		436.2

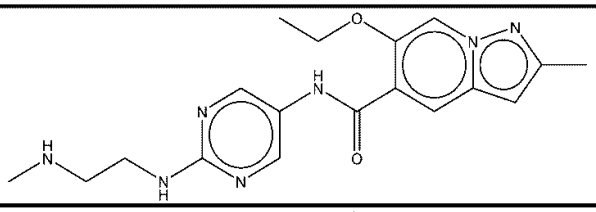
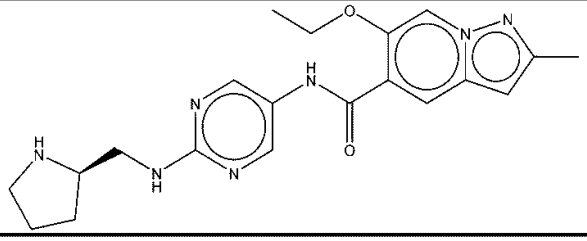
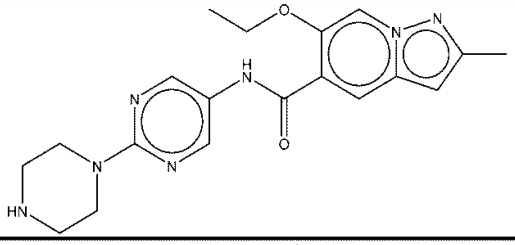
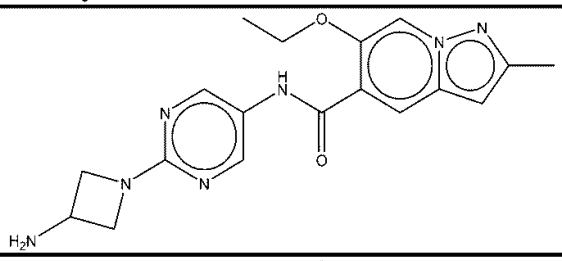
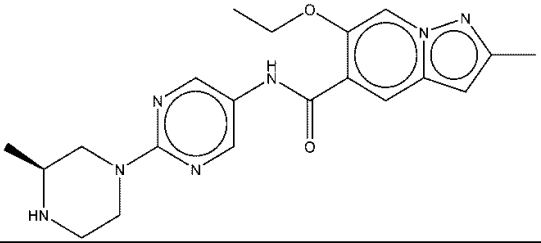
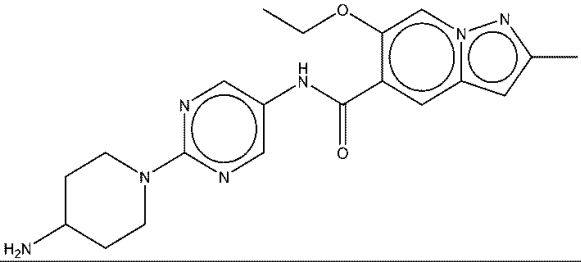
【表８－４】

580		408.2
581		410.2
582		439.2
583		410.2
584		452.2
585		436.2

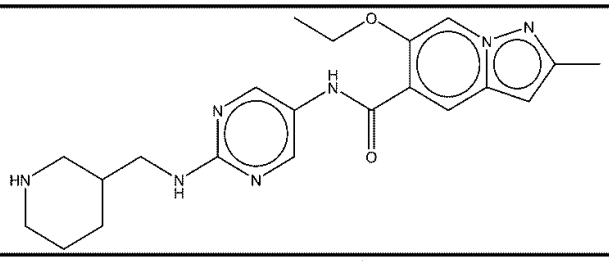
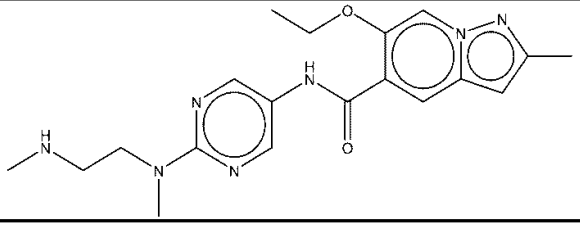
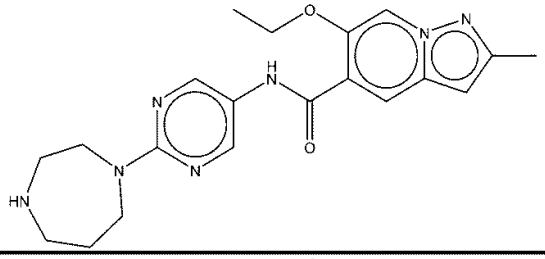
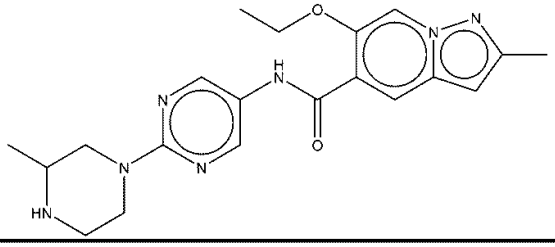
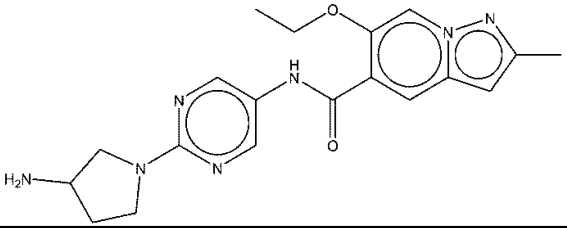
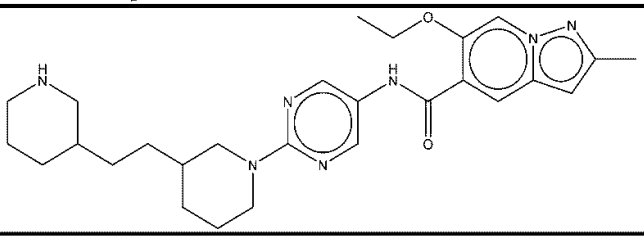
【表８－５】

586		424.2
587		452.2
588		424.2
589		396.2
590		408.2
591		410.2

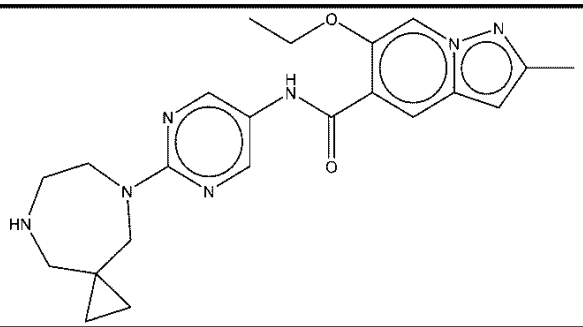
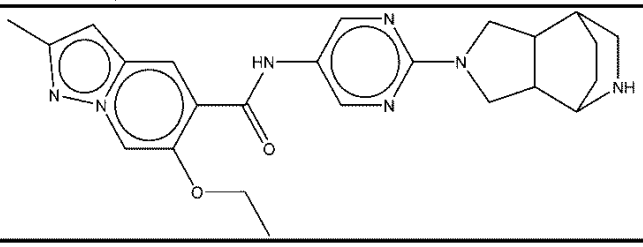
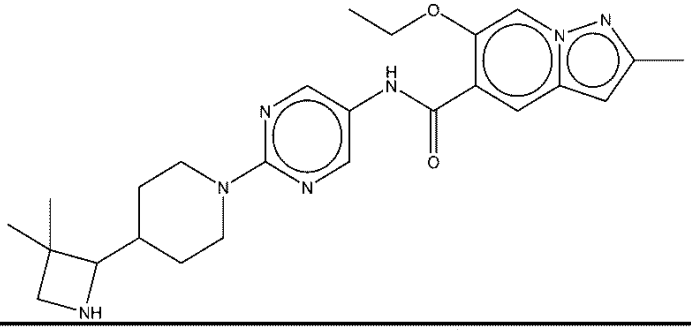
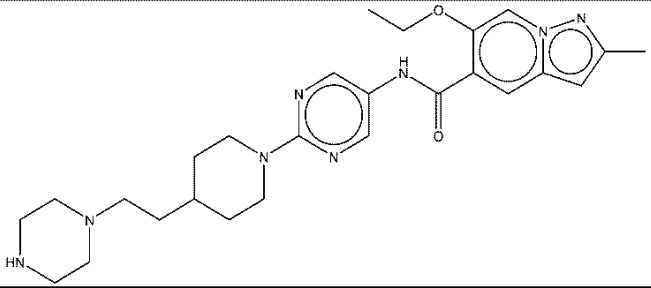
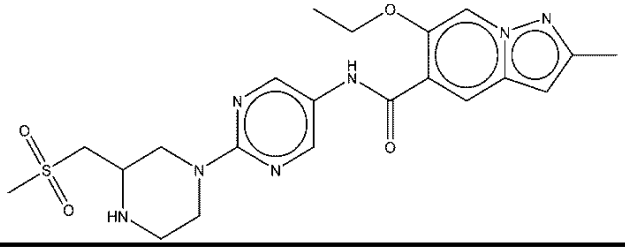
【表８－６】

592		370.2
593		396.2
594		382.2
595		368.4
596		396.3
597		396.3

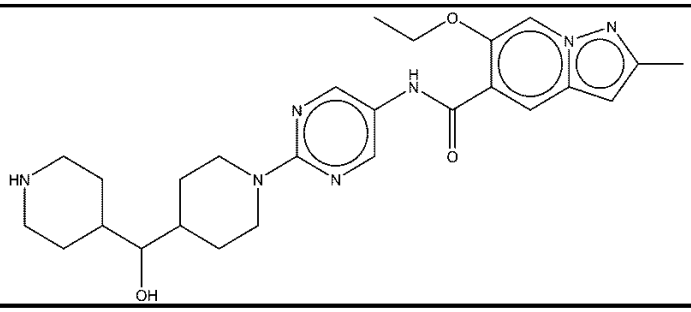
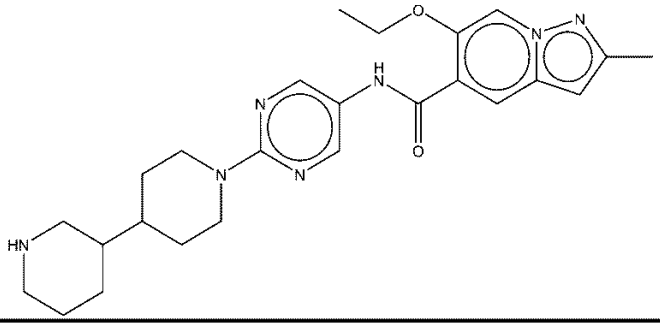
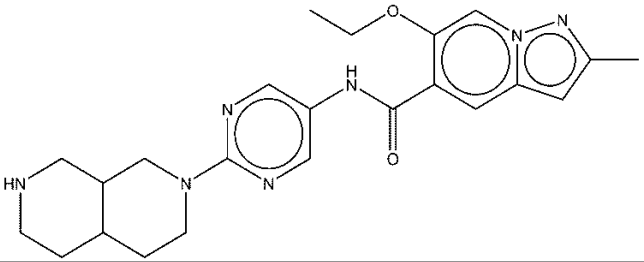
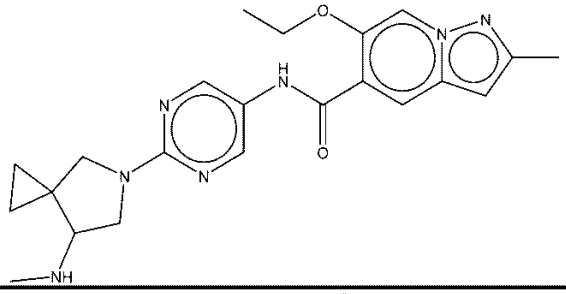
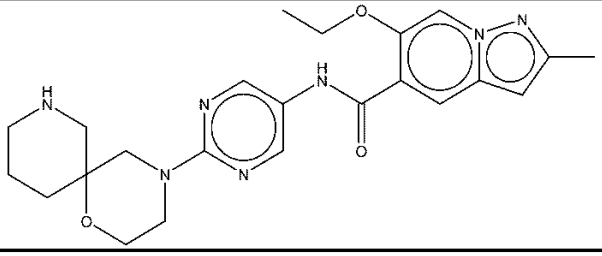
【表８－７】

598		410.2
599		384.2
600		396.2
601		396.2
602		382.2
603		492.1

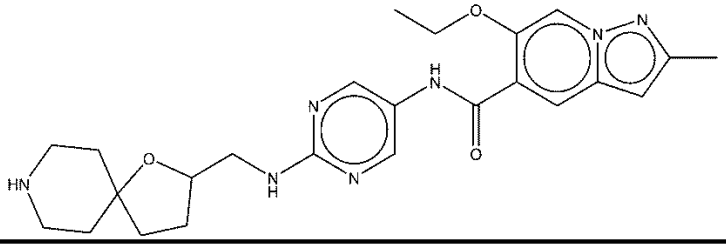
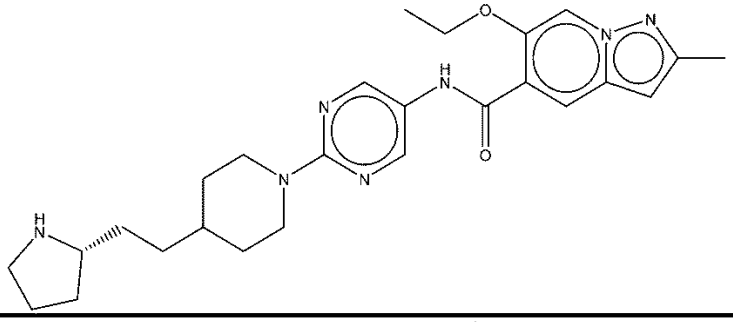
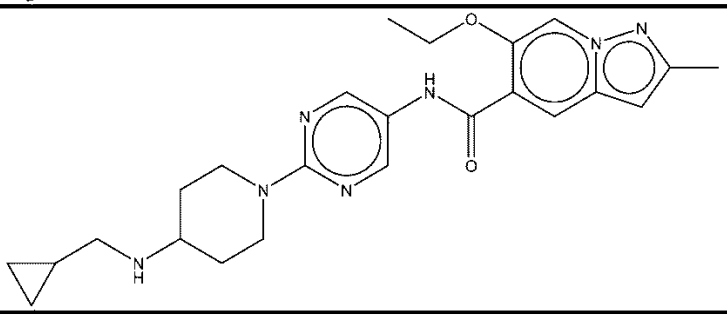
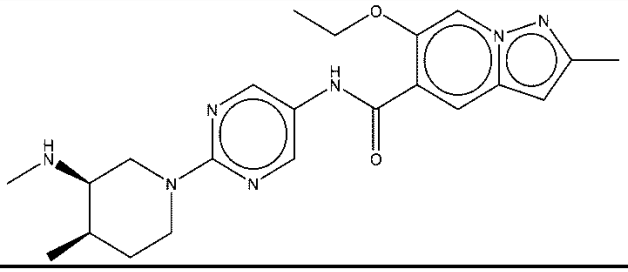
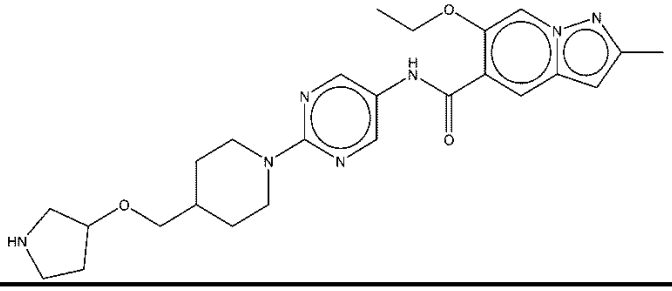
【表８－８】

604		422.1
605		448.4
606		464.2
607		493.2
608		474.2

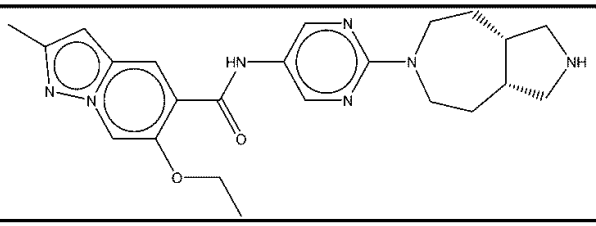
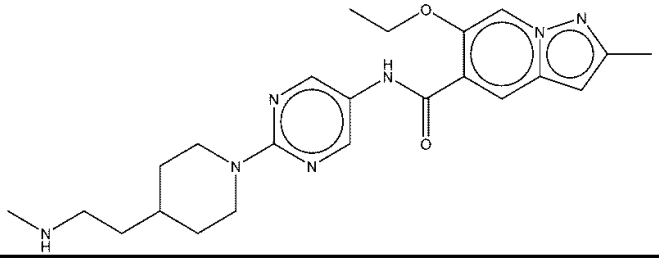
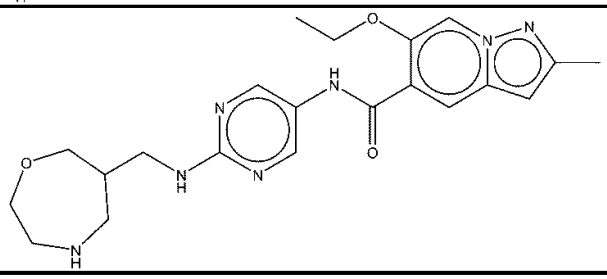
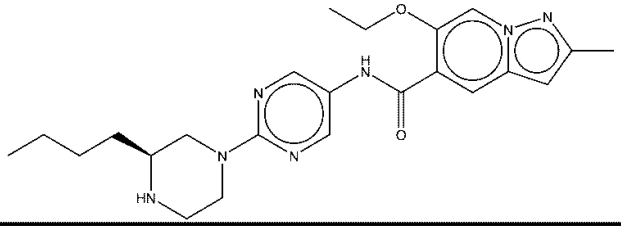
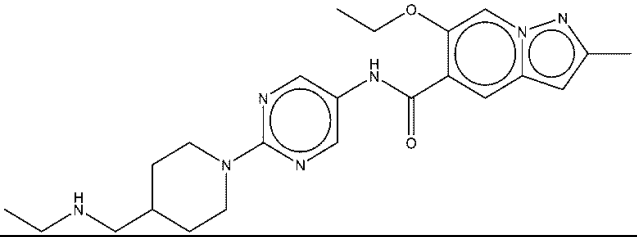
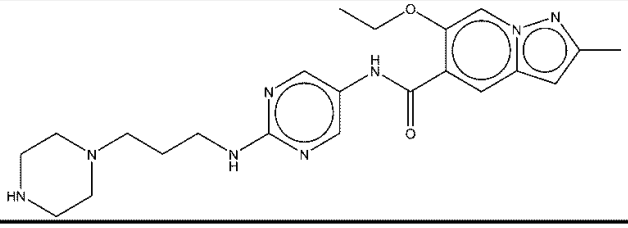
【表８－９】

609		494.2
610		464.2
611		436.2
612		422.2
613		452.2

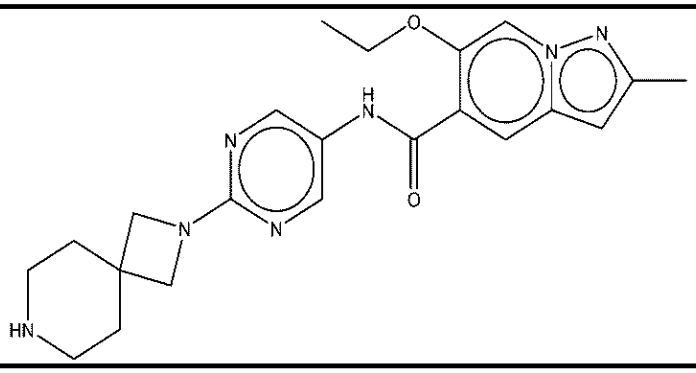
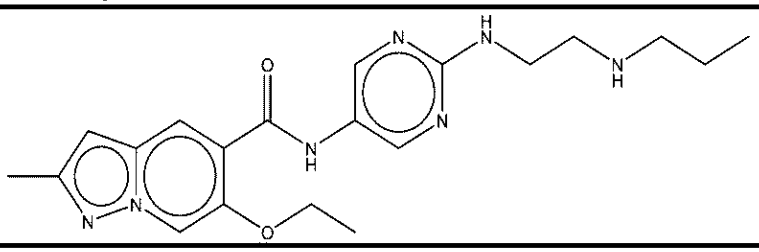
【表８－１０】

614		466.2
615		478.2
616		450.2
617		424.2
618		480.2

【表８－１１】

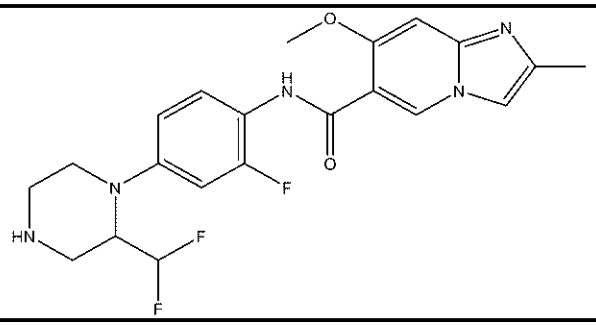
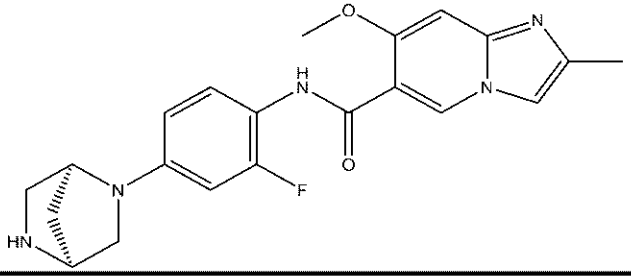
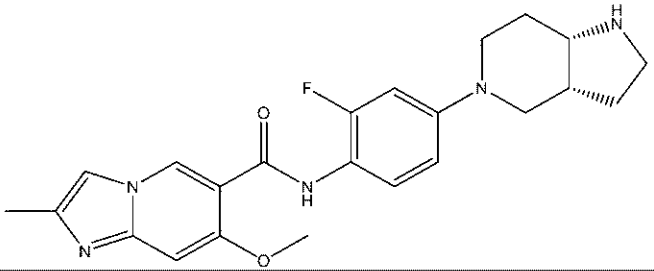
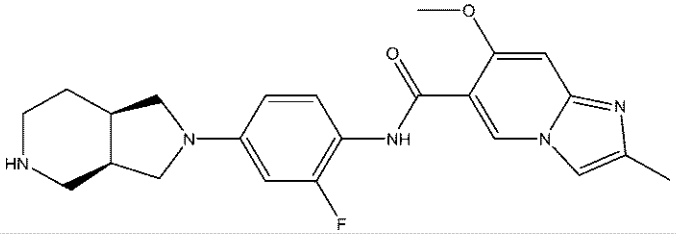
619		436.2
620		438.2
621		426.4
622		438.2
623		438.2
624		439.2

【表８－１２】

625		422.2
626		398.2

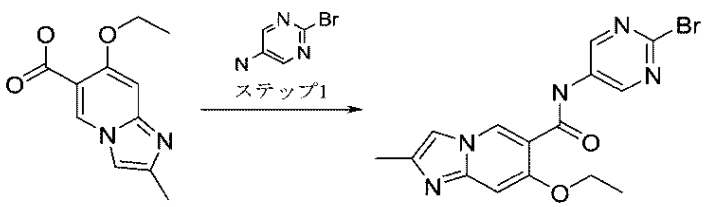
【表９】

実施例８７．表２で強調表示された化合物Ｃの調製（表は既に暫定的である）

化合物番号	化合物	ESI-MS (M+H)$^+$
627		434.1
628		396.2
629		424.0
630		424.0

出発材料：Ｎ－（２－ブロモピリミジン－５－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化１６５】



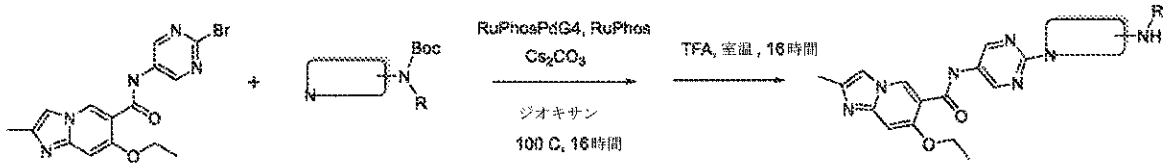
【０６０７】

７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（４．０ｇ、１８．１６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＰＥＡ（４．６９ｇ、３６．３３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＨＡＴＵ（８．２９ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）を添加

した。得られた混合物を３０分間撹拌し、２－ブロモピリミジン－５－アミン（３．１６ｇ、１８．１６ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）、ＭＴＢＥ（６０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、純粋なＮ－（２－ブロモピリミジン－５－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（４．９ｇ、Ｙ：６８．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３７６．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．４２ （ｓ， １Ｈ）， ９．０１ （ｓ， ２Ｈ）， ８．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．６０ （ｓ， １Ｈ）， ６．９５ （ｓ， １Ｈ）， ４．２３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．２９ （ｓ， ３Ｈ）， １．４４ （ｔ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ３Ｈ）．

実施例８８．並列合成：

【化１６６】



A B C

【０６０８】

１ｍＬの乾燥ジオキサン中の１当量のＡｒＢｒ（Ａ）及び１．５当量のアミン（Ｂ）の混合物に、不活性雰囲気下で、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓＰｄＧ４、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓ、及び２．５当量のＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、１ｍｌのＴＦＡを添加し、室温で４時間撹拌した。混合物を蒸発させた。残留物を、ＤＭＳＯ（約１ｍｌ）に溶解し、スカベンジャーＳｉｌｉａＭｅｔＳ ＤＭＴで処理し、濾過した。

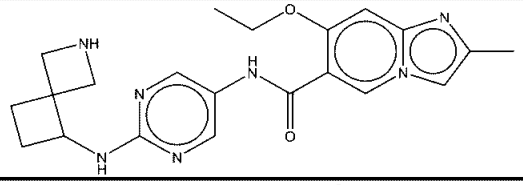
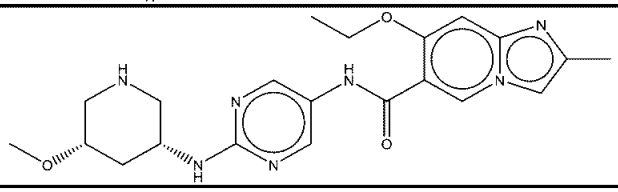
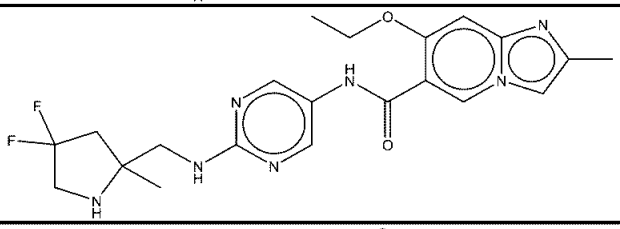
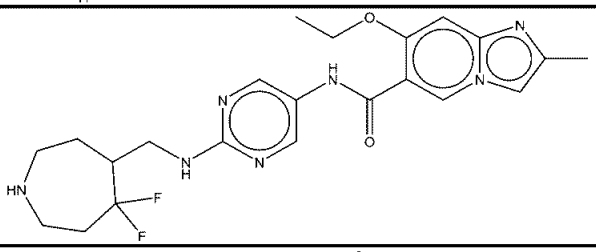
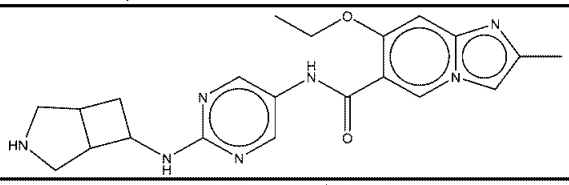
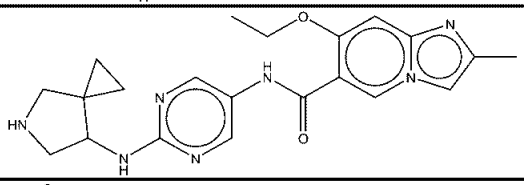
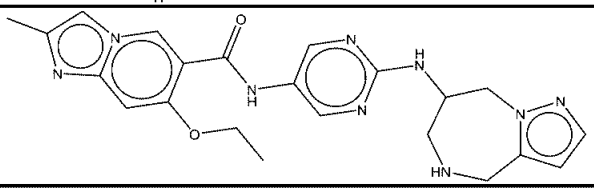
得られた溶液をＨＰＬＣによって精製し（脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのアセトニトリル（相Ｂ）を溶出液として使用して、最終化合物（Ｃ）を得た。ほとんどの場合、ＴＦＡを添加剤として使用した。

機器：ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム

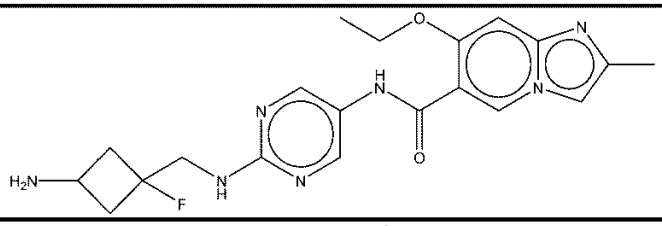
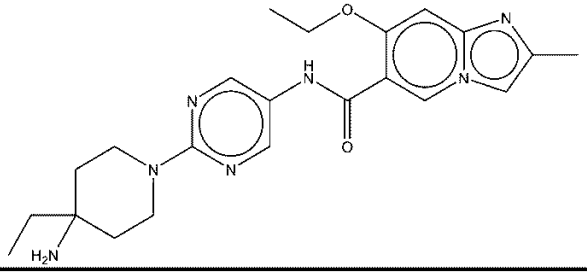
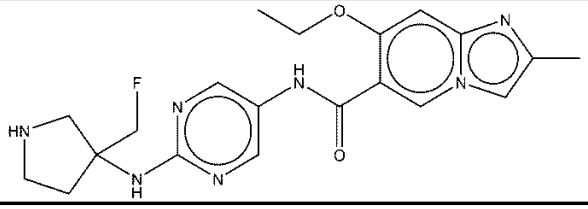
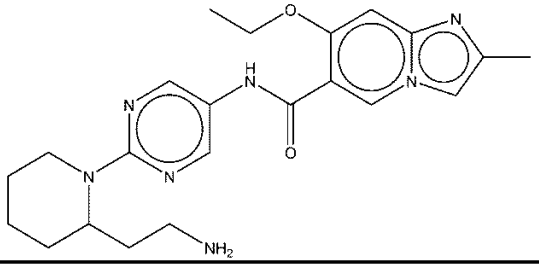
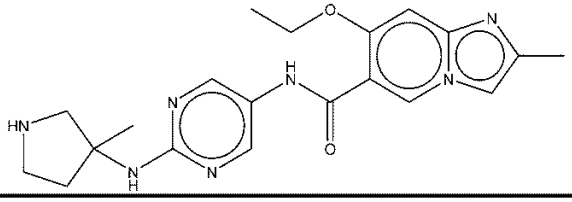
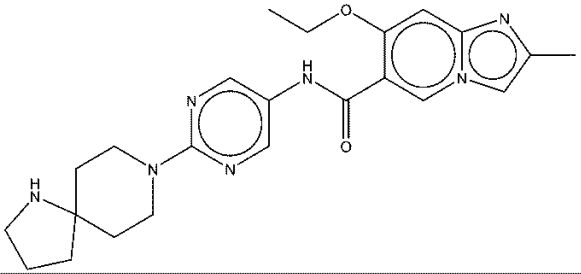
カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐカラム、１００Ａ、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ、ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄカートリッジ付き、１００Ａ、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ

【表１０－１】

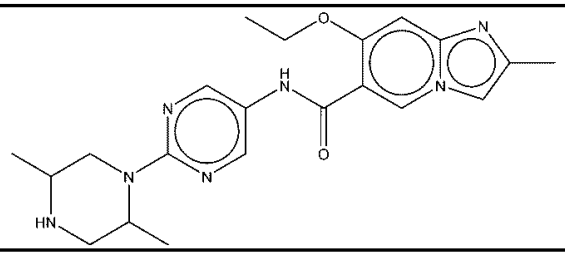
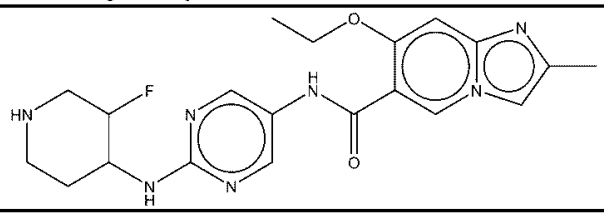
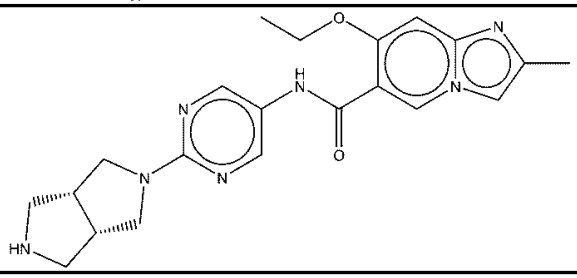
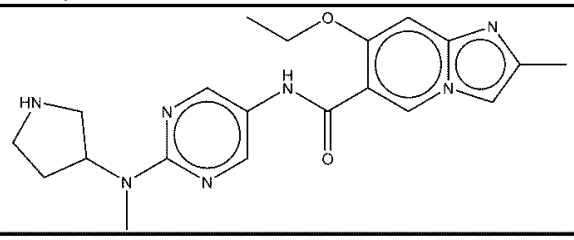
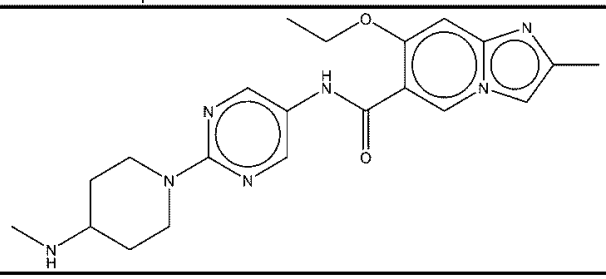
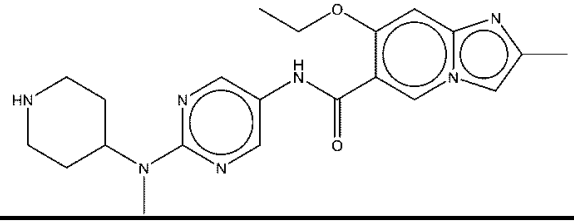
表７．実施例８８の手順を使用して合成した化合物。

化合物番号	化合物	ESI-MS $(M+H)^+$
631		408.2
632		426.2
633		446
634		460
635		408
636		408.1
637		448.2

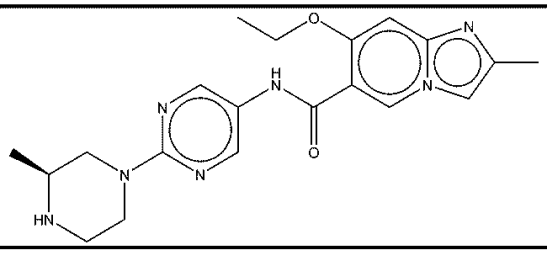
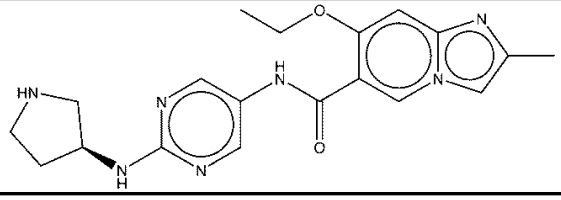
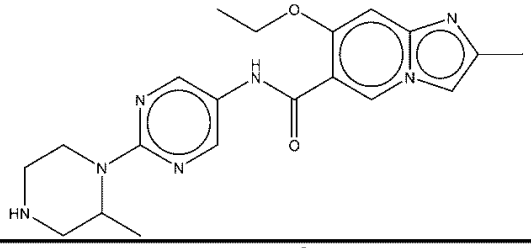
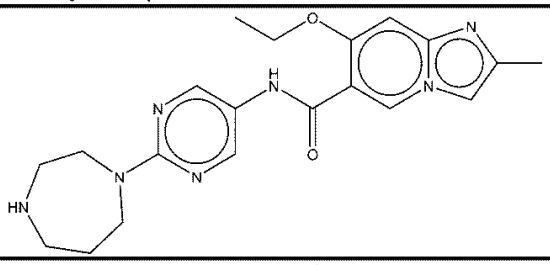
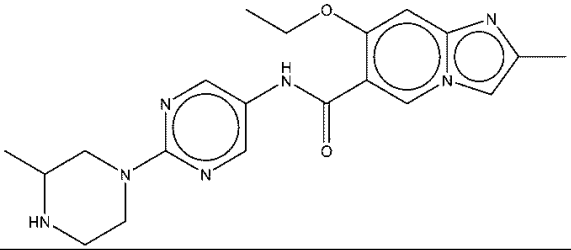
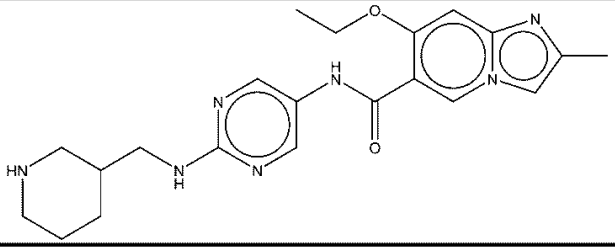
【表１０－２】

638		414.2
639		424.2
640		415.2
641		424.4
642		396.2
643		437.2

【表１０－３】

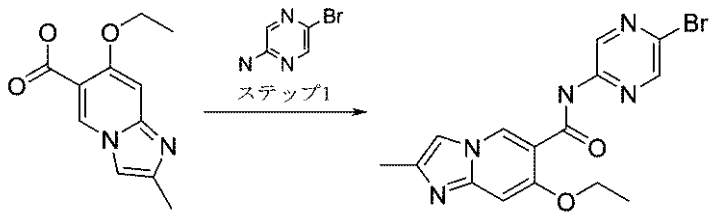
644		411.3
645		414
646		408.2
647		396.2
648		410.2
649		410

【表１０－４】

650		397.2
651		382.2
652		397.2
653		396.2
654		397
655		411.2

出発材料：Ｎ－（５－ブロモピラジン－２－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化１６７】

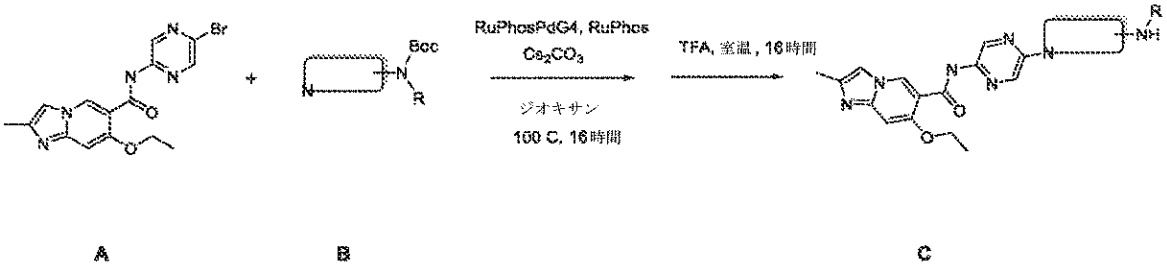


【０６０９】

７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（３．６ｇ、１６．３５ｍｍｏｌ）、５－ブロモピラジン－２－アミン（２．８４ｇ、１６．３５ｍｍｏｌ）、及びピリジン（３．８８ｇ、４９．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、無水アセトニトリル（４ｍＬ）に溶解した。反応物を室温で５分間撹拌し、続いて２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスホリナン－２，４，６－トリオキシド（Ｔ３Ｐ）（２０．８１ｇ、６５．３９ｍｍｏｌ）（ＥｔＯＡｃ中で５０重量％）を１０分にわたって添加した。反応物を１２時間撹拌し続け、次いで反応混合物を濾過し、固体を真空下で乾燥させて、Ｎ－（５－ブロモピラジン－２－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（４．６５ｇ、Ｙ：７１．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３７６．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ １０．５３ （ｓ， １Ｈ）， ９．４５ （ｓ， １Ｈ）， ８．９６ （ｓ， １Ｈ）， ８．３７ （ｓ， １Ｈ）， ７．２９ （ｓ， １Ｈ）， ６．９２ （ｓ， １Ｈ）， ４．３１ （Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．４１ （ｓ， ３Ｈ）， １．６６ （Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ３Ｈ）．

実施例８９．並列合成：

【化１６８】



【０６１０】

１ｍＬの乾燥ジオキサン中の１当量のＡｒＢｒ（Ａ）及び１．５当量のアミン（Ｂ）の混合物に、不活性雰囲気下で、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓＰｄＧ４、０．０５当量のＲｕＰｈｏｓ、及び２．５当量のCs_2CO_3を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、１ｍｌのＴＦＡを添加し、室温で４時間撹拌した。混合物を蒸発させた。残留物を、ＤＭＳＯ（約１ｍｌ）に溶解し、スカベンジャーＳｉｌｉａＭｅｔＳ ＤＭＴで処理し、濾過した。

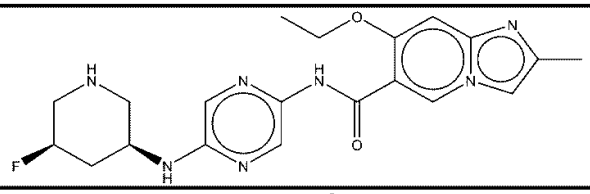
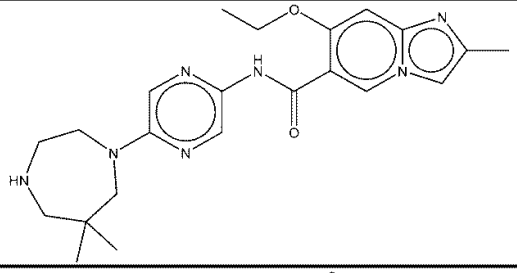
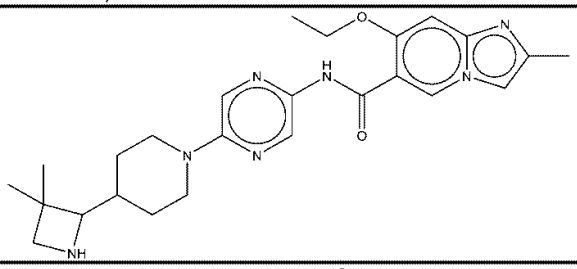
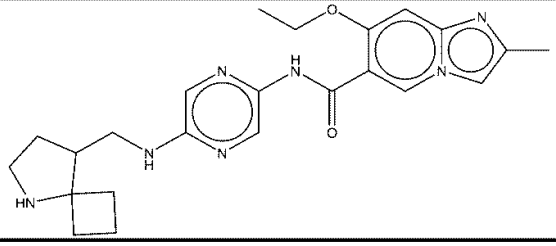
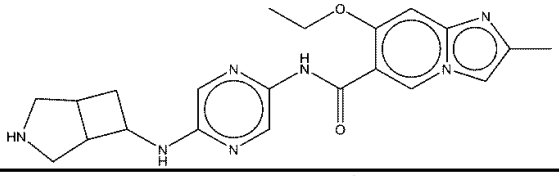
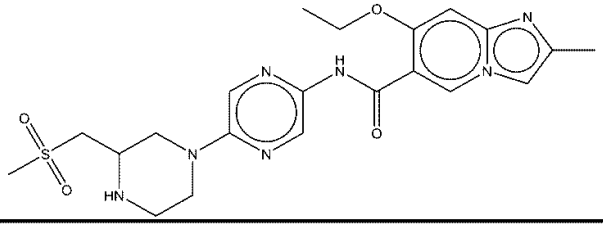
得られた溶液をＨＰＬＣによって精製し（脱イオン水（相Ａ）及びＨＰＬＣグレードのアセトニトリル（相Ｂ）を溶出液として使用して、最終化合物（Ｃ）を得た。ほとんどの場合、ＴＦＡを添加剤として使用した。

機器：ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム

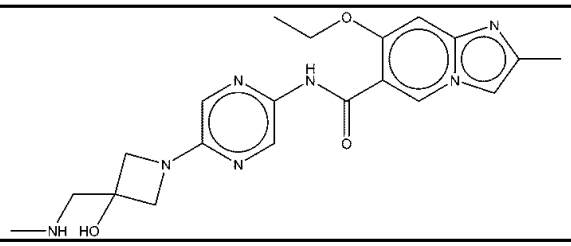
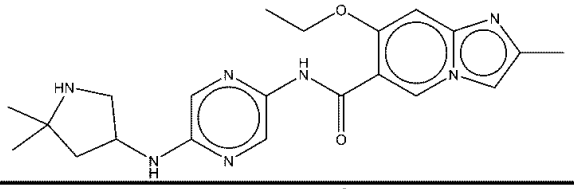
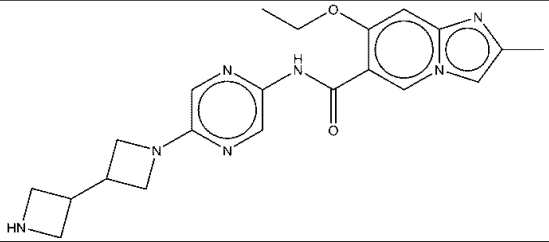
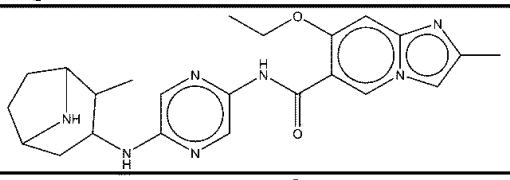
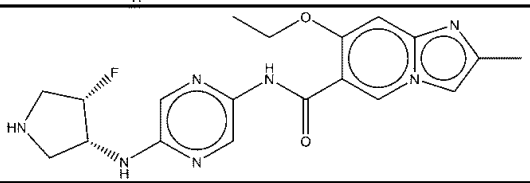
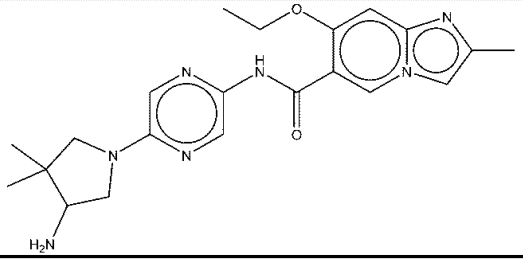
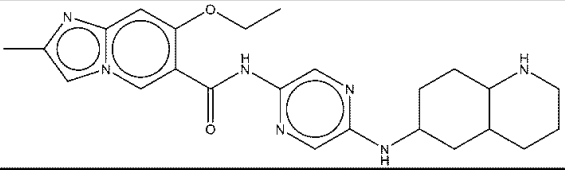
カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐカラム、１００Ａ、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ、ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ Ｇｕａｒｄカート

リッジ付き、１００Ａ、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ
【表１１－１】

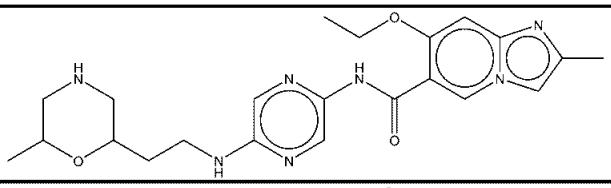
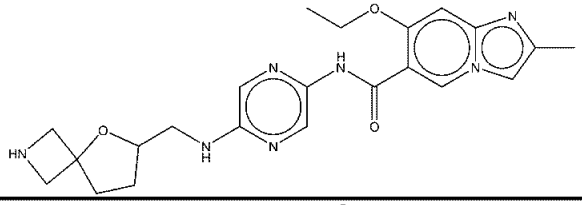
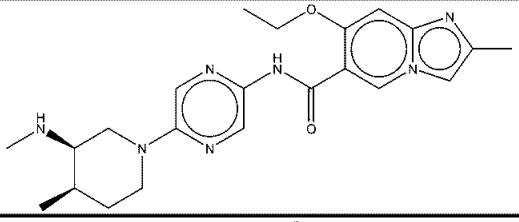
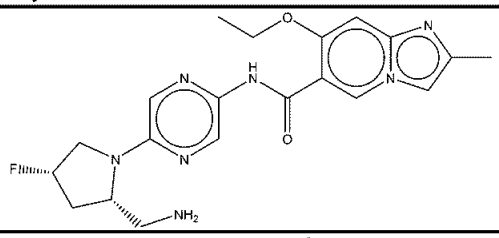
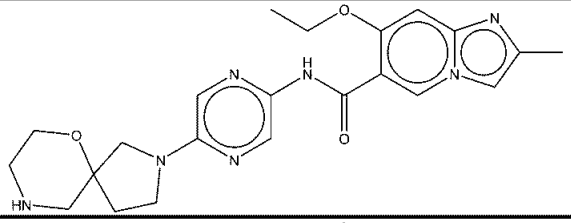
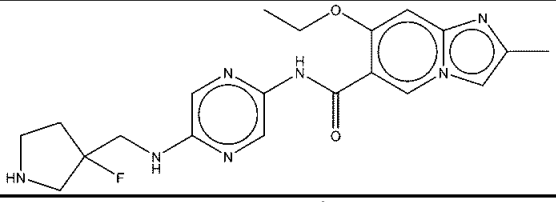
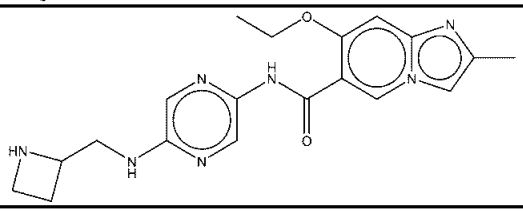
表８．実施例８９の手順を使用して合成した化合物

化合物番号	化合物	ESI-MS $(M+H)^+$
656		415.2
657		425.2
658		464.2
659		436.2
660		408.2
661		475.2

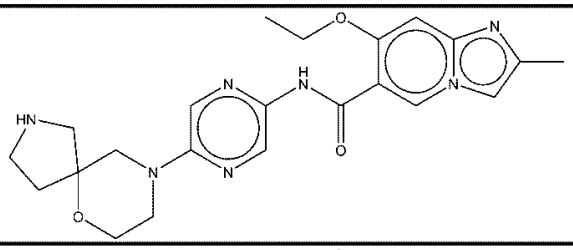
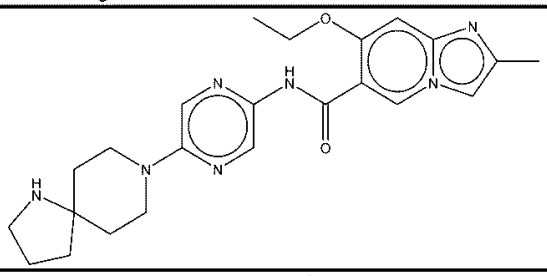
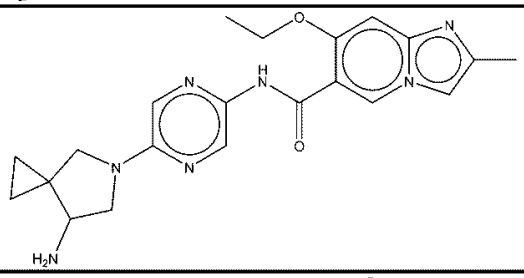
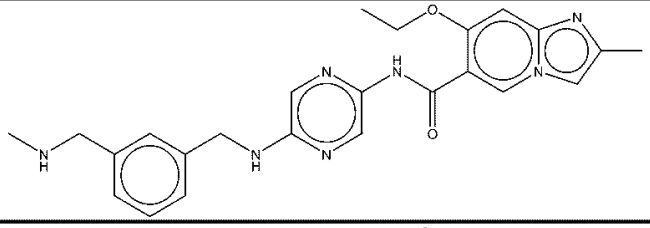
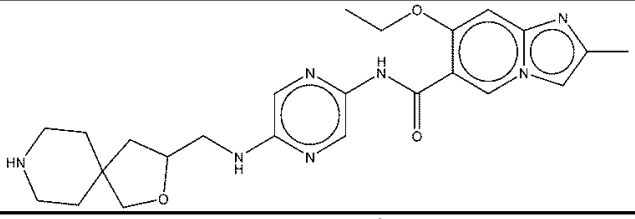
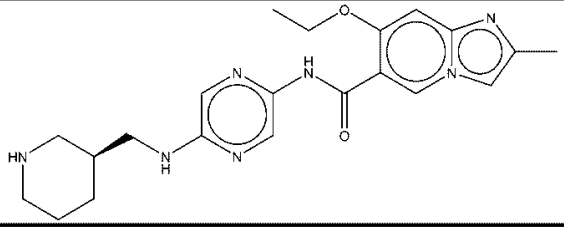
【表１１－２】

662		413.2
663		410.2
664		408.2
665		436.2
666		400.2
667		410.2
668		451.2

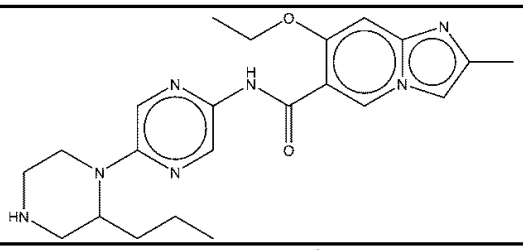
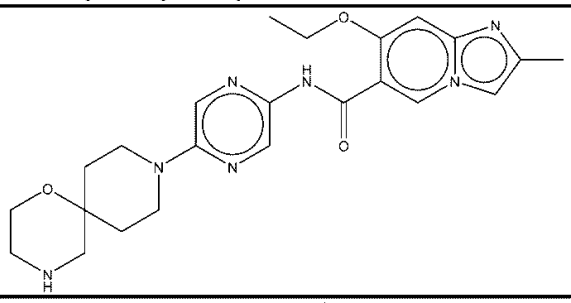
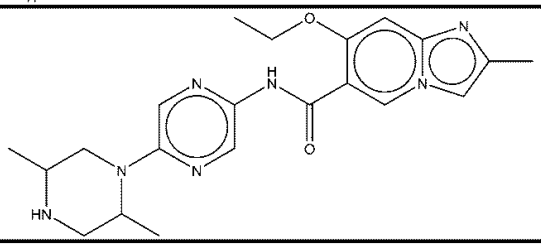
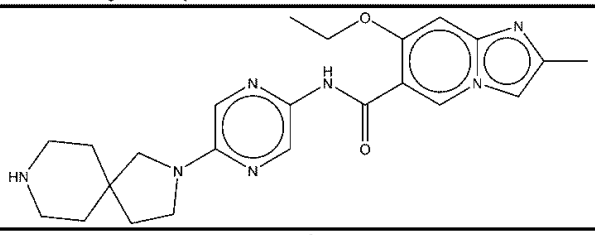
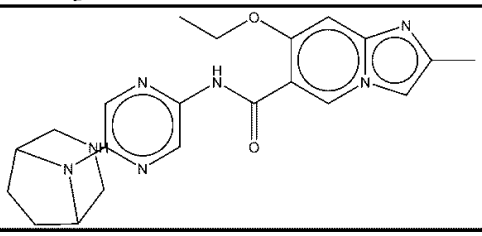
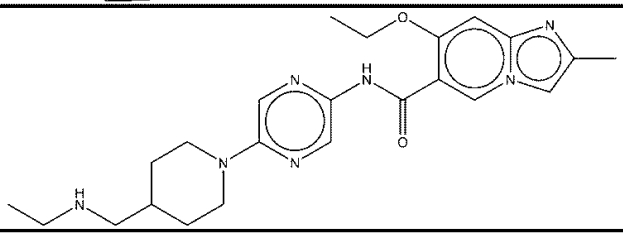
【表１１－３】

669		440.2
670		438.2
671		424.2
672		414.2
673		438
674		414.2
675		482.2

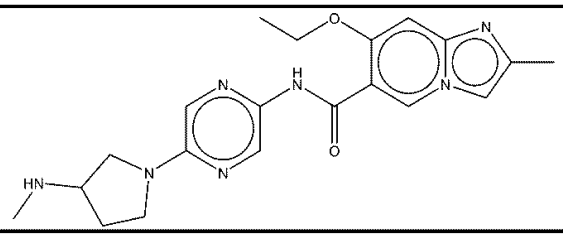
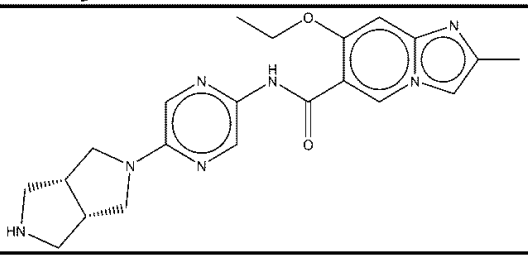
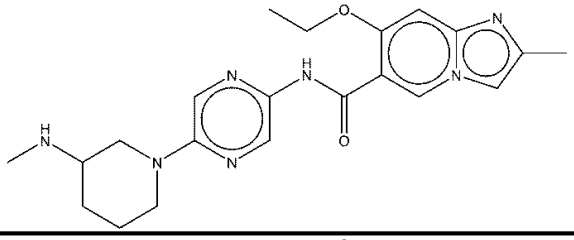
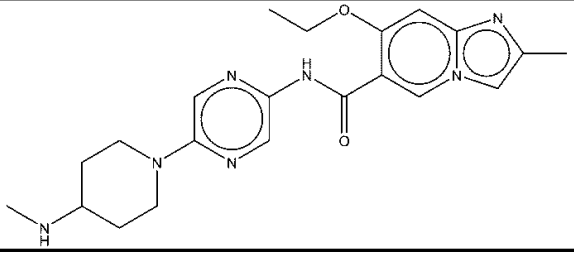
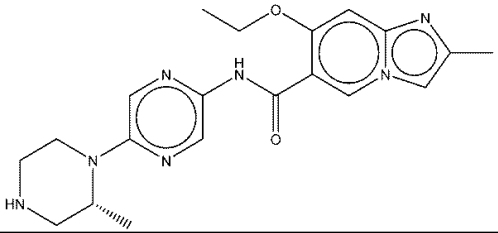
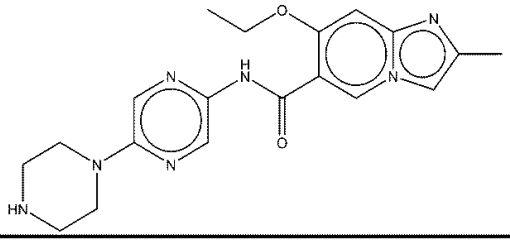
【表１１－４】

676		438.1
677		437.2
678		408.1
679		447
680		466.2
681		411.2

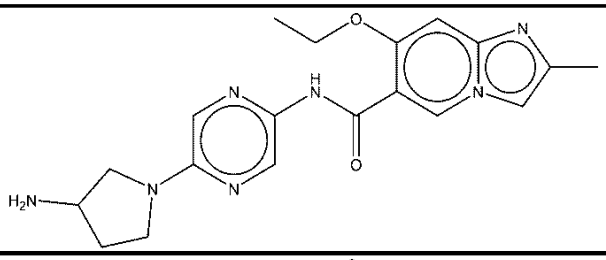
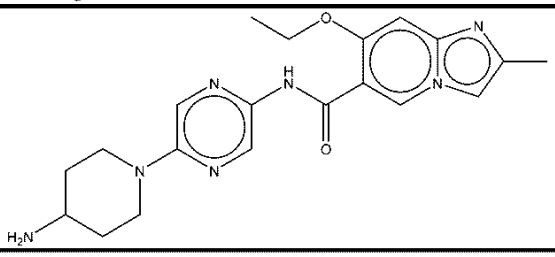
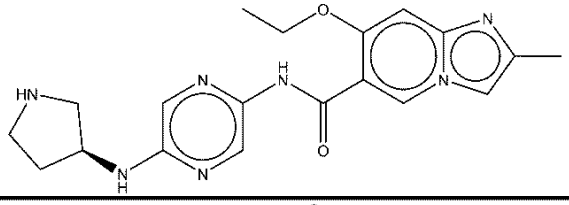
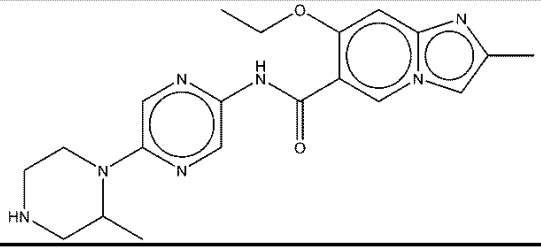
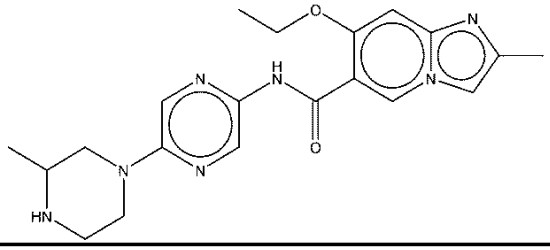
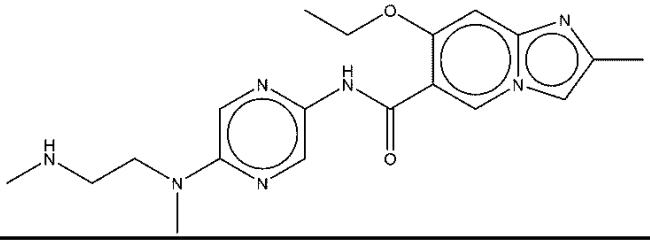
【表１１－５】

682		424.2
683		453.1
684		410.2
685		437.2
686		408.2
687		439.4

【表１１－６】

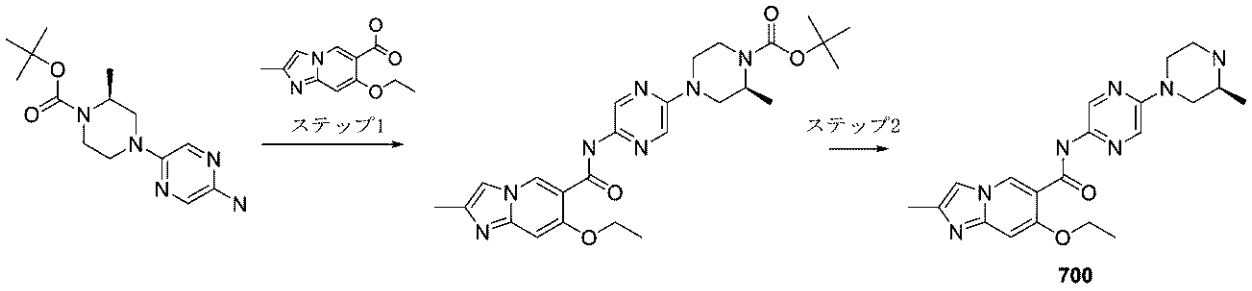
688		396.2
689		409.4
690		410.2
691		410.2
692		396.2
693		383.2

【表１１－７】

694		382.2
695		396.2
696		383
697		396.2
698		396.2
699		384.2

実施例９０．（２Ｓ）－４－（５－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（化合物７００）

【化１６９】



700

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（５－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０６１１】

７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００．０ｍｇ、４５４．０８μｍｏｌ）をＤＭＦ（４ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＰＥＡ（１４６．７ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＨＡＴＵ（２０７．１６ｍｇ、５４４．８２μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１３３．１９ｍｇ、４５４．０２μｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿を濾過し、ＭｅＣＮ（２ｍｌ）、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、純粋なｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（５－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０．０ｍｇ、Ｙ：１７．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９６．４．

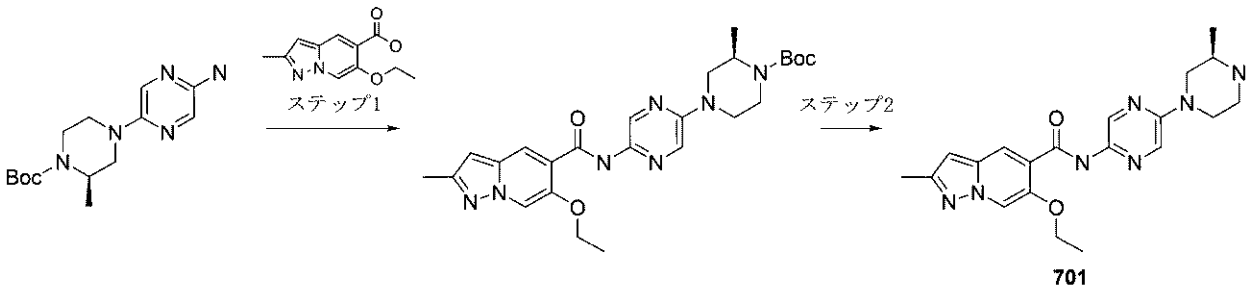
ステップ２：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－５－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピラジン－２－イルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【０６１２】

ジクロロメタン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（５－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０．０ｍｇ、８０．７１μｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（９１．９８ｍｇ、８０６．７μｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩撹拌した。次いで、混合物を、減圧下で、乾燥するまで蒸発させた。得られた粗残留物を、ＭＴＢＥ／ＭｅＣＮから結晶化し、ＴＦＡ塩として７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－５－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピラジン－２－イルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１８．６ｍｇ、Ｙ：４５．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３９６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．６９（ｓ， １Ｈ）， ９．１９ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ８．９６ （ｓ， １Ｈ）， ８．９０ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ８．２８ （ｓ， １Ｈ）， ７．９０ （ｓ， １Ｈ）， ７．３３ （ｓ， １Ｈ）， ４．３５ （ｑ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．６５－３．２５ （ｍ， ４Ｈ）， ３．２０ － ３．０７ （ｍ， ２Ｈ）， ２．９９ － ２．９５ （ｍ， １Ｈ） ２．４３ （ｓ， ３Ｈ）， １．４５ （ｔ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ３Ｈ））， １．２８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ３Ｈ）．

実施例９１．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－｛５－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド（化合物７０１）

【化１７０】



701

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（５－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－アミドピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０６１３】

６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（１３０．０ｍｇ、５９１μｍｏｌ）をＤＭＦ（４ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＰＥＡ（１４６．７ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＨＡＴＵ（２７０ｍｇ、７１０μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１７３ｍｇ、５９０μｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿を濾過し、ＭｅＣＮ（２ｍｌ）、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、純粋なｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（５－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミドピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０．０ｍｇ、Ｙ：１７．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９６．２．

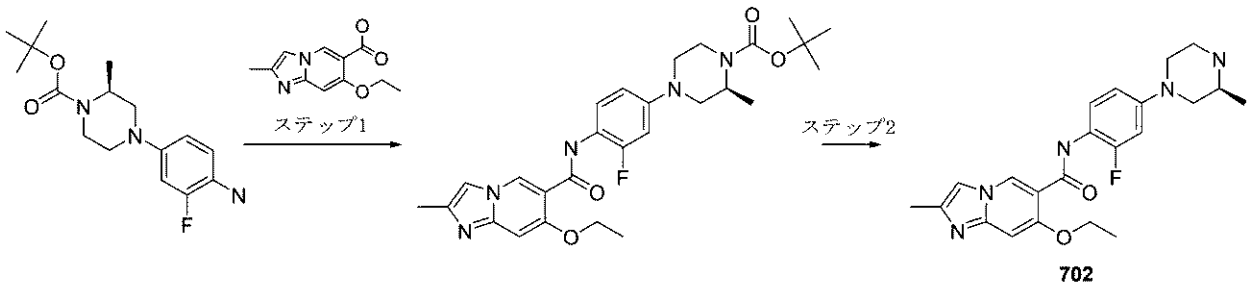
ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－５－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピラジン－２－イルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミドの調製

【０６１４】

ジクロロメタン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（５－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－アミドピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（７９．９５ｍｇ、１６１．３３μｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（９１．９８ｍｇ、８０６．６６μｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩撹拌した。次いで、混合物を、減圧下で、乾燥するまで蒸発させた。得られた粗残留物を、ＭＴＢＥ／ＭｅＣＮから結晶化し、ＴＦＡ塩として６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－５－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ピラジン－２－イルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミドを（６２．０ｍｇ、Ｙ：８７．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３９６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．５５ （ｓ， １Ｈ）， ９．０９ （ｂｒ ｍ， １Ｈ） ９．０１ （ｓ， １Ｈ）， ８．７６ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ８．４９ （ｓ， １Ｈ）， ８．２７ （ｓ， １Ｈ）， ８．０９ （ｓ， １Ｈ）， ６．５３ （ｓ， １Ｈ）， ４．３９ － ４．２９ （ｍ， ２Ｈ）， ４．２１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．２１ － ３．０６ （ｍ， ３Ｈ）， ２．９６ （ｔ， Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．３８ （ｓ， ３Ｈ）， １．４３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．２７ （ｄ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， ３Ｈ）．

実施例９２．７－エトキシ－Ｎ－２－フルオロ－４－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］フェニル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７０２）

【化１７１】



702

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（４－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミド－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０６１５】

７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００．０ｍｇ、４５４．０８μｍｏｌ）をＤＭＦ（４０ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＰＥＡ（１４６．５３ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＨＡＴＵ（２０６．９２ｍｇ、５４４．１９μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１４０．３ｍｇ、４５３．４９μｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、純粋なｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（４－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミド－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（７８．０ｍｇ、Ｙ：３３．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５１２．４．

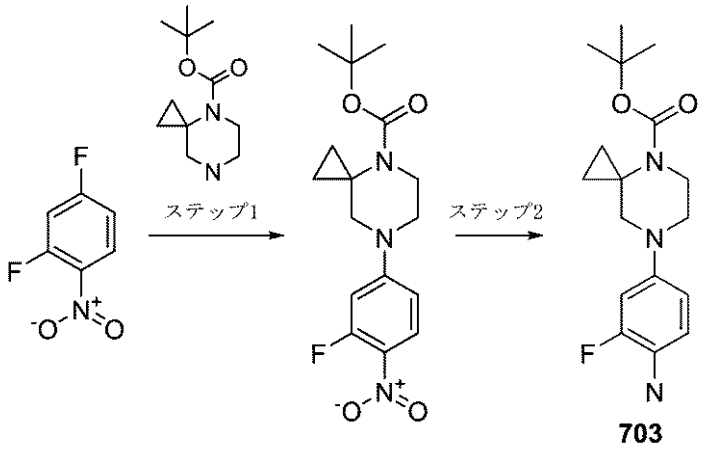
ステップ２：７－エトキシ－Ｎ－２－フルオロ－４－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］フェニル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【０６１６】

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（４－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミド－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（７８．０ｍｇ、１５２．４７μｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１７３．８ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で一晩撹拌し、次いで乾燥するまで蒸発させて、粗物質を得た。残留物をＭｅＣＮ／ＭＴＢＥ（１／４）で粉砕し、得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、ＴＦＡ塩として純粋な７－エトキシ－Ｎ－２－フルオロ－４－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］フェニル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（６７．０ｍｇ、１２７．５μｍｏｌ、収率８３．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４１２．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．９８（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｔ，Ｊ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝ １４．０，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ ＝ ８．９，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．９０ － ３．７０（ｍ，２Ｈ），３．４０ － ３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１３ － ３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９７－ ２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７４ － ２．７０（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ）．

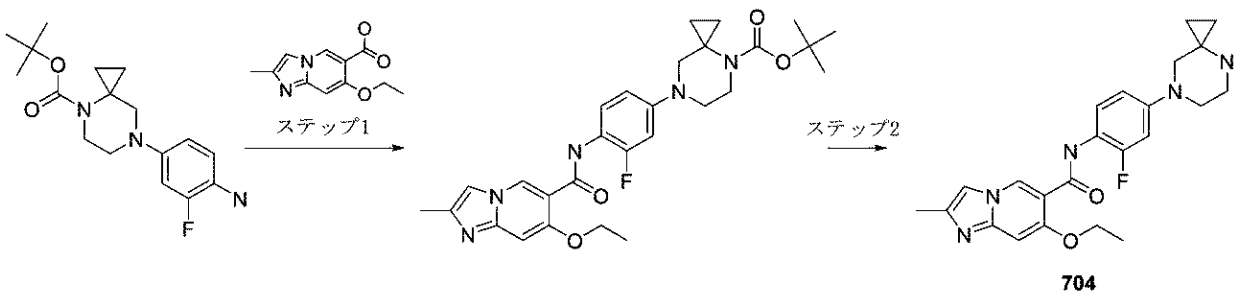
実施例９３．ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－４，７－ジ

アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（化合物７０３）の調製
【化１７２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製
【０６１７】
２，４－ジフルオロ－１－ニトロベンゼン（３７４．８９ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（５００．２５ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６５１．３５ｍｇ、４．７１ｍｍｏｌ）を、ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）に溶解し、６０℃で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を氷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、H_2O（１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄して乾燥させ、蒸発させて、粗物を得、これを、フラッシュクロマトグラフィー（ＥＡ：ＰＥ＝１：１０、ｖ／ｖ）によって精製して、表題生成物ｔｅｒｔ－ブチル７－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（２６０．０ｍｇ、Ｙ：３１．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^+$：２９６．０．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製
【０６１８】
ｔｅｒｔ－ブチル７－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（２６０．０ｍｇ、７３９．９６μｍｏｌ）を、メタノールに溶解し、１０％　Ｐｄ／Ｃ（０．１７ｇ）で処理した。得られた混合物を、反応が完了するまで、周囲水素圧及び室温で激しく撹拌した。触媒を濾過し、濾液を蒸発させ、溶出液としてヘキサン／ＥｔＯＡｃ（２：１）を使用してカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（２００．０ｍｇ、Ｙ：８４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３２２．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　６．６９　－　６．５６　（ｍ，　２Ｈ），　６．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５２　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　３．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７４　（ｓ，　２Ｈ），　０．９１　－　０．８６　（ｍ，　２Ｈ），　０．８１　－　０．７６　（ｍ，　２Ｈ）．
実施例９４．Ｎ－（４－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル－２－フルオロフェニル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７０４）の調製。

【化１７３】



704

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミド－３－フルオロフェニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製

【０６１９】

７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００．０ｍｇ、４５４．０８μｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＰＥＡ（１７６．２４ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を、ＨＡＴＵ（２０７．４ｍｇ、５４５．４６μｍｏｌ）に続いて添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１４６．０９ｍｇ、４５４．５５μｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、純粋なｔｅｒｔ－ブチル７－（４－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミド－３－フルオロフェニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（７５．０ｍｇ、Ｙ：収率３１．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５２４．０．

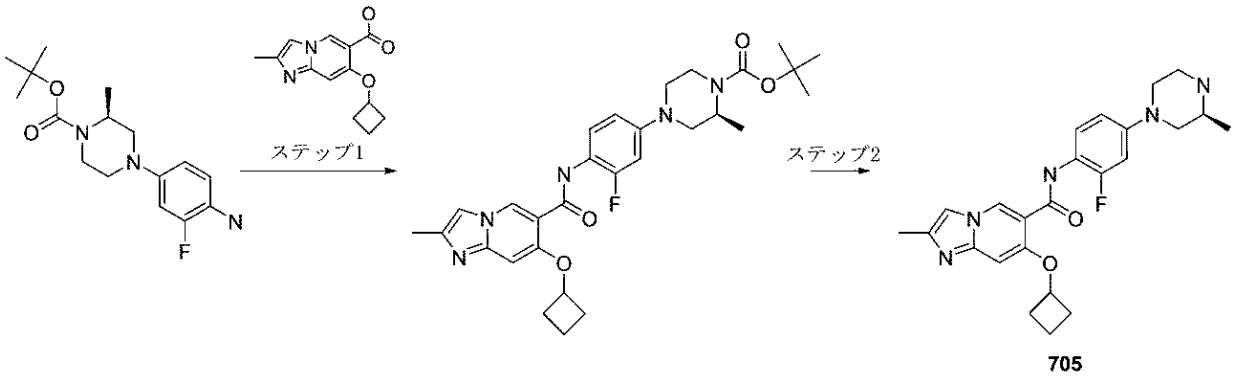
ステップ２：Ｎ－（４－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル－２－フルオロフェニル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【０６２０】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミド－３－フルオロフェニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（７５．０１ｍｇ、１４３．２５μｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１６３．３４ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で一晩撹拌し、次いで乾燥するまで蒸発させて、粗物質を得た。残留物をＭｅＣＮ／ＭＴＢＥ（１：４）で粉砕し、得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、ＴＦＡ塩として純粋なＮ－（４－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル－２－フルオロフェニル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドを（７２．０ｍｇ、Ｙ：９３．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４２４．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．９６（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｂｒ ｓ，３Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝１３．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．２１（ｍ，６Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｓ，２Ｈ），０．８９（ｓ，２Ｈ）．

実施例９５．７－シクロブトキシ－Ｎ－２－フルオロ－４－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］フェニル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７０５）

【化１７４】



705

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（４－７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミド－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

【０６２１】

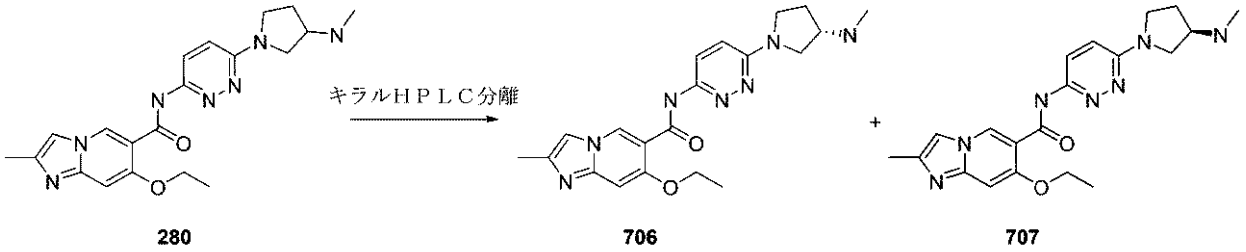
７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（２６０．１８ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＰＥＡ（３４１．３６ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＨＡＴＵ（４８２．０５ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３２６．８６ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。形成された沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、純粋なｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（４－７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミド－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１３０．０ｍｇ、Ｙ：１７．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５３８．４．

ステップ２：７－シクロブトキシ－Ｎ－２－フルオロ－４－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］フェニル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

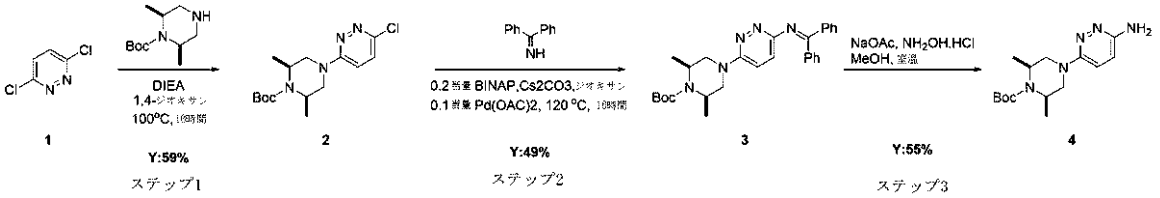
【０６２２】

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（４－７－シクロブトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－アミド－３－フルオロフェニル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００．４ｍｇ、１８６．７５μｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２１２．９４ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で一晩撹拌し、次いで乾燥するまで蒸発させて、粗物質を得た。残留物をＭｅＣＮ／ＭＴＢＥ（１／４）で粉砕し、得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、ＴＦＡ塩として純粋な７－シクロブトキシ－Ｎ－２－フルオロ－４－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］フェニル－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１３．０ｍｇ、Ｙ：１２．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４３８．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．９６（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９０ － ７．８３（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ ＝ １４．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．１３ － ４．９６（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ ＝ ２２．４，１３．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．１６ － ３．０２（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ ＝ １２．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ ＝ １１．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２８ － ２．１６（ｍ，２Ｈ），１．９４ － １．８４（ｍ，１Ｈ），１．

７７－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．
実施例９６．ｒｅｌ－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－｛６－［（３Ｒ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］ピリダジン－３－イル｝イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド及びｒｅｌ－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－｛６－［（３Ｓ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル］ピリダジン－３－イル｝イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７０６及び７０７）
【化１７５】



カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１
移動相：ヘキサン（０．１％　ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５
流量：０．６ｍｌ／分
ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３９６．４．
ＲｅｔＴｉｍｅ（鏡像異性体Ａ）＝４５．２４分；ＲｅｔＴｉｍｅ（鏡像異性体Ｂ）＝６７．９７分。
実施例９７．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製
【化１７６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－クロロピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０６２３】
１，４－ジオキサン（１．５Ｌ）中の３，６－ジクロロピリダジン（１００ｇ、０．６７ｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１７４ｇ、１．３４ｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１４４ｇ、０．６７ｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残留物をＭＴＢＥで再結晶させ、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－クロロピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１３０ｇ、収率５９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３４　－　４．２７　（ｍ，　２Ｈ），　４．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．１，　４．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４８　（ｓ，　９Ｈ），　１．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２７．２．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの

調製。

【０６２４】

１，４－ジオキサン（２．０Ｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－クロロピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｇ、３０６ｍｍｏｌ）、ジフェニルメタニミン（６６．５ｇ、３６７ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（３８．１ｇ、６１．２ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２９９ｇ、９１８ｍｍｏｌ）の溶液に、$Pd(OAc)_2$（６．８７ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３Ｌ）で希釈し、水（１．５Ｌ）及びブライン（１．５Ｌ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中の１５％　ＥＡ）によって精製して、黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｇ、収率４９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５１　－　７．２８　（ｍ，　６Ｈ），　７．２１　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２９　－　４．２１　（ｍ，　２Ｈ），　４．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．１０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．０，　４．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４８　（ｓ，　９Ｈ），　１．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　６Ｈ）．

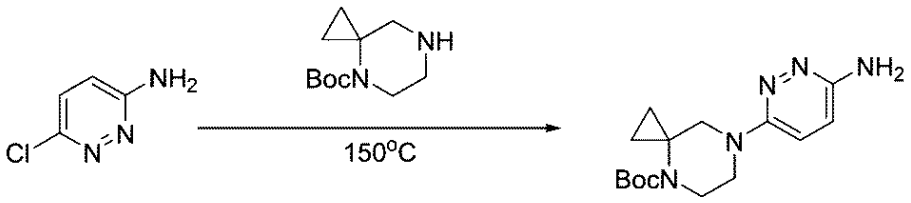
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６２５】

ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｇ、１４８ｍｍｏｌ）、ＮａＯＡｃ（３６．５ｇ、４４５ｍｍｏｌ）、及び$NH_2OH.HCl$（５１．６ｇ、７４２ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１５分間撹拌した。混合物を固体クエン酸でｐＨ４に調整し、次いで混合物をブライン（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×２）で抽出した。次いで、水相を固体Na_2CO_3でｐＨ１０に調整し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２５ｇ、収率５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$DMSO-d_6$）　δ　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６９　（ｓ，　２Ｈ），　４．１４　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　３．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．６，　４．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４２　（ｓ，　９Ｈ），　１．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　$(M+H)^+$：３０８．１

実施例９８．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－アミノピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製。

【化１７７】



ステップ1

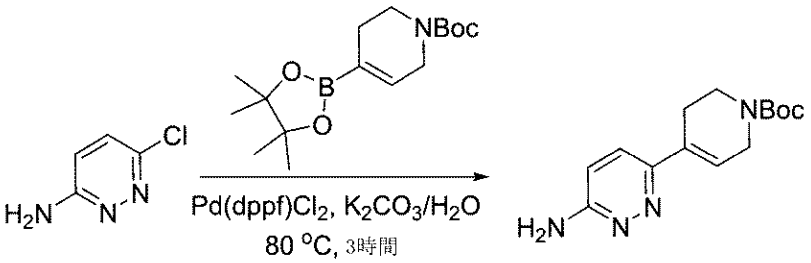
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－アミノピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製。

【０６２６】

６－クロロピリダジン－３－アミン（３０６ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、１５０℃で５時間撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ）によって精製して、表題化合物（２００ｍｇ、収率：２７．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３０６．１．

実施例９９．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【化１７８】



ステップ1

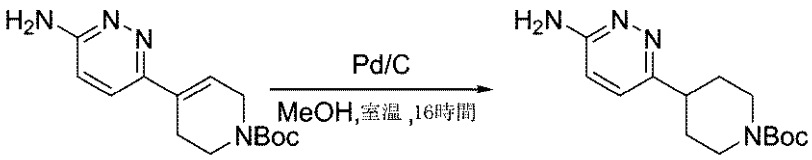
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０６２７】

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１．０ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）及び６－クロロピリダジン－３－アミン（６２６ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（１．３４ｇ、９．７２ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（２３６ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２：１）によって精製して、褐色固体として表題生成物（７００ｍｇ、収率７９．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７７．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．５４（ｄ，Ｊ＝９．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝９．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｂｒ ｓ，３Ｈ），４．０１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

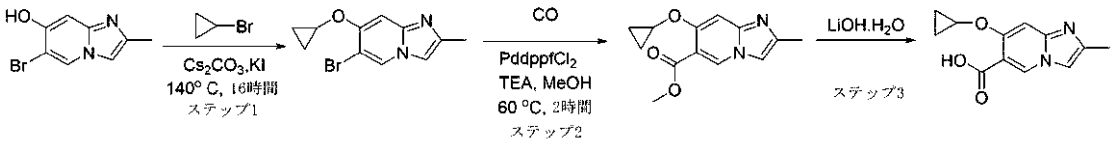
実施例１００．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピ

ペリジン－１－カルボキシレートの調製。
【化１７９】



ステップ1

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。
【０６２８】
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０重量％）を添加した。混合物を、H_2下で、室温で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、褐色油として表題生成物（１ｇ、９９．２８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．１９（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．１３（ｓ，２Ｈ），４．２２－３．８３（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．８１（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１３．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．
実施例１０１．出発材料：７－シクロプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。
【化１８０】



ステップ１：６－ブロモ－７－シクロプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの調製。
【０６２９】
ＤＭＡ（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（５００ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、ブロモシクロプロパン（２．７５ｇ、２２．５０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２．２ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）、及びＫＩ（１８７ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１４０℃で一晩撹拌した。反応混合物を、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、Ｃ１８フラッシュ（水中０．１％ $NH_3.H_2O$／CH_3CN）によって精製して、灰色固体として表題生成物（６６０ｍｇ、Ｙ：６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６７．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，３Ｈ），０．８１－０．７８（ｍ，４Ｈ）．
ステップ２：メチル７－シクロプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレートの調製。
【０６３０】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－シクロプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（６４０ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（３．６ｇ、３６．００ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１７６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に、ＣＯを３回充填し、６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、灰色固体として表題生成物（４１０ｍｇ、粗物）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２４６．９．

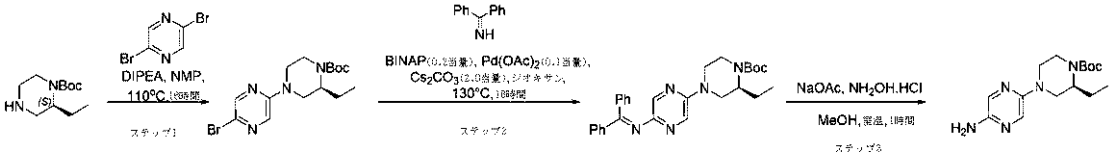
ステップ３：７－シクロプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製。

【０６３１】

ＭｅＯＨ（８ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）中のメチル７－シクロプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（７７ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。濃縮後、残留物を水（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ ＨＣｌでｐＨを５～６に調節した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体として表題化合物（２４０ｍｇ、６３．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３３．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．２７（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．０８（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．９７－０．９２（ｍ，２Ｈ），０．８３－０．７６（ｍ，２Ｈ）．

実施例１０２．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【化１８１】



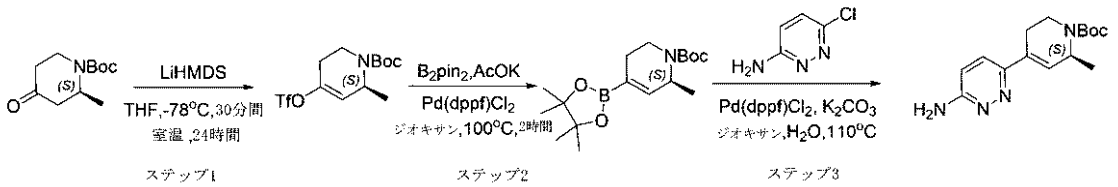
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－ブロモピラジン－２－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレート。

【０６３２】

ＮＭＰ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレート（４．８ｇ、２２．４０ｍｍｏｌ）及び２，５－ジブロモピラジン（５．３４ｇ、２２．４０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＤＩＥＡ（８．６７ｇ、６７．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。混合物を、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝３：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（６．２ｇ、Ｙ：７４．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３７１．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．１１（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝８ Ｈｚ，３Ｈ）．

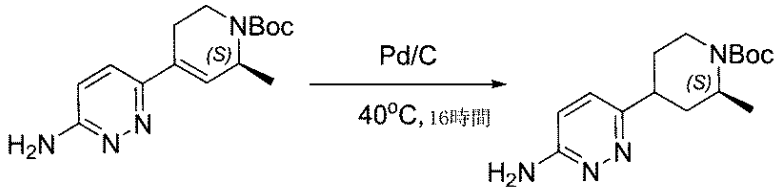
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピラジン－２－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレート。

【０６３３】
１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピラジン－２－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレート（５ｇ、１３．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ジフェニルメタニミン（２．９２ｇ、１６．１７ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（４２１．５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（２．３５ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１２．６８ｇ、３７．７４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１３０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗物をシリカゲルカラム（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝３：１）によって精製して、灰色固体として表題生成物（６ｇ、Ｙ：９４．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４７２．３．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレート。
【０６３４】
ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピラジン－２－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレート（５．８ｇ、１３．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＡｃ（３．０２ｇ、３６．８６ｍｍｏｌ）及び$NH_2OH \cdot HCl$（４．２７ｇ、６１．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗物を、シリカゲルカラム（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝３：１）によって精製して、灰色固体として表題生成物（３．４７ｇ、Ｙ：９１．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３０８．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｓ，　１Ｈ），　５．５５　（ｓ，　２Ｈ），　４．００　－　３．９６　（ｍ，　１Ｈ），　３．８７　－　３．７９　（ｍ，　３Ｈ），　３．０７　－　２．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．７２　－　２．６６　（ｍ，　１Ｈ），　２．５９　－　２．５４　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．５６　（ｍ，　２Ｈ），　１．４１　（ｓ，　９Ｈ），　０．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．
実施例１０３．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。
【化１８２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－メチル－４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。
【０６３５】
乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチル－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（５．０ｇ、２３．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（２８．１６ｍＬ、２８．１６ｍｍｏｌ、１．０Ｍ）を－７８℃で滴加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（１０．８９ｇ、３０．５１ｍｍｏｌ）を、溶液に添加した。混合物を、室温に温め、室温で２４時間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：２０）によって精

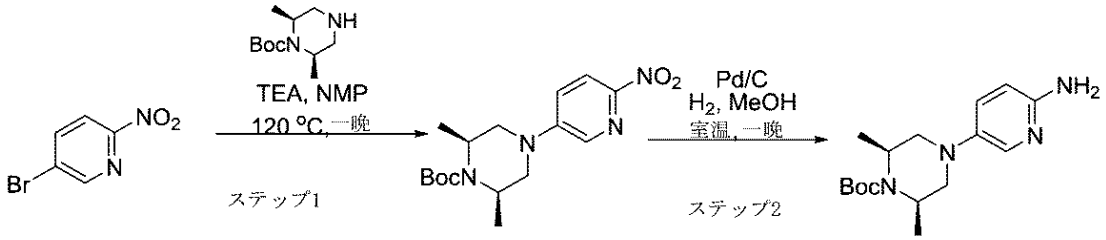
製して、黄色油として表題生成物（３ｇ、３７．０５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋Ｈ）$^{+}$：２９０．０．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。
【０６３６】
１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－メチル－４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（３ｇ、８．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、B_2Pin_2（５．５ｇ、２１．７５ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（３ｇ、３０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、N_2で３回充填し、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：１０）によって精製して、黄色油として表題生成物（１．２ｇ、４２．８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^{+}$：２６８．２．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。
【０６３７】
１，４－ジオキサン（１４ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１．２ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、６－クロロピリダジン－３－アミン（４８０ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．５ｇ、１１．１６ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（３０２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、N_2で３回充填し、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）によって精製して、黄色固体として表題生成物（４００ｍｇ、３７．１４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９１．２．
実施例１０４．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの調製。
【化１８３】



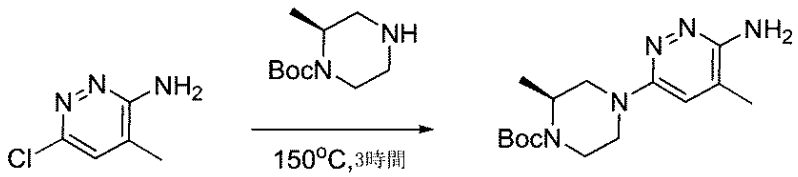
ステップ1

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの調製。
【０６３８】
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１ｇ、３．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１０重量％）を添加し、混合物をH_2で３回充填し、４０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色固体として表題生成物（４００ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：２９３．１．

実施例１０５．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【化１８４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－４－（６－ニトロピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０６３９】
ＮＭＰ（１５ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ニトロピリジン（２．５０ｇ、１２．４０ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．６４ｇ、７．６６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２．４９ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１２０℃で一晩撹拌した。混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１００／１～５／１）によって精製して、黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－４－（６－ニトロピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、収率５５．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋H^+）：３３７．１．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０６４０】
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－４－（６－ニトロピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．３０ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ／Ｃ（１０％）（２３０ｍｇ）を添加し、混合物を、H_2雰囲気下で、一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、収率５２．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋H^+）：３０７．２．
実施例１０６．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノ－５－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【化１８５】



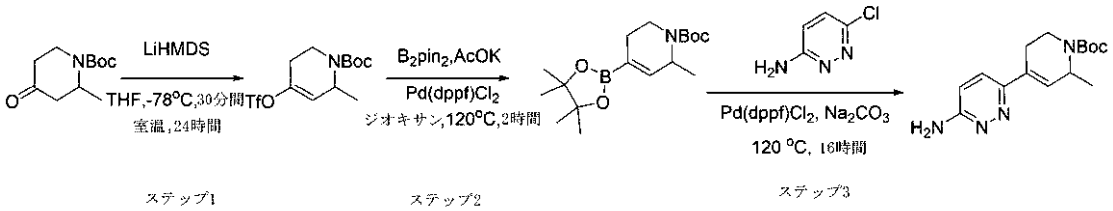
ステップ1

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノ－５－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０６４１】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４．４０ｇ、２２．３７ｍｍｏｌ）中の６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－アミン（０．８０ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）の溶液を、１５０℃で３時間撹拌した。粗物を、Ｃ１８フラッシュ（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（０．９０ｇ、５３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３０８．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　６．７２　（ｓ，　１Ｈ），　４．３１　－　４．２９　（ｍ，　３Ｈ），　３．９６　－　３．９４　（ｍ，　２Ｈ），　３．８０　－　３．７９　（ｍ，　１Ｈ），　３．２７　－　３．１７　（ｍ，　１Ｈ），　３．１５　－　３．０２　（ｍ，　１Ｈ），　２．９５　－　２．８４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　（ｓ，　３Ｈ），　１．４８　（ｓ，　９Ｈ），　１．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１０７．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【化１８６】



ステップ1　　ステップ2　　ステップ3

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－メチル－４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０６４２】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチルピペリジン－４－オン（１０．００ｇ、４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（５６ｍＬ、５６ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を－７８℃で添加した。混合物を１０分間撹拌し、次いでＴＨＦ（５０ｍＬ）中のＮ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（１９ｇ、５６ｍｍｏｌ）の溶液を、混合物に滴加した。反応混合物を、徐々に室温に温め、１６時間撹拌した。混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５：１）によって精製して、黄色油として表題化合物（１６ｇ、粗物）を得た。

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０６４３】

１，４ジオキサン（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６　－メチル－４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（５ｇ、１４．５０ｍｍｏｌ）、B_2Pin_2（７．５ｇ、２９．００ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（４．３ｇ、４３．５０ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（１ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下で、１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）によって精製して、黄色油として表題生成物（４ｇ、粗物）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　６．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　３１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４２　－　４．４１　（ｍ，　１Ｈ），　４．２８　－　３．８７　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　２．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．４５　（ｓ，　９Ｈ），　１．２６　－　１．２４　（ｍ，　１５Ｈ）．

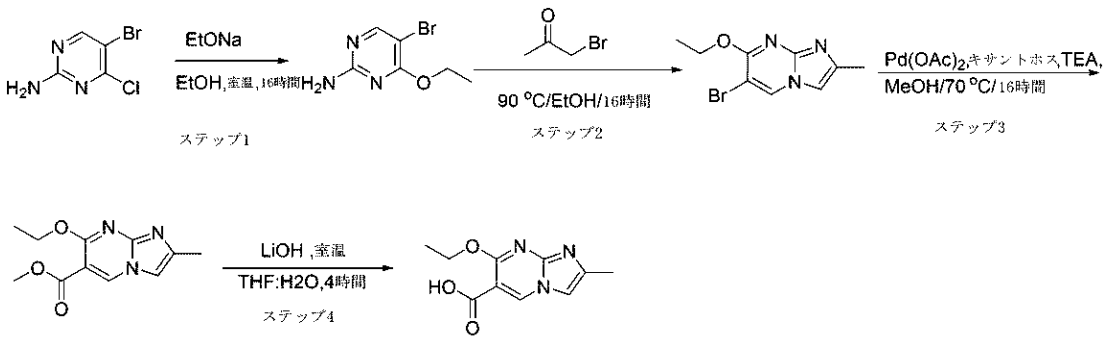
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０６４４】

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）中の６－クロロピリダジン－３－アミン（６７０ｍｇ、５．２０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３７７ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（２．１５ｇ、１５．６０ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2雰囲気下で、１２０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／石油エーテル＝０％～５０％）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２００ｍｇ、収率：１３．２１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９１．０ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．４９ － ７．３３ （ｍ，１Ｈ），６．７４ （ｄ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．３４ － ６．１６ （ｍ，１Ｈ），４．８９ － ４．５６ （ｍ，３Ｈ），３．１０ － ２．６８ （ｍ，２Ｈ），１．４９ （ｓ，９Ｈ），１．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１０８．出発材料：７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸の調製。

【化１８７】



ステップ１：５－ブロモ－４－エトキシピリミジン－２－アミンの調製。

【０６４５】

ＥｔＯＨ（１３０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－クロロピリミジン－２－アミン（６．４ｇ、３０．９２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥｔＯＮａ（３．１５４ｇ、４６．３８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、白色固体として表題生成物（６．５ｇ、Ｙ：９７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２１９．９．

ステップ２：６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジンの調製。

【０６４６】

ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の５－ブロモ－４－エトキシピリミジン－２－アミン（１４．４ｇ、６６．３６ｍｍｏｌ）及び１－ブロモプロパン－２－オン（２２．７３ｇ、１６５．９０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を、２Ｍ ＮａＯＨで塩基性化し、固体を濾過し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によってさらに精製して、白色固体として表題生成物（６ｇ、Ｙ：２８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２５６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．１２ （ｓ，１Ｈ），

７．３５（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ３：メチル７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレートの調製

【０６４７】

ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中の６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン（５．５ｇ、２１．４８ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（４８１ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、キサントホス（２．４８５ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（４００ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、ＣＯ下で１６時間、７０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留物を、水で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物（６ｇ、粗生成物）を得た。粗物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３６．０．

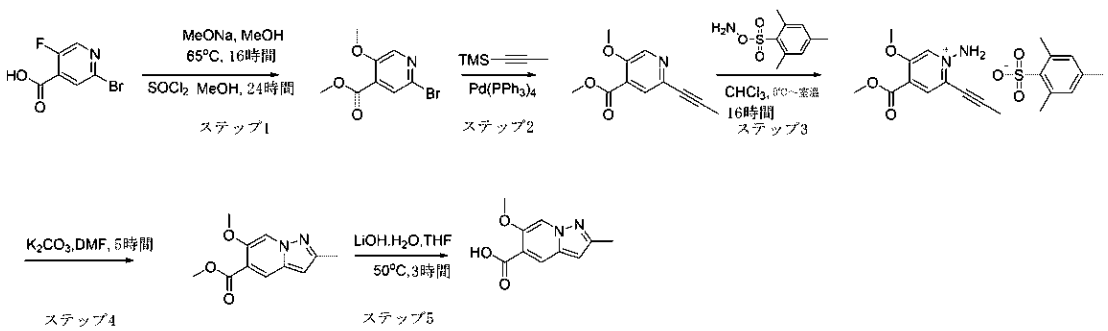
ステップ４：７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸の調製。

【０６４８】

ＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ（２００：５０ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（５ｇ、２１．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ（２．１２８ｇ、１０６．３８３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を、真空中で濃縮し、残留物を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として表題生成物（８００ｍｇ、Ｙ：１７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２２２．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．２９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１０９．出発材料：６－メトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸の調製。

【化１８８】



ステップ１：２－ブロモ－５－メトキシイソニコチン酸の調製。

【０６４９】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－フルオロイソニコチン酸（６．０ｇ、０．０２７ｍｏｌ）の混合物に、ＭｅＯＮａ（４．４ｇ、０．０８２ｍｏｌ）を添加した。混合物を６５℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に溶解し、ＳＯＣｌ$_2$（９．８ｇ、０．０８２ｍｏｌ）を混合物に滴加し、室温で１６時間撹拌した。濃縮後、残留物をＥＡ（３００ｍＬ）で希釈し、水及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝５：１）によって精製して、白色固体として表題生成物（６ｇ、９４．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２４５．９．

ステップ２：メチル５－メトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）イソニコチン酸

塩の調製。

【０６５０】

トルエン（６０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－メトキシイソニコチン酸メチル（６．０ｇ、２４．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、トリメチル（プロパ－１－イン－１－イル）シラン（２．７ｇ、２４．３９ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１．３ｇ、７．３１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２．８ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７．３ｇ、７３．１７ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（６．３ｇ、２４．３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１．７ｇ、Ｙ：３３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２０６．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．３５ （ｓ，１Ｈ），７．６６ （ｓ，１Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．９２ （ｓ，３Ｈ），２．０７ （ｓ，３Ｈ）．

ステップ３及び４：メチル６－メトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキシレートの調製。

【０６５１】

ＣＨＣＩ$_3$（５０ｍＬ）中の５－メトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）イソニコチン酸メチル（１．７ｇ、８．２９ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｏ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（５．３ｇ、２４．８７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をＤＭＦ（３０ｍＬ）で希釈し、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２．１ｇ、１４．９２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（５００ｍｇ、Ｙ：２７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２２１．０．

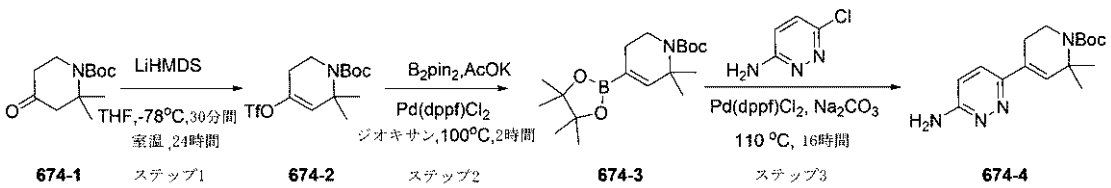
ステップ５：６－メトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸の調製。

【０６５２】

ＴＨＦ（５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＯＨ（１０４ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して、ほとんどのＴＨＦを除去した。混合物を１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝５に調整した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として表題生成物（１８０ｍｇ、Ｙ：３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２０７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．３２ （ｓ，１Ｈ），８．２１ （ｓ，１Ｈ），６．４８ （ｓ，１Ｈ），４．０５ （ｓ，３Ｈ），２．４９ （ｓ，３Ｈ）．

実施例１１０．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６，６－ジメチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

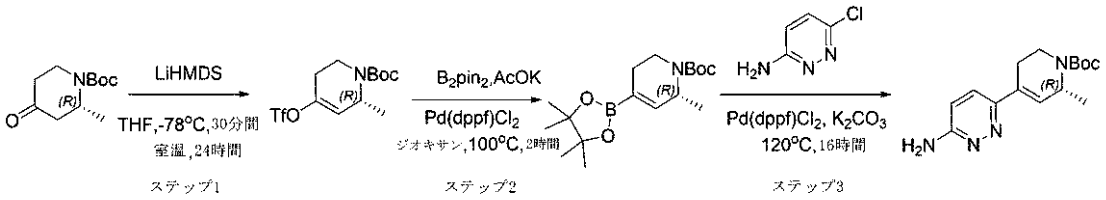
【化１８９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６，６－ジメチル－４－（（（トリフルオロメチル）スル

ホニル）オキシ）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。
【０６５３】
乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチル－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（５．２９ｍＬ、５．２９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中の１．０Ｍ）を－７８℃で滴加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（２．０５ｇ、５．７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温に温め、室温で２４時間撹拌した。混合物を、H_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／　ＰＥ＝１：２０）によって精製して、黄色油として表題生成物（５００ｍｇ、３１．６６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ－１００＋Ｈ）$^+$：２６０．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　５．８０　－　５．７３　（ｍ，　１Ｈ），　４．０９　－　４．０４　（ｍ，　２Ｈ），　２．４１　－　２．３６　（ｍ，　２Ｈ），　１．４９　（ｓ，　６Ｈ），　１．４６　（ｓ，　９Ｈ）．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６，６－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。
【０６５４】
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６，６－ジメチル－４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、B_2Pin_2（８８４ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１０２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４７７ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、N_2で３回充填し、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：１０）によって精製して、黄色油として表題生成物（２００ｍｇ、４２．６４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３３８．２．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６，６－ジメチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。
【０６５５】
１，４－ジオキサン（７ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６，６－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、６－クロロピリダジン－３－アミン（７６ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２４４ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、N_2で３回充填し、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）によって精製して、黄色固体として表題生成物（７０ｍｇ、３８．８９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３０５．２．
実施例１１１．出発材料：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【化１９０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－メチル－４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０６５６】

乾燥ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－メチル－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、１４．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１６．９０ｍＬ、１６．９０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を－７８℃で滴加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。乾燥ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（６．５ｇ、１８．３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温に温め、室温で２４時間撹拌した。混合物を、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：２０）によって精製して、黄色油として表題生成物（１．５ｇ、３０．８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ－ｔ－Ｂｕ＋ＡＣＮ＋Ｈ）$^+$：３３１．１．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０６５７】

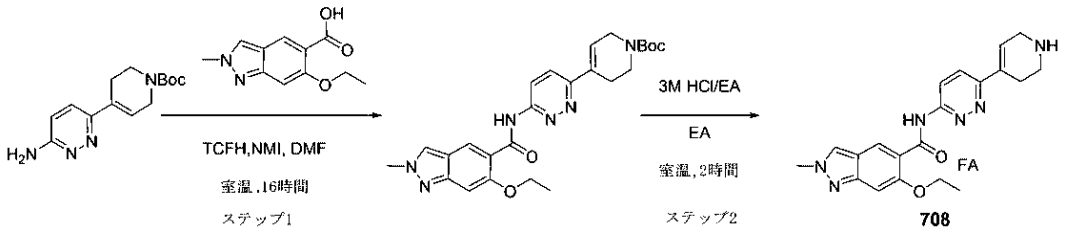
１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－メチル－４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１．５ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、B_2pin_2（２．７ｇ、１０．４５ｍｍｏｌ）　Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．４ｇ、１４．６３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、N_2で３回充填し、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：１０）によって精製して、黄色油として表題生成物（８００ｍｇ、５９．２６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ）$^+$：２２４．０

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０６５８】

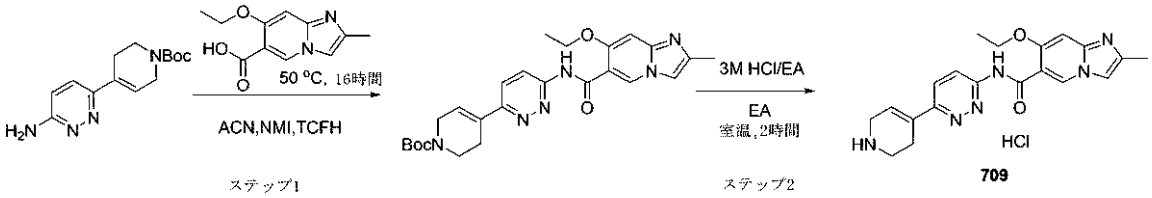
１，４－ジオキサン（１４ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、６－クロロピリダジン－３－アミン（３２０ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１ｇ、７．４４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２０４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、N_2で３回充填し、１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１：３）によって精製して、黄色固体として表題生成物（４００ｍｇ、５５．

７１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９１．１．
実施例１１２．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩（化合物７０８）。
【化１９１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。
【０６５９】
ＡＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（１３２ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、ＴＣＦＨ（２３４ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）及びＮＭＩ（１３４ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。混合物を、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（７５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、２９．１８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４７９．２．
ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩の調製。
【０６６０】
ＥＡ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ溶液（４ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。水相を真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／ＡＣＮ）によって精製して、白色固体として表題生成物（３７ｍｇ、５４．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３７９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ－ｄ$_4$） δ ８．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．６１ （ｓ， １Ｈ）， ８．５２ （ｓ， １Ｈ）， ８．３５ （ｓ， １Ｈ）， ８．０１ （ｄ， Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１５ （ｓ， １Ｈ）， ６．７０ （ｓ， １Ｈ）， ４．３８ （ｑ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．２０ （ｓ， ３Ｈ）， ３．９０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４６ （ｔ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．００ － ２．９８ （ｍ， ２Ｈ）， １．６６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ３Ｈ）．
実施例１１３．７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物７０９）

【化１９２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０６６１】

ＡＣＮ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及び７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（２３７．６ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＭＩ（３５８．４ｍｇ、４．３２ｍｍｏｌ）及びＴＣＦＨ（６０４．８ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、白色固体として表題生成物（１５０ｍｇ、４７．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４７９．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．９５（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝９．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），４．３９－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．６８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．８１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．

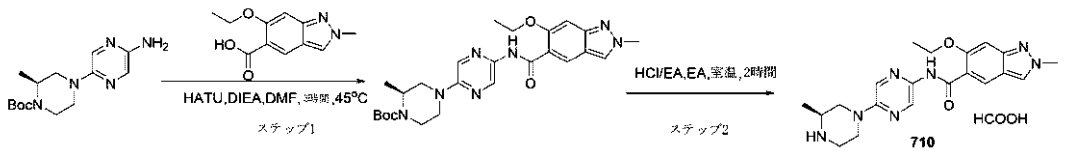
ステップ２：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０６６２】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、黄色固体として表題化合物（５１．１８ｍｇ、６４．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３７９．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．５１（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，２Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．３５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．９０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１１４．（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩（化合物７１０）。

【化１９３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６６３】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．９７１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（４４３ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（５０１ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）及び６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（３２０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ）で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、褐色固体として表題生成物（４００ｍｇ、８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９６．４．

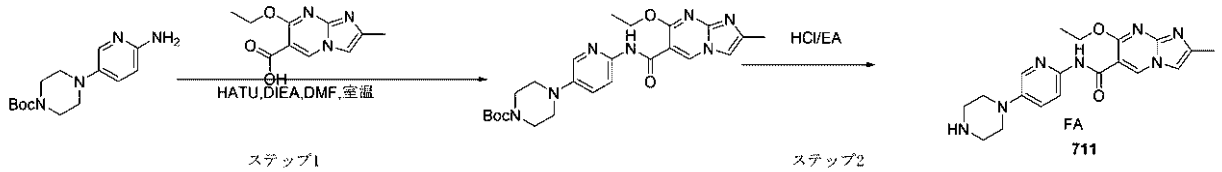
ステップ２：（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０６６４】

ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）の混合物に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を、真空中で濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／ＡＣＮ）によって精製して、白色固体として表題生成物（５１ｍｇ、Ｙ：５７．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３９６．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５０（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１６－４．０９（ｍ，５Ｈ），３．０６－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７６（ｍ，４Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

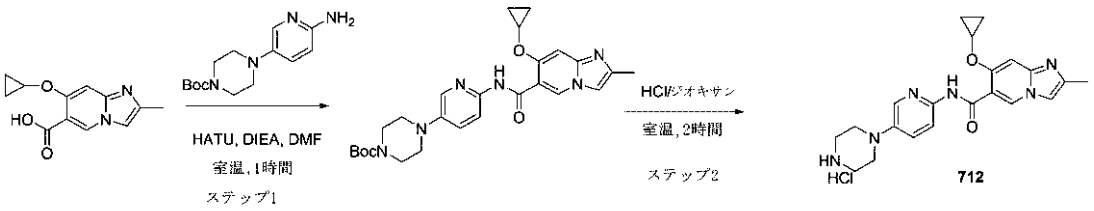
実施例１１５．７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドギ酸塩（化合物７１１）。

【化１９４】



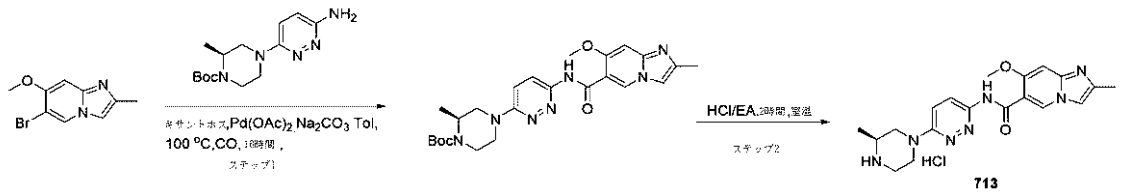
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６６５】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（５０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１２８．９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１４５．９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で０．５時間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、黄色固体として粗表題生成物（９０ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８２．１．
ステップ２：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドギ酸塩の調製。
【０６６６】
ＥＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、粗物）の溶液に、ＥＡ（３ｍＬ）中の３Ｍ　ＨＣｌを室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（３９ｍｇ、収率：７０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８２．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．２６　（ｓ，　１Ｈ），　９．３３（ｓ，　１Ｈ），　８．２２　（ｓ，　１Ｈ），　８．１１　－　８．０８　（ｍ，　２Ｈ），　７．５８　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　４．５５　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０Ｈｚ，　２Ｈ），　３．１８　－　３．１４　（ｍ，　４Ｈ），　２．９９　－　２．９２（ｍ，　４Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ），　１．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．
実施例１１６．７－シクロプロポキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物７１２）。
【化１９５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－シクロプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０６６７】
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の７－シクロプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１９８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１８０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。濃縮後、残留物を逆相カラム（水中０．１％　$NH_3.H_2O$／CH_3CN）によって精製して、灰色固体として表題生成物（３２ｍｇ、Ｙ：４５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９３．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　９．９５　（ｓ，　１Ｈ），　８．８９　（ｓ，　１Ｈ），　８．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．２２　（

ｍ，３Ｈ），３．９３－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），０．９７－０．９３（ｍ，４Ｈ）．
ステップ２：７－シクロプロポキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。
【０６６８】
３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－シクロプロポキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３２ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を、水（５ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥して、黄色固体として表題生成物（１５ｍｇ、６５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３９３．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）δ ９．１３（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．７０（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．４９－３．４１（ｍ，４Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ，４Ｈ）．
実施例１１７．（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物７１３）。
【化１９６】

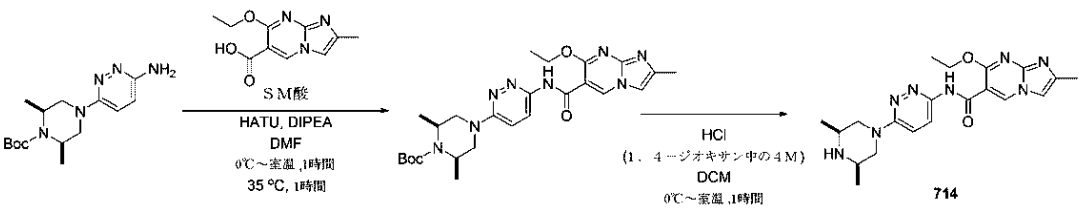


ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０６６９】
トルエン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２４４ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）及び６－ブロモ－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（２００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（２０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、キサントホス（９６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２６４ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物に、ＣＯを３回充填し、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、固体として４３１－２（２００ｍｇ、６４％）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：４８２．１．
ステップ２：（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。
【０６７０】
ＥＡ／ＨＣｌ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬ

Ｃ（水中０．１％　ＨＣｌ／ＡＣＮ）によって精製して、赤色固体として表題生成物（６６ｍｇ、３８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：３８２．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ　９．１７　（ｓ，　１Ｈ），　８．４１　（ｄ，Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｓ，　１Ｈ），　４．５０　－　４．３８　（ｍ，　２Ｈ），　４．２２　（ｓ，　３Ｈ），　３．５６　－　３．４３　（ｍ，　２Ｈ），　３．４０　－　３．３２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２９　－　３．２３　（ｍ，　１Ｈ），　３．１３　－　３．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．４９　（ｓ，　３Ｈ），　１．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１１８．Ｎ－（６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物７１４）。

【化１９７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６７１】

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（４０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アルゴン下で、氷浴でＨＡＴＵ（１０４ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、アルゴン下で、氷浴で１０分間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（７２ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ、０．９０８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を、アルゴン下で、室温で１時間撹拌し、次いで３５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、室温で３０分間撹拌し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させ、黄色固体として所望の粗生成物（１８ｍｇ、収率：１５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：５１１．４．

ステップ２：Ｎ－（６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

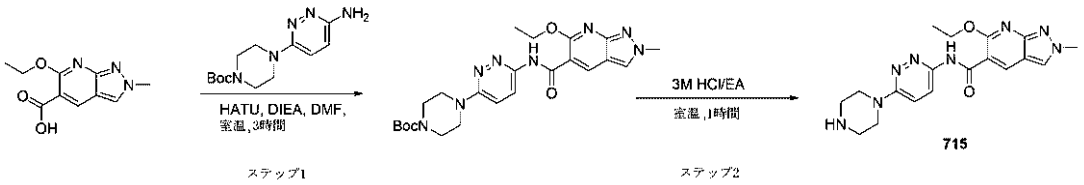
【０６７２】

ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アルゴン下で、氷浴でＨＣｌ（１，４－ジオキサン中の４Ｍ）（０．５ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、アルゴン下で、室温で１時間撹拌し、固体を沈殿させた。反応混合物を濃縮した。残留物を、ＤＣＭ（２．０ｍＬ）に懸濁し、沈殿物を濾過して、淡黄色固体として表題生成物（１１ｍｇ、収率：６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：４１１．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．１０　（ｓ，　１Ｈ），　９．７３　－　９．６７　（ｍ，

１Ｈ），９．５４（ｓ，１Ｈ），９．３７－９．２６（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４０－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．

実施例１１９．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド（化合物７１５）。

【化１９８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６７３】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１５１ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２５８ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（２９２ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をH_2O（５ｍＬ）に注ぎ、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（８０ｍｇ、Ｙ：３７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４８３．２

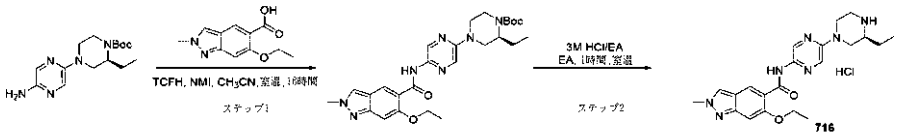
ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミドの調製。

【０６７４】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ NH_3H_2O／ＡＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２２．６ｍｇ、Ｙ：３６．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３８３．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．７６（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，４Ｈ），２．８５－２．７６（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１２０．（Ｓ）－６－エトキシ－Ｎ－（５－（３－エチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（化合物７１６）。

【化１９９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレート。

【０６７５】

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、６　－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（１４３．３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びＮＭＩ（１６０ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＣＦＨ（２７３ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＡＣＮ（２×１５ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥させて、オフホワイト色の固体として表題生成物（２００ｍｇ、Ｙ：６０．２４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５１０．３．

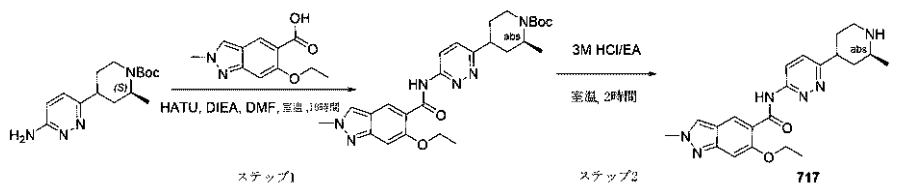
ステップ２：（Ｓ）－６－エトキシ－Ｎ－（５－（３－エチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩。

【０６７６】

３Ｍ　ＥｔＯＡｃ／ＨＣｌ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を、水（５ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥して、黄色固体として表題生成物（３７．４６ｍｇ、Ｙ：４６．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４１０．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．５９　（ｓ，　１Ｈ），　９．３０　－　９．１０　（ｍ，　２Ｈ），　９．０７　（ｓ，　１Ｈ），　８．４７　（ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　（ｓ，　１Ｈ），　４．３８　－　４．２４　（ｍ，　４Ｈ），　４．１４　（ｓ，　３Ｈ），　３．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２８　－　３．１４　（ｍ，　２Ｈ），　３．１２　－　２．９７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　－　１．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０２　（ｔ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１２１．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（（２Ｓ）－２－メチルピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（化合物７１７）。

【化２００】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６７７】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（５３ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１３７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１５４ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を、H_2O（５ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（５０ｍｇ、Ｙ：３８．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋H^+）：４９５．２．

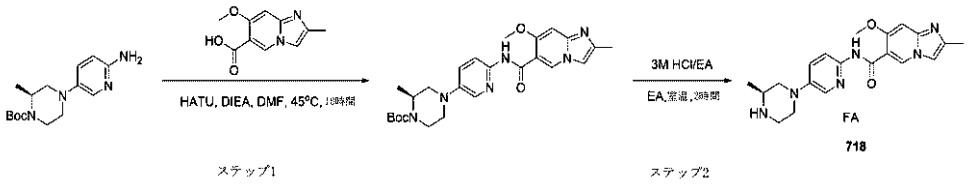
ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（（２Ｓ）－２－メチルピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの調製。

【０６７８】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を、H_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。水層を真空中で濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％ NH_3．H_2O／ＡＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（５．６ｍｇ、１４．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋H^+）：３９５．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）δ ８．６０（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７６（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｔ，Ｊ＝１４．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．４１（ｄｄ，Ｊ＝２３．９，１２．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１２２．（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩（化合物７１８）。

【化２０１】

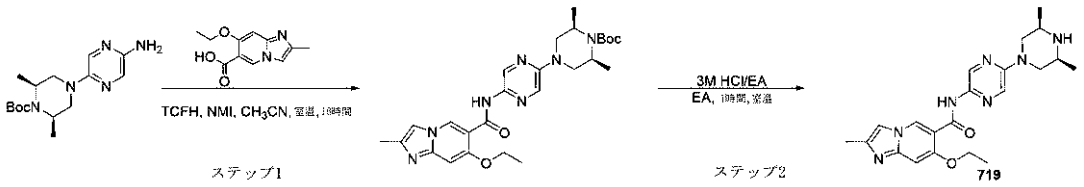


ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６７９】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１４８ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１６８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、及び７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（８０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が完全に消費されたことを示した。この混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色固体として表題生成物（１２０ｍｇ、６９．３

６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８１．３．
ステップ２：（Ｓ）－７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド ギ酸塩の調製。
【０６８０】
ＥＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（３ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を真空中で濃縮した。粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（３８ｍｇ、Ｙ：４８．１０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８１．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）δ ９．０６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５－８．０７（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝１５．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝１０．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，３Ｈ）．
実施例１２３．Ｎ－（５－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７１９）。
【化２０２】

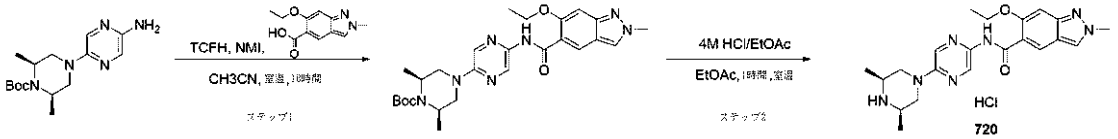


ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，６Ｒ）－４－（５－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０６８１】
ＡＣＮ（５ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（７２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ －ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、及びＮＭＩ（８０ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＣＦＨ（１３７ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させて、黄色固体として表題生成物（１３０ｍｇ、Ｙ：７８．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５１０．３．
ステップ２：Ｎ－（５－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。
【０６８２】
３Ｍ ＥＡ／ＨＣｌ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，６Ｒ）－４－（５－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０

．２０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題化合物（４０ｍｇ、収率：５０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４１０．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．４１　（ｓ，　１Ｈ），　９．０５　（ｓ，　１Ｈ），　９．００　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６５　（ｓ，　１Ｈ），　７．００　（ｓ，　１Ｈ），　４．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２７　（ｑ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２７　－　３．２０　（ｍ，　２Ｈ），　２．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　１２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ），　１．４８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　６Ｈ）．

実施例１２４．Ｎ－（５－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７２０）。

【化２０３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート。

【０６８３】

CH_3CN（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の混合物に、６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（７１．７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、ＴＣＦＨ（１３６．９２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びＮＭＩ（８０．２ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをCH_3CN（１５ｍＬ×３）で洗浄し、真空中で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（８５ｍｇ、Ｙ：５１．３％）を得た。

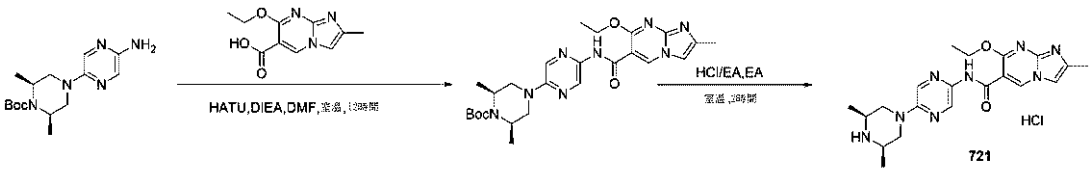
ステップ２：Ｎ－（５－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０６８４】

ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（８５ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）の混合物に、４Ｍ　ＥｔＯＡＣ・ＨＣｌ（５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が完全に消費されたことを示した。固体を濾過によって収集し、ＤＣＭで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４１０．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．５８　（ｓ，　１Ｈ），　９．５８　（ｓ，　１Ｈ），　９．１４　（ｓ，　１Ｈ），　９．０５　（ｓ，　１Ｈ），　８．４７　（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　（ｓ，　１Ｈ），　８．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　（ｓ，　１Ｈ），　４．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２７　（ｑ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　３Ｈ），　３．３８　－　３．２６　（ｍ，　２Ｈ），　２．９９　－　２．８５　（ｍ，　２Ｈ），　１．５０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）．

実施例１２５．Ｎ－（５－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物７２１）。

【化２０４】



721

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（５－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６８５】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５５６ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の混合物に、７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（４００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１．１７ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（２．１ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。水で希釈した後、混合物を濾過し、ケーキをＭｅＯＨ（６ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、白色固体として表題生成物（３８０ｍｇ、４１．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５１１．２．

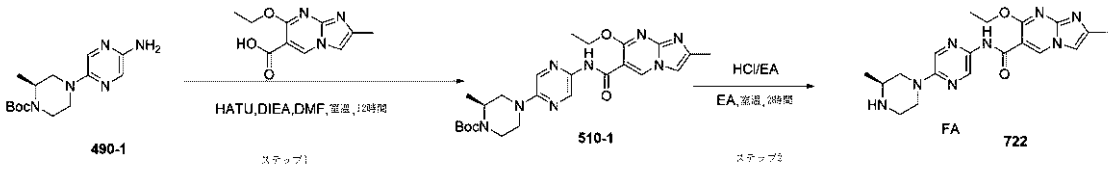
ステップ２：Ｎ－（５－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０６８６】

ＥＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（５－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（３８０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ（３ｍＬ）を室温で２時間撹拌した。濃縮後、残留物を濾過し、固体を、真空下で乾燥させて、白色固体として表題生成物（２００ｍｇ、６０．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４１１．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．７２　（ｓ，　１Ｈ），　９．８４　－　９．７２（ｍ，　１Ｈ），　９．５５　（ｓ，　１Ｈ），　９．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．９３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，２Ｈ），　４．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２９　（ｓ，２Ｈ），　３．０４　－　２．９５　（ｍ，　２Ｈ），　２．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３５（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　６Ｈ）．

実施例１２６．（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドギ酸塩（化合物７２２）。

【化２０５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６８７】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１５５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１７６ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、及び７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（１１３ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ）で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、黄色固体として表題生成物（１５０ｍｇ、８９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９７．１．

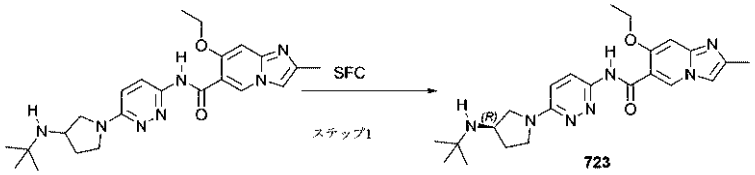
ステップ２：（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０６８８】

ＥＡ／ＨＣｌ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示し、混合物を濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／ＡＣＮ）によって精製して、オフホワイト色の固体として表題生成物（２４ｍｇ、Ｙ：２０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：３９７．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．２７　（ｓ，　１Ｈ），　９．３３　（ｓ，　１Ｈ），　８．９５　（ｓ，　１Ｈ），８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　８．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），４．５３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２２　－　４．１６　（ｍ，２Ｈ），　３．１５　－　３．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．９９　－　２．９３　（ｍ，２Ｈ），　２．９１　－　２．８８　（ｍ，　１Ｈ），　２．６７　－　２．６４　（ｍ，１Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ），　１．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１２７．（Ｒ）－Ｎ－（６－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７２３）。

【化２０６】



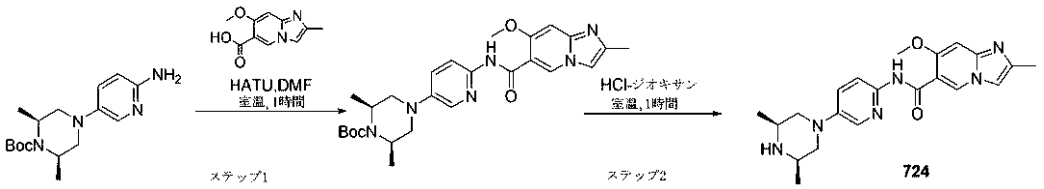
ステップ１：（Ｒ）－Ｎ－（６－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。

【０６８９】

Ｎ－（６－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（４０ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）をキラルＳＦＣ（ＥｔＯＨ／ｎ－ヘキサン）によって分離し、白色固体として（Ｒ）－Ｎ－（６－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１４．８５ｍｇ、Ｙ：３７．１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．６２ （ｓ， １Ｈ），９．０６ （ｓ， １Ｈ），８．１８ （ｄ，Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．６６ （ｓ， １Ｈ），７．００ （ｓ， ２Ｈ），４．２８ （ｑ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ２Ｈ），３．７５ － ３．６８ （ｍ， １Ｈ），３．５７ － ３．４８ （ｍ， ２Ｈ），３．３８ － ３．３６ （ｍ， １Ｈ），３．２６ － ２．８６ （ｍ， １Ｈ），２．２９ （ｓ， ３Ｈ），２．２０ － ２．１７ （ｍ， １Ｈ），１．７７ － １．７５ （ｍ， １Ｈ），１．５０ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ３Ｈ），１．１１ （ｓ， ９Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：４３８．２．

実施例１２８．Ｎ－（５－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７２４）。

【化２０７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６９０】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノピリジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（４８．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（６０．４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８９．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、及び７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシル酸（３２．１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物を、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、収率６９．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４９５．４．

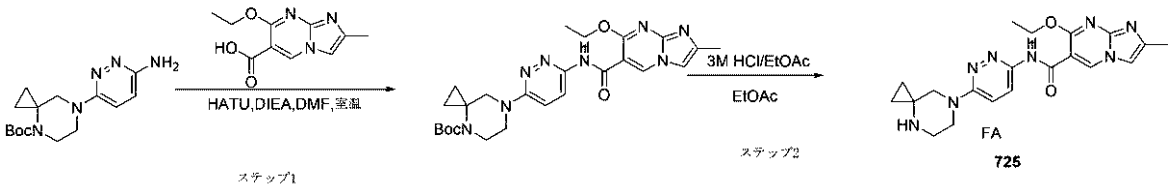
ステップ２：Ｎ－（５－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。

【０６９１】

１Ｎ　ＨＣｌ－ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（６０．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　NH_4HCO_3／CH_3CN）によって精製して、表題化合物を得、白色固体として表題生成物（１２．４８ｍｇ、収率２６．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３９５．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．２２　（ｓ，　１Ｈ），　８．９７　（ｓ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　３．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　（ｓ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．５７　－　３．５１　（ｍ，　２Ｈ），　２．９０－２．８２　（ｍ，　２Ｈ），　２．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．１３　（ｔ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　６Ｈ）．

実施例１２９．Ｎ－（６－（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドギ酸（化合物７２５）。

【化２０８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製。

【０６９２】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（５４．３４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（９３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１０５．７ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、室温で０．５時間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル７－（６－アミノピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５０ｍｇ、収率：６０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５０９．３．

実施例１３０．表２で強調表示された化合物Ｃの調製。

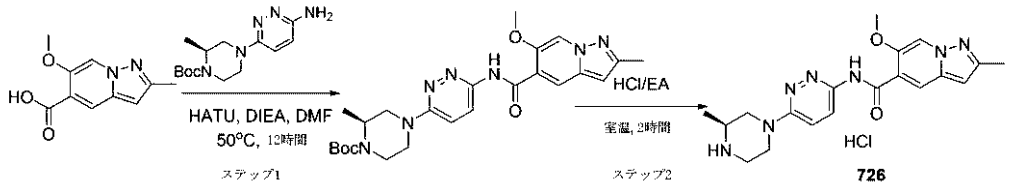
【０６９３】

ＥＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ（３ｍＬ）中の３Ｍ　ＨＣｌを添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（５．６ｍｇ、収率：１４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４０９．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．５９　（ｓ，　１Ｈ），　９．３３　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５４　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５２　－　３．４９　（ｍ，　２Ｈ），　３．４０

（ｓ，　２Ｈ），　２．９１　－　２．８４　（ｍ，　２Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ），　１．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５６　－　０．４４　（ｍ，　４Ｈ）．

実施例１３１．（Ｓ）－６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７２６）。

【化２０９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－メトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６９４】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（１６０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３３６ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３５４ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（４００ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、H_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮して、黄色固体として表題生成物（２５０ｍｇ、Ｙ：６２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋H^+）：４８２．２．

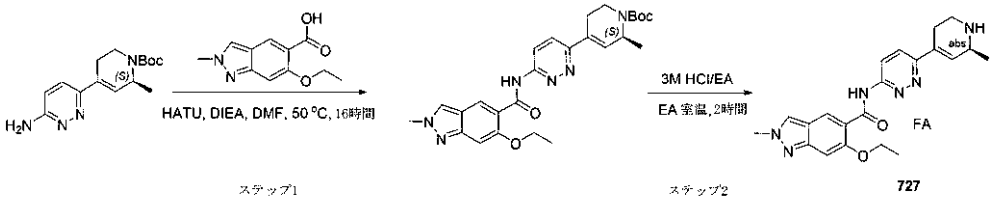
ステップ２：（Ｓ）－６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０６９５】

３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－メトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．５１９ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。沈殿物を濾過し、黄色固体として表題生成物（７０ｍｇ、Ｙ：３５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋H^+）：３８２．５．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）δ　８．３３　－　８．３０　（ｍ，　２Ｈ），　８．２２　－　８．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．６１　（ｓ，　１Ｈ），　４．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０５　（ｓ，　３Ｈ），　３．６２　－　３．５１　（ｍ，　３Ｈ），　３．４１　－　３．３２　（ｍ，　２Ｈ），　２．４７　（ｓ，　３Ｈ），　１．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１３２．（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（６－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩（化合物７２７）。

【化２１０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０６９６】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（３６５ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（７１２ｍｇ、５．５２ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（６３０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾過し、水（２０ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮して、黄色固体として表題生成物（３００ｍｇ、４４．１２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９３．２．

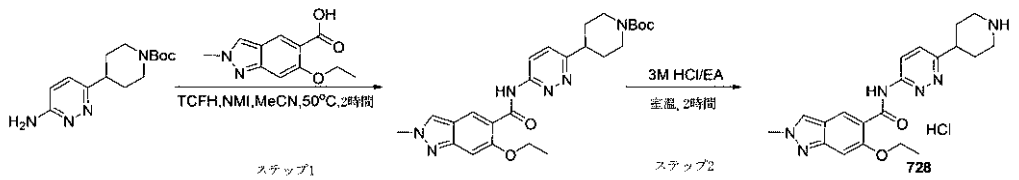
ステップ２：（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（６－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０６９７】

ＥＡ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ（６ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（４８．７５ｍｇ、Ｙ：１８．２６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：３９３．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　８．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５９　（ｓ，　１Ｈ），　８．５２　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　８．００　（ｔ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｓ，　１Ｈ），　６．７０　－　６．５９　（ｍ，　１Ｈ），　４．３６　（ｑ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１８　（ｓ，　３Ｈ），　３．９７　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　３．６７　－　３．５６　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　－　３．３５　（ｍ，　１Ｈ），　３．２８　－　３．０５　（ｍ，　１Ｈ），　３．０４　－　２．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１３３．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７２８）。

【化２１１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。

【０６９８】

ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２４０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）及び６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（２４１．２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮＭＩ（２１２．４ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）及びＴＣＦＨ（３６３．９ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として表題生成物（２００ｍｇ、４８．４％）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８１．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１４（ｓ，１Ｈ），８．５１ － ８．４０（ｍ，３Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｑ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ），４．１３ － ４．０３（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．９８ － ２．７２（ｍ，２Ｈ），１．９２ － １．８４（ｍ，２Ｈ），１．６９ － １．５８（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

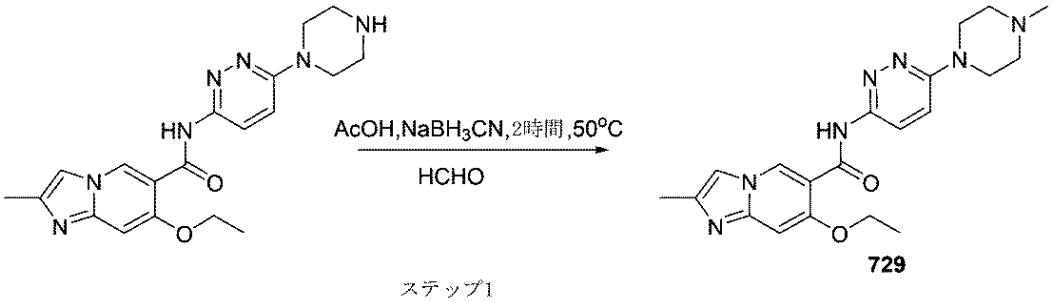
ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０６９９】

ＥＡ／ＨＣｌ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、凍結乾燥して、白色固体として表題生成物（１３２ｍｇ、７５．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８１．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２３（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｓ，１Ｈ），８．５８ － ８．４０（ｍ，３Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｑ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ ＝ １２．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．２７ － ３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１３ － ２．９７（ｍ，２Ｈ），２．１６ － １．９７（ｍ，４Ｈ），１．５２（ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１３４．７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７２９）

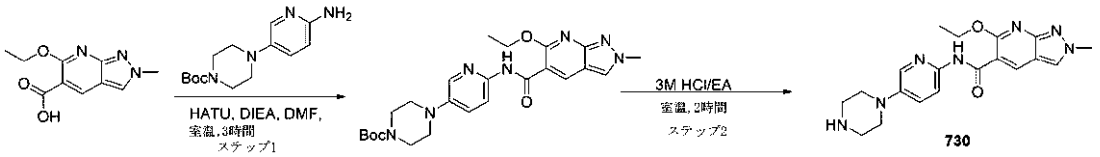
【化２１２】



ステップ1

ステップ１：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。

【０７００】
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（７０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び（ＨＣＨＯ）ｎ（２７．６ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＯＡｃ（３３ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（５８ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。混合物を水（２ｍＬ）に注いだ。濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ $NH_3.H_2O$／ＡＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２６．３２ｍｇ、Ｙ：３２．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３９６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）δ ９．０３（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．３８－２．３４（ｍ，６Ｈ），１．６４（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）．
実施例１３５．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド（化合物７３０）。
【化２１３】

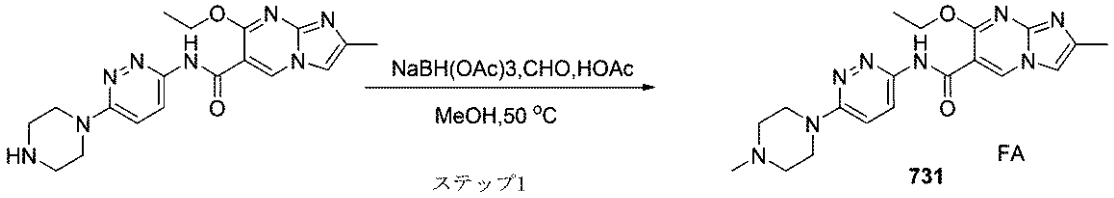


ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。
【０７０１】
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２２６ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７７３ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（４３８ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を、水（５ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、黄色固体として粗生成物（１５０ｍｇ、Ｙ：４５．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４８２．３．
ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミドの調製。
【０７０２】
３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を、H_2O（５ｍＬ）を添加し、ＥＡ（１０ｍＬ＊３）で抽出し、水層を真空中で濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ $NH_3.H_2O$／ＡＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（７２．６ｍｇ、Ｙ：５５．８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３８２．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７７（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４１

（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，３Ｈ），３．０９－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．８２（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１３６．７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドギ酸（化合物７３１）。

【化２１４】



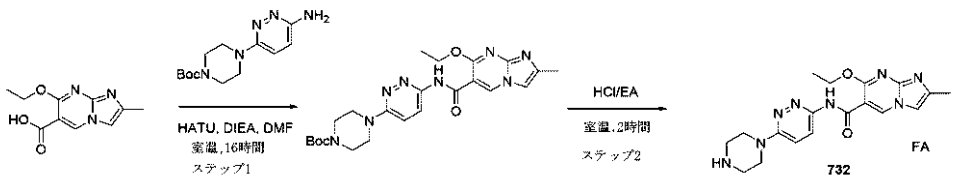
ステップ１：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドギ酸の調製。

【０７０３】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１１０ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（５２ｍｇ、０．８６４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３０５ｍｇ、１．４４０ｍｍｏｌ）及び（ＨＣＨＯ）ｎ（４３ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％　ＦＡ／ＡＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１１．０ｍｇ、Ｙ：１０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３９７．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_4$）δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．６６（ｍ，４Ｈ），２．７３－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１３７．７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドギ酸塩（化合物７３２）。

【化２１５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７０４】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（１５９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（４０８ｍｇ

、１．０８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４６２ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を４０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を４０℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、１０分間撹拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で濃縮して、黄色固体として表題生成物（２５０ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４８３．１．

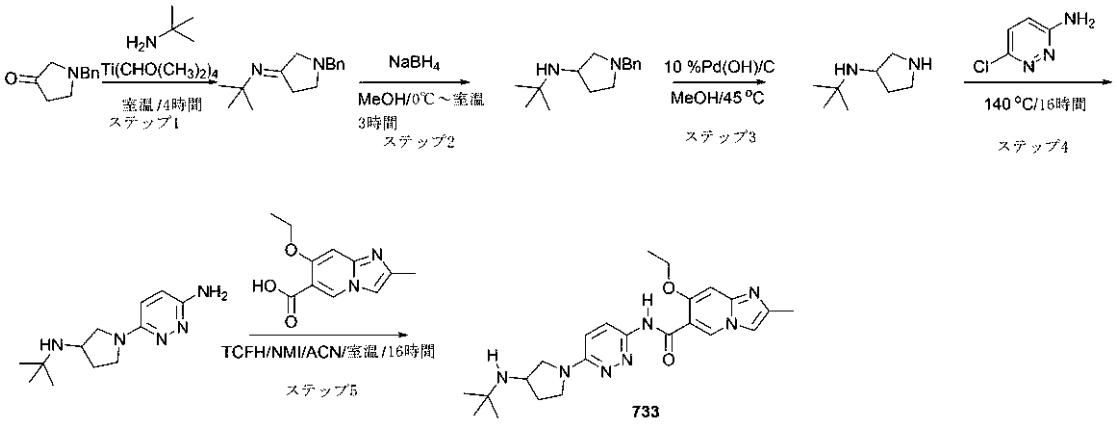
ステップ２：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０７０５】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシラテット（９０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１９．９６ｍｇ、Ｙ：２８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３８３．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．６４ （ｓ，１Ｈ），９．３４ （ｓ，１Ｈ），８．２８ － ８．０８ （ｍ，２Ｈ），７．５６ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ９．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．５４ （ｑ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．６１ － ３．５６ （ｍ，４Ｈ），３．０１ － ２．９４ （ｍ，４Ｈ），２．２９ （ｓ，３Ｈ），１．４６ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１３８．Ｎ－（６－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７３３）。

【化２１６】



ステップ１：（Ｅ）－１－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピロリジン－３－イミンの調製。

【０７０６】

乾燥バイアルに、１－ベンジルピロリジン－３－オン（２０ｇ、０．１１４ｍｏｌ）、２－メチルプロパン－２－アミン（１９．２ｇ、０．２６３ｍｏｌ）、及びチタンテトライソプロパノラート（２９．２ｍＬ、０．１０３ｍｏｌ）を充填した。混合物をN_2で１５分間パージし、次いで室温で２時間撹拌した。得られた（Ｅ）－１－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピロリジン－３－イミン（３０ｇ、粗物）を、さらなる精製なしで次のステップに使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３１．２．

ステップ２：１－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピロリジン－３－アミンの調製。

【０７０７】

（Ｅ）－１－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピロリジン－３－アミン（２６．３

ｇ、０．１１ｍｏｌ）の混合物に、乾燥メタノール（２６０ｍＬ）を添加し、反応混合物を０℃に冷却した。$NaBH_4$（８ｇ、０．２２ｍｏｌ）をゆっくりと部分的に添加した（注意：非常に発熱反応）。ガスの発生が収まると、混合物を、室温に温め、室温で２時間撹拌した。完了時に、０．１ＭのＮａＯＨ溶液（１００ｍＬ）を添加して、チタン塩を沈殿させた。二相混合物を、セライトを通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗油を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、黒色固体として表題化合物（１０ｇ、収率３７．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３３．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．３３ － ７．３０ （ｍ， ４Ｈ）， ７．２６ － ７．２２ （ｍ，１Ｈ）， ３．６２ － ３．５３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．４７ － ３．３９ （ｍ，１Ｈ）， ２．９６ － ２．９１ （ｍ， １Ｈ）， ２．７１ － ２．６３ （ｍ，１Ｈ）， ２．５１ － ２．４３ （ｍ， １Ｈ）， ２．２４ － ２．１４ （ｍ，１Ｈ）， ２．１１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９， ７．３ Ｈｚ， １Ｈ）， １．５１ － １．４２ （ｍ， １Ｈ）， １．０７ （ｓ， ９Ｈ）．

ステップ３：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピロリジン－３－アミンの調製。

【０７０８】

活性炭上に水酸化パラジウム（３００ｍｇ、１０重量％）を含有するオーブン乾燥丸底フラスコに、１－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピロリジン－３－アミン（３ｇ、０．０１３ｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を添加した。混合物にH_2を５分間充填し、H_2のバルーンをフラスコの上部に置き、反応物を４５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、濃縮して、無色油としてＮ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピロリジン－３－アミン（１．５ｇ、収率８１．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１４３．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ３．４３ － ３．３８ （ｍ， １Ｈ）， ３．１８ － ３．０８ （ｍ， ２Ｈ），２．９８ － ２．９０ （ｍ， １Ｈ）， ２．７０ － ２．６２ （ｍ， １Ｈ），２．１７ － ２．０５ （ｍ， １Ｈ）， １．５７ － １．４６ （ｍ， １Ｈ），１．１４ － １．０８ （ｍ， ９Ｈ）．

ステップ４：６－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリダジン－３－アミンの調製。

【０７０９】

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピロリジン－３－アミン（１ｇ、６．９９ｍｍｏｌ）及び６－クロロピリダジン－３－アミン（７５７ｍｇ、６．９９ｍｍｏｌ）の混合物を、１４０℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾過し、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、褐色固体として６－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリダジン－３－アミン（５００ｍｇ、収率３０．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ７．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０９ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．６９ （ｓ， ２Ｈ）， ４．０８ － ４．００ （ｍ， １Ｈ）， ３．８２ － ３．７４ （ｍ， １Ｈ）， ３．６６ － ３．６１ （ｍ， １Ｈ）， ３．６１ － ３．５６ （ｍ， １Ｈ）， ３．３７ － ３．３３ （ｍ， １Ｈ）， ２．４５ － ２．２４ （ｍ， ２Ｈ）， １．３７ （ｓ， ９Ｈ）．

ステップ５：Ｎ－（６－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。

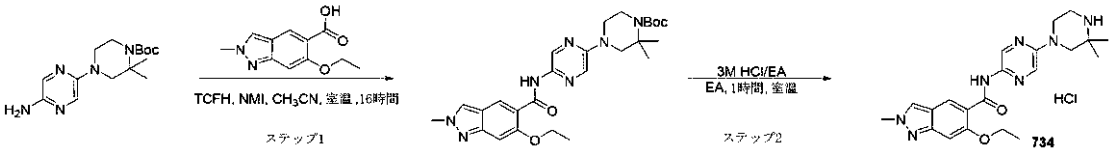
【０７１０】

ＡＣＮ（１０ｍＬ）中の６－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリダジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及び７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１８７ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＣＦＨ（３５９ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及びＮＭＩ（２０９ｍｇ、２

．５５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、粗固体を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％$NH_3.H_2O$／CH_3CN）によって精製して、白色固体として表題生成物（６０ｍｇ、Ｙ：１６．１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４３８．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4） δ ９．０３ （ｓ，１Ｈ），８．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５ （ｓ，１Ｈ），７．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４ （ｓ，１Ｈ），４．３７ （ｑ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．８７ － ３．８０ （ｍ，１Ｈ），３．７０ － ３．６１ （ｍ，２Ｈ），３．５０ － ３．４１ （ｍ，１Ｈ），３．２０ － ３．１４ （ｍ，１Ｈ），２．３８ （ｓ，３Ｈ），２．３７ － ２．３０ （ｍ，１Ｈ），１．９４ － １．８６ （ｍ，１Ｈ），１．６６ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．２２ （ｓ，９Ｈ）．

実施例１３９．Ｎ－（５－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７３４）。

【化２１７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７１１】

ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５５６ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）及び６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（４００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（１．１７ｇ、９．０５０ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２．１ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。水で希釈した後、混合物を濾過し、ケーキをＭｅＯＨ（６ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、白色固体として表題生成物（３００ｍｇ、３２．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５１０．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ １０．４５ （ｓ，１Ｈ），９．２２ （ｄ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．７４ （ｓ，１Ｈ），７．９８ （ｓ，１Ｈ），７．６９ （ｄ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８ （ｓ，１Ｈ），４．３１ （ｑ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．２０ （ｓ，３Ｈ），３．８９ （ｔ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．８１ （ｓ，２Ｈ），３．５６ （ｔ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．６９ － １．６６ （ｍ，３Ｈ），１．５０ （ｓ，９Ｈ），１．４２ （ｓ，６Ｈ）．

ステップ２：Ｎ－（５－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

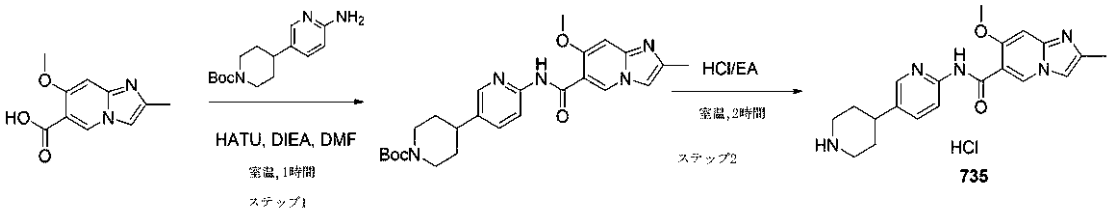
【０７１２】

ＥＡ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥＡ／ＨＣｌ（５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。濃縮後、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製して、白色固体として表題生成物（９７ｍｇ、３７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４１０．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ

１０．５６（ｓ，１Ｈ），９．５１（ｓ，２Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｂｒｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｂｒｓ，２Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３７（ｓ，６Ｈ）．

実施例１４０．７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩（化合物７３５）。

【化２１８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７１３】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（７４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（７０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させて、粗表題化合物を得た。粗物を、逆相カラム（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、表題化合物（４０ｍｇ、収率４８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４６６．３．

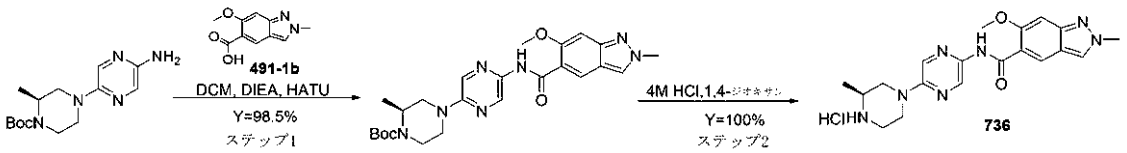
ステップ２：７－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７１４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（７－メトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ溶液（５ｍＬ）に溶解し、混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過によって収集し、ＥＡ（３ｍＬ×３）で洗浄し、真空下で乾燥させて、塩酸塩として表題化合物（１５ｍｇ、収率４８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３６６．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．９４（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｂｒｓ，３Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．８０（ｍ，４Ｈ）．

実施例１４１．（Ｓ）－６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７３６）。

【化２１９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７１５】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（２１４ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（０．４８ｍＬ、３．１２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４８８ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸化合物（３００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／　ＰＥ＝１００／１～４０／１）によって精製して、黄色固体として表題化合物（４６０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４８２．１．

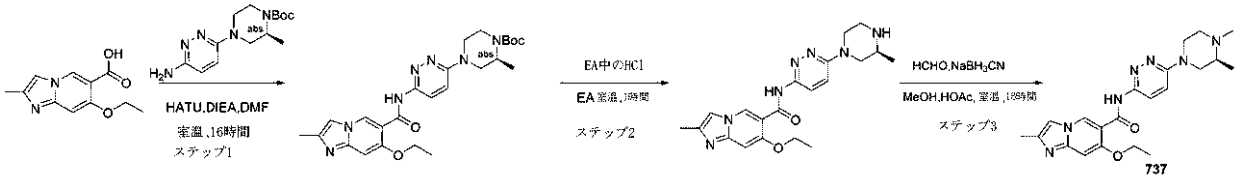
ステップ２：（Ｓ）－６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７１６】

４Ｍ　ＨＣｌ　１，４－ジオキサンス（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（５－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４６０ｍｇ、０９６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（３５０ｍｇ、８７．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３８２．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．４０　（ｓ，　１Ｈ），　９．４５　（ｓ，　１Ｈ），　９．２７　（ｓ，　１Ｈ），　９．０２　（ｓ，　１Ｈ），　８．４５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．２３　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　（ｓ，　１Ｈ），　４．３１　（ｔ，　Ｊ　＝　１１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１４　（ｓ，　３Ｈ），　３．９８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４０－３．３０　（ｍ，　２Ｈ），　３．２８－３．１９　（ｍ，　１Ｈ），　３．１３　－　２．９７　（ｍ，　２Ｈ），　１．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１４２．（Ｓ）－Ｎ－（６－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩（化合物７３７）。

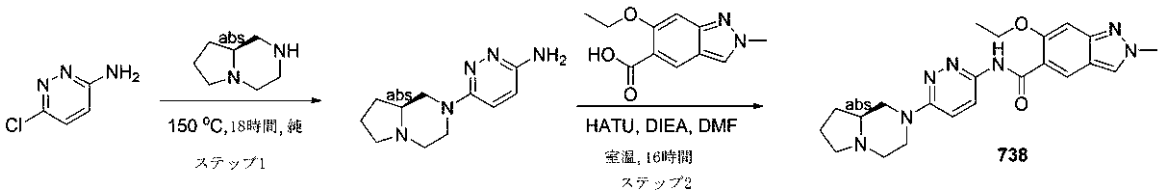
【化２２０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートｔｅｒｔ－ブチルの調製。

【０７１７】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１８８ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（５５１ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４８６ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を１６時間撹拌した。水で希釈した後、固体を濾過によって収集し、H_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（２００ｍｇ、Ｙ：５９．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４９６．２．
ステップ２：（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。
【０７１８】
ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラテタール－ブチル（２００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、３ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。濃縮後、黄色固体として表題生成物（１６０ｍｇ、収率：９４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９６．５．
ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（６－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩の調製。
【０７１９】
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１８０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、（ＨＣＨＯ）ｎ（６８ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）及び酢酸（８２ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１６時間撹拌した。水（５ｍＬ）を添加し、溶液を真空下で濃縮した。粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題化合物（４２ｍｇ、収率：２２．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４１０．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－d_4）　δ　９．０４　（ｓ，　１Ｈ），　８．４１　（ｓ，　１Ｈ），　８．３９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　（ｓ，　１Ｈ），　４．３７　（ｑ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２８　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　３．０５　－　２．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８９　－　２．８６　（ｍ，　２Ｈ），　２．６７　（ｓ，　３Ｈ），　２．３７　（ｓ，　３Ｈ），　１．６３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ）．
実施例１４３．（Ｓ）－６－エトキシ－Ｎ－（６－（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（化合物７３８）。

【化２２１】



ステップ１：（Ｓ）－６－（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－アミンの調製。

【０７２０】

６－クロロピリダジン－３－アミン（１５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－オクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン（２９３ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、Ａｒ雰囲気下で、１５０℃で１８時間撹拌した。混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、黒色固体として表題生成物（２６０ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２０．２．

ステップ２：（Ｓ）－６－エトキシ－Ｎ－（６－（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの調製。

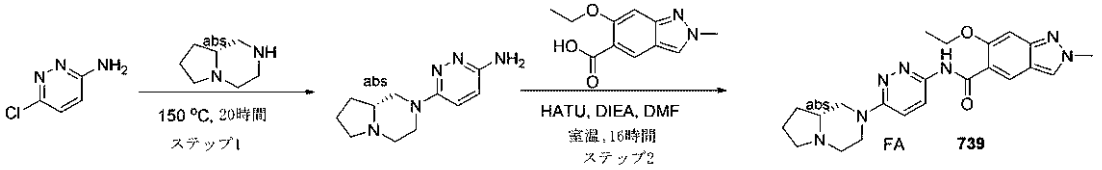
【０７２１】

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（２０１ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（５３０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（２３５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、Ａｒ雰囲気下で、室温で１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（８ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（H_2O／ＭｅＣＮ中０．１％　ＦＡ）によって精製して、白色固体として表題生成物（３０ｍｇ、収率７．８３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４２２．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　１０．９４　（ｓ，　１Ｈ），　８．７１　（ｓ，　１Ｈ），　８．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４４－４．２９　（ｍ，　３Ｈ），　４．２５－４．２０　（ｍ，　４Ｈ），　３．１７－３．０９　（ｍ，　３Ｈ），　２．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３７－２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０－２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１．９２－１．７７　（ｍ，　３Ｈ），　１．７０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．５３－１．４９　（ｍ，　１Ｈ）．

【０７２２】

実施例１４４．（Ｒ）－６－エトキシ－Ｎ－（６－（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩（化合物７３９）。

【化２２２】



ステップ１：（Ｒ）－６－（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－アミンの調製。

【０７２３】

６－クロロピリダジン－３－アミン（２００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－オクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン（３９０ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、Ａｒ雰囲気下で、１５０℃で２０時間撹拌した。混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、黒色固体として表題生成物（３５０ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２０．２．

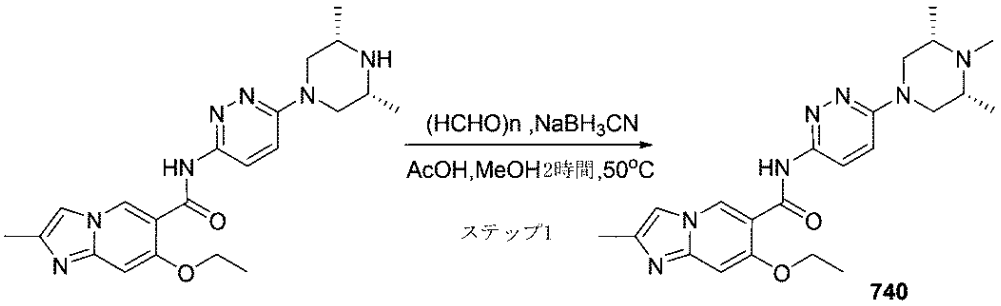
ステップ２：（Ｒ）－６－エトキシ－Ｎ－（６－（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０７２４】

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（２０１ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（５３０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（２３５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、Ａｒ雰囲気下で、室温で１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（H_2O中０．１％　ＦＡ／ＭｅＣＮ）によって精製して、白色固体として表題生成物（３２ｍｇ、収率８．３５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４２２．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　１０．９４　（ｓ，１Ｈ），　８．７１　（ｓ，　１Ｈ），　８．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　－　８．０６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｓ，　１Ｈ），　７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４４　－　４．２９　（ｍ，　４Ｈ），　４．２５　－　４．２０　（ｍ，　４Ｈ），　３．１７　－　３．０９　（ｍ，　３Ｈ），　２．７５　（ｔ，　Ｊ　＝　１２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３７　－　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　－　２．０９　（ｍ，　２Ｈ），　１．９４　－　１．７５　（ｍ，　３Ｈ），　１．７０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．５４　－　１．５１　（ｍ，　１Ｈ）．

実施例１４５．７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７４０）

【化２２３】



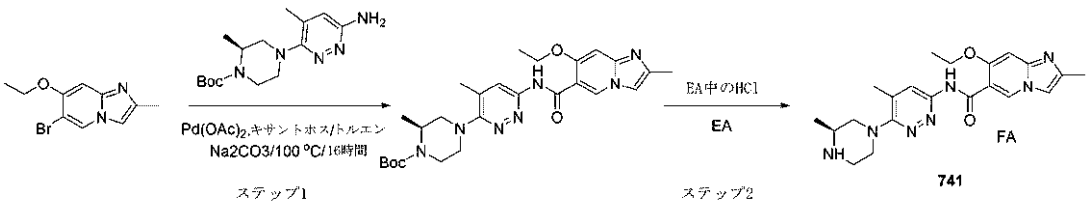
ステップ１：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。

【０７２５】

ＭｅＯＨ（７ｍＬ）中のＮ－（６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（７０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（２６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の混合物に、$NaBH_3CN$（５４ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及び（ＨＣＨＯ）ｎ（２５．３ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％　ＦＡ／ＡＣＮ）によって精製して、白色固体として表題生成物（１２ｍｇ、１６．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４２４．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD-d_4）　δ　９．０３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｓ，　１Ｈ），　４．３６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８５　－　２．６７　（ｍ，　２Ｈ），　２．４６　－　２．１９　（ｍ，　８Ｈ），　１．６３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　６Ｈ）．

実施例１４６．（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－メチル－６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩（化合物７４１）。

【化２２４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）－４－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７２６】

トルエン（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（２００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、$Pd(OAc)_2$（１８ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、キサントホス（９１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２５１ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノ－４

－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２４４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物に、ＣＯを３回充填し、ＣＯバルーン下で、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、灰色固体として表題化合物（２５０ｍｇ、粗物）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５１０．２．

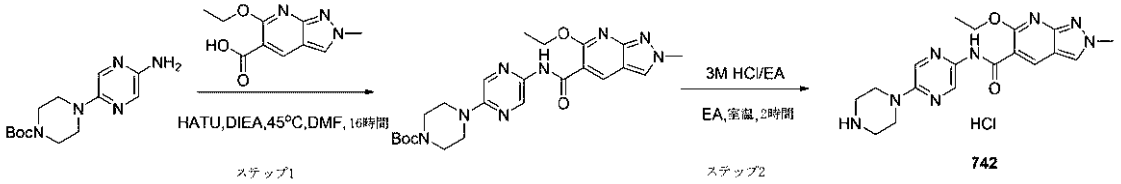
ステップ２：（Ｓ）－７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－メチル－６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０７２７】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）－４－メチルピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／ＡＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（６ｍｇ、２ステップで１．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４１０．５．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８３（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１１．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１４７．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７４２）。

【化２２５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７２８】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（３１４ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３５６ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）及び６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸（２０３ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色固体として表題生成物（１２０ｍｇ、４６．３３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８３．３．

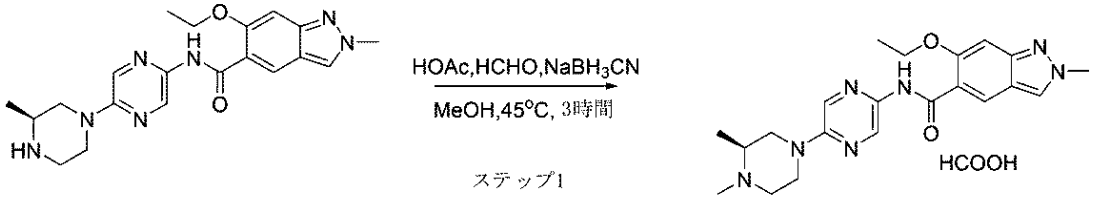
ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７２９】

ＥＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（３ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＨＣｌ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（８３ｍｇ、Ｙ：８７．２８％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３８３．１．^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．４９（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｂｒｓ，２Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｑ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，３Ｈ），３．７７－３．７４（ｍ，４Ｈ），３．２１－３．１９（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１４８．（Ｓ）－Ｎ－（５－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩（化合物７４３）。

【化２２６】



743

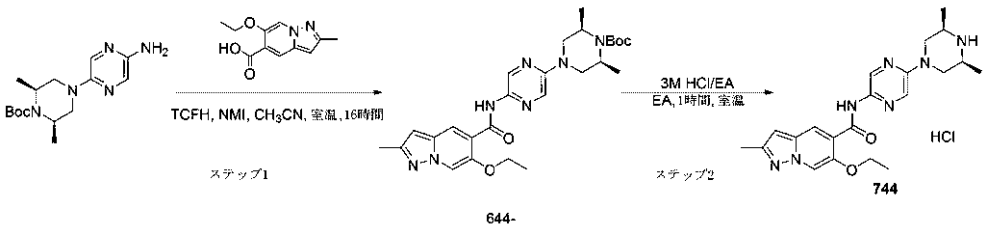
ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（５－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０７３０】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＯＡｃ（７６ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）及び（ＨＣＨＯ）ｎ（３８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４５℃で１時間撹拌した。次いで$NaBH_3CN$（４９ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を４５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、H_2O（３ｍＬ）で希釈し、濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／ＡＣＮ）によって精製して、白色固体として表題生成物（４４ｍｇ、Ｙ：３８．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４１０．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．５１（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．４５－８．４４（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１３．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），４．１２－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１４９．Ｎ－（５－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７４４）。

【化２２７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，６Ｒ）－４－（５－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７３１】

ＡＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（５－アミノピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（７８．８２ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＴＣＦＨ（１４０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＮＭＩ（８０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を、H_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色油として表題化合物（１００ｍｇ、６１．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５１０．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ １０．２５ （ｓ， １Ｈ）， ９．１９ （ｓ， １Ｈ）， ８．４４ （ｓ， １Ｈ）， ８．１１ （ｓ， １Ｈ）， ７．９０ （ｓ， １Ｈ）， ６．４５ （ｓ， １Ｈ）， ４．３３ － ４．２７ （ｍ， ２Ｈ）， ４．２３ （ｑ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１５ － ４．１３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１３ － ３．１１ （ｍ， ２Ｈ）， ２．４８ （ｓ， ３Ｈ）， ２．０１ （ｓ， ３Ｈ）， １．５０ （ｓ， ９Ｈ）， １．２９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ６Ｈ）．

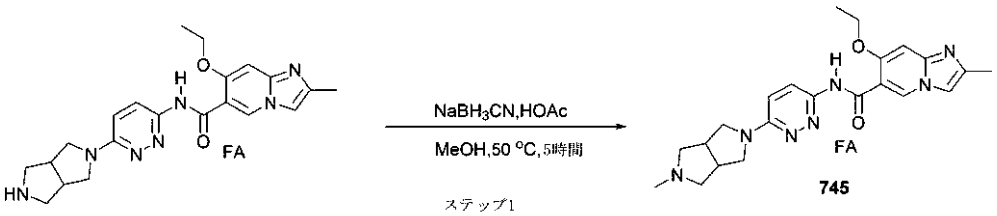
ステップ２：Ｎ－（５－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７３２】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，６Ｒ）－４－（５－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出し、水相を真空中で濃縮し、凍結乾燥して、黄色固体として表題化合物（８５．０７ｍｇ、９３．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４１０．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．５４ （ｓ， １Ｈ）， ９．６７ （ｓ， １Ｈ）， ９．２４ （ｓ， １Ｈ）， ９．００ （ｓ， １Ｈ）， ８．４９ （ｓ， １Ｈ）， ８．２８ （ｓ， １Ｈ）， ８．１０ （ｓ， １Ｈ）， ６．５４ （ｓ， １Ｈ）， ４．４２ （ｄ， Ｊ ＝ １２．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．２１ （ｄ， Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．３１ － ３．３０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．９５ （ｔ， Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．３９ （ｓ， ３Ｈ）， １．４４ （ｓ， ３Ｈ）， １．３３ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ６Ｈ）．

実施例１５０．７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（５－メチルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩（化合物７４５）。

【化２２８】



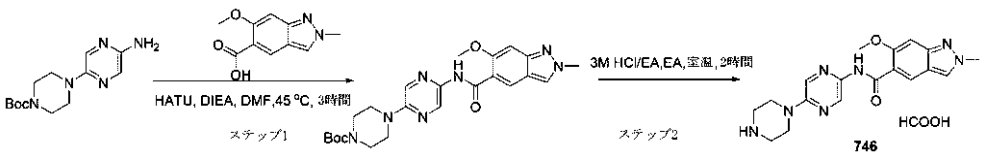
ステップ１：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（５－メチルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０７３３】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の７－エトキシ－Ｎ－（６－（ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩（１３０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（５７ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及び（ＨＣＨＯ）ｎ（１３５ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．１％　ＦＡ／ＡＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（５２．０ｍｇ、Ｙ：３８．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４２２．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－ｄ$_4$）　δ　９．０４　（ｓ，　１Ｈ），８．４０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｓ，　１Ｈ），　４．３６　（ｑ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．０，　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．６，　７．０　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．３０　－　３．１９　（ｍ，　４Ｈ），　２．８７　（ｓ，　３Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ），　１．６４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１５１．６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩（化合物７４６）。

【化２２９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７３４】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（３２７ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３７０ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、及び６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（２２２ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、褐色固体として表題生成物（２００ｍｇ、６０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４６８．２．

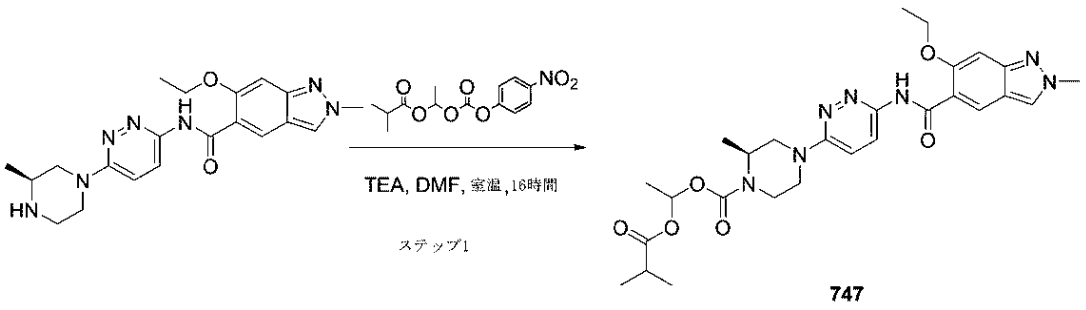
ステップ２：６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（５－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０７３５】

ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－メトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物に、３Ｍ　ＨＣｌ／ＥＡ（２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％　ＦＡ／ＡＣＮ）によって精製して、黄色固体として表題生成物（３５ｍｇ、Ｙ：４０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６８．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．３２　（ｓ，　１Ｈ），　８．９８　（ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　（ｓ，　１Ｈ），　４．１４　（ｓ，　３Ｈ），　３．９８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４９　－　３．４７　（ｍ，　４Ｈ），　２．９０　－　２．８７　（ｍ，　４Ｈ）．

実施例１５２．１－（イソブチリルオキシ）エチル（２Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（化合物７４７）。

【化２３０】



ステップ１：１－（イソブチリルオキシ）エチル（２Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

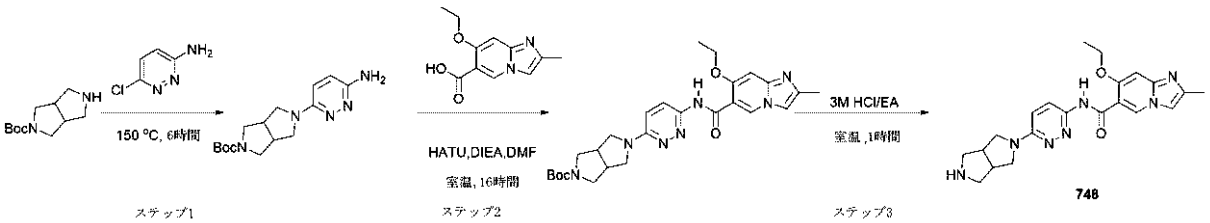
【０７３６】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩化水素（８０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）エチルイソブチレート（９０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（７８ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで混合物を真空中で濃縮し、残留物を、分取ＨＰＬＣ（Ｈ$_{2}$Ｏ中０．０５％　ＮＨ$_{3}$・Ｈ$_{2}$Ｏ／ＣＨ$_{3}$ＣＮ）によって精製して、白色固体として表題生成物（５０ｍｇ、Ｙ：４４．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５４．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．８８　（ｓ，　１Ｈ），　８．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　６．７４　－　６．６６　（ｍ，　１Ｈ），　４．３２　－　４．１８　（ｍ，　４Ｈ），　４．１３　－　４．１２　（ｍ，　４Ｈ），　３．８９　－　３．８２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２９　－　３．１５　（ｍ，　２Ｈ），　３．０１　－　２．９０　（ｍ，　１Ｈ），　２．５９　－　２．５２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０９　－　１．０７　（ｍ，　６Ｈ）．

実施例１５３．（７－エトキシ－Ｎ－（６－（ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロー

ル－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩（化合物７４８）。

【化２３１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル５－（６－アミノピリダジン－３－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０７３７】

ｔｅｒｔ－ブチルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（５ｇ、２３．５８ｍｍｏｌ）及び６－クロロピリダジン－３－アミン（１．５３３ｇ、１１．７９ｍｍｏｌ）の溶液を、１５０℃で６時間撹拌した。混合物を、Ｃ１８フラッシュ（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（３．２ｇ、８９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３０６．２．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル５－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０７３８】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１７３ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル５－（６－アミノピリダジン－３－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（４２３ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３７４ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、混合物を２時間撹拌した。水で希釈した後、固体を濾過によって収集し、H_2Oで洗浄し、乾燥させて、黄色固体として表題生成物（３００ｍｇ、Ｙ：９０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５０８．５．

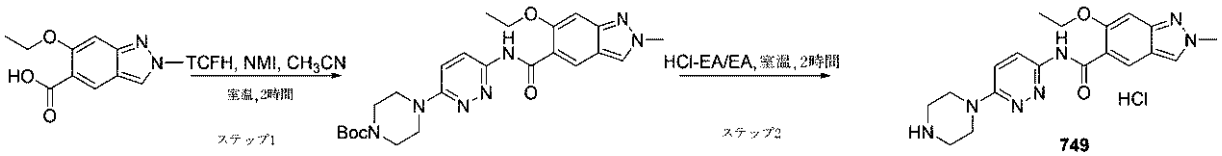
ステップ３：（７－エトキシ－Ｎ－（６－（ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０７３９】

ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル５－（６－（７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ－ＥＡ（３Ｍ、３ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。濃縮後、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水中０．１％　ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（７１ｍｇ、収率：２９．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４０８．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$MeOD-d_4$）　δ　９．０２　（ｓ，　１Ｈ），　８．４０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｄ，Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｓ，　１Ｈ），　４．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７２　－　３．５８　（ｍ，　６Ｈ），　３．３０　－　３．２５　（ｍ，　４Ｈ），　２．３７　（ｓ，　３Ｈ），　１．６３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１５４．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７４９）

【化２３２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７４０】

ＡＣＮ（１０ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（２００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２２８ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、ＮＭＩ（２９８ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）、及びＴＣＦＨ（５１０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、真空中で濃縮して、白色固体として表題生成物（２８０ｍｇ、Ｙ：７５．２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８２．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １０．９６（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｂｒ ｓ，８Ｈ），１．７０（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．

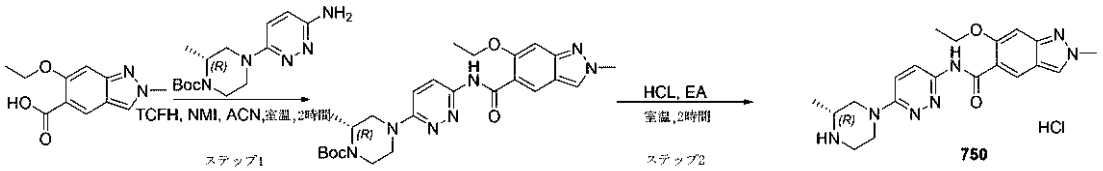
ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７４１】

ＥＡ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、４Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥＡ（１０ｍＬ）で洗浄し、凍結乾燥して、黄色固体として表題生成物（２６１ｍｇ、収率：９８．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８２．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，２Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ），３．９３－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．２４－３．２２（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１５５．（Ｒ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７５０）。

【化２３３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７４２】

ＡＣＮ（５ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（２００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２６６ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、及びＮＭＩ（１４９ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＣＦＨ（３８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、オフホワイト色の固体として表題生成物（１１７ｍｇ、３３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９６．３．

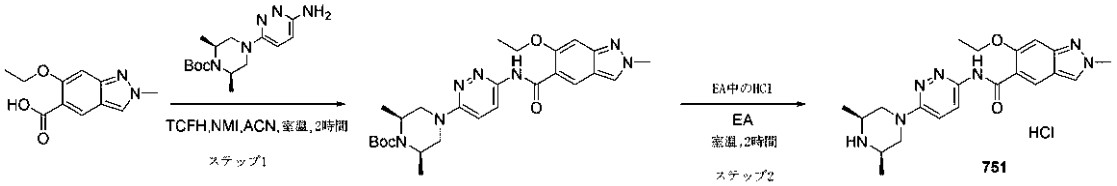
ステップ２：（Ｒ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（３－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７４３】

ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＡ（２ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥＡ（１０ｍＬ）で洗浄し、凍結乾燥して、オフホワイト色の固体として表題生成物（３１．３３ｍｇ、４０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３９６．６．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．０９　（ｓ，　１Ｈ），　９．８５　－　９．７７　（ｍ，　２Ｈ），　８．５１　－　８．３４　（ｍ，　３Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　（ｓ，　１Ｈ），　４．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　１３．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２６　（ｑ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１５　（ｓ，　３Ｈ），　３．４７　－　３．４６　（ｍ，　１Ｈ），　３．３８　－　３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　３．２６　－　３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．１２　－　３．１１　（ｍ，　１Ｈ），　１．４８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例１５６．Ｎ－（６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７５１）。

【化２３４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，６Ｒ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７４４】

ＡＣＮ（１５ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（３５０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，６Ｒ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（４２０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、及びＮＭＩ（３３６ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＣＦＨ（５７３ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮで洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイト

色の固体として表題生成物（４５０ｍｇ、Ｙ：５５．６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５１０．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．８６ （ｓ， １Ｈ）， ８．４６ （ｄ， Ｊ ＝ ３．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ８．２７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１５ （ｓ， １Ｈ）， ４．２６ － ４．２４ （ｍ， ６Ｈ）， ４．１４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．０５ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．０， ４．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．５３ （ｔ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．４４ （ｓ， ９Ｈ）， １．１９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ６Ｈ）．

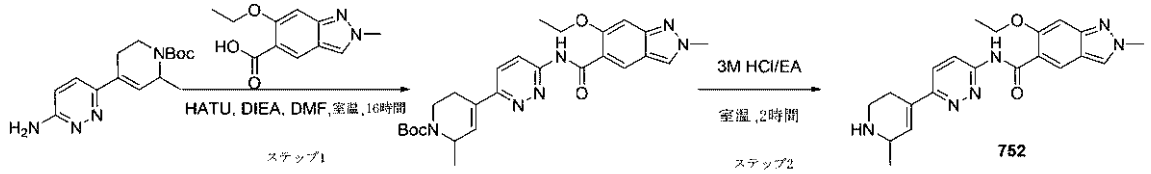
ステップ２：Ｎ－（６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７４５】

ＥＡ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，６Ｒ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（４５０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の混合物に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥＡ（２０ｍＬ）で洗浄し、凍結乾燥して、白色固体として表題生成物（３２１ｍｇ、Ｙ：８８．９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４１０．３．^{1}ＨＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$） δ ８．４８ （ｄ， Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ８．２０ － ８．１９ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１６ （ｓ， １Ｈ）， ４．５６ （ｄ， Ｊ ＝ １２．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．３４ （ｑ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．２３ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５６ － ３．５５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１９ （ｄｄ， Ｊ ＝ １４．３， １１．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．５７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．４６ （ｄ， Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， ６Ｈ）．

実施例１５７．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（６－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（化合物７５２）

【化２３５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０７４６】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インゾール－５－カルボン酸（１８５ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（４００ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、及び４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（４５ｍｇ、１０．８７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９３．３．

ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（６－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カ

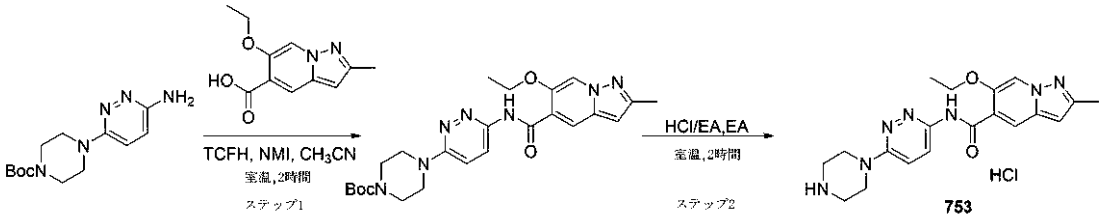
ルボキサミドの調製。

【０７４７】

３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（３ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（６－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（４５ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（１０ｍｇ、Ｙ：２８．０３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９３．７．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）δ ８．６９ － ８．５４（ｍ，２Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．４，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．８６ － ６．３９（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．２１（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ ＝ １８．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．１９ － ２．２４（ｍ，４Ｈ），１．６８（ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１５８．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７５３）

【化２３６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７４８】

ＡＣＮ（８０ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（４．２ｇ、１９．０９ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５．８ｇ、２０．９０ｍｍｏｌ）、ＮＭＩ（４．７ｇ、５７．２７ｍｍｏｌ）、ＴＣＦＨ（８．１ｇ、２８．６３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮで洗浄し、真空中で濃縮して、黄色固体として表題生成物（８．０ｇ、８７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４８２．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．７３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｑ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．６４ － ３．５７（ｍ，８Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．

ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

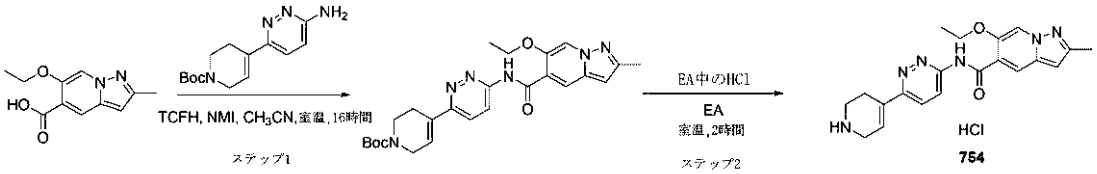
【０７４９】

ＥＡ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４ｇ、８．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（５

０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（３．５ｇ、８６．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：３８２．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．９７ （ｓ， １Ｈ）， ９．３２ （ｓ，２Ｈ）， ８．５１ （ｓ， １Ｈ）， ８．３１ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１０ （ｓ， １Ｈ）， ７．５９ （ｓ， １Ｈ）， ６．５６ （ｓ，１Ｈ）， ４．２４ － ４．２０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．８６ － ３．７９ （ｍ，４Ｈ）， ３．２７ － ３．１７ （ｍ， ４Ｈ）， ２．３９ （ｓ， ３Ｈ）， １．４５ （ｔ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ３Ｈ）．

実施例１５９．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７５４）

【化２３７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０７５０】

ＣＨ$_{3}$ＣＮ（２０ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１８８．１６ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、ＴＣＦＨ（２８５．６０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、及びＮＭＩ（２７９．５４ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＣＨ$_{3}$ＣＮで洗浄し、乾燥させて、黄色固体として表題生成物（２００ｍｇ、収率：６１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７９．１．

ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

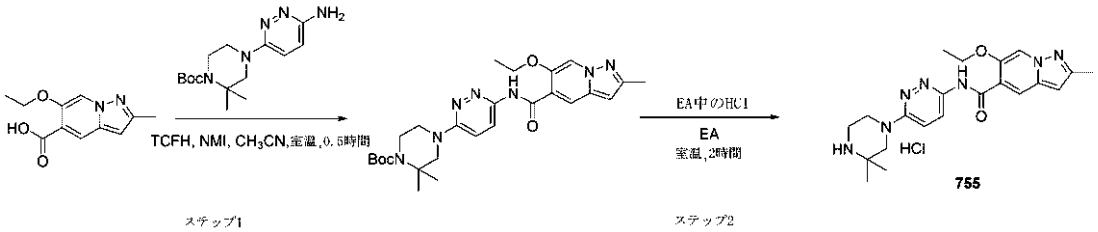
【０７５１】

ＥＡ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥＡ（５０ｍＬ）で洗浄し、凍結乾燥して、黄色固体として表題生成物（１５１．６ｍｇ、収率：９５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １１．２７ （ｓ， １Ｈ）， ９．２５ － ９．０７ （ｍ， ２Ｈ）， ８．５５ － ８．４７ （ｍ， ２Ｈ）， ８．１５ － ８．０７ （ｍ， ２Ｈ）， ６．７４ （ｓ， １Ｈ）， ６．５７ （ｓ， １Ｈ）， ４．２７ － ４．２１ （ｍ， ２Ｈ）， ３．８８ － ３．８３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．３８ － ３．３４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．９３ － ２．８７ （ｍ， ２Ｈ）， ２．４０ （ｓ， ３Ｈ）， １．４６ （ｔ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ３Ｈ）．

実施例１６０．Ｎ－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－

イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７５５）。

【化２３８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７５２】

ＡＣＮ（３ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２１０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、及びＮＭＩ（１１７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＣＦＨ（３８１ｍｇ、１．３６ｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した。沈殿物を濾過し、CH_3CNで洗浄し、乾燥させて、白色固体として表題生成物（３００ｍｇ、収率８６．４％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５１０．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．７７ （ｓ， １Ｈ）， ８．４８ （ｓ， １Ｈ）， ８．３０ － ８．０２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５４ （ｓ， １Ｈ）， ４．２２ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．６， ６．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．８０ － ３．７６ （ｍ， ４Ｈ）， ３．６５ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５１ （ｄ， Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， ３Ｈ）， ２．３７ （ｓ， ３Ｈ）， １．４５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．４２ （ｓ， ９Ｈ）， １．３４ （ｓ， ６Ｈ）．

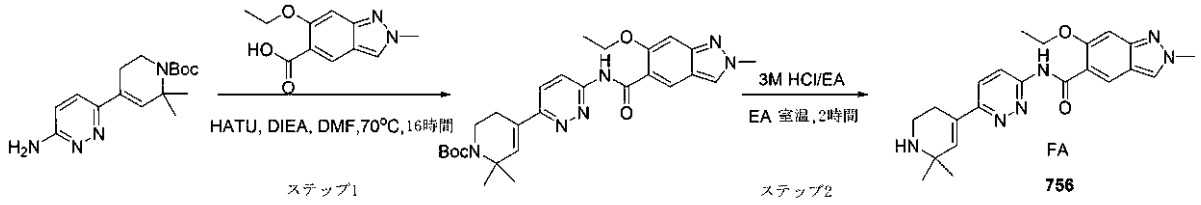
ステップ２：Ｎ－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７５３】

ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＣｌ（２ｍＬ、ＥＡ中４Ｍ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥＡ（２０ｍＬ）で洗浄し、凍結乾燥して、白色固体として表題生成物（２５１．７８ｍｇ、収率９５．９１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４１０．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．１０ （ｓ， １Ｈ）， ９．９０ （ｓ， ２Ｈ）， ８．５０ （ｓ， １Ｈ）， ８．３６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０６ （ｓ， １Ｈ）， ７．８３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５５ （ｓ， １Ｈ）， ４．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．９４ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ３．８１ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ３．２６ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ２．３９ （ｓ， ３Ｈ）， １．４６ － １．３８ （ｍ， ９Ｈ）．

実施例１６１．Ｎ－（６－（６，６－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩（化合物７５６）。

【化２３９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０７５４】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（３６５ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（７１２ｍｇ、５．５２ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（６３０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾過し、水（２０ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮して、黄色固体として表題生成物（３００ｍｇ、４４．１２％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５０７．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ １１．２４ （ｓ， １Ｈ）， ８．７４ （ｓ， １Ｈ）， ８．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０１ （ｓ， １Ｈ）， ７．７２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１１ （ｓ， １Ｈ）， ６．６５ － ６．５９ （ｍ， １Ｈ）， ４．３９ － ４．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ４．２１ （ｓ， ３Ｈ）， ４．１８ － ４．１４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８９ （ｓ， ２Ｈ）， １．５２ （ｓ， ９ Ｈ）．

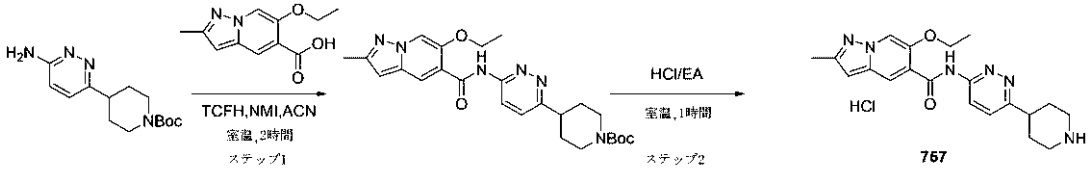
ステップ２：Ｎ－（６－（６，６－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０７５５】

ＥＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－６，６－ジメチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（６．７８ｍｇ、Ｙ：１０．８５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４０７．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ－d_4） δ ８．６９ （ｄ， Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．６３ （ｓ， １Ｈ）， ８．５５ （ｓ， １Ｈ）， ８．３７ （ｓ， １Ｈ）， ８．０３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１７ （ｓ， １Ｈ）， ６．７１ （ｓ， １Ｈ）， ４．４０ （ｑ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．２２ （ｓ， ３Ｈ）， ４．０３ － ３．８５ （ｍ， ２Ｈ）， ２．９８ － ２．８６ （ｍ， ２Ｈ）， １．６８ （ｔ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ３Ｈ）， １．６０ － １．４７ （ｍ， ６Ｈ）．

実施例１６２．６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７５７）

【化２４０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７５６】

ＡＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリダジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（１３０．５８ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮＭＩ（１３２．８４ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）及びＴＣＦＨ（２２７．６１ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、真空中で濃縮して、白色固体として表題生成物（８０ｍｇ、３０．８６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：４８１．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１４（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１２．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３９（ｍ，１２Ｈ）．

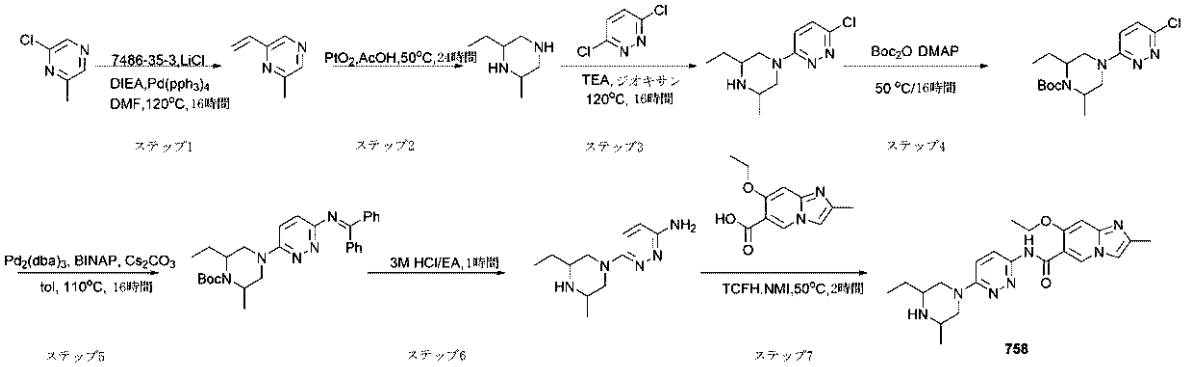
ステップ２：６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７５７】

ＥＡ／ＨＣｌ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（３１．８３ｍｇ、４９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：３８１．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝１２．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝１１．１ Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１６３．７－エトキシ－Ｎ－（６－（３－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７５８）

【化２４１】



ステップ１：２－メチル－６－ビニルピラジンの調製。

【０７５８】

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－クロロ－６－メチルピラジン（４．８５ｇ、４２．９２ｍｍｏｌ）及びトリブチル（ビニル）スズ（１３．２ｇ、４２．９２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＣｌ（１．７５ｇ、４２．９２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（５．３７ｇ、４２．９２ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（２．１９ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2で３回充填し、１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機物を、ブライン（２００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させた。粗物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（９００ｍｇ、Ｙ：８７．７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１２１．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．４９（ｍ，３Ｈ）．

ステップ２：２－エチル－６－メチルピペラジンの調製。

【０７５９】

ＡｃＯＨ（５０ｍＬ）中の２－メチル－６－ビニルピラジン（４ｇ、３３．３０ｍｍｏｌ）の混合物に、PtO_2（１ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をH_2で３回充填し、５０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。粗物を、（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）で溶出した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、黄色固体として表題化合物（２ｇ、４７％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１２９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ２．８８－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．３３－１．１７（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．８９（ｍ，３Ｈ），０．８８－０．８２（ｍ，３Ｈ）．

ステップ３：３－クロロ－６－（３－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジンの調製。

【０７６０】

１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の２－エチル－６－メチルピペラジン（２ｇ、１５．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、３，６－ジクロロピリダジン（３．４７ｇ、２３．２６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（４．７３ｇ、４６．５０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発させた。粗物を、（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）で溶出した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、黄色固体として表題化合物（１．５ｇ、４０％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２４１．０．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロピリダジン－３－イル）－２－エチル－

６－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７６１】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－クロロ－６－（３－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン（１ｇ、４．１７ｍｍｏｌ）の混合物に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（７ｇ、４１．７０ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１．５２ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応物を、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させた。粗物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２５０ｍｇ、Ｙ：１７．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３４１．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．２１ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．３７ － ４．２７（ｍ，２Ｈ），４．１３ － ４．０３ （ｍ，２Ｈ），３．２５ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．２，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．１１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．３，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．６４ － １．６２ （ｍ，２ Ｈ），１．４９ （ｓ，９Ｈ），１．２７ － １．２０ （ｍ，３Ｈ），０．９７ （ｔ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリダジン－３－イル）－２－エチル－６－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７６２】

１，４ ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロピリダジン－３－イル）－２－エチル－６－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４０１ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＢＩＮＡＰ（５１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｂａ）$_3$（３８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びジフェニルメタニミン（８２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させて、黄色油として粗表題生成物（１００ｍｇ、Ｙ：５１．５％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４８６．３．

ステップ６：６－（３－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－アミン塩酸塩の調製。

【０７６３】

ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリダジン－３－イル）－２－エチル－６－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過して、黄色固体として表題化合物（３０ｍｇ、５８．３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２２．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．１１ （ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．５９ （ｓ，２Ｈ），３．９０ － ３．７７ （ｍ，２Ｈ），２．７９ － ２．７３（ｍ，１Ｈ），２．６１ － ２．５５ （ｍ，１Ｈ），２．１５ （ｔ，Ｊ ＝ １０．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．４２ － １．３０ （ｍ，２Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ），０．９２ （ｔ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ７：７－エトキシ－Ｎ－（６－（３－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。

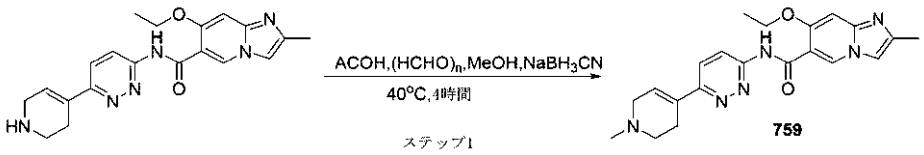
【０７６４】

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の６－（３－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－アミン塩酸塩（３０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び７－エトキシ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（３５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶

液に、ＮＭＩ（３４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びＴＣＦＨ（５８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１時間２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ NH_3．H_2O／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題化合物（１．９３ｍｇ、収率４．１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4） δ ９．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ４．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０ － ８．３３ （ｍ，１Ｈ），７．５５ （ｓ，１Ｈ），７．４４ － ７．３６ （ｍ，１Ｈ），６．９５ （ｄ，Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．６１ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．４０ － ４．３３ （ｍ，２Ｈ），４．１９ （ｄ，Ｊ ＝ １２．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．０２ － ２．９１ （ｍ，１Ｈ），２．８１ － ２．７０ （ｍ，１Ｈ），２．５６ － ２．５０ （ｍ，１Ｈ），２．３８ （ｓ，３Ｈ），１．６６ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．６１ － １．５０ （ｍ，２Ｈ），１．２１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．０７ （ｔ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ （Ｍ＋Ｈ）$^+$：４２４．３

実施例１６４．７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（ １ －メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（化合物７５９）。

【化２４２】



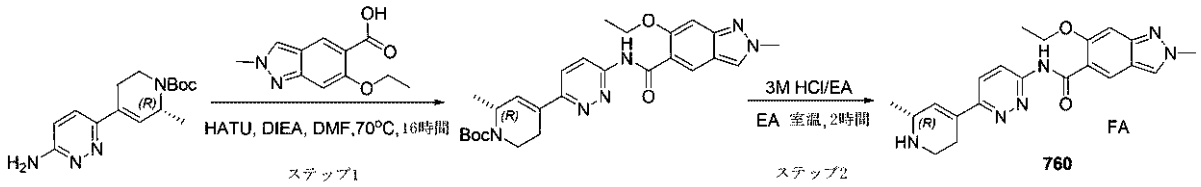
ステップ１：７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製。

【０７６５】

ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の７－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（３２ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、及び（ＨＣＨＯ）$_n$（１６ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_3CN$（２０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で４時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ NH_3．H_2O／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（２０．４１ｍｇ、１００％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９３．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4） δ ９．１６ （ｓ，１Ｈ），８．６５ （ｄ，Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０ （ｓ，１Ｈ），７．１４ （ｓ，１Ｈ），６．７１ （ｓ，１Ｈ），４．４４ （ｑ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．０６ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．６１ （ｔ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．１５ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．０６ （ｓ，３Ｈ），２．４５ （ｓ，３Ｈ），１．６７ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．．

実施例１６５．（Ｒ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（６－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩（化合物７６０）。

【化２４３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの調製。

【０７６６】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸（３６５ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（７１２ｍｇ、５．５２ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（６３０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾過し、H_2O（２０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、黄色固体として表題生成物（２５０ｍｇ、３６．７６％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４９３．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ １１．２４ （ｓ，１Ｈ），８．７４ （ｓ，１Ｈ），８．６６ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２ （ｓ，１Ｈ），７．７２ － ７．６０ （ｍ，１Ｈ），７．１１ （ｓ，１Ｈ），６．５２ （ｄ，Ｊ ＝ １１．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．８２ － ４．６５ （ｍ，１Ｈ），４．３５ （ｑ，Ｊ ＝ １３．９，６．９ Ｈｚ，２Ｈ），４．２１ （ｓ，３Ｈ），３．０２ － ２．７９ （ｍ，２Ｈ），１．７４ － １．７１ （ｍ，２Ｈ），１．５０ （ｓ，９Ｈ），１．３１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．１７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ，３Ｈ）．

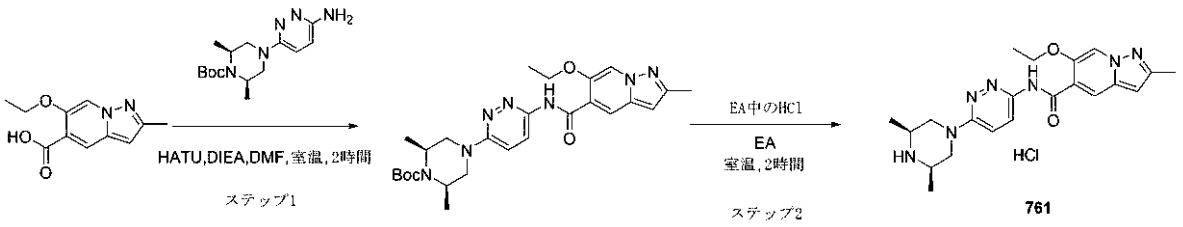
ステップ２：（Ｒ）－６－エトキシ－２－メチル－Ｎ－（６－（６－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドギ酸塩の調製。

【０７６７】

ＥＡ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ溶液（５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗物を、分取ＨＰＬＣ（水中０．０５％ ＦＡ／CH_3CN）によって精製して、黄色固体として表題生成物（９５．０７ｍｇ、Ｙ：４２．７９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３９３．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．２３ （ｓ，１Ｈ），８．５２ － ８．４４ （ｍ，３Ｈ），８．２７ （ｓ，１Ｈ），８．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７ （ｓ，１Ｈ），６．６８ （ｄ，Ｊ ＝ ３５．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．３０ （ｑ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．１５ （ｓ，３Ｈ），３．１２ － ２．９８ （ｍ，２Ｈ），２．９４ － ２．８５ （ｍ，１Ｈ），２．７５ － ２．６１ （ｍ，２Ｈ），１．５４ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．２７ （ｔ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例１６６．Ｎ－（６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩（化合物７６１）。

【化２４４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。

【０７６８】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボン酸（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，６Ｒ）－４－（６－アミノピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（６９６．８９ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１２９３．９ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１１７１．３２ｍｇ、９．０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＨ２Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥して、褐色固体として表題生成物（５２０ｍｇ、収率：４４．９３％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：５１０．２．１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．８１（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．２２（ｍ，４Ｈ），４．２０－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，４．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，１２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，６Ｈ）．

ステップ２：Ｎ－（６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）－６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド塩酸塩の調製。

【０７６９】

ＥＡ／ＨＣｌ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（６－エトキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－カルボキサミド）ピリダジン－３－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５２０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＥＡで洗浄し、真空乾燥して、黄色固体として表題生成物（３５０ｍｇ、８３．６９％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：４１０．４．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０３（ｓ，１Ｈ），９．９９（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１３．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．３９－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６Ｈ）．

本開示の化合物の生物学的活性

【０７７０】

本開示の化合物の生物学的活性は、本明細書に記載されるアッセイを使用して決定された。

実施例７６．ミニ遺伝子レポーターアッセイ－ＰＭＳ１

【０７７１】
各標的部位についてのミニ遺伝子レポーター構築物は、代替的にスキップされた配列、直近の上流及び下流イントロンの配列、ならびに直近の上流及び下流エクソンの配列を含む関心領域を増幅する第１のＰＣＲによって構築することができる。次いで、増幅された配列の３’末端をホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子にライゲーションし、ｐｃＤＮＡ３．１ベクター骨格にクローニングすることができる。最終レポーター構築物は、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　３０００トランスフェクション試薬を使用してＨＥＫ２９３細胞に一過性でトランスフェクションすることができる。レポーター構築物にスキップされたエクソンを含めることを誘導することができる化合物は、レポーターホタルルシフェラーゼ活性を増加させ得る。

【０７７２】
試験化合物を二重に希釈し、アッセイプレートに分注してもよい。一過性ミニ遺伝子レポーター細胞株ストックを再懸濁し、アッセイプレートに分注する。次いで、アッセイプレートを遠心分離し、インキュベートする。ルシフェラーゼ試薬（例えば、Ｐｒｏｍｅｇａ（登録商標）からのＯＮＥ－Ｇｌｏホタルルシフェラーゼ試薬）をアッセイプレートに添加し、発光（ＲＬＵ）シグナルを記録してもよい。ＥＣ$_{50}$値は、Ｌｅｖｅｎｂｅｒｇ－Ｍａｒｑｕａｒｄｔアルゴリズムにおける曲線適合によって決定され得る。

【０７７３】
以下の表Ｄにおいて、Ａは、ＩＣ$_{50}$（μＭ）が１μＭ未満であることを示し、Ｂは、ＩＣ$_{50}$（μＭ）が１μＭから１０μＭ未満であることを示し、Ｃは、ＩＣ$_{50}$（μＭ）が１０μＭから５０μＭ未満であることを示す。以下の表Ｄにおいて、Ａは、５μＭで７５％超の効果を示し、Ｂは、５μＭで５０から７５％未満の効果を示し、Ｃは、５μＭで５０％未満の効果を示す。

【表１２－１】

表Ｄ－ＰＭＳ１アッセイデータ

化合物番号	PMS1 IC50 (uM)	PMS1 5uMでの効果(%)
101		C
102		C
103		C
104		C
105		C
106		C
107		B
108	B	
109		A
110	A	
111	A	

【表１２－２】

112		C
113	B	
114	A	
115	A	
116		C
117		C
118	A	
119	B	
120	B	
121		C
122	A	
123	B	
124	B	
125	A	
126	A	
127	B	
128	A	
129	B	
130	A	
131		B
132	A	
133	A	
134		C
135		C
136		B
137		B
138		A
139		A
140		A
141		B
142		A
143		A
144		B
145		C
146		C
147	A	
148		C
149		A
150		C
151		C
152		C
153		C
154	A	
155	A	
156	A	
157	A	

【表１２－３】

158	A	
159		B
160	A	
161		A
162		
163		A
164		A
165	A	
166		C
167		B
168		A
169		B
170		A
171		A
172		B
173	B	
174	A	
175	A	
176	A	
177	A	
178	A	
179	A	
180	A	
198	A	
199	A	
205	A	
206	A	
207	A	
208	A	A
209	A	
210	A	
211	C	
212	B	
213	A	
214	A	
215	A	
216	A	
217	A	
218	B	
219	A	
220	A	
221	A	
222	B	
224	A	
225	A	
226	B	

【表１２－４】

227	B	
228	A	
229	A	
230	B	
231	B	
232	B	
233	B	
234	B	
235	B	
236	B	
237	B	
238	B	
239	B	
240	B	
241	B	
242	B	
243	B	
244	A	
245	B	
246	B	
247	B	
248	B	
249	B	
250	B	
251	B	
252	B	
253	B	
254	C	
255	A	
256	B	
257	B	
258	B	
259	B	
260	B	
261	B	
262	B	
263	B	
264	B	
265	B	
266	A	
267	B	
268	B	
269	B	
270	B	
271	B	
272	B	

【表１２－５】

273	B	
274	B	
275	B	
276	A	
277	B	
278	B	
279	A	
280	A	
281	B	
282	A	
283	B	
284	B	
285	B	
286	B	
287	B	
288	B	
289	B	
290	A	
291	B	
292	B	
293	B	
294	A	
295	A	
296	B	
297	B	
298	B	
299	B	
300	B	
301	B	
302	A	
303		B
304		A
305		A
306		C
307		B
308		C
309		A
310		C
311		C
312		C
313		C
314		C
315		C
316		B
317		C
318		C

【表１２－６】

319		C
320		C
321		A
322		C
323		C
324		C
325		C
326		A
327		C
328		C
329		C
330		C
331		C
332		A
333		C
334		C
335		C
336		
337		C
338		A
339		A
340		B
341		C
342		C
343		A
344		C
345		
346		
347		C
348		B
349		C
350		B
351		C
352		A
353		C
354		C
355		A
356		C
357		C
358		B
359		C
360		A
361		A
362		C
363		A
364		B

【表１２－７】

365		A
366		A
367		A
368		
369		
370		A
371		A
372		A
373		A
374		A
375		B
376		A
377		B
378		C
379		
380		C
381		C
382		C
383		C
384		C
385		C
386		C
387		
388		C
389		
390		C
391		C
392		C
393		C
394		C
395		C
396		
397		C
398		C
399		C
400		C
401		
402		
403		C
404		
405		C
406		C
407		C
408		C
409		C
410		A

【表１２－８】

411		C
412		C
413		C
414		C
415		C
416		B
417		C
418		C
419		C
420		
421		C
422		C
423		C
424		C
425		C
426		C
427		C
428		C
429		C
430		
431		C
432		C
433		C
434		C
435		C
436		C
437		C
438		C
439		C
440		C
441		C
442		A
443		C
444		C
445		C
446		C
447		C
448		C
449		C
450		C
451		C
452		C
453		B
454		C
455		C
456		

【表１２－９】

457		
458		
459		C
460		C
461		
462		C
463		A
464		B
465		C
466		C
467		C
468		C
469		C
470		C
471		
472		C
473		C
474		
475		C
476		
477		B
478		B
479		C
480		A
481		C
482		
483		C
484		C
485		C
486		
487		A
488		
489		C
490		B
491		
492		B
493		C
494		C
495		C
496		A
497		A
498		
499		C
500		C
501		
502		A

【表１２－１０】

503		A
504		
505		B
506		
507		C
508		
509		C
510		C
511		
512		
513		C
514		
515		
516		C
517		A
518		C
519		A
520		
521		
522		C
523		C
524		C
525		B
526		A
527		C
528		C
529		B
530		A
531		C
532		C
533		C
534		B
535		A
536		C
537		C
538		B
539		C
540		A
541		C
542		C
543		
544		C
545		C
546		A
547		A
548		A

【表１２－１１】

549		A
550		A
551		A
552		A
553		A
554		A
555		C
556		A
557		A
558		A
559		A
560		
561		A
562		C
563		C
564		C
565		
566		C
567		C
568		C
569		C
570		C
571		C
572		C
573		C
574		C
575		C
576		C
577		C
578		C
579		A
580		
581		C
582		C
583		C
584		C
585		
586		
587		C
588		C
589		
590		A
591		C
592		C
593		C
594		B

【表１２－１２】

595		C
596		B
597		C
598		C
599		C
600		C
601		
602		
603		C
604		C
605		C
606		C
607		C
608		C
609		C
610		C
611		C
612		C
613		C
614		
615		C
616		
617		C
618		C
619		C
620		
621		
622		
623		C
624		
625		B
626		
627	B	
628	A	
629	A	
630	A	
631		
632		
633		
634		
635		
636		
637		
638		
639		A
640		

【表１２－１３】

641		
642		
643		A
644		B
645		
646		B
647		
648		C
649		B
650		A
651		
652		B
653		C
654		A
655		
656		C
657		
658		
659		A
660		
661		C
662		A
663		A
664		A
665		
666		B
667		A
668		
669		C
670		
671		C
672		B
673		C
674		B
675		
676		B
677		A
678		A
679		C
680		
681		
682		
683		C
684		
685		B
686		A

【表１２－１４】

687		A
688		A
689		A
690		B
691		A
692		A
693		A
694		A
695		A
696		B
697		A
698		A
699		
700	A	
701		A
702	A	
704	A	
705	A	
706		A
707		A
708	A	
709	A	
710	A	
711	A	
712	A	
713	A	
714	A	
715	A	
716	A	
717	A	
718	A	
719	A	
720	A	
721	B	
722	B	
723	B	
724	B	
725	B	
726	B	
727	B	
728	B	
729	B	
730	B	
731	B	
732	B	
733	B	

【表１２－１５】

734	B	
735	B	
736	B	
737	B	
738	B	
739	B	
740	B	
741	B	
742	B	
743	B	
744	B	
745	B	
746	B	
747		A
748		A
749		A
750		A
751		A
752		A
753		A
754		A
755		A
756		A
757		A
758		A
759		A
760		A
761		A

【０７７４】

均等物

本開示の１つ以上の実施形態の詳細は、上記の添付の説明において述べられる。本明細書に記載されるものと同様または同等の任意の方法及び材料を、本開示の実施または試験において使用することができるが、好ましい方法及び材料は、これから説明される。本開示の他の特長、目的、及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかになる。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形は、文脈により明らかにそうではないことが明確に示されない限り、複数形の指示対象を含む。他に定義されない限り、本明細書中で使用する全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に引用される全ての特許及び刊行物は、参照により組み込まれる。

【０７７５】

上述の説明は、例示の目的のためにのみ提示されており、本開示を開示された正確な形態に限定することを意図するものではないが、本明細書に添付される特許請求の範囲によって示される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/080182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D231/56 C07D471/04 C07D487/04 A61P25/00 A61K31/519
ADD.

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 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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/390765 A1 (LUZZIO MICHAEL [US] ET AL) 17 December 2020 (2020-12-17) tables 1A-1F	1-64
A	WO 2019/028440 A1 (SKYHAWK THERAPEUTICS INC [US]) 7 February 2019 (2019-02-07) tables 1A-1C	1-64

☐ 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	Date of mailing of the international search report
22 February 2023	02/03/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bakboord, Joan

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/080182

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020390765 A1	17-12-2020	CN 114269922 A	01-04-2022
		EP 3982969 A1	20-04-2022
		JP 2022536965 A	22-08-2022
		US 2020390765 A1	17-12-2020
		US 2023025130 A1	26-01-2023
		WO 2020257184 A1	24-12-2020
WO 2019028440 A1	07-02-2019	AU 2018309187 A1	20-02-2020
		AU 2020200699 A1	20-02-2020
		BR 112020002270 A2	28-07-2020
		BR 122020005073 A2	13-10-2020
		CA 3072205 A1	07-02-2019
		CN 111194215 A	22-05-2020
		CN 111499615 A	07-08-2020
		EP 3661509 A1	10-06-2020
		EP 3689863 A1	05-08-2020
		GB 2579747 A	01-07-2020
		GB 2587457 A	31-03-2021
		IL 272413 A	31-03-2020
		IL 273741 A	31-05-2020
		JP 7135026 B2	12-09-2022
		JP 2020169171 A	15-10-2020
		JP 2020530487 A	22-10-2020
		KR 20200037844 A	09-04-2020
		KR 20200038545 A	13-04-2020
		SG 10202002990X A	28-05-2020
		SG 11202000980Q A	27-02-2020
		US 11326165 B1	10-05-2022
		US 11434489 B1	06-09-2022
		US 2020224199 A1	16-07-2020
		US 2020247799 A1	06-08-2020
		US 2020277289 A1	03-09-2020
		US 2021171519 A1	10-06-2021
		US 2022403383 A1	22-12-2022
		WO 2019028440 A1	07-02-2019
		ZA 202000695 B	27-07-2022
		ZA 202004932 B	21-12-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	108X	
A61K 31/496 (2006.01)	A61K	31/496		
C07D 401/12 (2006.01)	C07D	401/12	CSP	
C07D 403/12 (2006.01)	C07D	403/12		
A61K 31/501 (2006.01)	C07D	487/04	133	
A61K 31/506 (2006.01)	C07D	487/04	137	
C07D 403/14 (2006.01)	A61K	31/501		
A61K 31/4375 (2006.01)	A61K	31/506		
C07D 487/10 (2006.01)	C07D	403/14		
A61K 31/438 (2006.01)	A61K	31/4375		
A61K 31/5386 (2006.01)	C07D	487/10		
A61K 31/437 (2006.01)	A61K	31/438		
A61K 31/439 (2006.01)	A61K	31/5386		
A61K 31/551 (2006.01)	C07D	519/00	301	
A61K 31/497 (2006.01)	A61K	31/437		
A61K 31/55 (2006.01)	A61K	31/439		
C07D 487/08 (2006.01)	A61K	31/551		
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K	31/497		
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	471/04	106A	
C07D 498/10 (2006.01)	C07D	471/04	106C	
C07D 471/10 (2006.01)	A61K	31/55		
A61K 31/553 (2006.01)	C07D	471/04	111	
C07D 491/107 (2006.01)	C07D	487/08		
C07D 495/04 (2006.01)	A61K	31/5377		
A61P 21/00 (2006.01)	C07D	413/14		
A61P 25/00 (2006.01)	C07D	498/10		
A61P 21/04 (2006.01)	C07D	471/04	104H	
A61P 25/28 (2006.01)	C07D	471/10	101	
A61P 25/14 (2006.01)	A61K	31/553		
	C07D	471/04	105Z	
	C07D	487/04	141	
	C07D	491/107		
	C07D	495/04	105A	
	C07D	471/04	108A	
	C07D	487/04	140	
	A61P	21/00		
	A61P	25/00		
	A61P	21/04		
	A61P	25/28		
	A61P	25/14		

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,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　ウェイジャー， トラヴィス ティー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４４６， ブルックライン， ワシントン ストリート ４６５， アパートメント ６

(72)発明者　ウェン， ジピン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４４５， ブルックライン， リンカーン ロード １５

(72)発明者　シー， フアリン サイモン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２０， レキシントン， ウェッブ ストリート ３４

Fターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 BC50 BC73 BC75 CB02 CB03 CB05
CB09 CB11 CB22 GA07 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01
ZA15 ZA22 ZA94