(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-504916
(P2025-504916A)
(43)公表日　令和7年2月19日(2025.2.19)

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *C07D 471/04 (2006.01)* | | C07D | 471/04 | 106 | 4C084 |
| *A61K 45/00 (2006.01)* | | A61K | 45/00 | | 4C086 |
| *A61P 43/00 (2006.01)* | | A61P | 43/00 | 121 | |
| *A61P 35/00 (2006.01)* | | A61P | 43/00 | 111 | |
| *A61P 35/02 (2006.01)* | | A61P | 35/00 | | |

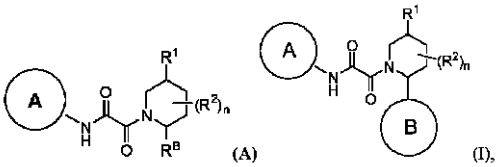
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全1102頁）　最終頁に続く

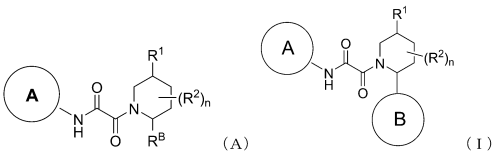
(21)出願番号　特願2024-544446(P2024-544446)
(86)(22)出願日　令和5年1月26日(2023.1.26)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月23日(2024.8.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/011659
(87)国際公開番号　WO2023/146990
(87)国際公開日　令和5年8月3日(2023.8.3)
(31)優先権主張番号　63/303,368
(32)優先日　令和4年1月26日(2022.1.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/435,212
(32)優先日　令和4年12月23日(2022.12.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　523032777
タンゴ 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 ０２２１５， ボストン， ブルックライン アベニュー ２０１， スイート ９０１
(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

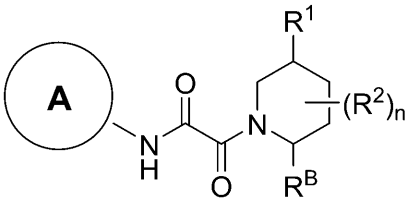
(54)【発明の名称】　化合物及び使用方法

(57)【要約】
式（A）及び式（I）の化合物：（I）、及びその薬学的に許容される塩、ならびにその医薬組成物、調製プロセス、及び治療方法が提供され、環A、$R^B$、環B、$R^1$、$R^2$、及びnは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

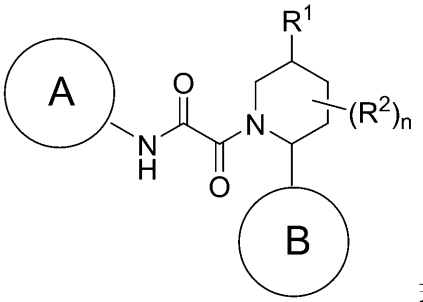

(A)　(I)。


（A）　（I）

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ａ）もしくは式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
【化８０９】



式（Ａ）



式（Ｉ）

環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、前記８～１０員が、前記縮合系中の原子の総数を指し、
$R^B$が、任意に置換される$C_1$－$C_6$アルキルであり、
環Ｂが、－$C_3$－$C_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換され、
各$R^1$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－$OR^{a1}$、－$N(R^{a1})_2$、－$C(=O)R^{a1}$、－$C(=O)OR^{a1}$、－$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、－$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、－$C(=O)N(R^{a1})_2$、－$OC(=O)N(R^{a1})_2$、－$S(=O)R^{a1}$、－$S(=O)_2R^{a1}$、－$SR^{a1}$、－$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、－$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$、及び－$S(=O)_2N(R^{a1})_2$からなる群から選択され、
各$R^2$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－$OR^{a2}$、－$N(R^{a2})_2$、－$C(=O)R^{a2}$、－$C(=O)OR^{a2}$、－$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、－$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、－$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$－$C(=O)N(R^{a2})_2$、－$OC(=O)N(R^{a2})_2$、－$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、－$S(=O)R^{a2}$、－$S(=O)_2R^{a2}$、－$SR^{a2}$、－$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、－$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$、及び－$S(=O)_2N(R^{a2})_2$からなる群から選択されるか、あるいは２個の$R^2$が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、式（Ｉ）または式（Ａ）のピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、
各$R^{a1}$及び$R^{a2}$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリ

ル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{5}$で置換され、各Ｒ$^{5}$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^{b}$、－Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－ＳＲ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{b}$）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$からなる群から選択され、各Ｒ$^{b}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

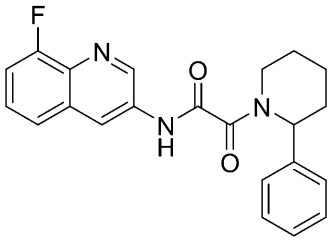
但し、

（ｉ）前記化合物が、式（Ａ）の化合物である場合、環Ａが、２個の炭素原子を介して５員ヘテロアリールと融合した３－ピリジンであり、

（ｉｉ）前記化合物が、化合物ａ．～ｄ．：

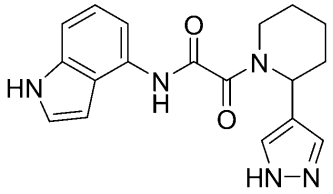
【化８１０】

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド



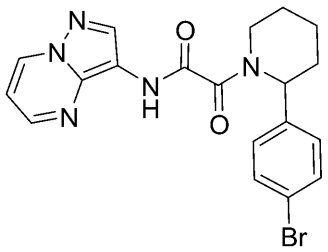
【化８１１】

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド



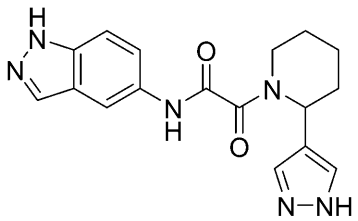
【化８１２】

ｃ．２－（２－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）アセトアミド



【化８１３】

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミド



**のうちの１つ、またはその薬学的に許容される塩ではない、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

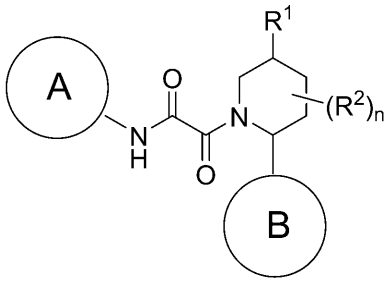
**【請求項２】**

**Ｒ$^{B}$が、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^{i}$Ｐｒ、及び－$^{t}$Ｂｕから選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

**【請求項３】**

**前記化合物が、式（Ｉ）の化合物：**

**【化８１４】**



式（Ｉ）

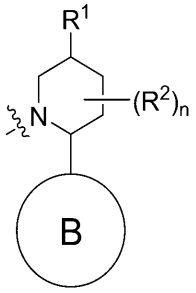
**である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

**【請求項４】**

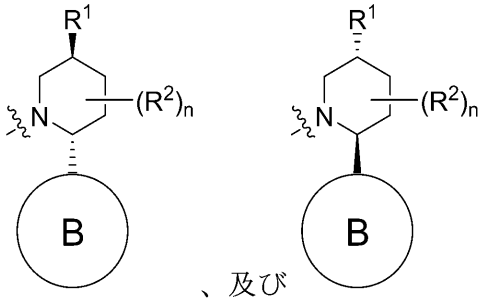
**Ｒ$^{1}$が、Ｈではなく、環Ｂ及びＲ$^{1}$が、トランス相対配置にある、請求項１もしくは３の化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

**【請求項５】**

【化８１５】

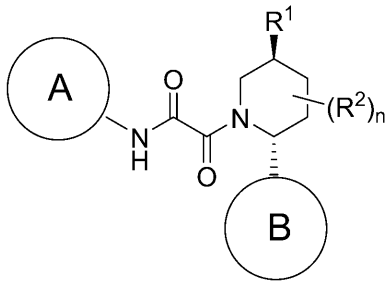


として表される部分が、
【化８１６】



、及び

からなる群から選択される、請求項１、３、及び４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６】
前記化合物が、式（Ｉａ）の化合物：
【化８１７】



式（Ｉａ）

である、請求項５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７】
環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環であり、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、前記８～１０員が、前記縮合系中の原子の総数を指し、
各Ｒ$^{4}$が、独立して、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、－ＳＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$

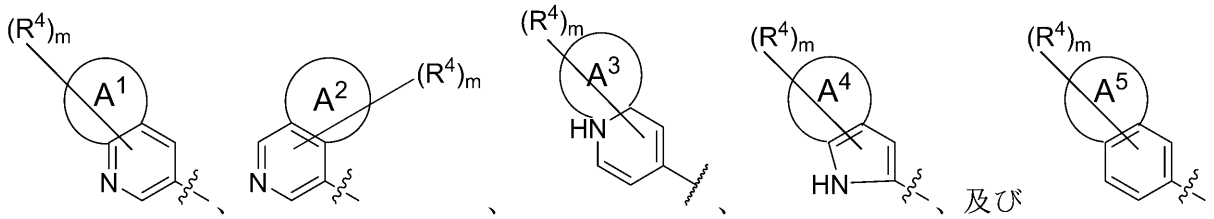
）$R^{a4}$、－$NR^{a4}S$（＝O）$_2R^{a4}$、及び－S（＝O）$_2N(R^{a4})_2$からなる群から選択され、

各$R^{a4}$が、独立して、H、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝O、ハロ、－CN、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－C（＝O）$R^b$、－C（＝O）$OR^b$、－$NR^bC$（＝O）$R^b$、－$NR^bC$（＝O）$OR^b$、－C（＝O）$N(R^b)_2$、－$OC$（＝O）$N(R^b)_2$、－S（＝O）$R^b$、－S（＝O）$_2R^b$、－$SR^b$、－S（＝O）（＝$NR^b$）$R^b$、－$NR^bS$（＝O）$_2R^b$、及び－S（＝O）$_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$が、独立して、H、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Me、－Et、－Pr、－$^i$Pr、－$^n$Bu、－$^t$Bu、－sec－Bu、－iso－Bu）、及び$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、請求項１～６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８】

環Aが、

【化８１８】




からなる群から選択され、

式中、

環$A^1$、$A^2$、及び$A^4$の各々が、独立して、４～６員カルボシクリル、４～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、またはフェニルであり、

各環$A^3$が、独立して、４～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールが、少なくとも１個の窒素原子を含み、

各環$A^5$が、独立して、５～６員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、少なくとも１個の窒素原子を含み、

各$R^4$が、独立して、ハロ、＝O、－CN、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－$OR^{a4}$、－$N(R^{a4})_2$、－C（＝O）$R^{a4}$、－C（＝O）$OR^{a4}$、－$NR^{a4}C$（＝O）$R^{a4}$、－$NR^{a4}C$（＝O）$OR^{a4}$、－C（＝O）$N(R^{a4})_2$、－C（＝O）N（$OR^{a4}$）（$R^{a4}$）、－$OC$（＝O）$N(R^{a4})_2$、－S（＝O）$R^{a4}$、－S（＝O）$_2R^{a4}$、－$SR^{a4}$、－S（＝O）（＝$NR^{a4}$）$R^{a4}$、－$NR^{a4}S$（＝O）$_2R^{a4}$、及び－S（＝O）$_2N(R^{a4})_2$からなる群から選択され、

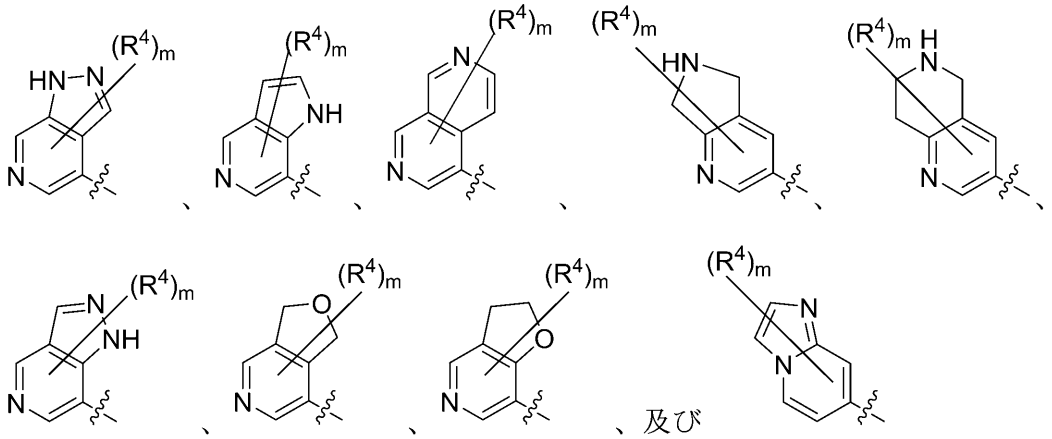
各$R^{a4}$が、独立して、H、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^bC(=O)R^b$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$C(=O)N(R^b)_2$、－$OC(=O)N(R^b)_2$、－$S(=O)R^b$、－$S(=O)_2R^b$、－$SR^b$、－$S(=O)(=NR^b)R^b$、－$NR^bS(=O)_2R^b$、及び－$S(=O)_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$が、独立して、H、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－$^n$Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｍが、０、１、２、または３である、請求項１～６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９】

環Ａが、

【化８１９】

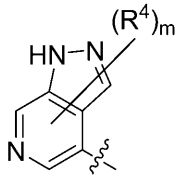


からなる群から選択される、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

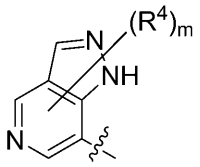
【請求項１０】

環Ａが、

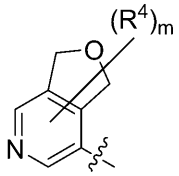
【化８２０】



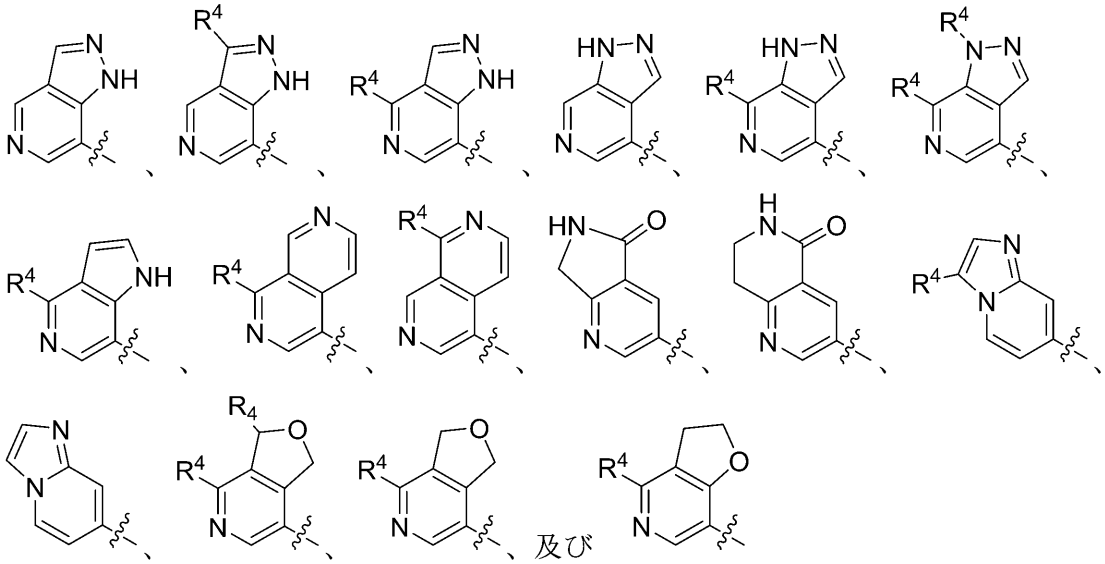
である、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
環Ａが、
【化８２１】



である、請求項７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１２】
環Ａが、
【化８２２】

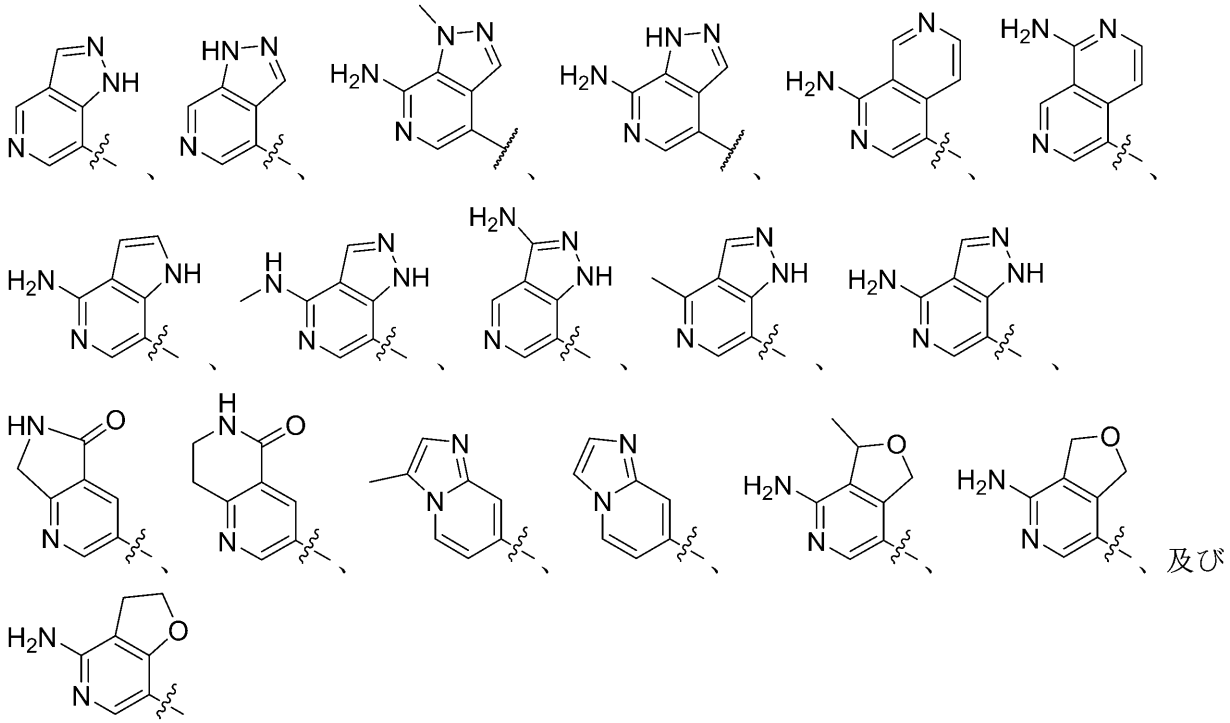


である、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
環Ａが、
【化８２３】

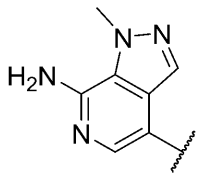


からなる群から選択される、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
各Ｒ$^{4}$が、独立して、＝Ｏ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、及び－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$からなる群から選択される、請求項７～１３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】

各Ｒ$^{a4}$が、独立して、Ｈ、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７～１４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１６】
各Ｒ$^{a4}$が、Ｈである、請求項７～１４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１７】
各Ｒ$^{4}$が、独立して、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、または－Ｍｅである、請求項７～１３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１８】
各Ｒ$^{4}$が、独立して、－ＮＨ$_2$、または－Ｍｅである、請求項７～１３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１９】
環Ａが、
【化８２４】

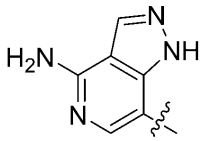


からなる群から選択される、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
環Ａが、
【化８２５】



である、請求項７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２１】
環Ａが、

【化８２６】



である、請求項７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２２】

各Ｒ$^{1}$が、独立して、Ｈ、－Ｍｅ、及び－Ｅｔからなる群から選択される、請求項１～２１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２３】

Ｒ$^{1}$が、－Ｍｅである、請求項１～２１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２４】

各Ｒ$^{2}$が、独立して、ハロ（例えば、－Ｃｌ）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$）、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、及び－－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択される、請求項１～２３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２５】

各Ｒ$^{2}$が、独立して、－Ｆ、－Ｍｅ、－ＣＦ$_{3}$、及び－－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択される、請求項１～２３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２６】

環Ｂが、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール及び５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリール及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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２７】

環Ｂが、フェニル、ナフタレニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$単環式シクロアルキル、３～７員単環式ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、及び８～１０員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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２８】

環Ｂが、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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、オキサゾリル、ピラゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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２９】

環Ｂが、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、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒド

ロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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３０】

環Ｂが、$C_3$－$C_7$単環式シクロアルキルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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３１】

環Ｂが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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３２】

環Ｂが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１もしくは２個のヘテロ原子を含む３～７員単環式ヘテロシクリル、またはその酸化形態であり、前記ヘテロシクリルが、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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３３】

環Ｂが、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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３４】

環Ｂが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１、２、または３個のヘテロ原子を含む５～６員単環式ヘテロアリールであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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３５】

環Ｂが、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、及びピリジニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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３６】

環Ｂが、シクロペンチル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、１Ｈ－インダゾール－５－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される、請求項１～２５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３７】

環Ｂが、ナフタレニル、フェニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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３８】

環Ｂが、ナフタレニルまたはフェニルであり、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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３９】
環Ｂが、フェニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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４０】
環Ｂが、８～１０員二環式ヘテロアリールであり、前記二環式ヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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４１】
環Ｂが、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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４２】
環Ｂが、独立して、１Ｈ－インダゾール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、請求項１～２５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４３】
環Ｂが、０、１、２、または３個の$R^3$で任意の利用可能な位置で置換され、
各$R^3$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、－ＣＮ、ハロ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^{a3}$、－$N(R^{a3})_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{a3}$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^{a3}$、－$NR^{a3}C$（＝Ｏ）$R^{a3}$、－$NR^{a3}C$（＝Ｏ）$OR^{a3}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{a3}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）$R^{a3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{a3}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^{a3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{a3}$、－$SR^{a3}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NR^{a3}$）$R^{a3}$、－$NR^{a3}S$（＝Ｏ）$_2R^{a3}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{a3}$）$_2$からなる群から選択され、$R^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換され、各$R^6$が、独立して、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、－ＯＨ、＝Ｏ、ハロ、－$OC_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）$C_1$－$C_6$アルキル、－Ｎ（$C_1$－$C_6$アルキル）$_2$、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択され、前記－$C_1$－$C_6$アルキルの１個以上の水素が、重水素で置き換えられ得る）、
各$R^{a3}$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－$NR^bC$（＝

Ｏ）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－ＳＲ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{b}$）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$からなる群から選択され、各Ｒ$^{b}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、請求項１～２５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４４】

環Ｂが、フェニル、ナフタレニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$単環式シクロアルキル、３～７員単環式ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、及び８～１０員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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４５】

環Ｂが、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、及び８～１０員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリール及びヘテロアリールが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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４６】

環Ｂが、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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、オキサゾリル、ピラゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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４７】

環Ｂが、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、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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４８】

環Ｂが、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$単環式シクロアルキルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で任意の利用可能な位置で置換される、請求項４３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４９】

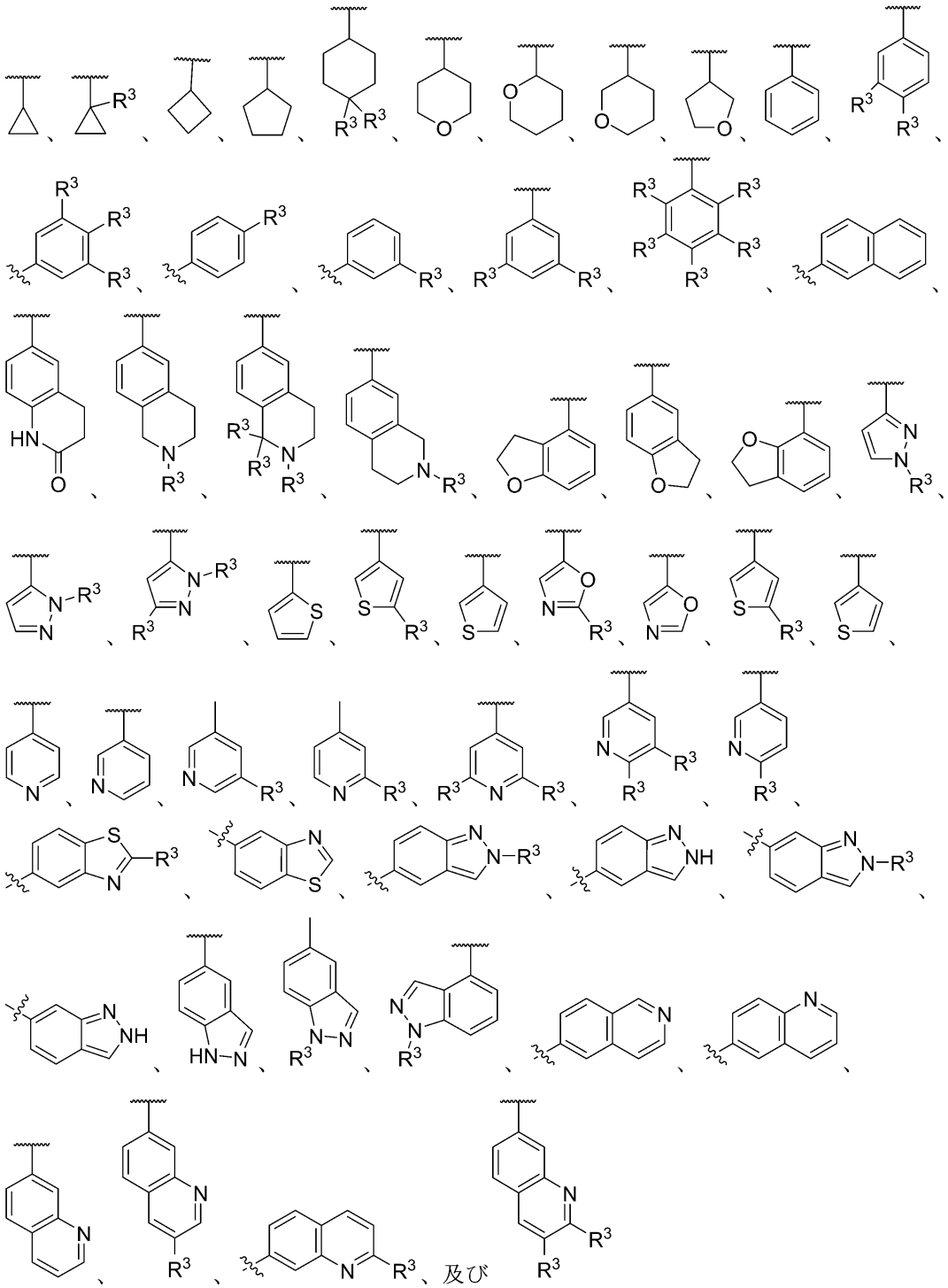
環Ｂが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５０】

環Ｂが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１もしくは２個のヘテロ原子を含む３～７員単環式ヘテロシクリル、またはその酸化形態であり、前記ヘテロシクリルが、０、

１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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５１】
環Ｂが、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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５２】
環Ｂが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１、２、または３個のヘテロ原子を含む５～６員単環式ヘテロアリールであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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５３】
環Ｂが、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、及びピリジニルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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５４】
環Ｂが、ナフタレニル、フェニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル）からなる群から選択され、前記アリールが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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５５】
環Ｂが、フェニル、ナフタレン－２－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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５６】
環Ｂが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換されるフェニルである、請求項４３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】
環Ｂが、８～１０員二環式ヘテロアリールであり、前記二環式ヘテロアリールが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、請求項４３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５８】
環Ｂが、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、請求項４３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５９】
環Ｂが、独立して、１Ｈ－インダゾール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、請求項４３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６０】
環Ｂが、

【化８２７】

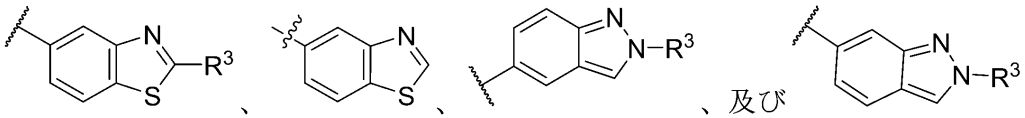


からなる群から選択される、請求項４３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６１】

環Ｂが、

【化８２８】



からなる群から選択される、請求項４３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６２】

各$R^3$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、－$OR^{a3}$、－$N(R^{a3})_2$、－$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$からなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で任意に置換され、

各$R^{a3}$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、０または１個の－Ｍｅで置換されるヘテロシクリルアルキル、０または１個の＝Ｏで置換される－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、及び０もしくは１個の＝Ｏ、－Ｍｅまたはそれらの組み合わせで置換される３～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択される、請求項４３～６１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６３】

各$R^3$が、独立して、Ｄ、－ＣＮ、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｂｒ）、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、$-CH_2(CH_3)(^{i}Pr)$）、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル（例えば、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)N(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、$-CF_3$）、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、ピペラジン－２－オニル、アゼチジニル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）、シクロアルキルアルキル（例えば、$-CH_2-$シクロプロピル）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、$-CH_2-$モルホリニル、$-CH_2-$ピペリジニル、$-CH_2-$ピロリジニル、$-CH(CH_3)CH_2-$ピロリジニル、$-(CH_2)_2-$ピロリジニル、$-(CH_2)_3-$ピロリジニル）、－$OR^{a3}$（例えば、－ＯＨ、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、－Ｏ－ピペリジニル、$-OCH_2-$ピロリジニル）、－$N(R^{a3})_2$、－$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$（例えば、$-NHC(=O)CH_3$）、$-NHC(=O)CH_2CH_2$

Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）からなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で任意に置換され、

各Ｒ$^{a3}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$）、０または１個の＝Ｏで置換される－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$））、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、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）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$（Ｎ－メチルピロリジン－２－イル））、及び３～１０員ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル、例えば、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル）からなる群から選択される、請求項４３～６１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６４】

各Ｒ$^{a3}$が、独立して、Ｈ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$（Ｎ－メチルピロリジン－２－イル）、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、シクロプロピル、及び－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$からなる群から選択される、請求項４３～６３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。

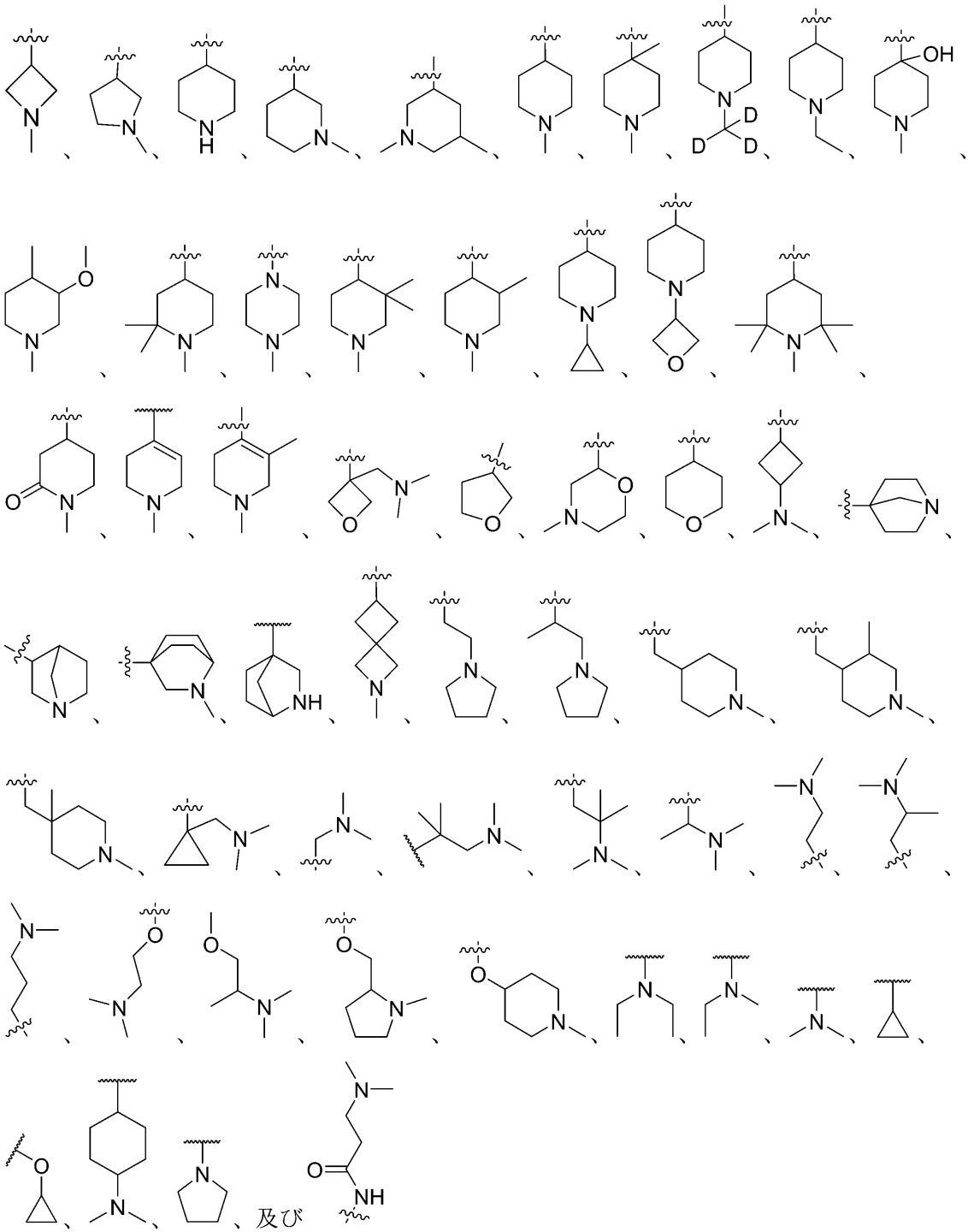
【請求項６５】

各Ｒ$^3$が、独立して、Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－Ｏ－シクロプロピル、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－ＣＨ$_2$－ピペリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニル、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$（ピロリジニル）、－Ｏピペリジニル、及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－ＣＨ$_2$－ピペリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、及び－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で）任意に置換される、請求項４３～６１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６６】

Ｒ$^3$が、３～８員単環式ヘテロシクリル、及び５～１０員二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、各ヘテロシクリルが、任意に置換される（（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で置換される）、請求項４３～６１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６７】
各$R^6$が、独立して、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$CD_3$、シクロプロピル、オキセタン－３－イル、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、及び－$CH_2N(CH_3)_2$からなる群から選択される、請求項４３～６１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６８】
各$R^3$が、－Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CF_3$、
【化８２９】



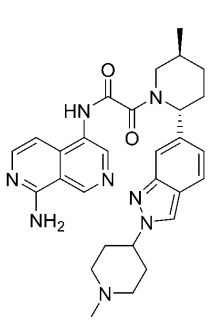
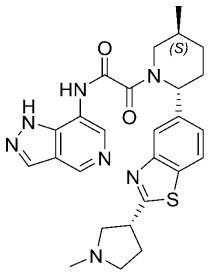
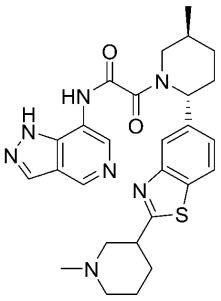
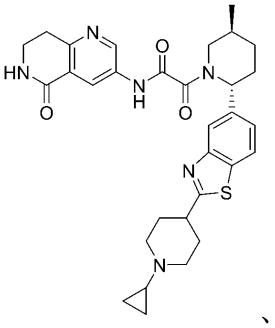
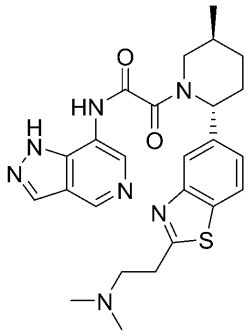
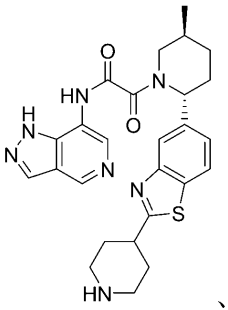
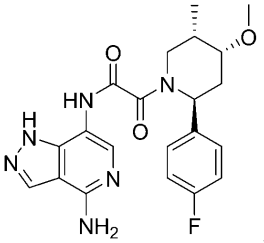
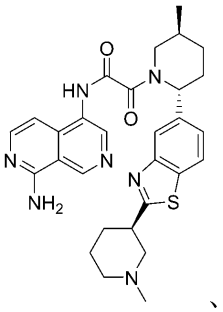
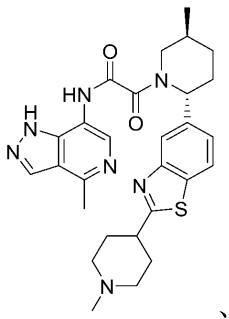
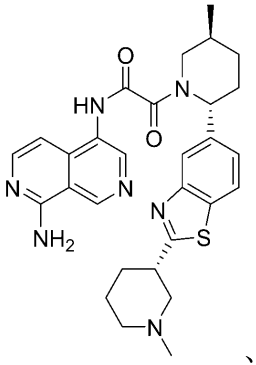
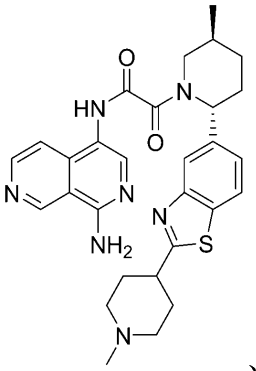
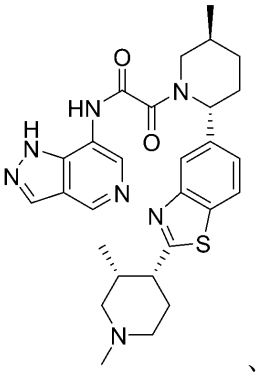
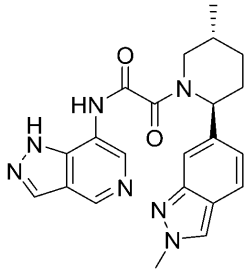
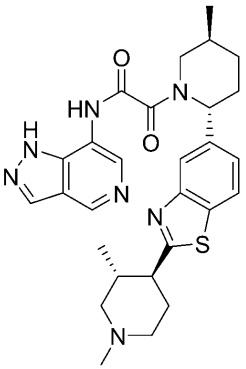
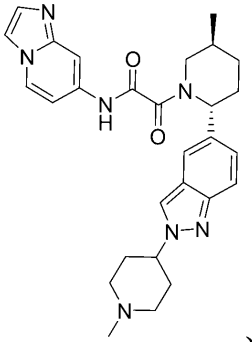
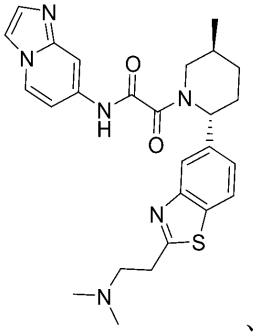
からなる群から選択される、請求項４３～６１のいずれか１項に記載の化合物、またはそ

の薬学的に許容される塩。

【請求項６９】

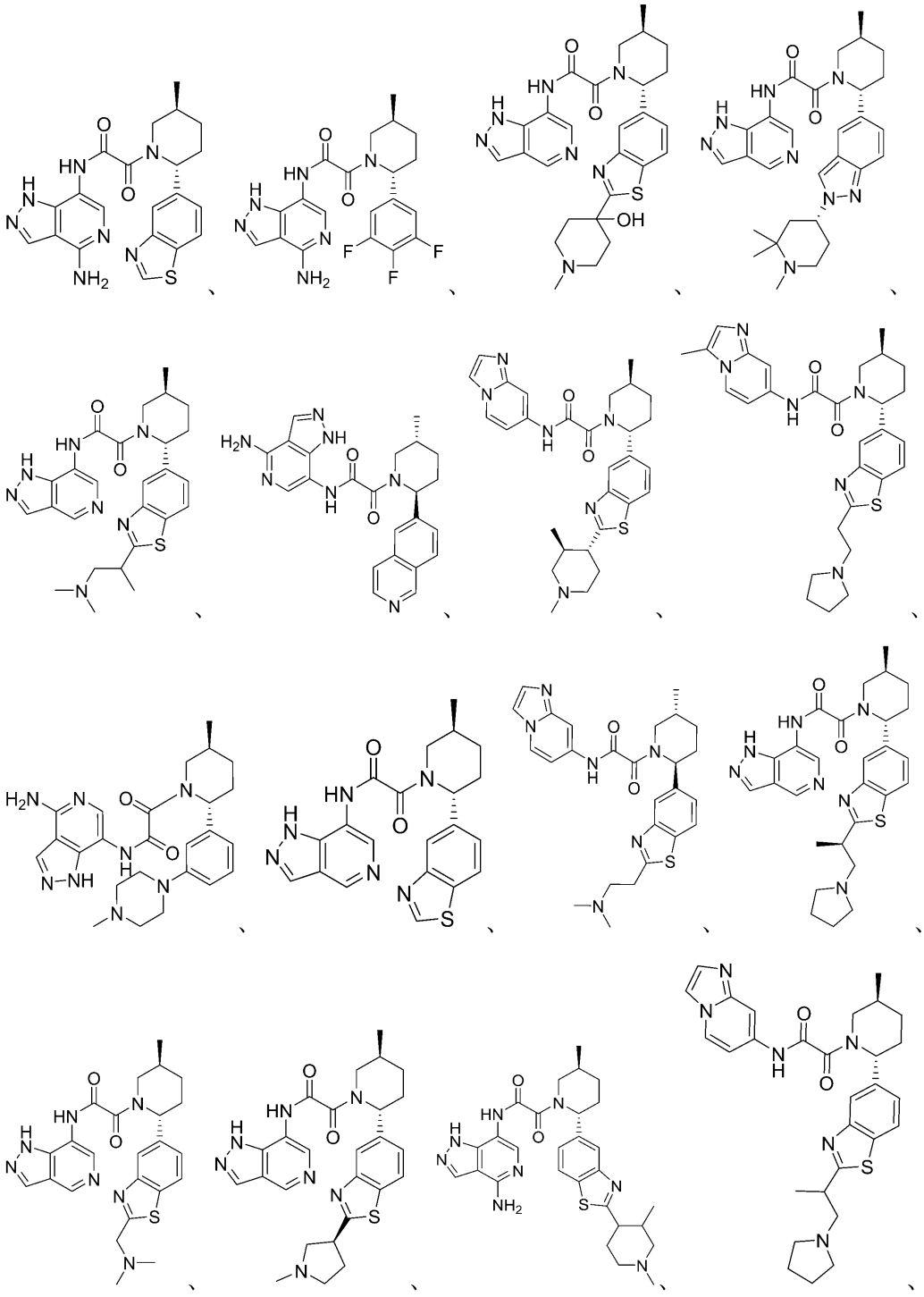
前記化合物が、

【化８３０】

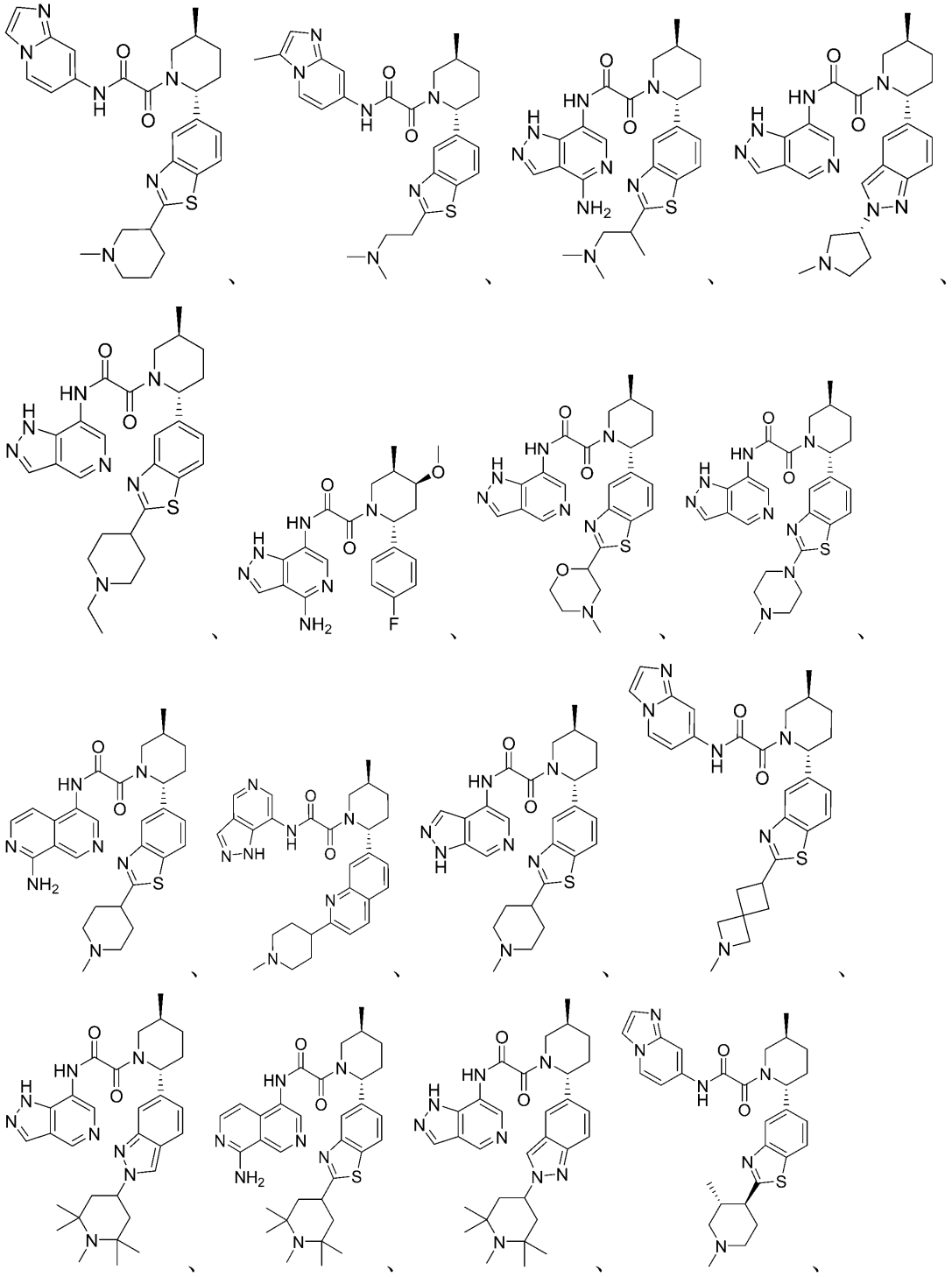

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

50

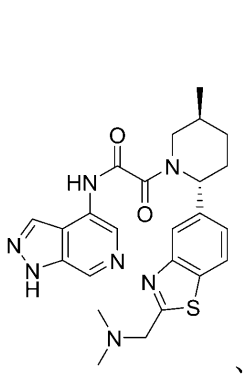
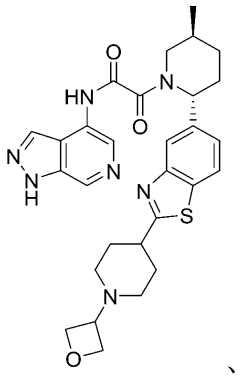
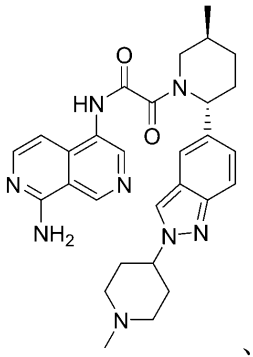
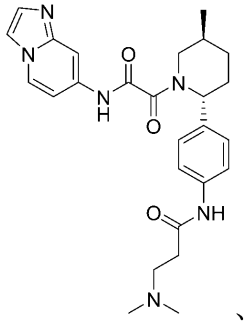
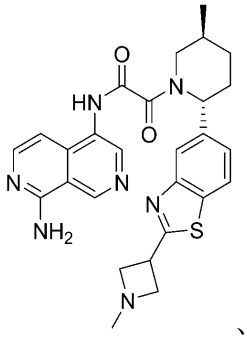
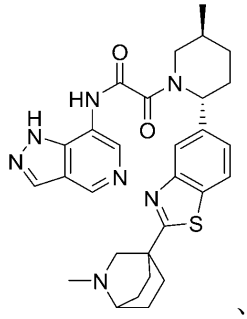
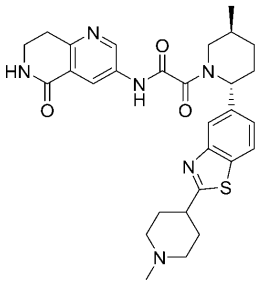
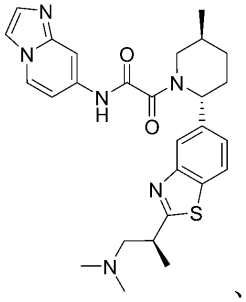
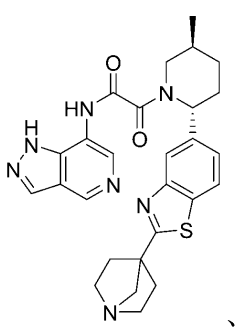
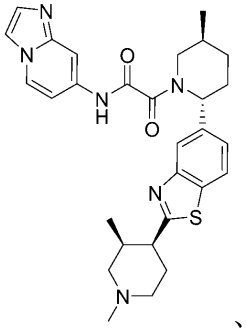
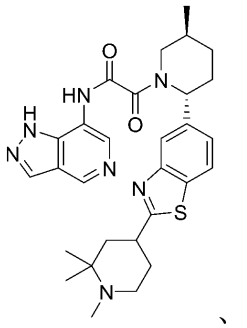
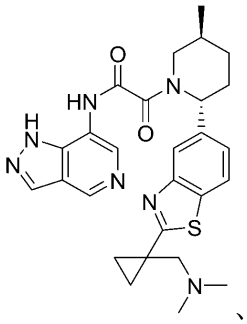
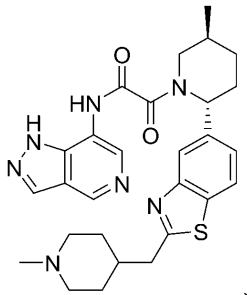
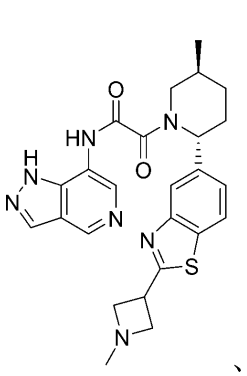
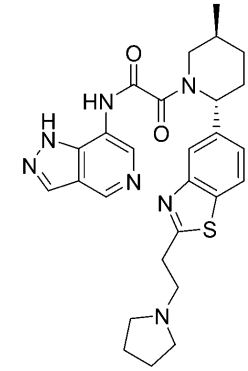
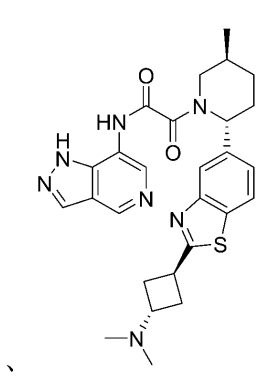
【化８３１】



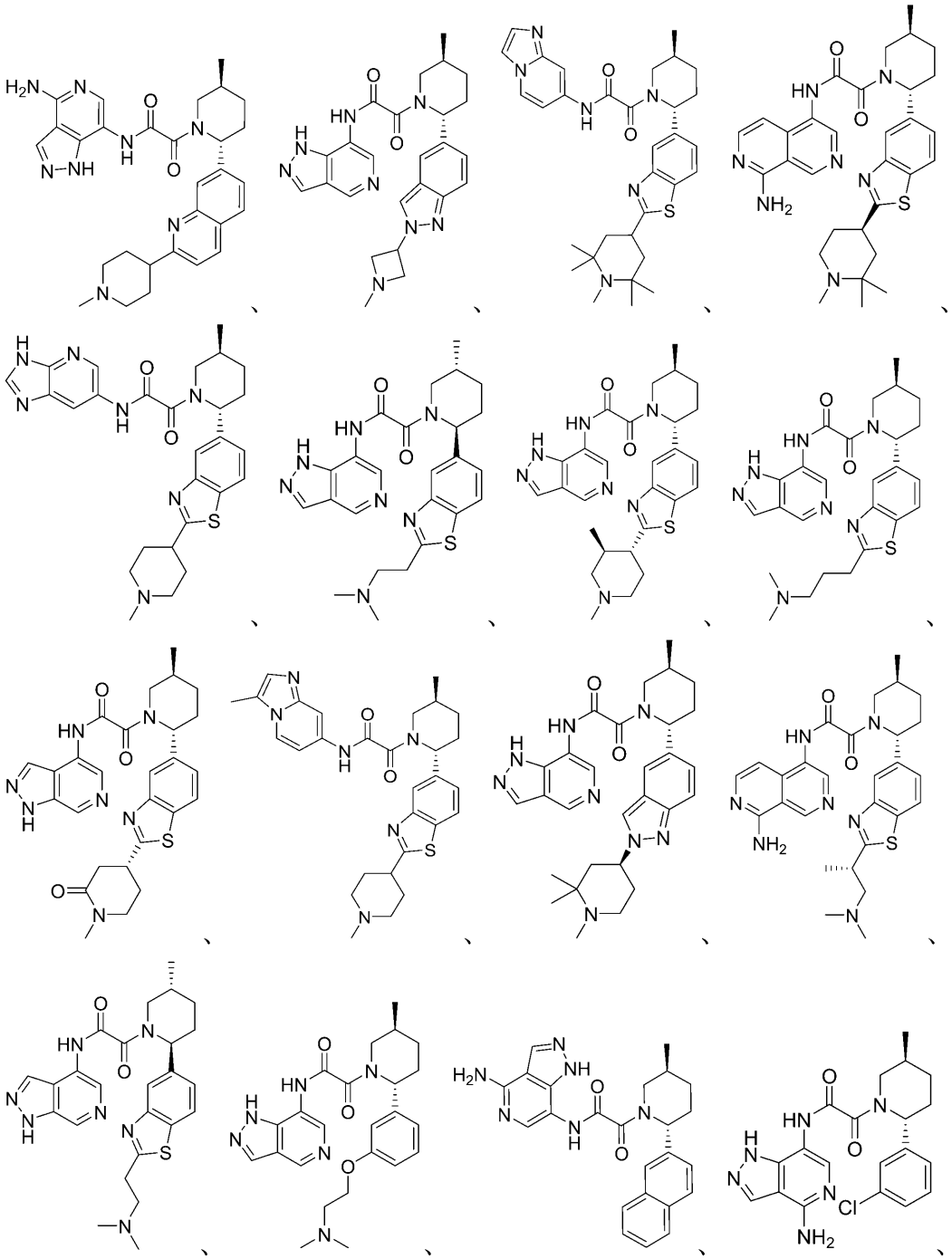
【化８３２】



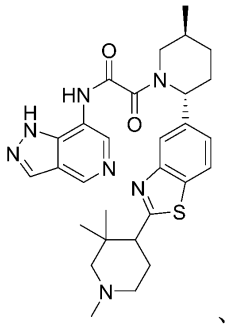
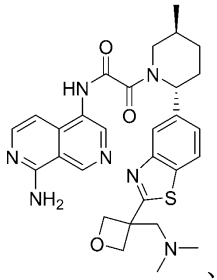
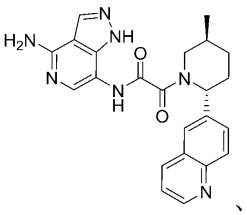
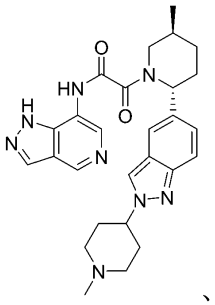
【化８３３】

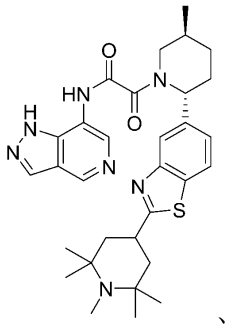
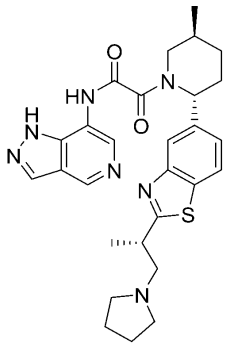
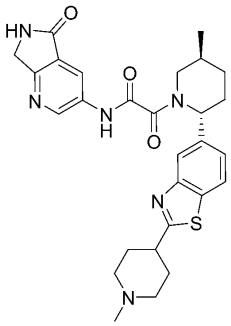
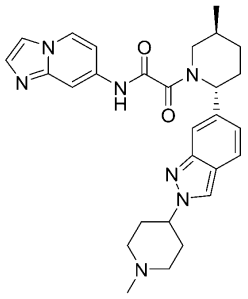
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、

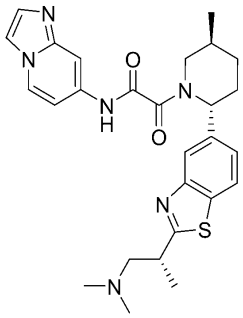
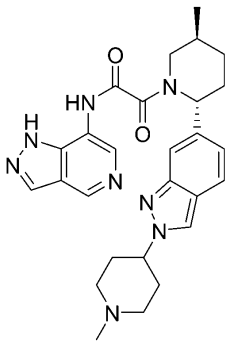
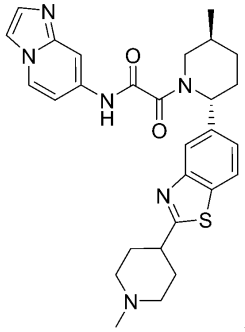
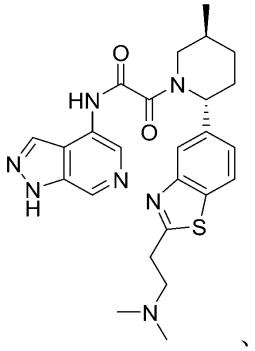
【化８３４】

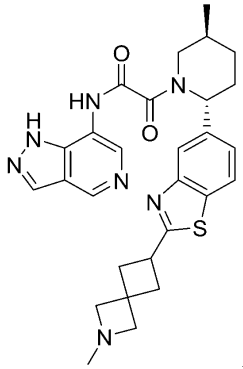
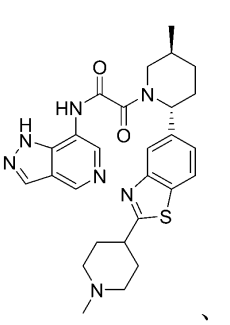
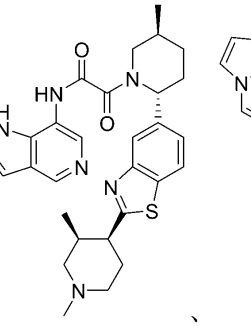
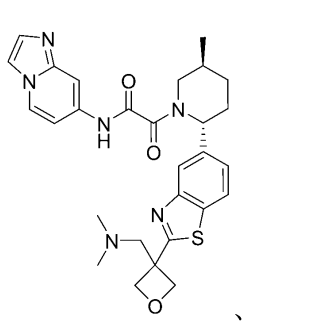


【化８３５】

 、  、  、  、

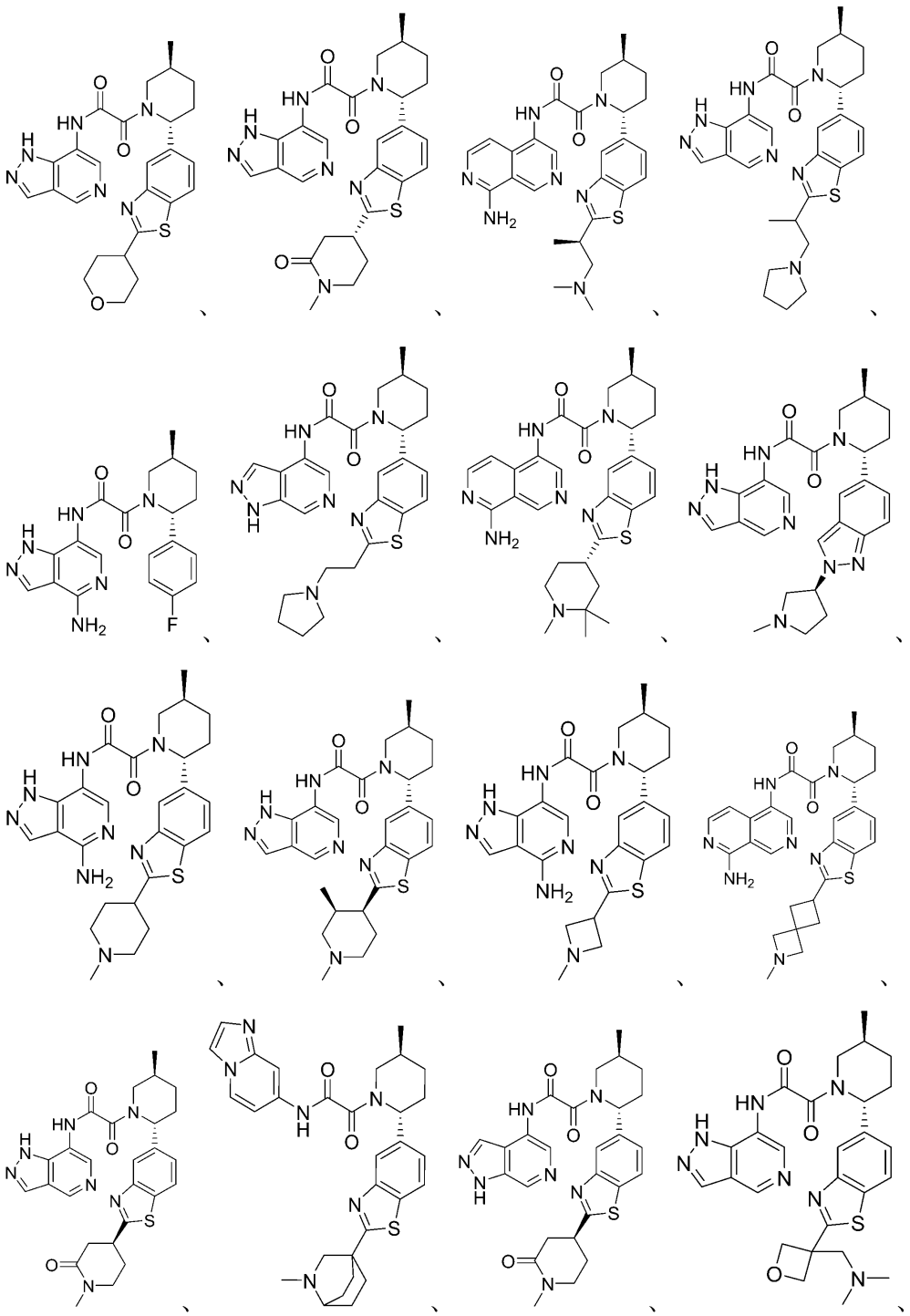
 、  、  、  、

 、  、  、  、

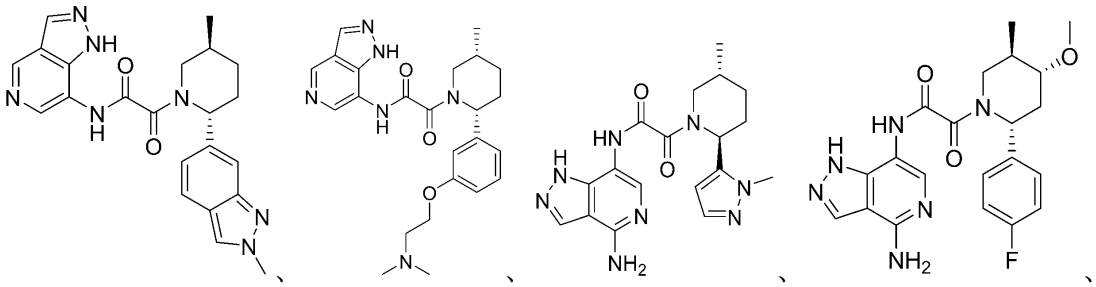
 、  、  、  、

、、、、

【化８３６】

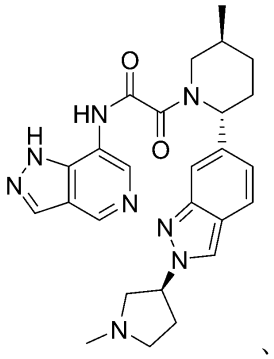
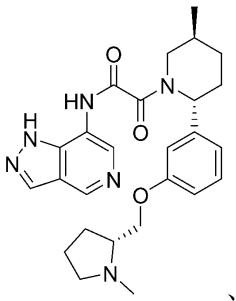
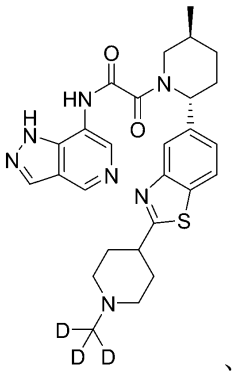
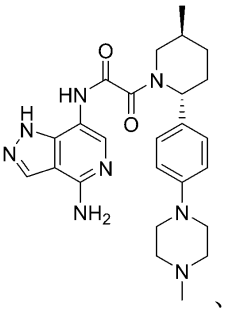
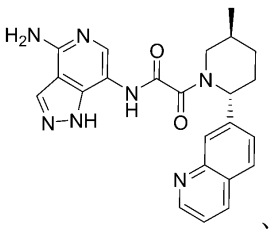
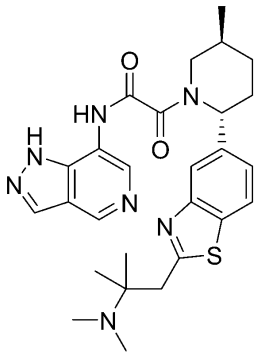
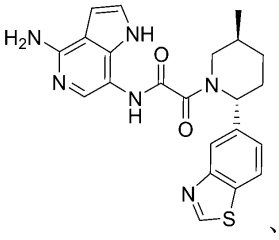
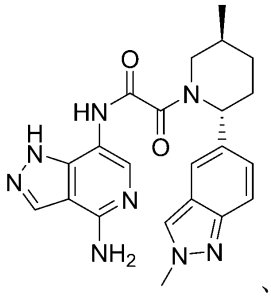
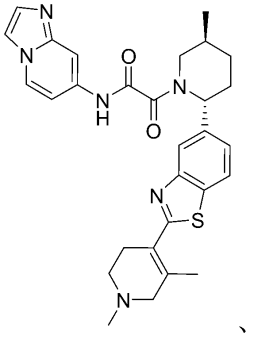
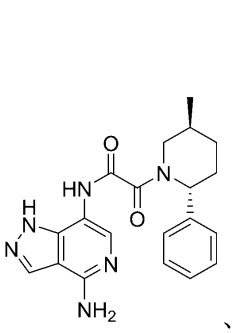
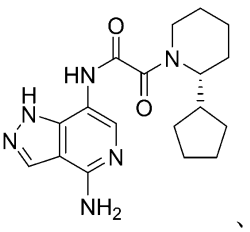


【化８３７】


、

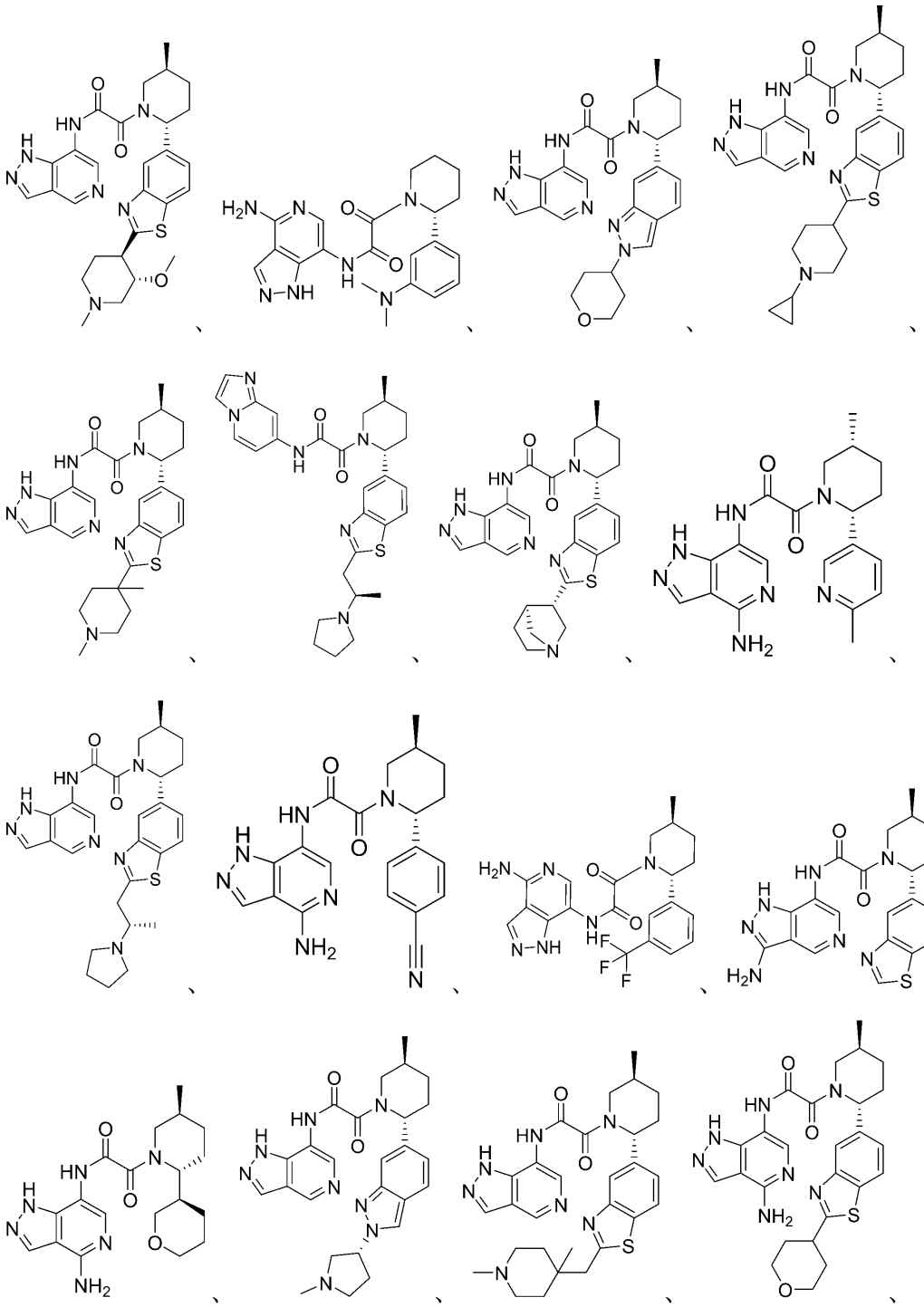
、

、

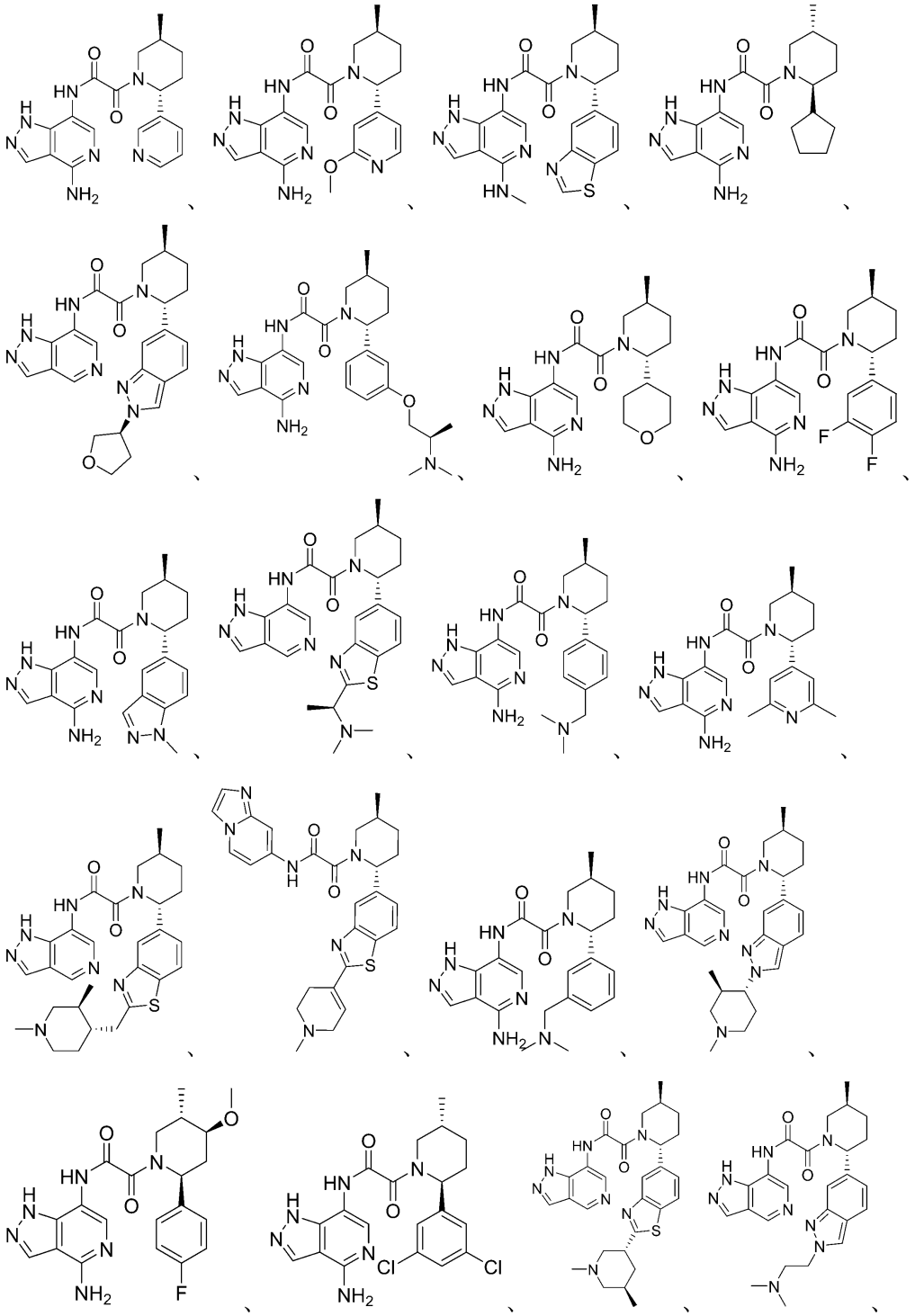
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

50

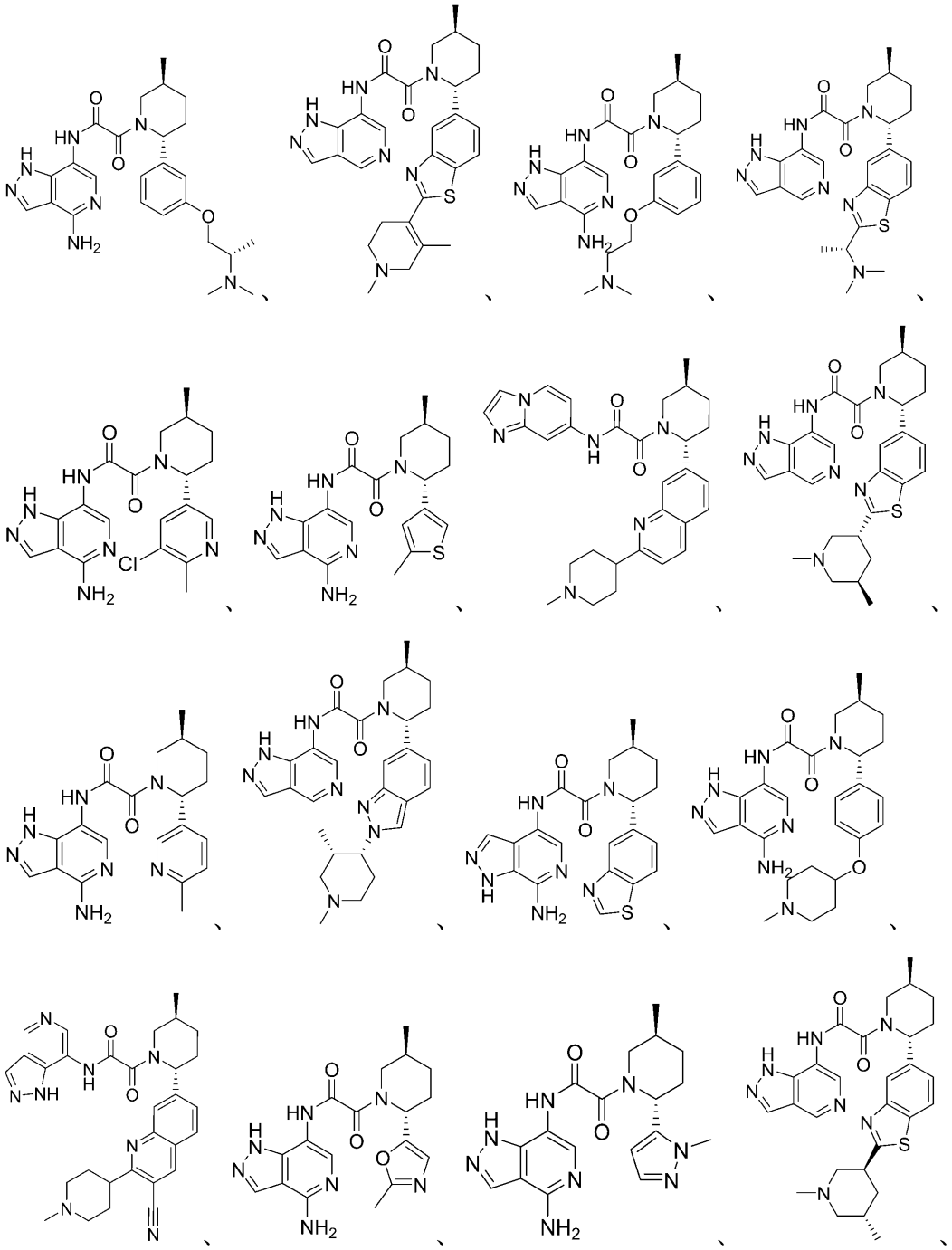
【化８３８】



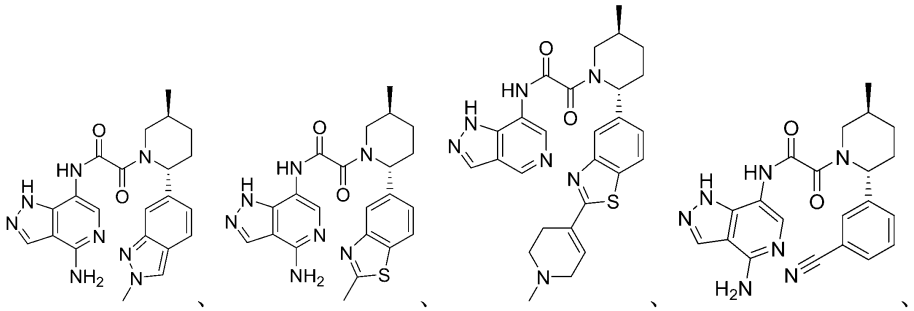
【化８３９】



【化８４０】

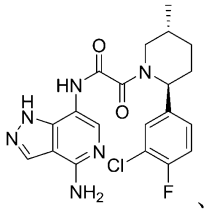
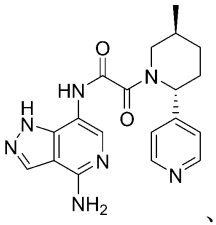
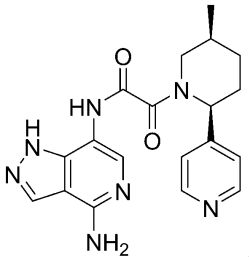
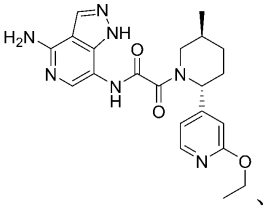
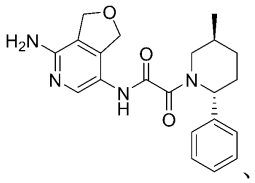
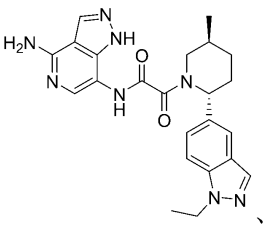
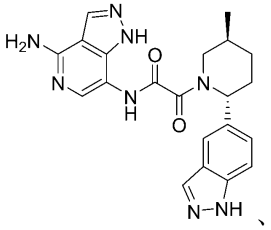
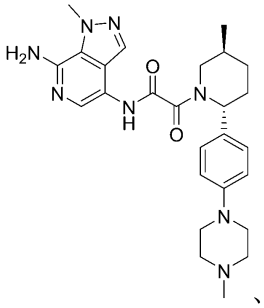
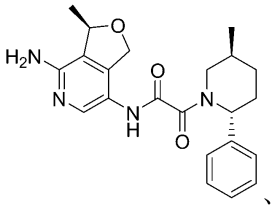
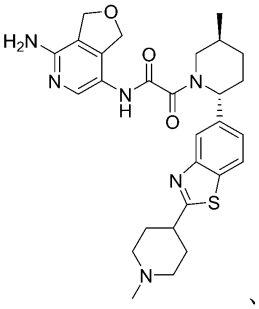
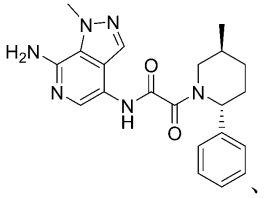
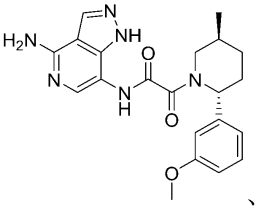
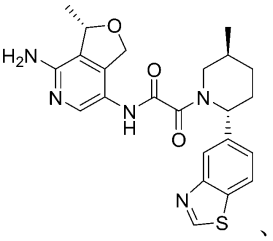


【化８４１】


、

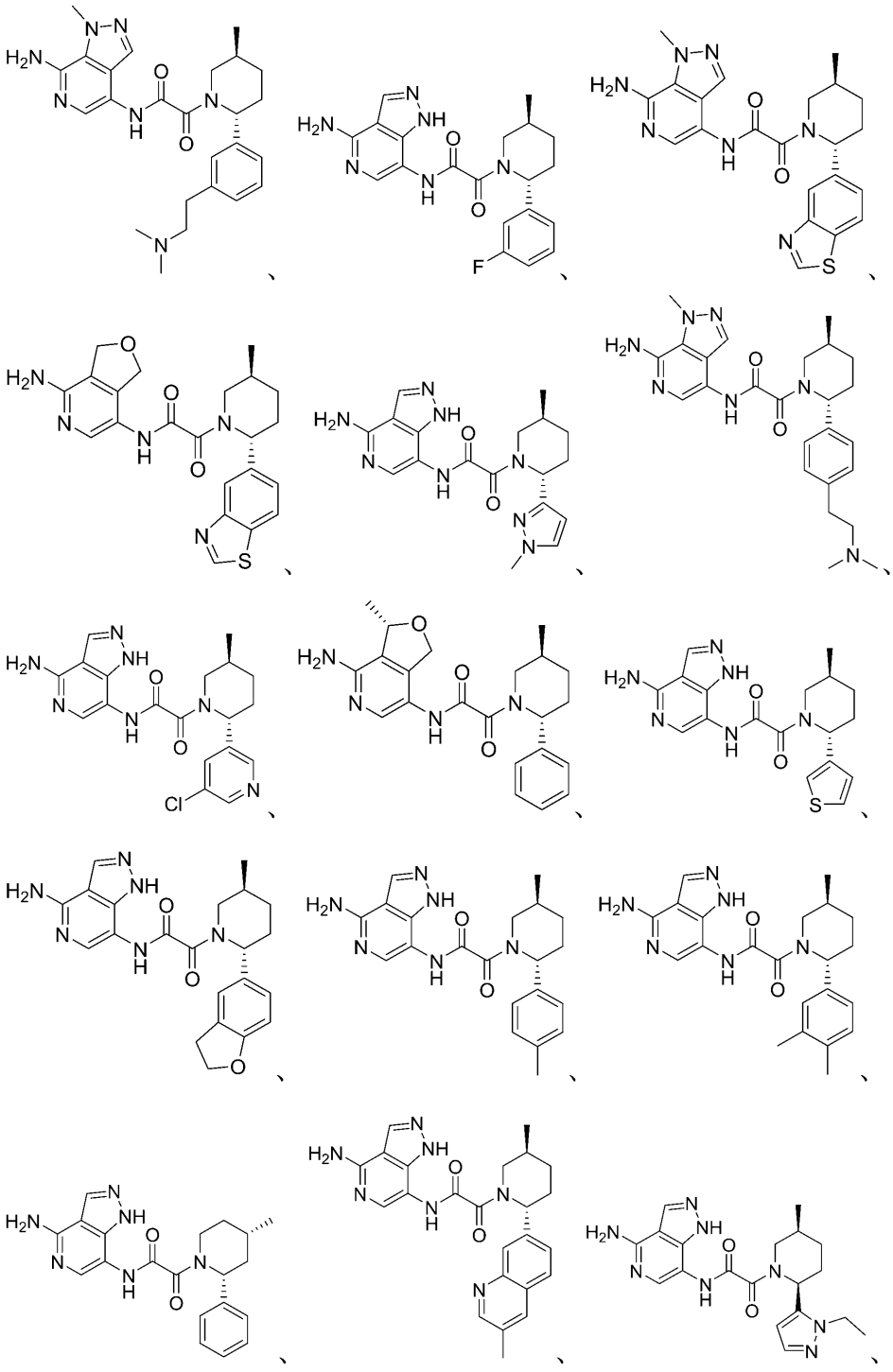
、

、

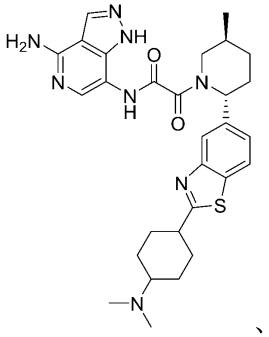
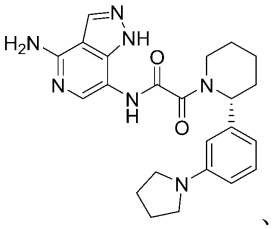
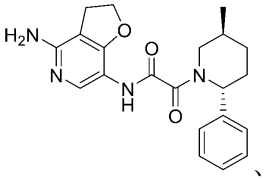
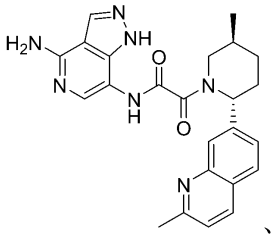
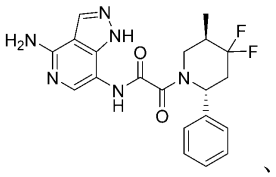
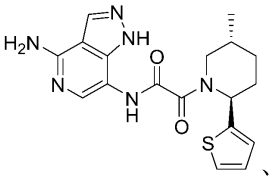
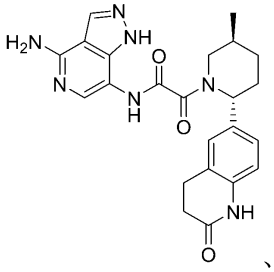
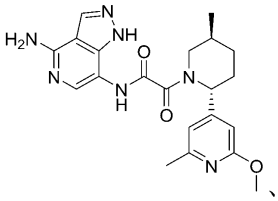
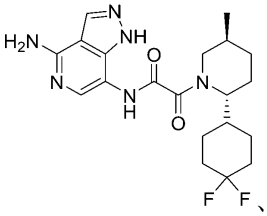
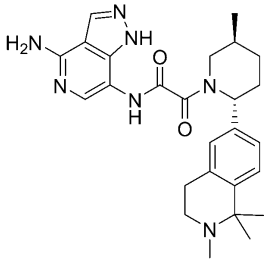
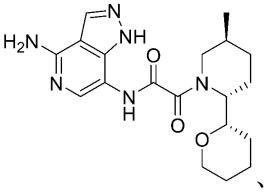
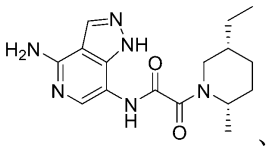
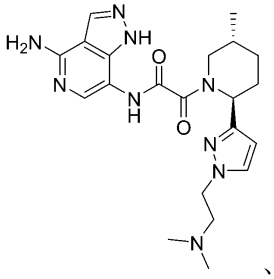
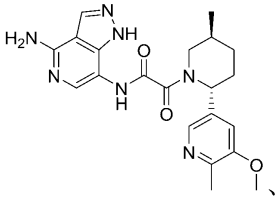
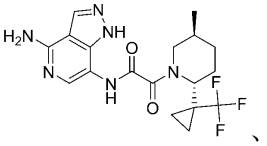
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

50

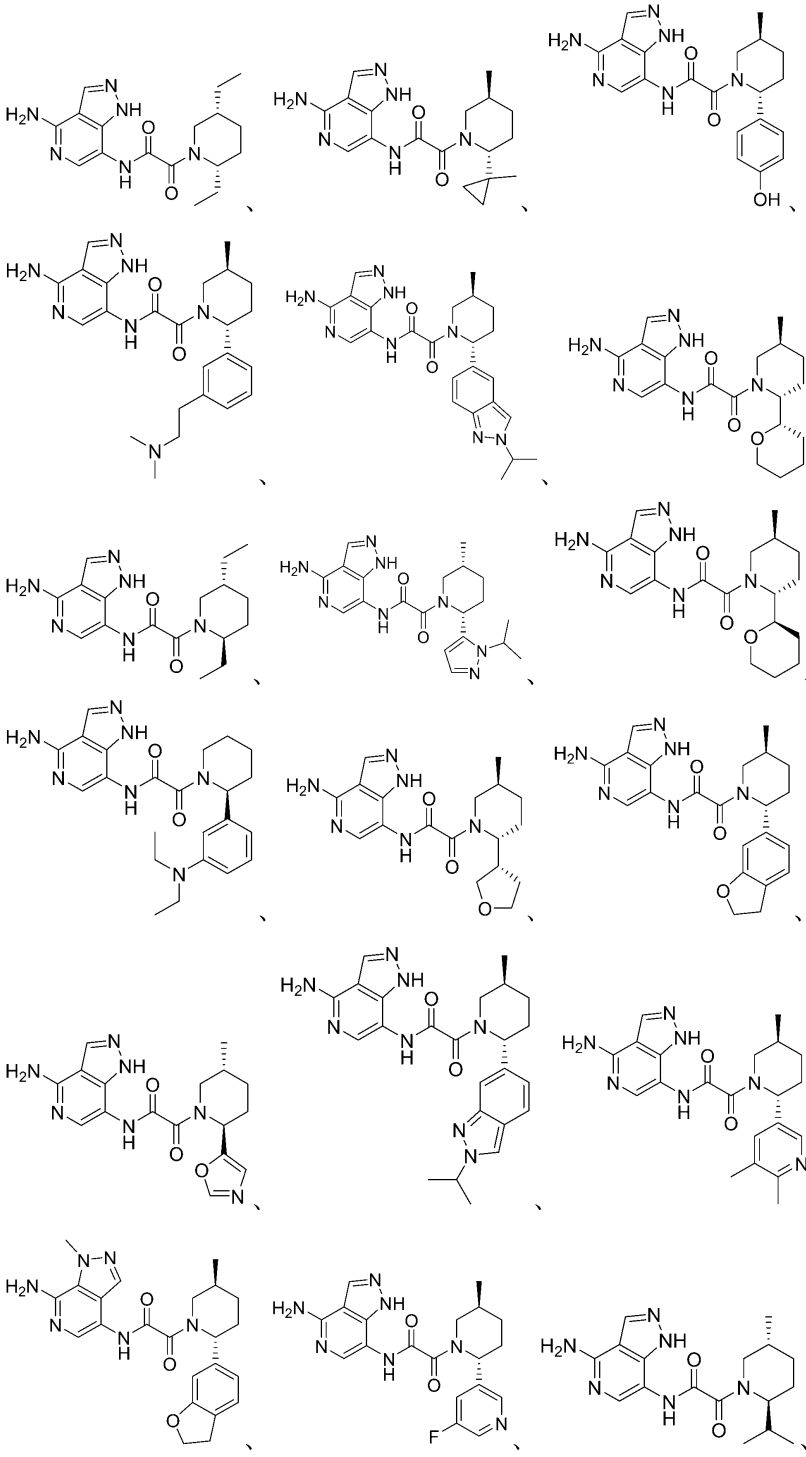
【化８４２】



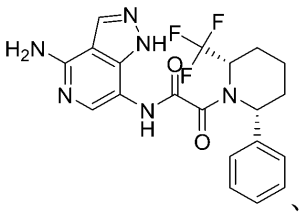
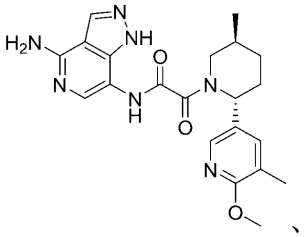
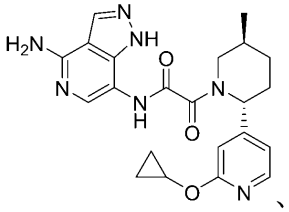
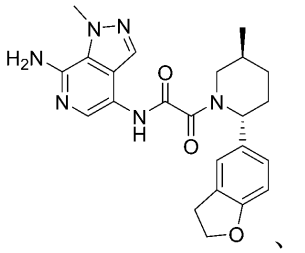
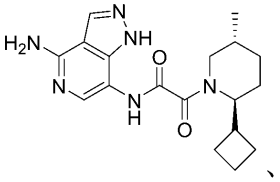
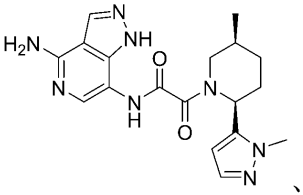
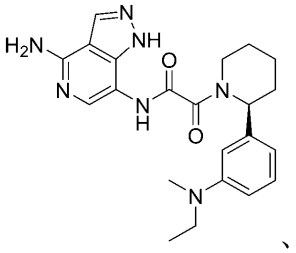
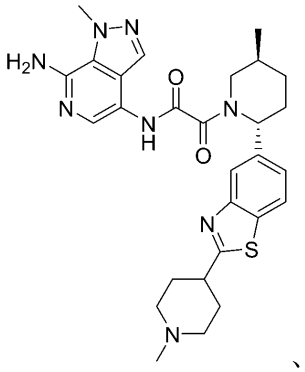
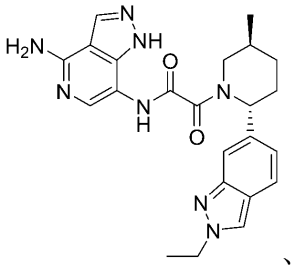
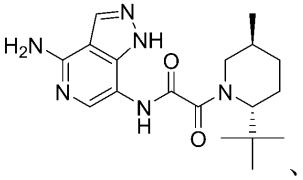
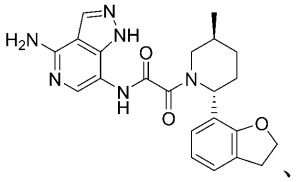
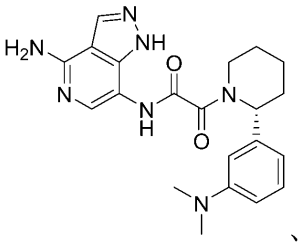
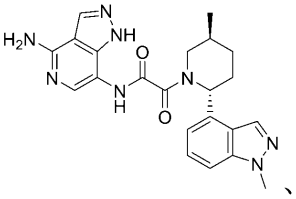
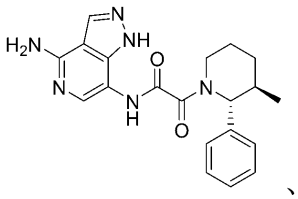
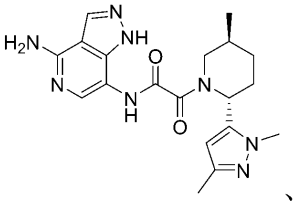
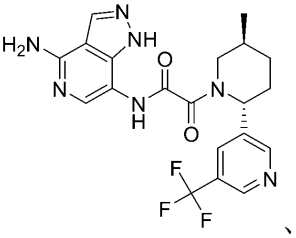
【化８４３】

 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
 、

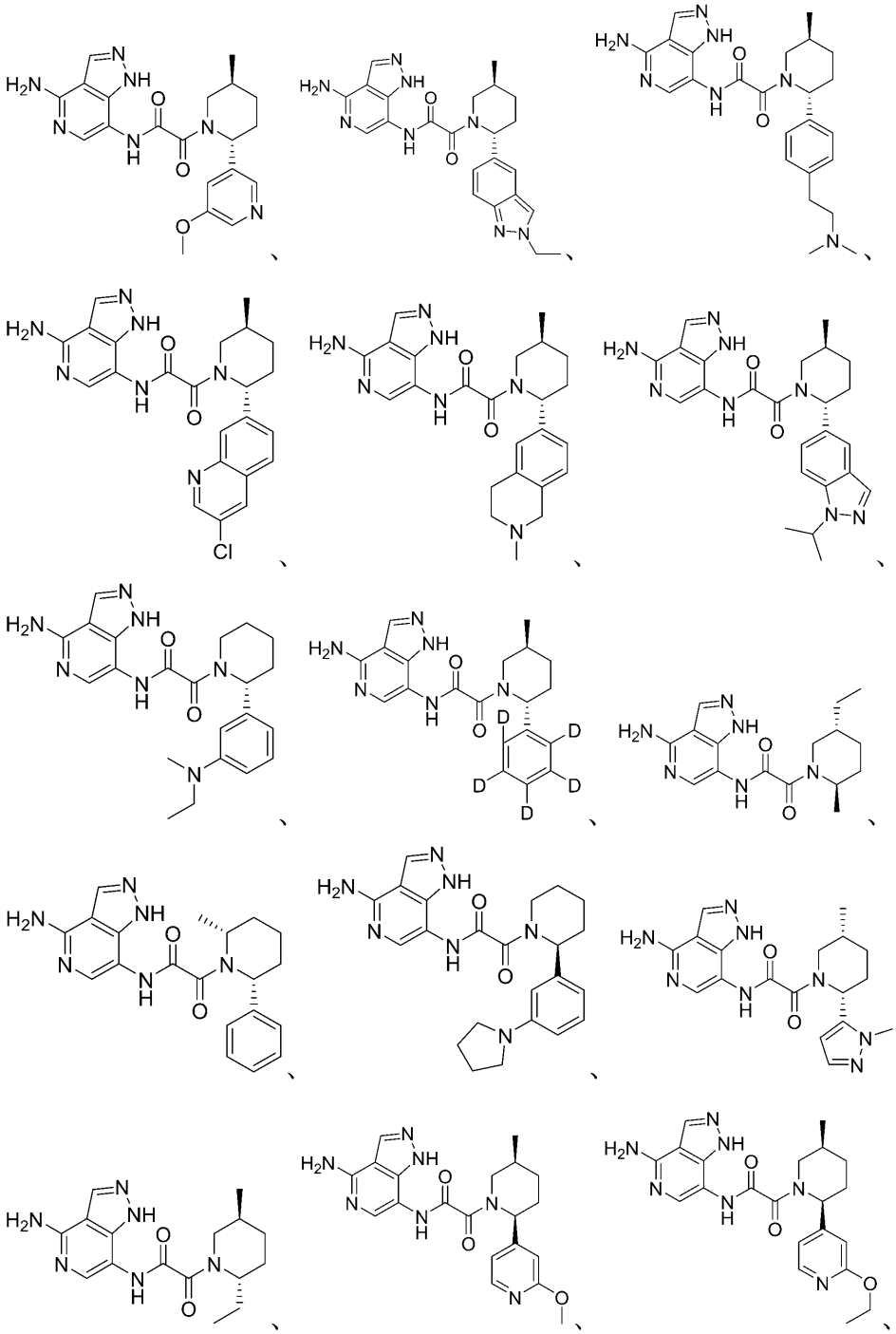
【化８４４】



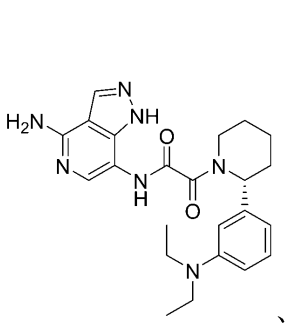
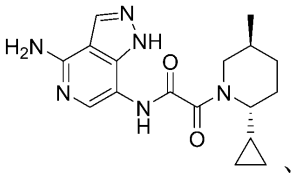
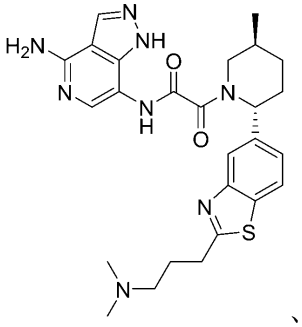
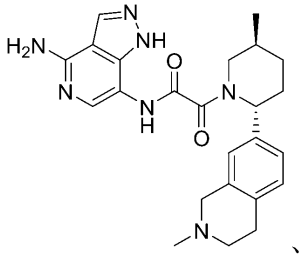
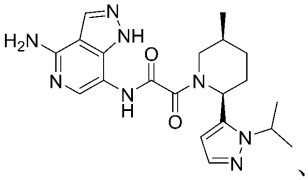
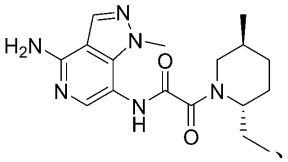
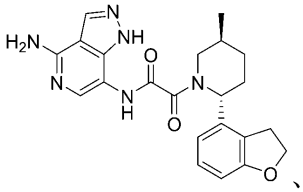
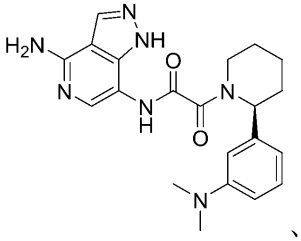
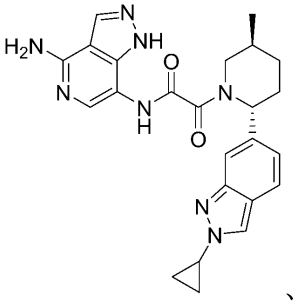
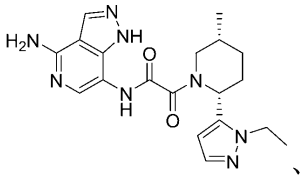
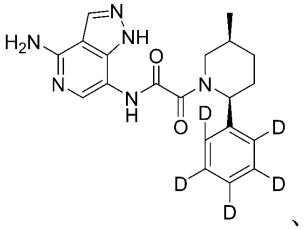
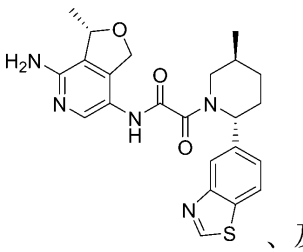
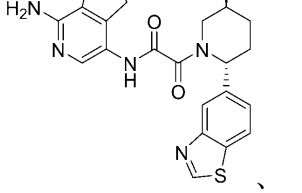
【化８４５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化８４６】



【化８４７】

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、及び、

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１～６８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７０】

請求項１～６９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、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項７１】

第２の治療剤をさらに含む、請求項７０に記載の医薬組成物。

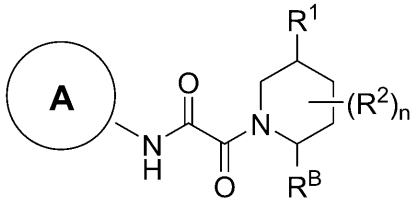
【請求項７２】

ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施

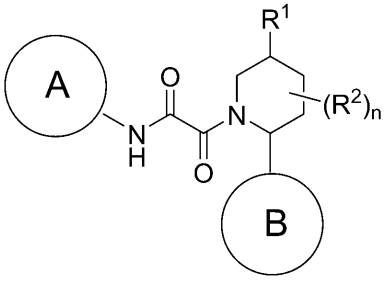
するための、請求項１～６９のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項７０に記載の薬学的に許容される組成物。
【請求項７３】
前記化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または前記組成物が、第２の治療剤と組み合わせて投与されるように構成されている、請求項７２に記載の使用のための化合物または組成物。
【請求項７４】
ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施するのに使用するための、請求項７１に記載の薬学的に許容される組成物。
【請求項７５】
前記疾患が、増殖性疾患である、請求項７２～７４のいずれか１項に記載の使用のための化合物または組成物。
【請求項７６】
前記疾患が、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である、請求項７５に記載の使用のための化合物または組成物。
【請求項７７】
前記がんが、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌、または肉腫である、請求項７６に記載の使用のための化合物または組成物。
【請求項７８】
ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施するための医薬品の製造における、請求項１～６９のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項７０に記載の薬学的に許容される組成物の使用。
【請求項７９】
前記医薬品が、第２の治療剤と組み合わせて投与されるように構成されている、請求項７８に記載の使用。
【請求項８０】
ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施するための医薬品の製造における、請求項７１に記載の薬学的に許容される組成物の使用。
【請求項８１】
前記疾患が、増殖性疾患である、請求項７８～８０のいずれか１項に記載の使用。
【請求項８２】
前記疾患が、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である、請求項８１に記載の使用。
【請求項８３】
前記がんが、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌、または肉腫である、請求項８２に記載の使用。
【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、２０２２年１月２６日に出願された米国仮出願第６３／３０３，３６８号、及び２０２２年１２月２３日に出願された米国仮出願第６３／４３５，２１２号に対する優先権を主張し、これらは、参照によりそれらの全体が、すべての目的のために本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本明細書に提供されるのは、化合物、ならびにその組成物及び方法である。いくつかの実施形態では、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）を阻害するための化合物が提供される。いくつかの実施形態では、がんなどの疾患または障害の治療方法が提供される。
【背景技術】
【０００３】
タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）は、細胞周期の進行、アポトーシス、及びＤＮＡ損傷応答の調節を含む、必須の細胞機能を調節するＩＩ型アルギニンメチルトランスフェラーゼである（Ｋｏｈ，Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｏｌ Ｂｉｏ Ｒｅｐ ２０１５、Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ２０２１）。ＭＴＡＰは、ポリアミン合成の産物であるメチルチオアデノシン（ＭＴＡ）からメチオニンをリサイクルする６段階のプロセスであるメチオニンサルベージ経路における重要な酵素である。ＭＴＡＰの損失は、その基質であるＭＴＡの蓄積を引き起こし、これはＳＡＭ競合性ＰＲＭＴ５阻害剤として機能することが報告されている（Ｋｒｕｙｋｏｖ ｅｔ ａｌ．，２０１６、Ｍａｒｊｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０１６、及びＭａｒｋａｒｏｖ ｅｔ ａｌ．，２０１６）。ｓｈＲＮＡを使用したゲノム全体の遺伝子変動スクリーニングからのデータは、特にＭＴＡＰ欠失癌細胞株におけるＰＲＭＴ５活性の選択的必要性を示唆している（Ｋｒｕｙｋｏｖ ｅｔ ａｌ．，２０１６、Ｍａｒｊｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０１６、及びＭａｒｋａｒｏｖ ｅｔ ａｌ．，２０１６）。これらの細胞株におけるＭＴＡＰ欠失によって引き起こされるＭＴＡの蓄積は、ＰＲＭＴ５を部分的に阻害し、これらの細胞を追加のＰＲＭＴ５阻害に対して選択的に感受性にすると考えられている。
【０００４】
ＭＴＡ不競合、非競合、または混合モード様式で、またはＭＴＡ協調的結合様式で結合することによってＭＴＡの蓄積に影響するＰＲＭＴ５阻害剤は、ＭＴＡＰ欠失腫瘍細胞に対する選択性を示し得る。いくつかのＰＲＭＴ５阻害剤は、現在、治療用途（例えば、がんの治療）のために探索されているが、現在、ＭＴＡＰ欠失癌細胞株に対する選択性を示す米国食品医薬品局によって承認されたそのようなＰＲＭＴ５療法は存在しない。
したがって、がんなどの疾患を治療するためのＰＲＭＴ５阻害剤の必要性が存在する。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００５】
【非特許文献１】Ｋｏｈ，Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｏｌ Ｂｉｏ Ｒｅｐ ２０１５
【非特許文献２】Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ２０２１
【発明の概要】
【０００６】
一実施形態では、提供されるのは、式（Ｉ）または式（Ａ）の化合物：
またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

【化１】




式（Ａ）




式（Ｉ）

環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、８～１０員が、縮合系中の原子の総数を指し、

$R^B$が、任意に置換される$C_1$－$C_6$アルキルであり、

環Ｂが、－$C_3$－$C_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換され、

各$R^1$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－$OR^{a1}$、－$N(R^{a1})_2$、－$C(=O)R^{a1}$、－$C(=O)OR^{a1}$、－$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、－$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、－$C(=O)N(R^{a1})_2$、－$OC(=O)N(R^{a1})_2$、－$S(=O)R^{a1}$、－$S(=O)_2R^{a1}$、－$SR^{a1}$、－$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、－$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$、及び－$S(=O)_2N(R^{a1})_2$からなる群から選択され、

各$R^2$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－$OR^{a2}$、－$N(R^{a2})_2$、－$C(=O)R^{a2}$、－$C(=O)OR^{a2}$、－$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、－$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、－$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$－$C(=O)N(R^{a2})_2$、－$OC(=O)N(R^{a2})_2$、－$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、－$S(=O)R^{a2}$、－$S(=O)_2R^{a2}$、－$SR^{a2}$、－$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、－$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$、及び－$S(=O)_2N(R^{a2})_2$からなる群から選択されるか、あるいは２個の$R^2$が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、式（Ｉ）または式（Ａ）のピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、

各$R^{a1}$及び$R^{a2}$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^b$

Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－ＳＲ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{b}$）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$からなる群から選択され、各Ｒ$^{b}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

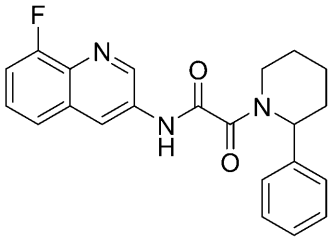
但し、

（ｉ）化合物が、式（Ａ）の化合物である場合、環Ａが、２個の炭素原子を介して５員ヘテロアリールと融合した３－ピリジンであり、

（ｉｉ）化合物が、化合物ａ．～ｄ．：

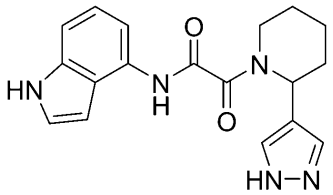
【化２】

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド



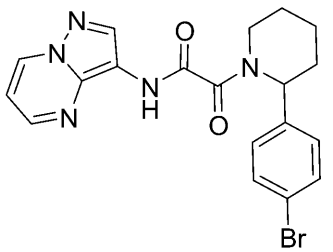
【化３】

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド



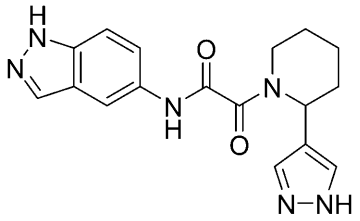
【化４】

ｃ．２－（２－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）アセトアミド



【化５】

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミド



のうちの１つ、またはその薬学的に許容される塩ではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【０００７】

一実施形態では、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、第２の治療剤をさらに含む。

【０００８】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される式（Ａ）及び式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される組成物を対象に投与することによる、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、第２治療剤と組み合わせて投与される。

【０００９】

一実施形態では、がんの治療を必要とする対象のがんの治療方法であって、

ａ）対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを評価するステップであって、ＭＴＡレベルが、直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）あるいは間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照と比較するステップであって、参照と比較した試験試料中のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、対象のがんがＰＲＭＴ５阻害剤による治療的処置に応答することが示される、ステップ、ならびに

ｃ）有効量（例えば、治療有効量）の本明細書で定義されるような式（Ａ）または式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物またはその医薬組成物を、ステップｂ）で特定した対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【００１０】

一実施形態では、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは本明細書に記載の薬学的に許容される組成物の使用であって、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための使用を提供する。一実施形態では、化合物または組成物は、第２の治療剤と組み合わせて投与されるように構成されている。

【００１１】

一実施形態では、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは本明細書に記載の薬学的に許容される組成物であって、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための、化合物、またはその

薬学的に許容される塩、あるいは薬学的に許容される組成物を提供する。一実施形態では、化合物または組成物は、第２の治療剤と組み合わせて投与されるように構成されている。

【００１２】

一実施形態では、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは本明細書に記載の薬学的に許容される組成物の使用であって、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施するための医薬品の製造における使用を提供する。一実施形態では、医薬品は、第２の治療剤と組み合わせて投与されるように構成されている。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

本明細書における開示は、例示的な方法、パラメータなどを提示する。しかしながら、そのような説明は、本開示の範囲に対する限定として意図されるものではなく、代わりに、例示的な実施形態の説明として提供されることを認識されたい。

【００１４】

本明細書に一般的に記載されるように、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積に関連する増殖性障害（例えば、がん）の治療に有用なＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤である化合物（例えば、式（Ａ）及び式（Ｉ）～式（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）が提供される。

【００１５】

いくつかの実施形態では、ＭＴＡ不競合、非競合性、または混合モードのＰＲＭＴ５阻害剤、またはＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積に関連する増殖性疾患（例えば、がん）の治療に有用なＭＴＡ協同結合剤である化合物（例えば、式（Ａ）及び式（Ｉ）～（ＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）が提供される。

【００１６】

定義

本開示で使用される場合、以下の単語及びフレーズは、特に明示的に示されない限り、またはそれらが使用される文脈がそうでないことを示す場合を除き、一般に、以下に記載される意味を有することが意図される。

【００１７】

ＭＴＡＰ

「ＭＴＡＰ」は、本明細書で使用される場合、Ｓ－メチル－５’－チオアデノシンホスホリラーゼとしても知られる、メチオニンサルベージ経路のメチルチオアデノシンホスホリラーゼという酵素を指し、ＢＤＭＦ、ＤＭＳＦＨ、ＤＭＳＭＦＨ、ＬＧＭＢＦ、ＭＳＡＰ、及びｃ８６ｆｕｓとしても知られる。外部ＩＤ：ＯＭＩＭ：１５６５４０　ＭＧＩ：１９１４１５２　ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：１８３８　ｃｈＥＭＢＬ：４９４１　ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：ＭＴＡＰ遺伝子；Ｅｎｔｒｅｚ　４５０７；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿００２４５１；位置：Ｃｈｒ　９：２１．８～２１．９３Ｍｂ。「野生型」ＭＴＡＰとは、ＮＭ＿００２４５１によってコードされるか、または同じアミノ酸配列（ＮＰ＿００２４４２）を有することを意味する。（Ｓｃｈｍｉｄ　ｅｔ　ａｌ．Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　２０００，１９，ｐｐ５７４７－５４）。

本明細書で使用される場合、「ＭＴＡＰ欠損（ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ）」、「ＭＴＡＰ欠損（ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）」、「ＭＴＡＰ－ｎｕｌｌ」などの用語は、対照、例えば、参照または正常または非がん性細胞におけるものと比較して、ＭＴＡＰの翻訳後修飾、産生、発現、レベル、安定性及び／または活性が著しく減少した細胞（がん細胞、細胞株、組織、組織型、腫瘍などを含むが、これらに限定されない）を指す。減少は、少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％であり得る。いくつかの実施形態では、減少は少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、減少

は少なくとも５０％である。「ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積（ＭＴＡＰ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ　ａｎｄ／ｏｒ　ＭＴＡ　ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｎｇ）」、「ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積（ＭＴＡＰ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ　ａｎｄ／ｏｒ　ＭＴＡ－ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｎｇ）」、「ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ上方制御」などの用語は、細胞（複数可）などに関して、細胞（複数可）などのいずれかが、ＭＴＡＰを欠損している、及び／またはＭＴＡを過剰産生する、もしくは蓄積することを示す。ＭＴＡＰ欠損細胞は、ＭＴＡＰ遺伝子が変異、欠失、または転写的にサイレンシングされている細胞を含む。非限定的な例として、ＭＴＡＰ欠損細胞は、ホモ接合性欠失を有し得る。ＭＴＡＰノックダウンは致死性ではない。いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損細胞は、ＣＤＫＮ２Ａ欠損でもある。ＭＴＡＰ欠損は、当該技術分野において既知の任意の試薬または技術、例えば、ＭＴＡＰに対する抗体を利用する免疫組織化学、及び／またはゲノムシーケンシング、及び／またはＭＴＡＰ配列の少なくとも１２の連続ヌクレオチド（ｎｔ）の配列を含む少なくとも１つのプローブもしくはプライマー（プライマーは約３０ｎｔ以下である）を利用する核酸ハイブリダイゼーション及び／または増幅を使用して検出され得る。

【００１８】

「ＭＴＡＰ欠損関連」もしくは「ＭＴＡＰ欠損（ＭＴＡＰ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）」もしくは「ＭＴＡＰ欠損（ＭＴＡＰ　ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ）」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）または「ＭＴＡＰ欠損と関連する」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）または「ＭＴＡＰ欠損を特徴とする」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）などは、かなりの数の細胞がＭＴＡＰ欠損である病気（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）を指す。例えば、ＭＴＡＰ欠損関連疾患では、１つ以上の疾患細胞で、ＭＴＡＰの翻訳後修飾、産生、発現、レベル、安定性及び／または活性が著しく減少し得る。ＭＴＡＰ欠損関連疾患の例としては、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫を含むが、これらに限定されないがんが挙げられるが、これらに限定されない（図１を参照のこと）。ＭＴＡＰ欠損関連疾患に罹患した患者では、一部の疾患細胞（例えば、がん細胞）がＭＴＡＰ欠損であり得る一方で、他の細胞はそうではない可能性がある。同様に、一部の疾患細胞がＭＴＡ蓄積の場合がある一方で、他の細胞はそうではない。

したがって、本開示は、これらの組織、または任意の他の組織の疾患に関与する治療方法を包含し、ＭＴＡＰ欠損細胞及び／またはＭＴＡ蓄積細胞の増殖が、ＰＲＭＴ５阻害剤の投与によって阻害され得る。

ＭＴＡＰ欠損である一部のがん細胞は、ＣＤＫＮ２Ａも欠損し、これらの細胞では、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子またはその産物の翻訳後修飾、産生、発現、レベル、安定性及び／または活性が低下する。ＭＴＡＰ及びＣＤＫＮ２Ａの遺伝子は、染色体９ｐ２１上で近接し、ＭＴＡＰは、ＣＤＫＮ２Ａのおよそ１００ｋｂのテロメア側に位置する。多くのがん細胞型は、ＣＤＫＮ２Ａ／ＭＴＡＰ喪失（両遺伝子の喪失）を持つ。したがって、いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損細胞は、ＣＤＫＮ２Ａも欠損している。

【００１９】

ＭＴＡ及びＭＴＡ蓄積

「ＭＴＡ」とは、メチル－チオアデノシン、Ｓ－メチル－５’－チオアデノシン、［５’デオキシ－５’－（メチルチオ）－ｆｌ－Ｄ－リボフラノシル］アデニン、５’－メチル－チオアデノシン、５’－デオキシ、５’－メチルチオアデノシンなどとしても知られるＰＲＭＴ５阻害因子を意味する。ＭＴＡは、ＰＲＭＴ５メチルトランスフェラーゼ活性を選択的に阻害する。ＭＴＡは、ＭＴＡＰの唯一の知られている異化基質である。「ＭＴＡ蓄積」、「ＭＴＡ過剰産生」、「ＭＴＡ上方制御」などの用語は、ＭＴＡの産生、レベル及び

／または安定性の著しい増加を有する細胞（がん細胞、細胞株、組織、組織型、腫瘍などを含むが、これらに限定されない）を指す。ＭＴＡ蓄積細胞は、細胞が正常または非がん性細胞のＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性よりも、少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、または１００％を超える高いＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性を含む細胞を含む。いくつかの実施形態では、ＭＴＡ蓄積細胞は、細胞が正常または非がん性細胞のＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性よりも、少なくとも２０％高いＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性を含む細胞を含む。いくつかの実施形態では、ＭＴＡ蓄積細胞は、細胞が正常または非がん性細胞のＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性よりも、少なくとも５０％高いＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性を含む細胞を含む。試験試料（例えば、ＭＴＡ蓄積について試験されるがん細胞などの細胞）及び参照試料、ならびに他の細胞、組織、試料などにおけるＭＴＡ蓄積の決定は、当該技術分野において既知の任意の方法を使用して実施され得る。ＭＴＡを検出するためのそのような方法としては、非限定的な例として、Ｓｔｅｖｅｎｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ａ．２０１０，１２１７，ｐｐ３２８２－３２８８、及びＫｉｒｏｖｓｋｉ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．２０１１，１７８，ｐｐ１１４５－１１５２、ならびに当該文献で引用される参考文献に記載されるような液体クロマトグラフィー－エレクトロスプレーイオン化－タンデム質量分析（ＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳ／ＭＳ）が挙げられる。ＭＴＡＰの喪失は、ＭＴＡの蓄積と関連している（Ｗｉｌｌｉａｍｓ－Ａｓｈｍａｎ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．１９８２，３１，ｐｐ２７７－２８８、及びＬｉｍｍ ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ．２０１３，４９，Ｉｓｓｕｅ ６）。

【００２０】

「ＭＴＡ蓄積関連」、「ＭＴＡ蓄積（ＭＴＡ－ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｏｎ）」、「ＭＴＡ蓄積（ＭＴＡ－ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｎｇ）」、「ＭＴＡ過剰産生」、「ＭＴＡ上方制御」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）または「ＭＴＡ蓄積と関連する」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）または「ＭＴＡ蓄積を特徴とする」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）などは、かなりの数の細胞がＭＴＡ蓄積である病気（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）を指す。ＭＴＡ蓄積疾患の例としては、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫を含むが、これらに限定されないがんが挙げられるが、これらに限定されない（図１を参照のこと）。ＭＴＡＰ欠損関連疾患に罹患した患者では、一部の疾患細胞（例えば、がん細胞）がＭＴＡＰ欠損であり得る一方で、他の細胞はそうではない可能性がある。

ＭＴＡ蓄積疾患を有するか、またはそれを有すると診断されている患者では、一部の細胞がＭＴＡ蓄積の場合がある一方で、他の細胞はそうではない。

【００２１】

正常細胞とＭＴＡＰ欠失／ＭＴＡ蓄積細胞との間の治療ウィンドウの増加は、ＭＴＡと不競合的にＰＲＭＴ５と結合する阻害剤を使用することによって達成され得る。本明細書で使用される場合、「不競合結合」及び「不競合阻害」ならびに「協同的結合」及び「協同的阻害」（例えば、ＭＴＡ不競合結合、ＭＴＡ不競合阻害、ＭＴＡ協同的結合、ＭＴＡ協同的阻害）は、補因子（例えば、ＭＴＡ）の存在下では、補因子が存在しない場合の同じ阻害剤の結合よりも増加する、阻害剤とタンパク質（例えば、ＰＲＭＴ５）との結合を指す。当該技術分野において既知のＰＲＭＴ５阻害剤は、一般にＳＡＭ（Ｓ－アデノシルメチオニン）不競合的またはＳＡＭ競合的のいずれかである。野生型及びＭＴＡＰ－ｎｕｌｌ細胞中のＳＡＭの濃度は類似しているため、これらの阻害剤は、両方の細胞型に類似した効力で結合すると予想される。対照的に、ＭＴＡ協同的（及びＳＡＭ競合的またはＳ

ＡＭと比較してＭＴＡとの協同性の増強を示すいずれかの）阻害剤は、高濃度のＭＴＡの存在下で明らかにより大きな効力で結合し、それゆえ正常細胞と比較してＭＴＡ蓄積細胞におけるＰＲＭＴ５の選択的阻害をもたらすことになる。

【００２２】

本明細書でさらに記載される通り、がん細胞、がん型、またはがんを有する対象は、「ＰＲＭＴ５阻害剤の感度が高い」、「ＰＲＭＴ５阻害剤による治療に対して感度が高い」、「ＰＲＭＴ５治療阻害に対して感度が高い」か、あるいはＰＲＭＴ５阻害剤による治療の影響を受けやすい場合に、例えば、そのＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積特性を理由として同様の用語で記載される。

【００２３】

ＰＲＭＴ５

「ＰＲＭＴ５」は、本明細書で使用される場合、ＨＲＭＴ１Ｌ５、ＩＢＰ７２、ＪＢＰ１、ＳＫＢ１、またはＳＫＢ１Ｈｓとしても知られる、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５の遺伝子またはタンパク質である 外部ＩＤ：ＯＭＩＭ：６０４０４５、ＭＧＩ：１３５１６４５、ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：４４５４、ＣｈＥＭＢＬ：１７９５１１６、ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：ＰＲＭＴ５遺伝子；ＥＣ番号 ２．１．１．１２５．Ｅｎｓｅｍｂｌ ＥＮＳＧ００００００１００４６２；ＵｎｉＰｒｏｔ Ｏ１４７４４；Ｅｎｔｒｅｚ Ｇｅｎｅ ＩＤ：１０４１９；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿００１０３９６１９。マウスホモログは、ＮＭ＿０１３７６８である。

ＰＲＭＴ５などのメチルトランスフェラーゼは、補因子のＳ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭまたはＡｄｏＭｅｔとしても知られる）からヒストンタンパク質のリジンまたはアルギニン残基への、１～３つのメチル基の転移を触媒する。アルギニンのメチル化は、ヒトの９つの異なるタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＰＲＭＴ）によって行われる。３種類のメチルアルギニン種が存在する：（１）モノメチルアルギニン（ＭＭＡ）、（２）Ｉ型メチルトランスフェラーゼ（ＰＲＭＴ１、ＰＲＭＴ２、ＰＲＭＴ３、ＣＡＲＭ１、ＰＲＭＴ６及びＰＲＭＴ８）によって生成される、非対称性ジメチルアルギニン（ＡＤＭＡ）、ならびに（３）ＩＩ型メチルトランスフェラーゼ（ＰＲＭＴ５及びＰＲＭＴ７）によって生成される、対称性ジメチルアルギニン（ＳＤＭＡ）。ＰＲＭＴ１及びＰＲＭＴ５は、それぞれ主要な非対称性及び対称性アルギニンメチルトランスフェラーゼである。ＰＲＭＴ５は、Ｈ３Ｒ８及びＨ４Ｒ３（Ｈ４Ｒ３ｍｅ２）でヒストンの対称性ジメチル化を促進する。Ｈ４Ｒ３の対称性メチル化は転写抑制と関連し、ＤＮＭＴ３Ａの結合部位として機能し得る。ＰＲＭＴ５喪失によって、ＤＮＭＴ３Ａ結合及び遺伝子活性の減少がもたらされる。腫瘍抑制遺伝子ＳＴ７及びケモカインＲＮＡＴＥＳ、ＩＰ１０、ＣＸＣＬ１１は、ＰＲＭＴ５によって標的とされ、サイレンシングされる。ＷＯ２０１１／０７９２３６。

【００２４】

追加の基質としては、Ｅ２Ｆ１、ｐ５３、ＥＧＦＲ及びＣＲＡＦが挙げられる。ＰＲＭＴ５は、Ｇ１／Ｓ移行中に共調節因子ＷＤＲ７７（ＣＤＫ４基質のＭＥＰ５０としても知られる）を含む多タンパク質複合体の一部である。リン酸化は、ＰＲＭＴ５／ＷＤＲ７７活性を増加させる。ＷＤＲ７７は、複合体の非触媒成分であり、結合パートナー及び基質との相互作用を媒介する。ＰＲＭＴ５は、相互排他的方法でｐＩＣＩｎまたはＲｉｏＫ１アダプタータンパク質とも相互作用し、複雑な組成及び基質特異性を調節し得る。

【００２５】

ＰＲＭＴ５は、いくつかの複合体と相互作用する場合に、アルギニンのメチル化によってその基質に正または負のいずれかの影響を及ぼし、ＲＮＡプロセシング、シグナル伝達、転写調節、及び生殖細胞発生を含む、様々な細胞プロセスに関与する。ＰＲＭＴ５は、ｅＩＦ４Ｅ発現及びｐ５３翻訳を調節する主要な生存促進因子である。ＰＲＭＴ５はｐ５３依存性アポトーシスを誘発し、様々ながん細胞を腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）関連アポトーシス誘導リガンド（ＴＲＡＩＬ）に対して、非形質転換細胞のＴＲＡＩＬ耐性に影響を与えることなく感作させる。

【００２６】
「ＰＲＭＴ５阻害剤」という用語は、ＰＲＭＴ５の産生、レベル、活性、発現または存在を阻害できる任意の化合物を指す。これらとしては、非限定的な例として、遺伝子の転写、ＲＮＡの成熟、ｍＲＮＡの翻訳、タンパク質の翻訳後修飾、タンパク質の酵素活性、タンパク質と基質との相互作用などを阻害する任意の化合物が挙げられる。本用語はまた、活性部位のＡＴＰ競合阻害、タンパク質構造のアロステリック調節、タンパク質間相互作用の破壊によるか、またはＰＲＭＴ５タンパク質の転写、翻訳、翻訳後修飾、もしくは安定性の阻害によるかのいずれかで、ＰＲＭＴ５タンパク質の細胞機能を阻害する任意の作用物質を指す。
【００２７】
いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤は、ＰＲＭＴ５と相互作用し、ＰＲＭＴ５機能に必要な別の化合物、タンパク質または他の分子と競合する
非限定的な例として、ＰＲＭＴ５阻害剤は、補因子Ｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭまたはＡｄｏＭｅｔとしても知られる）と競合し得る。
いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤は、ＭＴＡと競合しない。いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤はＭＴＡと競合せず、ＳＡＭと競合する。
いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤は、ＭＴＡと競合せず、ＳＡＭとも競合しないが、ＳＡＭ複合体と比較してＭＴＡ複合体に対してより高い効力で結合する。
【００２８】
化学的定義
特定の官能基及び化学用語の定義は、以下でさらに詳細に記載される。化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５$^{th}$ Ｅｄ．の見返しに従って特定され、特定の官能基は、一般に本明細書に記載されるとおり定義される。追加的に、有機化学の一般原則、同様に特定の官能部分及び反応性は、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５$^{th}$ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１、Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９、及びＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３$^{rd}$ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載される。
【００２９】
本明細書に記載される化合物は、１つ以上の不斉中心を含み得、したがって、様々な異性体型、例えば、鏡像異性体及び／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載される化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形態であり得るか、またはラセミ混合物及び１つ以上の立体異性体に富む混合物を含む、立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）ならびにキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に既知の方法によって混合物から単離され得るか、または好ましい異性体が非対称合成によって調製され得る。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）、Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）、Ｅｌｉｅｌ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）、及びＷｉｌｅｎ，Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２）を参照のこと

。本明細書は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、及びあるいは、様々な異性体の混合物として本明細書に記載される化合物をさらに包含する。

【００３０】

組成物の「鏡像異性体過剰率」（「ｅ．ｅ．」）または「鏡像異性体過剰％」（「％ｅ．ｅ．」）は、本明細書で使用される場合、組成物中に存在する他の鏡像異性体に対する１つの鏡像異性体の過剰を指す。例えば、組成物は、１つの鏡像異性体、例えば、Ｓ鏡像異性体を９０％、及び他方の鏡像異性体、すなわち、Ｒ鏡像異性体を１０％含有し得る。

ｅ．ｅ．＝（９０－１０）／１００＝８０％。

【００３１】

したがって、９０％の１つの鏡像異性体及び１０％の他方の鏡像異性体を含有する組成物は、８０％の鏡像異性体過剰率を有すると言われる。

【００３２】

組成物の「ジアステレオマー過剰率」（「ｄ．ｅ．」）または「ジアステレオマー過剰％」（「％ｄ．ｅ．」）は、本明細書で使用される場合、組成物中に存在する１つ以上の異なるジアステレオマーに対する１つのジアステレオマーの過剰を指す。例えば、組成物は、１つのジアステレオマーを９０％、及び１つ以上の異なるジアステレオマーを１０％含有し得る。

ｄ．ｅ．＝（９０－１０）／１００＝８０％。

【００３３】

したがって、９０％の１つのジアステレオマー及び１０％の１つ以上の異なるジアステレオマーを含有する組成物は、８０％のジアステレオマー過剰率を有すると言われる。

代替の実施形態では、本明細書に記載される化合物はまた、１つ以上の同位体置換を含む場合がある。例えば、水素は、$^{2}$Ｈ（Ｄもしくは重水素）または$^{3}$Ｈ（Ｔもしくはトリチウム）の場合があり、炭素は、例えば、$^{13}$Ｃまたは$^{14}$Ｃの場合があり、酸素は、例えば、$^{18}$Ｏの場合があり、窒素は、例えば、$^{15}$Ｎの場合があるなどである。他の実施形態では、特定の同位体（例えば、$^{3}$Ｈ、$^{13}$Ｃ、$^{14}$Ｃ、$^{18}$Ｏ、または$^{15}$Ｎ）は、化合物の特定の部位を占める元素の全同位体存在度の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．９％を表し得る。

【００３４】

式中、

【化６】



は、それに直接結合した部分の立体化学が特定されない単結合である。

値の範囲が列挙される場合、範囲内の各値及び部分範囲を包含することが意図される。例えば、「Ｃ$_{1-6}$アルキル」は、Ｃ$_{1}$、Ｃ$_{2}$、Ｃ$_{3}$、Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{5}$、Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{1-6}$、Ｃ$_{1-5}$、Ｃ$_{1-4}$、Ｃ$_{1-3}$、Ｃ$_{1-2}$、Ｃ$_{2-6}$、Ｃ$_{2-5}$、Ｃ$_{2-4}$、Ｃ$_{2-3}$、Ｃ$_{3-6}$、Ｃ$_{3-5}$、Ｃ$_{3-4}$、Ｃ$_{4-6}$、Ｃ$_{4-5}$、及びＣ$_{5-6}$アルキルを包含するように意図されている。

以下の用語は、それらと共に以下に提示される意味を有することが意図され、本発明の説明及び意図される範囲を理解するのに有用である。化合物、そのような化合物を含有する医薬組成物ならびにそのような化合物及び組成物を使用する方法を含む場合がある本発明を記載する場合、以下の用語は、存在する場合、別段の指示がない限り、以下の意味を有する。本明細書に記載される場合、以下に定義される部分のいずれかが様々な置換基で置換されてよく、各々の定義が、以下に示されるようなそれらの範囲内にそのような置換部

分を含むことが意図されることも理解されるべきである。別段の記載がない限り、「置換された」という用語は、以下に示されるように定義される。「基」及び「ラジカル」という用語は、本明細書で使用される場合に交換可能であるとみなされ得ることがさらに理解されるべきである。冠詞「ａ」及び「ａｎ」は、冠詞の文法上の目的語のうち１つまたは２つ以上（すなわち、少なくとも１つ）を指すために本明細書で使用されてよい。例として、「類似体（ａｎ　ａｎａｌｏｇｕｅ）」は、１つの類似体または２つ以上の類似体を意味する。

【００３５】

「不飽和結合」という用語は、二重結合または三重結合を指す。

【００３６】

「不飽和」または「部分的に不飽和」という用語は、少なくとも１つの二重結合または三重結合を含む部分を指す。

【００３７】

「飽和」という用語は、二重結合または三重結合を含有しない部分、すなわち、単結合のみを含有する部分を指す。

接尾辞「－エン（－ｅｎｅ）」を基に接辞することは、基が二価部分であることを示し、例えば、アルキレンはアルキルの二価部分であり、アルケニレンはアルケニルの二価部分であり、アルキニレンはアルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンはアリールの二価部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価部分である。

【００３８】

「アジド」という用語は、ラジカル－$N_3$を指す。

「脂肪族」は、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、またはカルボシクリル基を指す。

「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基がシクロアルキル基で置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、及びシクロオクチルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３９】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、アルキル基がヘテロシクリル基で置換されるアルキルラジカル（例えば、Ｎ、Ｏ、Ｓから選択される１、２、または３個のヘテロ原子を含む３～１０員ヘテロシクリル、及びそれらの酸化形態）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルアルキルは、$C_{1-2}$アルキル－ヘテロシクリル（例えば、－$CH_2$－ヘテロシクリル、－$CH_2CH_2$－ヘテロシクリル、－ＣＨ（$CH_3$）－ヘテロシクリル）である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルアルキルは、－$CH_2$－ヘテロシクリルである。典型的なヘテロシクリルアルキル基としては、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル及びアリールのサブセットであり、アリール基（例えば、$C_6$－$C_{10}$アリール基）で置換されるアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アリールアルキルは、$C_{1-2}$アルキル－アリール（例えば、－$CH_2$－アリール、－$CH_2CH_2$－アリール、－ＣＨ（$CH_3$）－アリール）である。いくつかの実施形態では、アリールアルキルは、－$CH_2$－アリール（例えば、－$CH_2$－フェニル、－$CH_2$－ナフチル）である。

「アルキル」とは、１～２０個の炭素原子を有する直鎖または分岐飽和炭化水素基のラジ

カルを指す（「$C_{1-20}$アルキル」または「$C_1-C_{20}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～１２個の炭素原子を有する（「$C_{1-12}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～１０個の炭素原子を有する（「$C_{1-10}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～９個の炭素原子を有する（「$C_{1-9}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1-8}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～７個の炭素原子を有する（「$C_{1-7}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1-6}$アルキル」、本明細書では「低級アルキル」とも称される）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～５個の炭素原子を有する（「$C_{1-5}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1-4}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1-3}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1-2}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１個の炭素原子を有する（$C_1$アルキル）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、２～６個の炭素原子を有する（「$C_{2-6}$アルキル」）。$C_{1-6}$アルキル基の例としては、メチル（$C_1$）、エチル（$C_2$）、ｎ－プロピル（$C_3$）、イソプロピル（$C_3$）、ｎ－ブチル（$C_4$）、ｔｅｒｔ－ブチル（$C_4$）、ｓｅｃ－ブチル（$C_4$）、イソ－ブチル（$C_4$）、ｎ－ペンチル（$C_5$）、３－ペンタニル（$C_5$）、アミル（$C_5$）、ネオペンチル（$C_5$）、３－メチル－２－ブタニル（$C_5$）、三級アミル（$C_5$）、及びｎ－ヘキシル（$C_6$）が挙げられる。アルキル基の追加の例としては、ｎ－ヘプチル（$C_7$）、ｎ－オクチル（$C_8$）などが挙げられる。特に明記しない限り、アルキル基の各事例は、独立して、任意選択的に置換され、すなわち、非置換（「非置換アルキル」）または１個以上の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、または１個の置換基で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、非置換$C_{1-10}$アルキル（例えば、$-CH_3$）である。ある特定の実施形態では、アルキル基は、置換$C_{1-10}$アルキルである。一般的なアルキルの略称としては、Ｍｅ（$-CH_3$）、Ｅｔ（$-CH_2CH_3$）、$^{i}$Ｐｒ（$-CH(CH_3)_2$）、$^{n}$Ｐｒ（$-CH_2CH_2CH_3$）、$^{n}$Ｂｕ（$-CH_2CH_2CH_2CH_3$）、または$^{i}$Ｂｕ（$-CH_2CH(CH_3)_2$）が挙げられる。

【００４０】

「アルキレン」は、２個の水素が除去されて二価ラジカルを提供するアルキル基を指し、これは置換または非置換であってよい。非置換アルキレン基としては、メチレン（$-CH_2-$）、エチレン（$-CH_2CH_2-$）、プロピレン（$-CH_2CH_2CH_2-$）、ブチレン（$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$）、ペンチレン（$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$）、ヘキシレン（$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$）などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換アルキレン基、例えば、１つ以上のアルキル（メチル）基で置換されているものとしては、置換メチレン（$-CH(CH_3)-$、（$-C(CH_3)_2-$）、置換エチレン（$-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$）、置換プロピレン（$-CH(CH_3)CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$）などが挙げられるが、これらに限定されない。炭素の範囲または数が、特定のアルキレン基に提供される場合、範囲または数は、直鎖炭素二価鎖中の炭素の範囲または数を指すと理解される。アルキレン基は、本明細書に記載される１個以上の置換基で置換されるか、または非置換であってよい。

【００４１】

「アルケニル」とは、２～２０個の炭素原子、１つ以上の炭素－炭素二重結合（例えば、１、２、３、または４つの炭素－炭素二重結合）、及び任意選択的に１つ以上の炭素－炭素三重結合（例えば、１、２、３、または４つの炭素－炭素三重結合）（「$C_{2-20}$アルケニル」）を有する、直鎖または分枝鎖炭化水素基のラジカルを指す。ある特定の実

施形態では、アルケニルは、いずれの三重結合も含有しない。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～１０個の炭素原子を有する（「$C_{2-10}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～９個の炭素原子を有する（「$C_{2-9}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～８個の炭素原子を有する（「$C_{2-8}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～７個の炭素原子を有する（「$C_{2-7}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～６個の炭素原子を有する（「$C_{2-6}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～５個の炭素原子を有する（「$C_{2-5}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～４個の炭素原子を有する（「$C_{2-4}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～３個の炭素原子を有する（「$C_{2-3}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２個の炭素原子を有する（「$C_2$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。$C_{2-4}$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。$C_{2-6}$アルケニル基の例としては、前述の$C_{2-4}$アルケニル基、ならびにペンテニル（$C_5$）、ペンタジエニル（$C_5$）、ヘキセニル（$C_6$）などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル（$C_7$）、オクテニル（$C_8$）、オクタトリエニル（$C_8$）などが挙げられる。特に明記しない限り、アルケニル基の各事例は、独立して、任意選択的に置換され、すなわち、非置換（「非置換アルケニル」）または１個以上の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、または１個の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、非置換$C_{2-10}$アルケニルである。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、置換$C_{2-10}$アルケニルである。

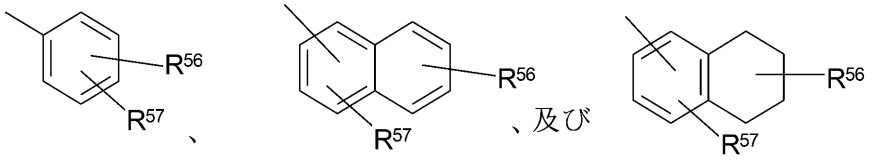
【００４２】

「アルキニル」とは、２～２０個の炭素原子、１つ以上の炭素－炭素三重結合（例えば、１、２、３、または４つの炭素－炭素三重結合）、及び任意選択的に１つ以上の炭素－炭素二重結合（例えば、１、２、３、または４つの炭素－炭素二重結合）（「$C_{2-20}$アルキニル」）を有する、直鎖または分枝鎖炭化水素基のラジカルを指す。ある特定の実施形態では、アルキニルは、いずれの二重結合も含有しない。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～１０個の炭素原子を有する（「$C_{2-10}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～９個の炭素原子を有する（「$C_{2-9}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～８個の炭素原子を有する（「$C_{2-8}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～７個の炭素原子を有する（「$C_{2-7}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～６個の炭素原子を有する（「$C_{2-6}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～５個の炭素原子を有する（「$C_{2-5}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～４個の炭素原子を有する（「$C_{2-4}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～３個の炭素原子を有する（「$C_{2-3}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２個の炭素原子を有する（「$C_2$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。$C_{2-4}$アルキニル基の例は、限定なく、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（$C_4$）などを含む。$C_{2-6}$アルケニル基の例としては、前述の$C_{2-4}$アルキニル基、ならびにペンチニル（$C_5$）、ヘキシニル（$C_6$）などが挙げられる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル（$C_7$）、オクチニル（$C_8$）などが挙げられる。特に明記しない限り、アルキニルの各事例は、独立して、任意選択的に置換され、すなわち、非置換（「非置換アルキニル」）または１個以上の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、または１個の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、非置換$C_{2-10}$アルキニルである。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、置換$C_{2\sim10}$アルキニルである。

【００４３】
「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されるアルキル基であって、１個以上（例えば、１、２、３、または４個）のヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン）を親鎖内にさらに含むものを指し、１個以上のヘテロ原子が、親炭素鎖内の隣接する炭素原子間に挿入される、及び／または１個以上のヘテロ原子が、炭素原子と親分子との間に、すなわち、結合点間に挿入される。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～１０個の炭素原子及び１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1-10}$アルキル」）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～９個の炭素原子及び１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1-9}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～８個の炭素原子及び１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1-8}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～７個の炭素原子及び１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1-7}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～６個の炭素原子及び１、２、または３個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～５個の炭素原子及び１または２個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1-5}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～４個の炭素原子及び１または２個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1-4}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～３個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1-3}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～２個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1-2}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、２～６個の炭素原子及び１または２個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{2-6}$アルキル」）である。特に明記しない限り、ヘテロアルキル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換ヘテロアルキル」）または１個以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアルキル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ$_{1-10}$アルキルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロＣ$_{1-10}$アルキルである。例示的なヘテロアルキル基としては、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$が挙げられる。

【００４４】
「アリール」は、芳香族環系に提供される６～１４個の環炭素原子及びゼロヘテロ原子を有する単環または多環式（例えば、二環または三環式）４ｎ＋２芳香族環系（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（「Ｃ$_{6-14}$アリール」）。いくつかの実施形態では、アリール基は、６個の環炭素原子（「Ｃ$_6$アリール」、例えば、フェニル）を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{10}$アリール」、例えば、１－ナフチル及び２－ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、１４個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{14}$アリール」、例えば、アントラシル）。「アリール」は、上で定義されるようなアリール環が、１つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、ラジカルまたは結合点がアリール環上にあり、そのような場合に、炭素原子の数が、アリール環系中の炭素原子の数を指定し続ける環系も含む。特に、アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられる。特に明記しない限り、アリール基の各事例は、独立して、任意選択的に置換され、すなわち、非置換（「非置換アリール」）または１個以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態では、アリール基は、非置換Ｃ$_{6-14}$アリールである。ある特定の実施形態では、アリール基は、置換Ｃ$_{6-14}$アリールである。

【００４５】
ある特定の実施形態では、アリール基は、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、及びアミノから選択される基のうちの１個以上で置換される。
【００４６】
代表的な置換アリールの例としては、以下が挙げられる。
【化７】




Ｒ$^{56}$及びＲ$^{57}$のうちの１つは、水素であってもよく、Ｒ$^{56}$及びＲ$^{57}$のうちの少なくとも１つは、各々独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、アルカノイル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、－ＮＲ$^{58}$ＣＯＲ$^{59}$、－ＮＲ$^{58}$ＳＯＲ$^{59}$　ＮＲ$^{58}$ＳＯ$_2$Ｒ$^{59}$、－ＣＯＯアルキル、－ＣＯＯアリール、－ＣＯＮＲ$^{58}$Ｒ$^{59}$、－ＣＯＮＲ$^{58}$ＯＲ$^{59}$、－ＮＲ$^{58}$Ｒ$^{59}$、－ＳＯ$_2$ＮＲ$^{58}$Ｒ$^{59}$、－Ｓ－アルキル、－ＳＯアルキル、－ＳＯ$_2$アルキル、－Ｓアリール、－ＳＯアリール、－ＳＯ$_2$アリールから選択されるか、またはＲ$^{56}$及びＲ$^{57}$は、結合して、任意選択的に、Ｎ、ＯもしくはＳからなる群から選択される１個以上のヘテロ原子を含有する５～８個の原子からなる環状環（飽和または不飽和）を形成してもよい。Ｒ$^{60}$及びＲ$^{61}$は、独立して、水素、－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、置換Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、または置換５～１０員ヘテロアリールである。
「縮合アリール」は、その環炭素のうち２つを、第２アリールもしくはヘテロアリール環またはカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環と共有して有するアリールを指す。
【００４７】
「ヘテロアリール」は、５～１０員単環式または二環式の４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列において共有される６または１０個のπ電子を有する）のラジカルを指し、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される（「５～１０員ヘテロアリール」）。１個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基では、結合点は、原子価に応じて、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、１つまたは両方の環に１個以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」は、上で定義されるようなヘテロアリール環が、１つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、結合点がヘテロアリール環上にあり、そのような場合に、別段の指定がない限り、環員の数が、ヘテロアリール環系中の環員の数を指定し続ける環系を含む。「ヘテロアリール」は、上で定義されるヘテロアリール環が、１つ以上のアリール基と縮合し、結合点がアリールまたはヘテロアリール環上のいずれかにあり、そのような場合に、環員の数が、縮合（アリール／ヘテロアリール）環系中の環員の数を指定する環系も含む。１つの環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）では、結合点はいずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を持つ環上（例えば、２－インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環上（例えば、５－インドリル）のいずれかに存在し得る。
【００４８】
いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「５～１０員ヘテロアリール」）。いくつ

かの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「５～８員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「５～６員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。別段の指定がない限り、各ヘテロアリール基は、独立して任意に置換される、すなわち、非置換である（「非置換ヘテロアリール」）か、または１個以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換５～１４員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換５～１４員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～６個の環ヘテロ原子を有する二環式８～１２員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「８～１２員二環式ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～６個の環ヘテロ原子を有する８～１０員二環式芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「８～１０員二環式ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～６個の環ヘテロ原子を有する９～１０員二環式芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「９～１０員二環式ヘテロアリール」）。別段の指定がない限り、各ヘテロアリール基は、独立して非置換である（「非置換ヘテロアリール」）か、または１個以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換５～１４員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換５～１４員ヘテロアリールである。

【００４９】

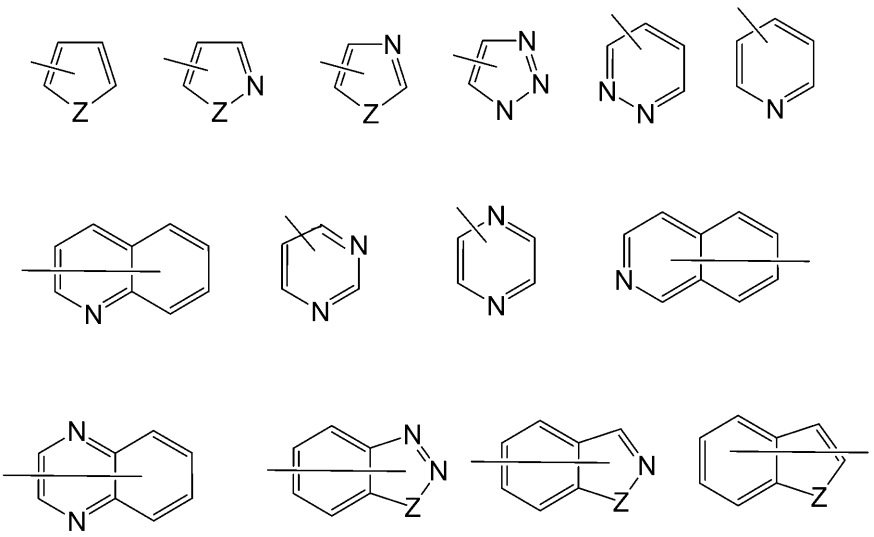
１個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニル及びチオフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。３個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。４個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられるが、これに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリジニルが挙げられるが、これに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。３または４個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基としては、それぞれトリアジニル及びテトラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な７員ヘテロアリール基としては、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な５，６－二環式ヘテロアリール基としては、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、及びプリニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な６，６－二環式ヘテロアリール基としては、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタ

ラジニル、及びキナゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５０】

代表的なヘテロアリールの例は、以下を含み、

【化８】



式中、各Ｚは、カルボニル、Ｎ、ＮＲ$^{65}$、Ｏ、及びＳから選択され、Ｒ$^{65}$は、独立して、水素、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、及び５～１０員ヘテロアリールである。

【００５１】

本明細書に記載される構造では、２つ以上の環にわたって結合を有する多環式（例えば、二環式または三環式）シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールに結合される置換基は、置換基が、環の各々における任意の位置で結合され得ることを意味すると理解される。

【００５２】

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、ヘテロアリール基（例えば、Ｏ、Ｎ、及びＳから選択される１、２、または３個のヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、ならびにその酸化形態）によって置換されたアルキル基を指し、結合点は、アルキル部分上にある。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールアルキルは、Ｃ$_{1-2}$アルキル－ヘテロアリール（例えば、－ＣＨ$_{2}$－ヘテロアリール、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－ヘテロアリール、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールアルキルは、－ＣＨ$_{2}$－ヘテロアリールである。典型的なヘテロアリールアルキル基としては、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、フラニルメチル、チオフェニルメチル、ピロリルメチル、ピラゾリルメチル、イミダゾリルメチル、チアゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルエチル、フラニルエチル、チオフェニルエチル、ピロリルエチル、ピラゾリルエチル、イミダゾリルエチル、チアゾリルエチル、オキサゾリルエチル、チアゾリルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５３】

「カルボシクリル」または「炭素環式」という用語は、非芳香族環系に３～１４個の環炭素原子（「Ｃ$_{3-14}$カルボシクリル」）及びゼロヘテロ原子を有する非芳香族単環式、二環式、または三環式または多環式炭化水素環系のラジカルを指す。カルボシクリル基は、完全飽和環系（例えば、シクロアルキル）、及び部分飽和環系を含む。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基

は、３～７個の環炭素原子を有する（「$C_{3-7}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「$C_{3-6}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、４～６個の環炭素原子を有する（「$C_{4-6}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「$C_{5-6}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{5-10}$カルボシクリル」）。例示的な$C_{3-6}$カルボシクリル基は、限定なく、シクロプロピル（$C_3$）、シクロプロペニル（$C_3$）、シクロブチル（$C_4$）、シクロブテニル（$C_4$）、シクロペンチル（$C_5$）、シクロペンテニル（$C_5$）、シクロヘキシル（$C_6$）、シクロヘキセニル（$C_6$）、シクロヘキサジエニル（$C_6$）などを含む。例示的な$C_{3-8}$カルボシクリル基は、限定なく、前述の$C_{3-6}$カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（$C_7$）、シクロヘプテニル（$C_7$）、シクロヘプタジエニル（$C_7$）、シクロヘプタトリエニル（$C_7$）、シクロオクチル（$C_8$）、シクロオクテニル（$C_8$）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（$C_7$）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（$C_8$）などを含む。例示的な$C_{3-10}$カルボシクリル基は、限定なく、前述の$C_{3-8}$カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（$C_9$）、シクロノネニル（$C_9$）、シクロデシル（$C_{10}$）、シクロデセニル（$C_{10}$）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（$C_9$）、デカヒドロナフタレニル（$C_{10}$）、スピロ［４．５］デカニル（$C_{10}$）などを含む。

【００５４】

前述の例が示すように、ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）または多環式（例えば、縮合、架橋もしくはスピロ環系、例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」）もしくは三環式系（「三環式カルボシクリル」）などを含有する）のいずれかであり、飽和であり得るか、または１つ以上の炭素－炭素二重結合もしくは三重結合を含有し得る。「カルボシクリル」は、上で定義されるカルボシクリル環が、１つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合し、結合点がカルボシクリル環上にあり、そのような場合に、炭素の数が、炭素環式環系中の炭素の数を指定し続ける環系も含む。特に明記しない限り、カルボシクリル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換カルボシクリル」）または１個以上の置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、非置換$C_{3-14}$カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、置換$C_{3-14}$カルボシクリルである。

【００５５】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、示される数の環及び炭素原子（例えば、$C_3$－$C_{14}$単環式、$C_4$－$C_{14}$二環式、$C_5$－$C_{14}$三環式、または$C_6$－$C_{14}$多環式シクロアルキル）を含有する３～１４個の炭素を有する飽和環式、二環式、三環式、または多環式の炭化水素基を含む。いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキルは、３～１４個の環炭素原子を有する（「$C_{3-14}$単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{3-10}$単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「$C_{3-8}$単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「$C_{3-6}$単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、４～６個の環炭素原子を有する（「$C_{4-6}$単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「$C_{5-6}$単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{5-10}$単環式シクロアルキル」）。単環式$C_{5-6}$シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（$C_5$）及びシクロヘキシル（$C_5$）が挙げられる。$C_{3-6}$シクロアルキル基の例としては、前述の$C_{5-6}$シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル（$C_3$）及びシクロブチル（$C_4$）が挙げられる。$C_{3-8}$シクロアルキ

ル基の例としては、前述のC3－6シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（C7）及びシクロオクチル（C8）が挙げられる。

【００５６】

いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキルは、４～１４個の環炭素原子を有する（「C4－14二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、４～１２個の環炭素原子を有する（「C4－12二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、４～１０個の環炭素原子を有する（「C4－10二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「C5－10二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、６～１０個の環炭素原子を有する（「C6－10二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、８～１０個の環炭素原子を有する（「C8－10二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、７～９個の環炭素原子を有する（「C7－9二環式シクロアルキル」）。二環式シクロアルキルの例としては、ビシクロ［１．１．０］ブタン（C4）、ビシクロ［１．１．１］ペンタン（C5）、スピロ［２．２］ペンタン（C5）、ビシクロ［２．１．０］ペンタン（C5）、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン（C6）、ビシクロ［３．１．０］ヘキサン（C6）、スピロ［２．３］ヘキサン（C6）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン（ノルボルナン）（C7）、ビシクロ［３．２．０］ヘプタン（C7）、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン（C7）、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン（C7）、ビシクロ［４．１．０］ヘプタン（C7）、スピロ［２．４］ヘプタン（C7）、スピロ［３．３］ヘプタン（C7）、ビシクロ［２．２．２］オクタン（C8）、ビシクロ［４．１．１］オクタン（C8）、オクタヒドロペンタレン（C8）、ビシクロ［３．２．１］オクタン（C8）、ビシクロ［４．２．０］オクタン（C8）、スピロ［２．５］オクタン（C8）、スピロ［３．４］オクタン（C8）、ビシクロ［３．３．１］ノナン（C9）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデン（C9）、ビシクロ［４．２．１］ノナン（C9）、スピロ［３．５］ノナン（C9）、スピロ［４．４］ノナン（C9）、ビシクロ［３．３．２］デカン（C10）、ビシクロ［４．３．１］デカン（C10）、スピロ［４．５］デカン（C10）、ビシクロ［３．３．３］ウンデカン（C11）、デカヒドロナフタレン（C10）、ビシクロ［４．３．２］ウンデカン（C11）、スピロ［５．５］ウンデカン（C11）及びビシクロ［４．３．３］ドデカン（C12）が挙げられる。

いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、三環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、三環式シクロアルキルは、６～１４個の環炭素原子を有する（「C6－14三環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、三環式シクロアルキル基は、８～１２個の環炭素原子を有する（「C8－12三環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、三環式シクロアルキル基は、１０～１２個の環炭素原子を有する（「C10－12三環式シクロアルキル」）。三環式シクロアルキルの例としては、アダマンチン（C12）が挙げられる。

【００５７】

別段の指定がない限り、各シクロアルキル基は、独立して非置換である（「非置換シクロアルキル」）か、または１個以上の置換基で置換されている（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換C3－14シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換C3－14シクロアルキルである。

【００５８】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する３～１０員非芳香族環系のラジカルを指し（「３～１０員ヘテロシクリル」）、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から独立して選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、環炭素原子、ならびにそれらの酸化形態を

含む、独立して、窒素、酸素、硫黄から選択される１、２、または３個のヘテロ原子を有する３～１０員非芳香族環系である。１個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基では、結合点は、原子価に応じて、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）などの縮合、架橋もしくはスピロ環系のいずれかであり得、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は、１つまたは両方の環に１個以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」は、上で定義されるようなヘテロシクリル環が、１つ以上のカルボシクリル基と縮合し、結合点がカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環上のいずれかにある環系、または上で定義されるようなヘテロシクリル環が、１つ以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合し、結合点がヘテロシクリル環上にある環系も含み、そのような場合に、環員の数が、ヘテロシクリル環系中の環員の数を指定し続ける環系も含む。別段の指定がない限り、各ヘテロシクリルは、独立して任意に置換される、すなわち、非置換である（「非置換ヘテロシクリル」）か、または１個以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換３～１０員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換３～１０員ヘテロシクリルである。

【００５９】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員非芳香族環系であり（「５～１０員ヘテロシクリル」）、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から独立して選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員非芳香族環系であり（「５～８員ヘテロシクリル」）、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員非芳香族環系であり（「５～６員ヘテロシクリル」）、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。

【００６０】

１個のヘテロ原子を含有する例示的な３員ヘテロシクリル基としては、アジリジニル、オキシラニル、チオレニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な４員ヘテロシクリル基としては、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル及びピロリル－２，５－ジオンが挙げられるが、これらに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクリル基としては、ジオキソラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、及びオキサゾリジン－２－オンが挙げられるが、これらに限定されない。３個のヘテロ原子を含有する例示的な５員のヘテロシクリル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基としては、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基としては、トリアジナニルが挙げられるが、これに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な７員ヘテロシクリル基としては、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含む例示的な８員ヘテロシクリル基は、限定なく、アゾ

カニル、オキセカニル及びチオカニルを含む。$C_6$アリール環（本明細書では５，６－二環式複素環式環とも称される）に融合した例示的な５員ヘテロシクリル基は、限定なく、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどを含む。例示的な二環式ヘテロシクリル基は、限定なく、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ－１，８－ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピニル、１，４，５，７－テトラヒドロピラノ［３，４－ｂ］ピロリル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラニル、５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロフロ［３，２－ｃ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｂ］ピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジニルなどを含む。アリール環に縮合した例示的な６員ヘテロシクリル基（本明細書では６，６－二環式複素環式環とも称される）としては、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

「含窒素ヘテロシクリル」基は、少なくとも１個の窒素原子を含有する４～７員非芳香族環式基、例えば、これらに限定されないが、モルホリン、ピペリジン（例えば、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル及び４－ピペリジニル）、ピロリジン（例えば、２－ピロリジニル及び３－ピロリジニル）、アゼチジン、ピロリドン、イミダゾリン、イミダゾリジノン、２－ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、及びＮ－メチルピペラジンなどのＮ－アルキルピペラジンを意味する。特定の例としては、アゼチジン、ピペリドン及びピペラゾンが挙げられる。

【００６１】

「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基について記載するために使用される場合、化合物または基中の１個以上の炭素原子が、窒素、酸素、または硫黄のヘテロ原子で置き換えられていることを意味する。ヘテロは、１～５個、特に１～３個のヘテロ原子を有する、上に記載されるヒドロカルビル基、例えば、アルキル、例えば、ヘテロアルキル、シクロアルキル、例えば、ヘテロシクリル、アリール、例えば、ヘテロアリール、シクロアルケニル、例えば、シクロヘテロアルケニルなどのいずれかに適用されてよい。

【００６２】

「アシル」とは、ラジカル－Ｃ（＝Ｏ）$R^{20}$を指し、$R^{20}$は、本明細書で定義される水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。「アルカノイル」は、アシル基であり、$R^{20}$は、水素以外の基である。代表的なアシル基としては、ホルミル（－ＣＨＯ）、アセチル（－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$）、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル（－Ｃ（＝Ｏ）Ｐｈ）、ベンジルカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）$CH_2$Ｐｈ）、－－Ｃ（＝Ｏ）－$C_1$～$C_8$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_t$（$C_6$～$C_{10}$アリール）、－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_t$（５～１０員ヘテロアリール）、－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_t$（$C_3$～$C_{10}$シクロアルキル）、及び－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_t$（４～１０員ヘテロシクリル）が挙げられるが、これらに限定されず、式中、ｔは、０～４の整数である。ある特定の実施形態では、$R^{21}$は、ハロまたはヒドロキシで置換された$C_1$－$C_8$アルキル、または$C_3$－$C_{10}$シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、アリールアルキル、５～

１０員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ハロ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、または非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換される。

【００６３】

アミノアルキルという用語は、水素原子のうちの１つ以上が独立して－ＮＨ$_2$基によって置換される置換アルキル基を指す。

【００６４】

ヒドロキシアルキルという用語は、水素原子のうち１個以上が、独立して－ＯＨ基で置換されている置換アルキル基を指す。

【００６５】

「アルキルアミノ」及び「ジアルキルアミノ」という用語は、それぞれ－ＮＨ（アルキル）及び－Ｎ（アルキル）$_2$ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、α－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）である。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、イソ－ブチルアミノ、ｓｅｃ－ブチルアミノまたはｔｅｒｔ－ブチルアミノである。いくつかの実施形態では、ジアルキルアミノは、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$である。いくつかの実施形態では、ジアルキルアミノは、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、メチルイソブチルアミノまたはメチルｔｅｒｔブチルアミノである。

【００６６】

「アリールオキシ」という用語は、－Ｏ－アリールラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アリールオキシ基は、フェノキシである。

【００６７】

「ハロアルコキシ」という用語は、１つ以上のハロ基またはそれらの組合せで置換されているアルコキシ構造を指す。例えば、「フルオロアルコキシ」という用語は、ハロがフッ素である、ハロアルコキシ基を含む。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシである。

【００６８】

「アルコキシ」は、基－ＯＲ$^{29}$を指し、Ｒ$^{29}$は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。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ものである。さらに特定のアルコキシ基は、１～４個の炭素原子を有する。

ある特定の実施形態では、Ｒ$^{29}$は、アミノ、置換アミノ、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、ハロゲン、５～１０員ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル－Ｓ（Ｏ）－、アリール－Ｓ（Ｏ）－、アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びアリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群から選択される１個以上の置換基、例えば、１～５個の置換基、特に１～３個の置換基、特に１個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_t$（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_t$（５～１０員ヘテロアリール）、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_t$（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、及び－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_t$（４～１０員ヘテロシクリル）が挙げられるが、これらに限定されず、ｔは０～４の整数であり、任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル基が存在し、それら自体が、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ハロ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヒドロキル、または非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルコキシもしくはヒドロ

キシによって置換され得る。特定の例示的な「置換アルコキシ」基は、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２ＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｐｈ、－ＯＣＨ２－シクロプロピル、－ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、及び－ＯＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２である。

【００６９】

「アミノ」は、ラジカル－ＮＨ２を指す。

【００７０】

「オキソ基」は、－Ｃ（＝Ｏ）－を指す。

【００７１】

「置換アミノ」は、式－Ｎ（Ｒ３８）２のアミノ基を指し、Ｒ３８は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはアミノ保護基であり、Ｒ３８のうちの少なくとも１つは、水素ではない。ある特定の実施形態では、各Ｒ３８は、独立して、水素、－Ｃ１－Ｃ８アルキル、－Ｃ３－Ｃ８アルケニル、－Ｃ３－Ｃ８アルキニル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクリル、またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル、またはハロもしくはヒドロキシで置換されたＣ１－Ｃ８アルキル、ハロもしくはヒドロキシで置換されたＣ３－Ｃ８アルケニル、ハロもしくはヒドロキシで置換されたＣ３－Ｃ８アルキニル、または－（ＣＨ２）ｔ（Ｃ６－Ｃ１０アリール）、－（ＣＨ２）ｔ（５～１０員ヘテロアリール）、－（ＣＨ２）ｔ（Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル）、または－（ＣＨ２）ｔ（４～１０員ヘテロシクリル）から選択され、ｔは、０～８員の整数であり、これらの各々は、非置換Ｃ１－Ｃ４アルキル、ハロ、非置換Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、非置換Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、非置換Ｃ１－Ｃ４ヒドロアルキル、または非置換Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換されるか、またはＲ３８基は、結合してアルキレン基を形成する。

【００７２】

例示的な「置換アミノ」基としては、－ＮＲ３９－Ｃ１－Ｃ８アルキル、－ＮＲ３９－（ＣＨ２）ｔ（Ｃ６－Ｃ１０アリール）、－ＮＲ３９－（ＣＨ２）ｔ（５～１０員ヘテロアリール）、－ＮＲ３９－（ＣＨ２）ｔ（Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル）、及び－ＮＲ３９－（ＣＨ２）ｔ（４～１０員ヘテロシクリル）が挙げられるが、これらに限定されず、ｔは、０～４の整数、例えば、１または２であり、各Ｒ３９は、独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ８アルキルを表し、存在する任意のアルキル基は、それ自体が、ハロ、置換もしくは非置換アミノ、またはヒドロキシによって置換されてもよく、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換Ｃ１－Ｃ４アルキル、ハロ、非置換Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、非置換Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、非置換Ｃ１－Ｃ４ヒドロキシアルキル、または非置換Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換されてもよい。誤解を避けるために、「置換アミノ」という用語には、以下に定義されるアルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノ、及び置換ジアルキルアミノの基が含まれる。置換アミノは、一置換アミノ基及び二置換アミノ基の両方を包含する。

【００７３】

ある特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（本明細書では「アミノ保護基」とも称される）である。窒素保護基としては、－ＯＨ、－ＯＲａａ、－Ｎ（Ｒｃｃ）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａａ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＣＯ２Ｒａａ、－ＳＯ２Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）ＯＲａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｃｃ）２、－ＳＯ２Ｒｃｃ、－ＳＯ２ＯＲｃｃ、－ＳＯＲａａ、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒｃｃ）２、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲｃｃ、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲｃｃ、－Ｃ１－１０アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、－Ｃ２－１０アルケニル、－Ｃ２－１０アルキニル、ヘテロＣ１－１０アルキル、ヘテロＣ２－１０アルケニル、ヘテロＣ２－１０アルキニル、Ｃ３－１０カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、

$C_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５つの$R^{dd}$基で置換され、$R^{aa}$、$R^{bb}$、$R^{cc}$及び$R^{dd}$は、本明細書で定義される通りである。窒素保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３$^{rd}$ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されるものを含む。

$R^{aa}$の各事例は、独立して、$-C_{1-10}$アルキル、$-C_{1-10}$ペルハロアルキル、$-C_{2-10}$アルケニル、$-C_{2-10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1-10}$アルキル、ヘテロ$C_{2-10}$アルケニル、ヘテロ$C_{2-10}$アルキニル、$C_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、$C_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２つの$R^{aa}$基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５つの$R^{dd}$基で置換され、

$R^{bb}$の各事例は、独立して、水素、$-OH$、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、$-CN$、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$、$-C_{1-10}$アルキル、$-C_{1-10}$ペルハロアルキル、$-C_{2-10}$アルケニル、$-C_{2-10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1-10}$アルキル、ヘテロ$C_{2-10}$アルケニル、ヘテロ$C_{2-10}$アルキニル、$C_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、$C_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２つの$R^{bb}$基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５つの$R^{dd}$基で置換され、$X^-$は、対イオンであり、

$R^{cc}$の各事例は、独立して、水素、$-C_{1-10}$アルキル、$-C_{1-10}$ペルハロアルキル、$-C_{2-10}$アルケニル、$-C_{2-10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1-10}$アルキル、ヘテロ$C_{2-10}$アルケニル、ヘテロ$C_{2-10}$アルキニル、$C_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、$C_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２つの$R^{cc}$基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５つの$R^{dd}$基で置換され、

$R^{dd}$の各事例は、独立して、ハロゲン、$-CN$、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、$-OH$、$-OR^{ee}$、$-ON(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_3^+X^-$、$-N(OR^{ee})R^{ff}$、$-SH$、$-SR^{ee}$、$-SSR^{ee}$、$-C(=O)R^{ee}$、$-CO_2H$、$-CO_2R^{ee}$、$-OC(=O)R^{ee}$、$-OCO_2R^{ee}$、$-C(=O)N(R^{ff})_2$、$-OC(=O)N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、$-NR^{ff}CO_2R^{ee}$、$-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、$-C(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})R^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$、$-SO_2N(R^{ff})_2$、$-SO_2R^{ee}$、$-SO_2OR^{ee}$、$-OSO_2R^{ee}$、$-S(=O)R^{ee}$、$-Si(R^{ee})_3$、$-OSi(R^{ee})$

$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ$^{ee}$、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ$^{ee}$、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ$^{ee}$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{ee}$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{ee}$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ$^{ee}$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{ee}$）$_2$、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ペルハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、もしくは５つのＲ$^{gg}$基で置換されるか、または２つのジェミナルＲ$^{dd}$置換基を結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成することができ、Ｘ$^-$は、対イオンであり、

Ｒ$^{ee}$の各事例は、独立して、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ペルハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、及び３～１０員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリル、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５つのＲ$^{gg}$基で置換され、

Ｒ$^{ff}$の各事例は、独立して、水素、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ペルハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール及び５～１０員ヘテロアリールから選択されるか、または２つのＲ$^{ff}$基を結合して、３～１０員ヘテロシクリルもしくは５～１０員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５つのＲ$^{gg}$基で置換され、

Ｒ$^{gg}$の各事例は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－ＯＮ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_3^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＯＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨ（ＯＨ）、－ＳＨ、－ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－ＳＳ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｏ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＳＯ$_2$ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－ＯＳＯ$_2$Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＳＯＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｓｉ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$、－ＯＳｉ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$、

－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ペルハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールであるか、または２つのジェミナルＲ$^{gg}$置換基を結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成することができ、式中、Ｘ$^{-}$は対イオンである。

【００７４】

例えば、アミド基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$）などの窒素保護基としては、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトロフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシアシルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド及びｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７５】

カルバメート基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{aa}$）などの窒素保護基としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオレニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニリル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－及び４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、ｔ－ブチルカルバメート（ＢＯＣまたはＢｏｃ）、１－アダマンチルカルバメート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバメート（Ｖｏｃ）、アリルカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトベンジル（ｎｉｔｏｂｅｎｚｙｌ）カルバメート、ｐ－ブロモベンジルカルバメート、ｐ－クロロベンジルカルバメート、２，４－ジクロロベンジルカルバメート、４－メチルスルフィニルベンジルカルバメート（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、２－メチルチオエチルカルバメート、２－メチルスルホニルエチルカルバメート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバメート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバメート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカルバメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチル（ｐｈｏｓｐｈｏｎｉｏｅｔｈｙｌ）カルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピル（ｔｒｉｐｈｅｎｙｌｐｈｏｓｐｈｏｎｉｏｉｓｏｐｒｏｐｙｌ）カルバメート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバメート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバメート、ｐ

－（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３，５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバメート、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、ｐ－デシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシアシルビニルカルバメート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジルカルバメート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピルカルバメート、１，１－ジメチルプロピニルカルバメート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバメート、２－フラニルメチルカルバメート、２－ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、フェニルカルバメート、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート、ならびに２，４，６－トリメチルベンジルカルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７６】

スルホンアミド基（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{aa}$）などの窒素保護基としては、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

他の窒素保護基としては、フェノチアジニル－（１０）－アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン（ｐｙｒｏｏｌｉｎ）－３－イル）アミン、第四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメ

チレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタアシルクロミウムまたはタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７７】

ある特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（本明細書では「ヒドロキシル保護基」とも称される）である。酸素保護基としては、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、及び$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$が挙げられるが、これらに限定されず、$R^{aa}$、$R^{bb}$、及び$R^{cc}$は、本明細書で定義されるとおりである。酸素保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されるものを含む。

【００７８】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアヤコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニ

トロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール）－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐ－フェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、メチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、エチルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスホニオ）エチルカーボネート（Ｐｅｏｃ）、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、ｔ－ブチルカーボネート（ＢＯＣまたはＢｏｃ）、ｐ－ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、ｐ－メトキシベンジルカーボネート、３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、ｏ－ニトロベンジルカーボネート、ｐ－ニトロベンジルカーボネート、Ｓ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、２－ヨードベンゾエート、４－アジドブチレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノエート、ｏ－（メトキシアシル）ベンゾエート、α－ナフトエート、ニトレート、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルＮ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルフェネート、サルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート、及びトシレート（Ｔｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７９】

ある特定の実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基（「チオール保護基」とも称される）である。硫黄保護基としては、－$R^{aa}$、－Ｎ（$R^{bb}$）$_2$、－Ｃ

（＝Ｏ）ＳＲ$^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－ＣＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{bb}$）Ｒ$^{aa}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{bb}$）ＯＲ$^{aa}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{bb}$）Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－ＳＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－Ｓｉ（Ｒ$^{aa}$）$_3$、－Ｐ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－Ｐ（Ｒ$^{cc}$）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、－Ｐ（ＯＲ$^{cc}$）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{aa}$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{cc}$）$_2$、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ$^{bb}$）$_2$）$_2$が挙げられるが、これらに限定されず、Ｒ$^{aa}$、Ｒ$^{bb}$、及びＲ$^{cc}$は、本明細書で定義されるとおりである。硫黄保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３$^{rd}$ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されるものを含む。

【００８０】

「脱離基」という用語は、合成有機化学の技術分野におけるその通常の意味が与えられ、求核剤によって置換できる原子または基を指す。好適な脱離基の例としては、ハロゲン（Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、またはＩ（ヨウ素）など）、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、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキル－カルボニルオキシ（例えば、アセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、メトキシ、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミノ、ピクシル、及びハロホルメートが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、脱離基は、ハロゲン、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、ジアゾニウム、アルキルジアゼン、アリールジアゼン、アルキルトリアゼン、アリールトリアゼン、ニトロ、アルキルニトレート、アリールニトレート、アルキルホスフェート、アリールホスフェート、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アンモニア、アルキルアミン、アリールアミン、ヒドロキシル基、アルキルオキシ基、またはアリールオキシである。場合によって、脱離基は、トルエンスルホネート（トシレート、－ＯＴ）、メタンスルホネート（メシラート、－ＯＭ）、ｐ－ブロモベンゼンスルホニルオキシ（ブロシレート、－ＯＢ）、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$（ＣＦ$_2$）$_3$ＣＦ$_3$（ノナフレート、－ＯＮｆ）、またはトリフルオロメタンスルホネート（トリフレート、－ＯＴｆ）などのスルホン酸エステルである。場合によって、脱離基は、ｐ－ブロモベンゼンスルホニルオキシなどのブロシレートである。いくつかの場合には、脱離基は、２－ニトロベンゼンスルホニルオキシなどのノシレートである。いくつかの実施形態では、脱離基は、スルホネート含有基である。いくつかの実施形態では、脱離基は、トシレート基である。脱離基はまた、ホスフィンオキシド（例えば、光延反応中に形成される）またはエポキシドもしくは環状サルフェートなどの内部脱離基であってもよい。脱離基の他の非限定的な例は、水、アンモニア、アルコール、エーテル部分、チオエーテル部分、ハロゲン化亜鉛、マグネシウム部分、ジアゾニウム塩、及び銅部分である。

【００８１】

「カルボキシ」は、ラジカル－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨを指す。

【００８２】

「シアノ」は、ラジカル－ＣＮを指す。

【００８３】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）、及びヨード（Ｉ）を指す。ある特定の実施形態では、ハロ基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。

【００８４】

「ハロアルキル」は、アルキル基が１つ以上のハロゲンで置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なハロアルキル基としては、トリフルオロメチル（－ＣＦ$_3$）、ジフルオロメチル（－ＣＨＦ$_2$）、フルオロメチル（－ＣＨ$_2$Ｆ）、クロロメチル（－ＣＨ$_2$Ｃｌ）、ジクロロメチル（－ＣＨＣｌ$_2$）、トリブロモメチル（－ＣＨ$_2$Ｂｒ）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８５】
「ヒドロキシ」は、ラジカル－ＯＨを指す。
【００８６】
「ニトロ」は、ラジカル－$NO_2$を指す。
【００８７】
「チオケト」は、基＝Ｓを指す。
【００８８】
本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意に置換される（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル基、「置換」もしくは「非置換」アルケニル基、「置換」もしくは「非置換」アルキニル基、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル基、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル基、「置換」もしくは「非置換」アリール基または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般に、「置換された」という用語は、「任意に」という用語が先行するか否かにかかわらず、基（例えば、炭素または窒素原子）上に存在する少なくとも１個の水素が、許容される置換基、例えば、置換時に、安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などにより、自然に変化を受けることのない化合物を生じる置換基で置き換えられることを意味する。別段の指示がない限り、「置換」基は、基の１つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造における２つ以上の位置が置換される場合、置換基は、各位置で同じかまたは異なるかのいずれかである。「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基、すなわち、安定な化合物の形成をもたらす、本明細書に記載される置換基のいずれかによる置換を含むことを企図する。安定な化合物に到達するために、あらゆる全てのそのような組合せを企図する。本開示の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び／またはヘテロ原子の価を満たし、安定した部分の形成をもたらす、本明細書に記載の任意の好適な置換基を有し得る。
【００８９】
例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－$N_3$、－$SO_2H$、－$SO_3H$、－ＯＨ、－$OR^{aa}$、－$ON(R^{bb})_2$、－$N(R^{bb})_2$、－$N(R^{bb})_3^+X^-$，－$N(OR^{cc})R^{bb}$、－ＳＨ、－$SR^{aa}$、－$SSR^{cc}$、－$C(=O)R^{aa}$、－$CO_2H$、－ＣＨＯ、－$C(OR^{cc})_2$、－$CO_2R^{aa}$、－$OC(=O)R^{aa}$、－$OCO_2R^{aa}$、－$C(=O)N(R^{bb})_2$、－$OC(=O)N(R^{bb})_2$、－$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、－$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、－$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、－$C(=NR^{bb})R^{aa}$、－$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、－$OC(=NR^{bb})R^{aa}$、－$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、－$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、－$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、－$SO_2N(R^{bb})_2$、－$SO_2R^{aa}$、－$SO_2OR^{aa}$、－$OSO_2R^{aa}$、－$S(=O)R^{aa}$、－$S(=O)(=NR^{bb})R^{aa}$、－$OS(=O)R^{aa}$、－$Si(R^{aa})_3$、－$OSi(R^{aa})_3$－$C(=S)N(R^{bb})_2$、－$C(=O)SR^{aa}$、－$C(=S)SR^{aa}$、－$SC(=S)SR^{aa}$、－$SC(=O)SR^{aa}$、－$OC(=O)SR^{aa}$、－$SC(=O)OR^{aa}$、－$SC(=O)R^{aa}$、－$P(=O)_2R^{aa}$、－$OP(=O)_2R^{aa}$、－$P(=O)(R^{aa})_2$、－$OP(=O)(R^{aa})_2$、－$OP(=O)(OR^{cc})_2$、－$P(=O)_2N(R^{bb})_2$、－$OP(=O)_2N(R^{bb})_2$、－$P(=O)(NR^{bb})_2$、－$OP(=O)(NR^{bb})_2$、－$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、－$NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$、－$P(R^{cc})_2$、－$P(R^{cc})_3$、－$OP(R^{cc})_2$、－$OP(R^{cc})_3$、－$B(R^{aa})_2$、－$B(OR^{cc})_2$、－$BR^{aa}(OR^{cc})$、－$C_{1-10}$アルキル、－$C_{1-10}$ハロアルキル、－$C_{2-10}$アルケニル、－$C_{2-10}$アルキニル、$C_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、$C_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールが挙げられるが、限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１

、２、３、４、もしくは５個のＲ$^{dd}$基で置換されるか、または炭素原子上の２個のジェミナル水素は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮ（Ｒ$^{bb}$）$_2$、＝ＮＮＲ$^{bb}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、＝ＮＮＲ$^{bb}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{aa}$、＝ＮＮＲ$^{bb}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{aa}$、＝ＮＲ$^{bb}$、もしくは＝ＮＯＲ$^{cc}$で置き換えられ、

Ｒ$^{aa}$の各事例は、独立して、Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ$_{1-10}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-10}$アルケニル、－Ｃ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のＲ$^{aa}$基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^{dd}$基で置換され、

Ｒ$^{bb}$の各事例は、独立して、水素、－ＯＨ、－ＯＲ$^{aa}$、－Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{aa}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－ＳＯ$_2$Ｒ$^{aa}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{cc}$）ＯＲ$^{aa}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{cc}$）Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ$^{cc}$、－ＳＯ$_2$ＯＲ$^{cc}$、－ＳＯＲ$^{aa}$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ$^{cc}$、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ$^{cc}$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{aa}$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{aa}$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{cc}$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＮＲ$^{cc}$）$_2$、－Ｃ$_{1-10}$アルキル、－Ｃ$_{1-10}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-10}$アルケニル、－Ｃ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のＲ$^{bb}$基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^{dd}$基で置換され、

Ｒ$^{cc}$の各事例は、独立して、水素、－Ｃ$_{1-10}$アルキル、－Ｃ$_{1-10}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-10}$アルケニル、－Ｃ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のＲ$^{cc}$基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^{dd}$基で置換され、

Ｒ$^{dd}$の各事例は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ$^{ee}$、－ＯＮ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲ$^{ee}$）Ｒ$^{ff}$、－ＳＨ、－ＳＲ$^{ee}$、－ＳＳＲ$^{ee}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ee}$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{ee}$、－ＯＣＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＮＲ$^{ff}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ee}$、－ＮＲ$^{ff}$ＣＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－ＮＲ$^{ff}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{ff}$）ＯＲ$^{ee}$、－ＯＣ（＝ＮＲ$^{ff}$）Ｒ$^{ee}$、－ＯＣ（＝ＮＲ$^{ff}$）ＯＲ$^{ee}$、－Ｃ（＝ＮＲ$^{ff}$）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ$^{ff}$）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＮＲ$^{ff}$Ｃ（＝ＮＲ$^{ff}$）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＮＲ$^{ff}$ＳＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－ＳＯ$_2$ＯＲ$^{ee}$、－ＯＳＯ$_2$Ｒ$^{ee}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{ee}$、－Ｓｉ（Ｒ$^{ee}$）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ$^{ee}$）$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ$^{ff}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ$^{ee}$、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ$^{ee}$、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ$^{ee}$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{ee}$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ$^{ee}$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ$^{ee}$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$^{ee}$）$_2$、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ$^{gg}$基で置換されるか、または２個のジェミナルＲ$^{dd}$置換基が結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成し得、

Ｒ$^{ee}$の各事例は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～

１０員ヘテロシクリル、及び３～１０員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^{gg}$基で置換され、
Ｒ$^{ff}$の各事例は、独立して、水素、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール及び５～１０員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のＲ$^{ff}$基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^{gg}$基で置換され、
Ｒ$^{gg}$の各事例は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－ＯＮ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＯＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨ（ＯＨ）、－ＳＨ、－ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－ＳＳ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｏ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＳＯ$_2$ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－ＯＳＯ$_2$Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＳＯＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｓｉ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$、－ＯＳｉ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールであるか、または２個のジェミナルＲ$^{gg}$置換基を結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成することができ、式中、Ｘ$^-$は対イオンである。

【００９０】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するために、カチオン性の第四級アミノ基と会合した負荷電基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、Ｆ$^-$、Ｃｌ$^-$、Ｂｒ$^-$、Ｉ$^-$）、ＮＯ$_3$$^-$、ＣｌＯ$_4$$^-$、ＯＨ$^-$、Ｈ$_2$ＰＯ$_4$$^-$、ＨＳＯ$_4$$^-$、ＳＯ$_4$$^{-2}$スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、ｐ－トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、１０－カンファースルホネート、ナフタレン－２－スルホネート、ナフタレン－１－スルホン酸－５－スルホネート、エタン－１－スルホン酸－２－スルホネートなど）、及びカルボン酸イオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセラート、ラクテート、タートレート、グリコレートなど）が挙げられる。
窒素原子は、原子価に応じて置換または非置換であり得、一級、二級、三級、及び四級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基としては、水素、－ＯＨ、－ＯＲ$^{aa}$、－Ｎ（Ｒ

ｃｃ）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａａ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒｃｃ）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒａａ、－ＳＯ$_2$Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｂｂ）Ｒａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）ＯＲａａ、－Ｃ（＝ＮＲｃｃ）Ｎ（Ｒｃｃ）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒｃｃ）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒｃｃ、－ＳＯ$_2$ＯＲｃｃ、－ＳＯＲａａ、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒｃｃ）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲｃｃ、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲｃｃ、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｒａａ、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒａａ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒｃｃ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＮＲｃｃ）$_2$、－Ｃ$_{1-10}$アルキル、－Ｃ$_{1-10}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-10}$アルケニル、－Ｃ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されないか、または窒素原子に結合した２個のＲｃｃ基が結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲｄｄ基で置換され、Ｒａａ、Ｒｂｂ、Ｒｃｃ及びＲｄｄは、上で定義される通りである。

これらの、及び他の例示的な置換基は、発明を実施するための形態、実施例、及び特許請求の範囲においてさらに詳細に記載されている。本発明は、置換基の上の例示的な列挙によって、いかなる方法によっても限定することを意図するものではない。

【００９１】

他の定義

本明細書で使用される場合、「塩」という用語は、あらゆる全ての塩を指し、薬学的に許容される塩を包含する。

【００９２】

「薬学的に許容される塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴うことなく、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するために適していて、合理的な利益／リスク比に見合うような塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．は、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９７７）６６：１－１９において詳細に薬学的に許容される塩について記載している。本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成されるか、あるいはイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩を含む。適切な塩基に由来する薬学的に許容される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及びＮ$^+$（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_4$塩を含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびに対イオン、例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネート、及びアリールスルホネートなどを使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。

【００９３】
投与が企図される「対象」としては、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性もしくは女性、例えば、小児対象（例えば、幼児、子ども、青年）もしくは成人対象（例えば、若年成人、中年成人もしくは高齢成人））及び／または非ヒト動物、例えば、哺乳動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、及び／またはイヌなどが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、対象はヒトである。ある特定の実施形態では、対象は非ヒト動物である。「ヒト」、「患者」、及び「対象」という用語は、本明細書では交換可能に使用される。
【００９４】
疾患、障害、及び状態は、本明細書では交換可能に使用される。
【００９５】
本明細書で使用される場合、かつ別段の指定がない限り、「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、対象が指定の疾患、障害または状態に罹患している間に生じ、疾患、障害もしくは状態の重症度を減少させるか、または疾患、障害もしくは状態の進行を遅延もしくは鈍化させる作用（「治療的治療」）を企図し、対象が指定の疾患、障害または状態に罹患し始める前に生じる作用（「予防的処置」）も企図する。一実施形態では、本明細書に提供される化合物は、対象が特定の疾患、障害または状態に罹患している間に作用が生じ、疾患、障害もしくは状態の重症度の低下、または疾患、障害もしくは状態の進行の遅延もしくは遅延をもたらす治療的治療方法において使用されることが企図される。代替的な実施形態では、本明細書に提供される化合物は、対象が特定の疾患、障害または状態に罹患し始める前に作用が生じ、疾患、障害もしくは状態、もしくは疾患、障害もしくは状態に関連する１つ以上の症状を予防するか、または疾患、障害もしくは状態の再発を予防する結果をもたらす予防的治療の方法において使用されることが企図される。
【００９６】
一般に、化合物の「有効量」は、例えば、本明細書に記載の疾患または障害を治療するなど、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。当業者によって理解されるように、本開示の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療されている疾患、投与方法、ならびに対象の年齢、健康、及び状態などの因子に応じて変動する場合がある。有効量は、治療的及び予防的治療を包含する（すなわち、「治療有効量」及び「予防有効量」を包含する）。
【００９７】
本明細書で使用される場合、かつ別段の指定がない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患、障害もしくは状態の治療的処置に治療的利益を提供するか、または疾患、障害もしくは状態と関連する１つ以上の症状を遅延もしくは最小限に抑えるのに十分な量である。化合物の治療有効量は、疾患、障害または状態の治療的処置に治療的利益を提供する治療剤の、単独での、または他の療法と組み合わせた量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的な療法を改善するか、疾患もしくは状態の症状もしくは病因を減少もしくは回避するか、または別の治療剤の治療有効性を増強する量を包含し得る。
【００９８】
本明細書で使用される場合、かつ別段の指定がない限り、化合物の「予防有効量」は、疾患、障害もしくは状態、または疾患、障害もしくは状態と関連する１つ以上の症状を予防するか、あるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、疾患、障害または状態の予防に予防的利益を提供する治療剤の、単独での、または他の薬剤と組み合わせた量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体的な予防を改善するか、または別の予防剤の予防有効性を増強する量を包含し得る。
【００９９】
化合物
本明細書では、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物が提供される。文脈で別途必要とされる

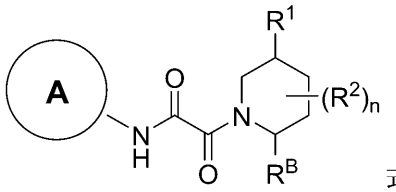
場合を除き、本明細書全体を通じて「式（Ｉ）または式（Ａ）の化合物」または「式（Ｉ）または式（Ａ）の化合物」への言及は、例えば、式（Ａ）、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）、式（Ｉｃ）、式（Ｉｄ）、式（ＩＩ１）、式（ＩＩ１ａ）、式（ＩＩ２）、式（ＩＩ２ａ）、式（ＩＩ２ｂ）、式（ＩＩ２ｃ）、式（ＩＩ２ｄ）、式（ＩＩ２ｅ）、式（ＩＩ３）、式（ＩＩ３ａ）、式（ＩＩ３ｂ）、式（ＩＩ３ｃ）、式（ＩＩ３ｄ）、式（ＩＩ３ｅ）、式（ＩＩ３ｆ）、式（ＩＩ３ｇ）、式（ＩＩ３ｈ）、式（ＩＩ４）、式（ＩＩ４ａ）、式（ＩＩ４ｂ）、式（ＩＩ４ｃ）、式（ＩＩ５）、式（ＩＩ５ａ）、式（ＩＩ６）、式（ＩＩ６ａ）、式（ＩＩ７）、式（ＩＩ７ａ）、式（ＩＩ７ｂ）、式（ＩＩ７ｃ）、式（ＩＩ７ｄ）、式（ＩＩ８）、式（ＩＩ８ａ）、式（ＩＩ９）、式（ＩＩ９ａ）、式（ＩＩ１０）、式（ＩＩ１０ａ）、式（ＩＩ１０ｂ）、式（ＩＩ１０ｃ）、式（ＩＩ１１）、式（ＩＩ１１ａ）、式（ＩＩ１１ｂ）、式（ＩＩ１１ｃ）、式（ＩＩ１１ｄ）、式（ＩＩ１１ｅ）、式（ＩＩ１２）、式（ＩＩ１２ａ）、式（ＩＩ１２ｂ）、式（ＩＩ１２ｃ）、式（ＩＩＩ１）、式（ＩＩＩ１ａ）、式（ＩＩＩ１ｂ）、式（ＩＩＩ１ｃ）、式（ＩＩＩ１ｄ）、式（ＩＩＩ２）、式（ＩＩＩ２ａ）、式（ＩＩＩ２ｂ）、式（ＩＩＩ３）、式（ＩＩＩ３ａ）、式（ＩＩＩ３ｂ）、式（ＩＩＩ４）、式（ＩＩＩ４ａ）、式（ＩＩＩ４ｂ）、式（ＩＩＩ４ｃ）、式（ＩＩＩ５）、式（ＩＩＩ５ａ）、式（ＩＩＩ５ｂ）、式（ＩＩＩ６）、式（ＩＩＩ６ａ）、式（ＩＩＩ７）、式（ＩＩＩ７ａ）（すなわち、式（Ｉ）－式（ＩＩＩ７ａ））の化合物、ならびに表１の化合物を含む、式（Ｉ）及び式（Ａ）のすべての実施形態を指す。

【０１００】

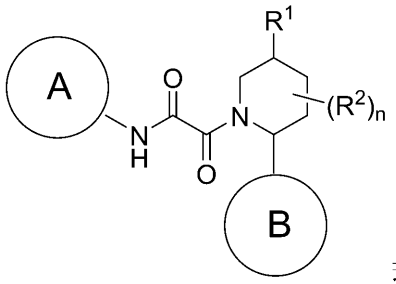
一実施形態では、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

【化９】




式（Ａ）




式（Ｉ）

環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、８～１０員が、縮合系中の原子の総数を指し、

$R^B$が、任意に置換される$C_1$－$C_6$アルキルであり、

環Ｂが、－$C_3$－$C_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換され、

各$R^1$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－

$OR^{a1}$、$-N(R^{a1})_2$、$-C(=O)R^{a1}$、$-C(=O)OR^{a1}$、$-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$、$-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$、$-C(=O)N(R^{a1})_2$、$-OC(=O)N(R^{a1})_2$、$-S(=O)R^{a1}$、$-S(=O)_2R^{a1}$、$-SR^{a1}$、$-S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$、$-NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$、及び$-S(=O)_2N(R^{a1})_2$からなる群から選択され、

各$R^2$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、$-C_1-C_6$アルキル、$-C_1-C_6$ヘテロアルキル、$-C_1-C_6$ハロアルキル、$-C_3-C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、$-OR^{a2}$、$-N(R^{a2})_2$、$-C(=O)R^{a2}$、$-C(=O)OR^{a2}$、$-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、$-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、$-CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、$-C(=O)N(R^{a2})_2$、$-OC(=O)N(R^{a2})_2$、$-CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$、$-S(=O)R^{a2}$、$-S(=O)_2R^{a2}$、$-SR^{a2}$、$-S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$、$-NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$、及び$-S(=O)_2N(R^{a2})_2$からなる群から選択されるか、あるいは２個の$R^2$が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、式（Ｉ）または式（Ａ）のピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、

各$R^{a1}$及び$R^{a2}$が、独立して、Ｈ、$-C_1-C_6$アルキル、$-C_1-C_6$ヘテロアルキル、$-C_1-C_6$ハロアルキル、$C_3-C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、$-C_1-C_6$アルキル、$-C_1-C_6$ヘテロアルキル、$-C_1-C_6$ハロアルキル、$-C_3-C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、$-OR^b$、$-N(R^b)_2$、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-NR^bC(=O)R^b$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-C(=O)N(R^b)_2$、$-OC(=O)N(R^b)_2$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-SR^b$、$-S(=O)(=NR^b)R^b$、$-NR^bS(=O)_2R^b$、及び$-S(=O)_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$が、独立して、Ｈ、$-C_1-C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、$-^iPr$、$-^nBu$、$-^tBu$、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び$C_3-C_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

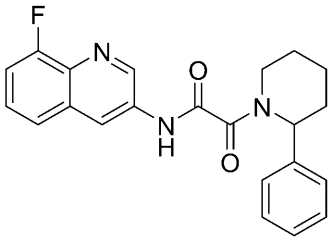
但し、

（ｉ）化合物が、式（Ａ）の化合物である場合、環Ａが、２個の炭素原子を介して５員ヘテロアリールと融合した３－ピリジンであり、

（ｉｉ）化合物が、化合物ａ．～ｄ．：

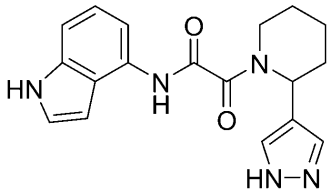
【化１０】

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド



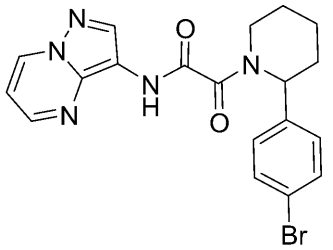
【化１１】

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド



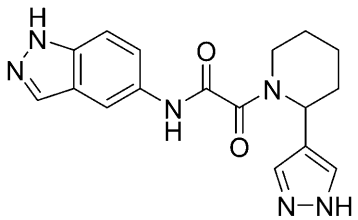
【化１２】

ｃ．２－（２－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）アセトアミド



【化１３】

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミド



**のうちの１つ、またはその薬学的に許容される塩ではない、化合物、またはその薬学的に**

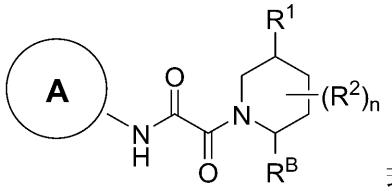
許容される塩である。

【０１０１】

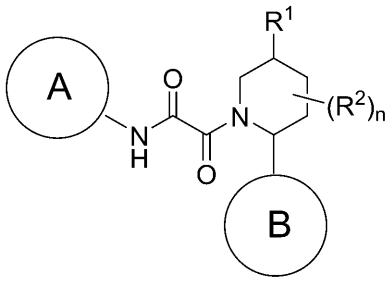
一実施形態では、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中：

【化１４】



式（Ａ）



式（Ｉ）

環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、８～１０員が、縮合系中の原子の総数を指し、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、

Ｒ$^{Ｂ}$が、独立して、＝Ｏ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ－、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_{2}$、及び－ＣＮから選択される、０、１、２、または３個の置換基で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

環Ｂが、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で任意の利用可能な位置で置換され、

各Ｒ$^{1}$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{ａ１}$、－Ｎ（Ｒ$^{ａ１}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ１}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{ａ１}$、－ＮＲ$^{ａ１}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ１}$、－ＮＲ$^{ａ１}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{ａ１}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ａ１}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ａ１}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ１}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{ａ１}$、－ＳＲ$^{ａ１}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{ａ１}$）Ｒ$^{ａ１}$、－ＮＲ$^{ａ１}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{ａ１}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{ａ１}$）$_{2}$からなる群から選択され、

各Ｒ$^{2}$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{ａ２}$、－Ｎ（Ｒ$^{ａ２}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ２}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{ａ２}$、－ＮＲ$^{ａ２}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ２}$、－ＮＲ$^{ａ２}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{ａ２}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ａ２}$）$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ａ２}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ａ２}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ａ２}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ２}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{ａ２}$、－ＳＲ$^{ａ２}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{ａ２}$）Ｒ$^{ａ２}$、－ＮＲ$^{ａ２}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{ａ２}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{ａ２}$）$_{2}$からなる群から選択されるか、あるいは２個のＲ$^{2}$が、それら

が結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、式（Ｉ）または式（Ａ）のピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、

各$R^{a1}$及び$R^{a2}$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^bC(=O)R^b$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$C(=O)N(R^b)_2$、－$OC(=O)N(R^b)_2$、－$S(=O)R^b$、－$S(=O)_2R^b$、－$SR^b$、－$S(=O)(=NR^b)R^b$、－$NR^bS(=O)_2R^b$、及び－$S(=O)_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

各$R^3$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、－ＣＮ、ハロ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^{a3}$、－$N(R^{a3})_2$、－$C(=O)R^{a3}$、－$C(=O)OR^{a3}$、－$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$、－$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$、－$C(=O)N(R^{a3})_2$、－$OC(=O)R^{a3}$、－$OC(=O)N(R^{a3})_2$、－$S(=O)R^{a3}$、－$S(=O)_2R^{a3}$、－$SR^{a3}$、－$S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$、－$NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$、及び－$S(=O)_2N(R^{a3})_2$からなる群から選択され、$R^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換され、各$R^6$が、独立して、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、－ＯＨ、＝Ｏ、ハロ、－$OC_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C(=O)C_1$－$C_6$アルキル、－$N(C_1$－$C_6$アルキル$)_2$、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択され、－$C_1$－$C_6$アルキルの１個以上の水素が、重水素で置き換えられ得る）、

各$R^{a3}$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、

－ＯＲ$^{b}$、－Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－ＳＲ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{b}$）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$からなる群から選択され、各Ｒ$^{b}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

各Ｒ$^{4}$が、独立して、－Ｄ、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、－ＳＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$からなる群から選択され、

各Ｒ$^{a4}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{5}$で置換され、各Ｒ$^{5}$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^{b}$、－Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－ＳＲ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{b}$）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$からなる群から選択され、各Ｒ$^{b}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

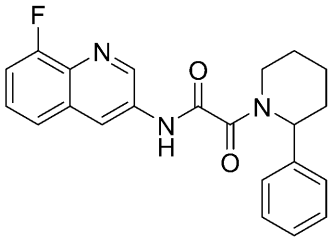
但し、

（ｉ）化合物が、式（Ａ）の化合物である場合、環Ａが、２個の炭素原子を介して５員ヘテロアリールと融合した３－ピリジンであり、

（ｉｉ）化合物が、化合物ａ．～ｄ．：

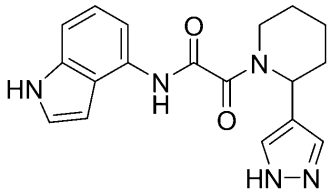
【化１５】

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド



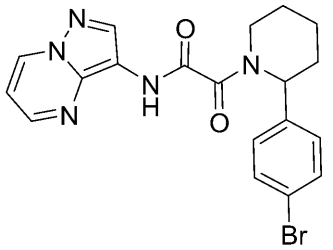
【化１６】

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド



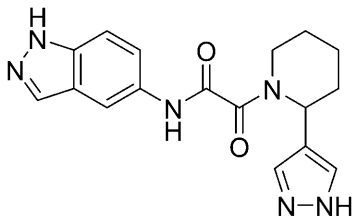
【化１７】

ｃ．２－（２－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）アセトアミド



【化１８】

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミド



**のうちの１つ、またはその薬学的に許容される塩ではない、化合物、またはその薬学的に**

許容される塩である。

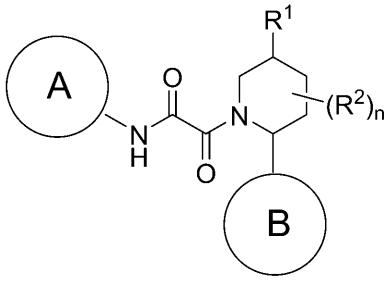
【０１０２】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ａ）の化合物である。いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ）の化合物である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物：

【化１９】




式（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、８～１０員が、縮合系中の原子の総数を指し、

環Ｂが、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換され、

各Ｒ$^1$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a1}$、－Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、－ＳＲ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a1}$）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$からなる群から選択され、

各Ｒ$^2$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、－ＳＲ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択されるか、あるいは２個のＲ$^2$が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、式（Ｉ）または式（Ａ）のピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、

各Ｒ$^{a1}$及びＲ$^{a2}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテ

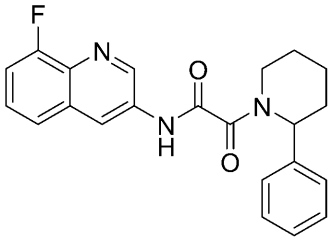
ロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^bC(=O)R^b$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$C(=O)N(R^b)_2$、－$OC(=O)N(R^b)_2$、－$S(=O)R^b$、－$S(=O)_2R^b$、－$SR^b$、－$S(=O)(=NR^b)R^b$、－$NR^bS(=O)_2R^b$、及び－$S(=O)_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－$^n$Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

但し、化合物が、化合物ａ．～ｄ．：

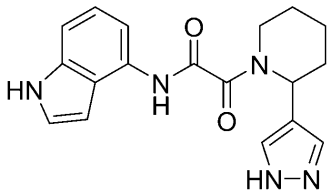
【化２０】

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド



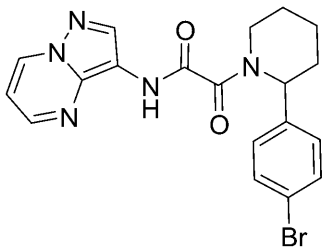
【化２１】

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド



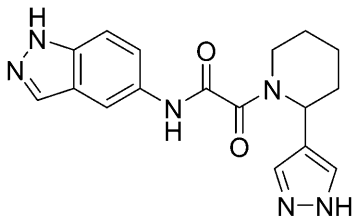
【化２２】

ｃ．２－（２－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）アセトアミド



【化２３】

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミド

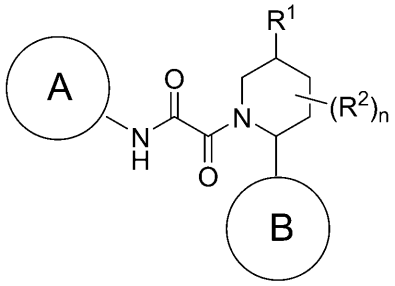


**のうちの１つ、またはその薬学的に許容される塩ではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩である。**

**【０１０４】**

**一実施形態では、本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物：**

**【化２４】**



式（Ｉ）、

**またはその薬学的に許容される塩であって、**

**式中、**

**環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、８～１０員が、縮合系中の原子の総数を指し、**

**環Ｂが、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換され、**

**各Ｒ$^1$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリ**

ルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a1}$、－Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、－ＳＲ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a1}$）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$からなる群から選択され、

各Ｒ$^2$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、－ＳＲ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択されるか、あるいは２個のＲ$^2$が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、式（Ｉ）または式（Ａ）のピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、

各Ｒ$^{a1}$及びＲ$^{a2}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^5$で置換され、各Ｒ$^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^b$、－Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^b$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^b$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^b$、－ＳＲ$^b$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^b$）Ｒ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^b$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$からなる群から選択され、各Ｒ$^b$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－$^n$Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

但し、化合物が、

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド

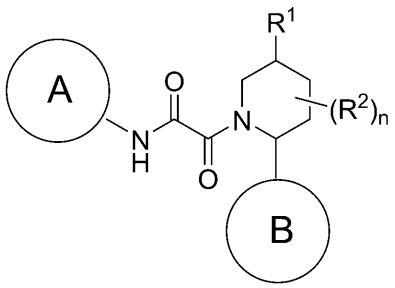
ｃ．２－（４－メチル－２－（５－メチルフラン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アセトアミド

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミドではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１０５】

一実施形態では、提供されるのは、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物：

【化２５】




式（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環であり、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、８～１０員が、縮合系中の原子の総数を指し、

環Ｂが、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、及び５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で任意の利用可能な位置で置換され、

各Ｒ$^{1}$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a1}$、－Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a1}$、－ＳＲ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a1}$）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a1}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$からなる群から選択され、

各Ｒ$^{2}$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a2}$、－ＳＲ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a2}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_{2}$からなる群から選択されるか、あるいは２個のＲ$^{2}$が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、式（Ｉ）または式（Ａ）のピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、

各Ｒ$^{3}$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、－ＣＮ、ハロ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^{a3}$、－Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a3}$、－ＮＲ$^{a3}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$、－ＮＲ$^{a3}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a3}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a3}$、－ＳＲ$^{a3}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a3}$）Ｒ$^{a3}$、－ＮＲ$^{a3}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a3}$、及び

－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{ａ3}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルが、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で任意の利用可能な位置で置換され、

各Ｒ$^4$が、独立して、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{ａ4}$、－Ｎ（Ｒ$^{ａ4}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{ａ4}$、－ＮＲ$^{ａ4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ4}$、－ＮＲ$^{ａ4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{ａ4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ａ4}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{ａ4}$）（Ｒ$^{ａ4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{ａ4}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{ａ4}$、－ＳＲ$^{ａ4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{ａ4}$）Ｒ$^{ａ4}$、－ＮＲ$^{ａ4}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{ａ4}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{ａ4}$）$_2$からなる群から選択され、

各Ｒ$^6$が、独立して、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、－ＯＨ、＝Ｏ、ハロ、－ＯＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択され、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルの１個以上の水素が、重水素で置き換えられ得、

各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、０、１、２、または３個のＲ$^5$で任意の利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^b$、－Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^b$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^b$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^b$、－ＳＲ$^b$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^b$）Ｒ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^b$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$からなる群から選択され、各Ｒ$^b$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

但し、化合物が、

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド

ｃ．２－（４－メチル－２－（５－メチルフラン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アセトアミド、または

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミドではない、化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１０６】

本明細書において一般的に定義されているように、$R^B$は、任意に置換される$C_1$－$C_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^B$は、＝Ｏ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ－、－ＯＭｅ、－$NH_2$、及び－ＣＮから選択される、０、１、２、または３個の置換基で置換される－$C_1$－$C_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^B$は、非置換－$C_1$－$C_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^B$は、－Ｍｅ、－Ｅｔ－、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、及び－$^t$Ｂｕから選択される。いくつかの実施形態では、$R^B$は、－Ｍｅ、－Ｅｔ－、－$^i$Ｐｒ、及び－$^t$Ｂｕから選択される。いくつかの実施形態では、$R^1$は、Ｈではなく、$R^B$及び$R^1$は、トランス相対配置にある。いくつかの実施形態では、$R^1$は、Ｈではなく、$R^B$及び$R^1$は、シス相対配置にある。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、非存在である（例えば、２個の$R^2$基によって形成されるスピロ環が、他の状態で$R^1$を担持する原子と結合する場合）。

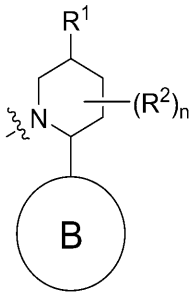
【０１０８】

ある特定の実施形態では、$R^1$は、Ｈではなく、環Ｂ及び$R^1$は、トランス相対配置にある。他の実施形態では、$R^1$は、Ｈではなく、環Ｂ及び$R^1$は、シス相対配置にある。

【０１０９】

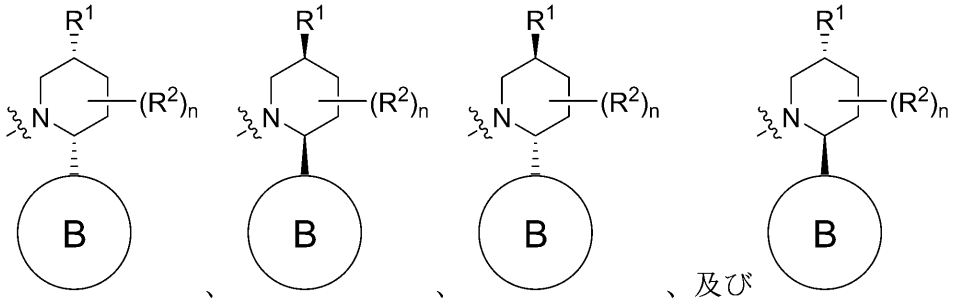
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）において

【化２６】



として表される部分は、

【化２７】

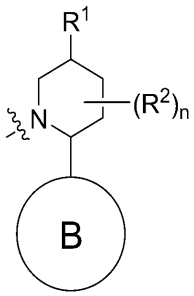


からなる群から選択され、式中、環Ｂ、$R^1$、$R^2$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

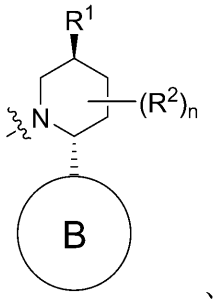
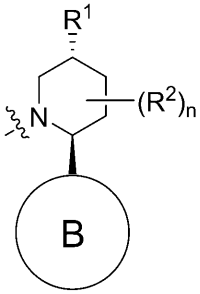
【０１１０】

ある特定の実施形態では、

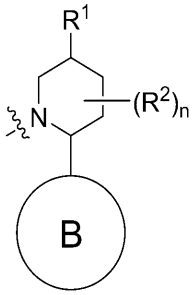
【化２８】



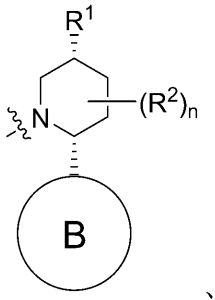
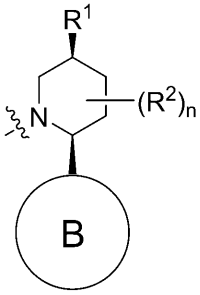
として表される部分は、
【化２９】


、及び


からなる群から選択され、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０１１１】
他の実施形態では、
【化３０】



として表される部分は、
【化３１】

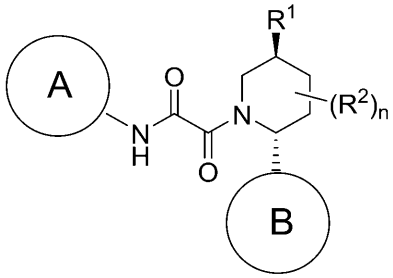

、及び


からなる群から選択され、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉａ）の化合物

【化３２】



式（Ｉａ）

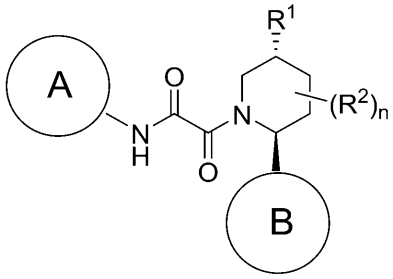
であり、

式中、環Ａ、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｂ）の化合物

【化３３】



式（Ｉｂ）

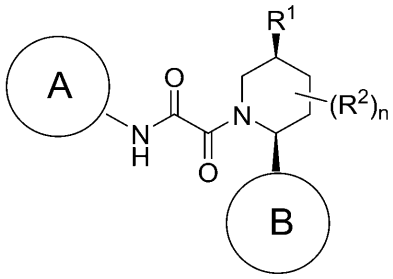
であり、

式中、環Ａ、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｃ）の化合物

【化３４】

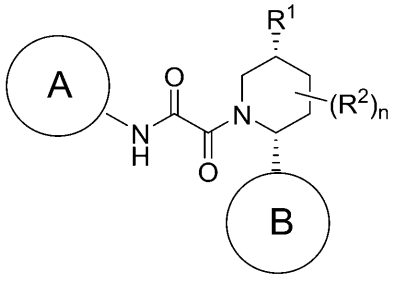


式（Ｉｃ）

であり、

式中、環Ａ、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１１５】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉｄ）の化合物
【化３５】



式（Ｉｄ）

であり、
式中、環Ａ、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０１１６】
本明細書で一般的に定義されるように、環Ａは、少なくとも１個の窒素原子を含む任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、８～１０員は、縮合系中の原子の総数を指す。
【０１１７】
いくつかの実施形態では、環Ａは、少なくとも１個の窒素原子を含む縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環であり、環Ａは、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、８～１０員は、縮合系中の原子の総数を指す。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、環Ａは、少なくとも１個の窒素原子、ならびにＮ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される０、１、２、もしくは３個の追加のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態を含む、任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、８～１０員は、縮合系中の原子の総数を指す。いくつかの実施形態では、環Ａは、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０１１９】
いくつかの実施形態では、環Ａは、少なくとも１個の窒素原子、ならびにＮ、Ｏ、もしくはＳからなる群から選択される０、１、もしくは２個の追加のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態（例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアゾリル）を含み、カルボシクリルまたはヘテロシクリル環と縮合した、５～６員単環式ヘテロアリール環を含み、縮合系中の原子の総数は、８～１０であり、系は、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される合計２、３、もしくは４個のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態を含む。結合点は、ヘテロアリール環上にある。
【０１２０】
いくつかの実施形態では、環Ａは、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０１２１】
いくつかの実施形態では、環Ａは、少なくとも１個の窒素原子、ならびにＮ、Ｏ、もしくはＳからなる群から選択される０、１、もしくは２個の追加のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態（例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアゾリル）を

含み、カルボシクリル環と縮合した、５～６員単環式ヘテロアリール環を含み、縮合系中の原子の総数は、８～１０である。いくつかの実施形態では、環Ａは、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、環Ａは、少なくとも１個の窒素原子、ならびにＮ、Ｏ、もしくはＳからなる群から選択される０、１、もしくは２個の追加のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態（例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアゾリル）を含み、ヘテロシクリル環と縮合した、５～６員単環式ヘテロアリール環を含み、縮合系中の原子の総数は、８～１０であり、系は、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される合計２、３、もしくは４個のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態を含む。いくつかの実施形態では、環Ａは、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

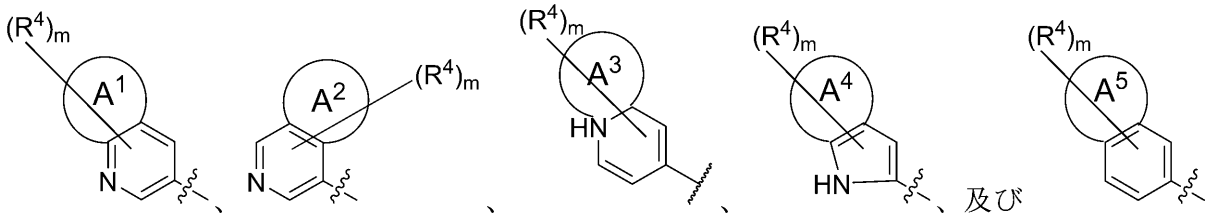
【０１２３】

いくつかの実施形態では、環Ａは、少なくとも１個の窒素原子、ならびにＮ、Ｏ、もしくはＳからなる群から選択される０、１、もしくは２個の追加のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態（例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアゾリル）を含む５～６員単環式ヘテロアリール環と縮合したフェニル環を含み、結合点は、フェニル環またはヘテロアリール環のいずれか上にある。いくつかの実施形態では、環Ａは、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化３６】




からなる群から選択され、

式中、

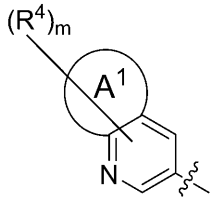
環Ａ$^{1}$、Ａ$^{2}$、及びＡ$^{4}$の各々が、独立して、４～６員カルボシクリル、４～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、またはフェニルであり、

各環Ａ$^{3}$が、独立して、４～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、ヘテロシクリル及びヘテロアリールが、少なくとも１個の窒素原子を含み、

各環Ａ$^{5}$が、独立して、５～６員ヘテロアリールであり、ヘテロアリールが、少なくとも１個の窒素原子を含み、

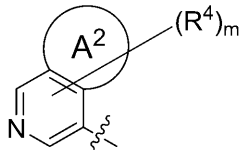
各Ｒ$^{4}$が、独立して、－Ｄ、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、－ＳＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$から

なる群から選択され、
各$R^{a4}$が、独立して、H、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^bC(=O)R^b$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$C(=O)N(R^b)_2$、－$OC(=O)N(R^b)_2$、－$S(=O)R^b$、－$S(=O)_2R^b$、－$SR^b$、－$S(=O)(=NR^b)R^b$、－$NR^bS(=O)_2R^b$、及び－$S(=O)_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$が、独立して、H、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－$^n$Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、
ｍが、０、１、２または３である。
【０１２５】
一実施形態では、環$A^1$、$A^2$、及び$A^4$は、各々独立して、４～６員カルボシクリル、Ｏ、Ｎ、Ｓからなる群から選択される１、２、もしくは３個のヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリル、またはそれらの酸化形態、Ｏ、Ｎ、Ｓからなる群から選択される１、２、もしくは３個のヘテロ原子を含む５～６員ヘテロアリール、またはそれらの酸化形態、あるいはフェニルである。
【０１２６】
一実施形態では、各環$A^3$は、独立して、４～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、少なくとも１個の窒素原子、ならびにＮ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される０、１、もしくは２個の追加のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態を含む。
一実施形態では、各環$A^5$は、独立して、５～６員ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、少なくとも１個の窒素原子、ならびにＮ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される０、１、もしくは２個の追加のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態を含む。
【０１２７】
一実施形態では、環Ａは、
【化３７】




であり、式中、$A^1$、$R^4$、及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０１２８】
一実施形態では、環Ａは、

【化３８】

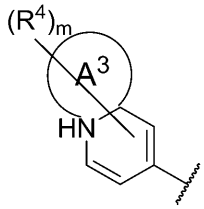



であり、式中、$A^2$、$R^4$、及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１２９】

一実施形態では、環Ａは、

【化３９】

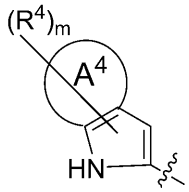



であり、式中、$A^3$、$R^4$、及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１３０】

一実施形態では、環Ａは、

【化４０】

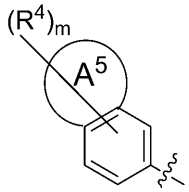



であり、式中、$A^4$、$R^4$、及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１３１】

一実施形態では、環Ａは、

【化４１】

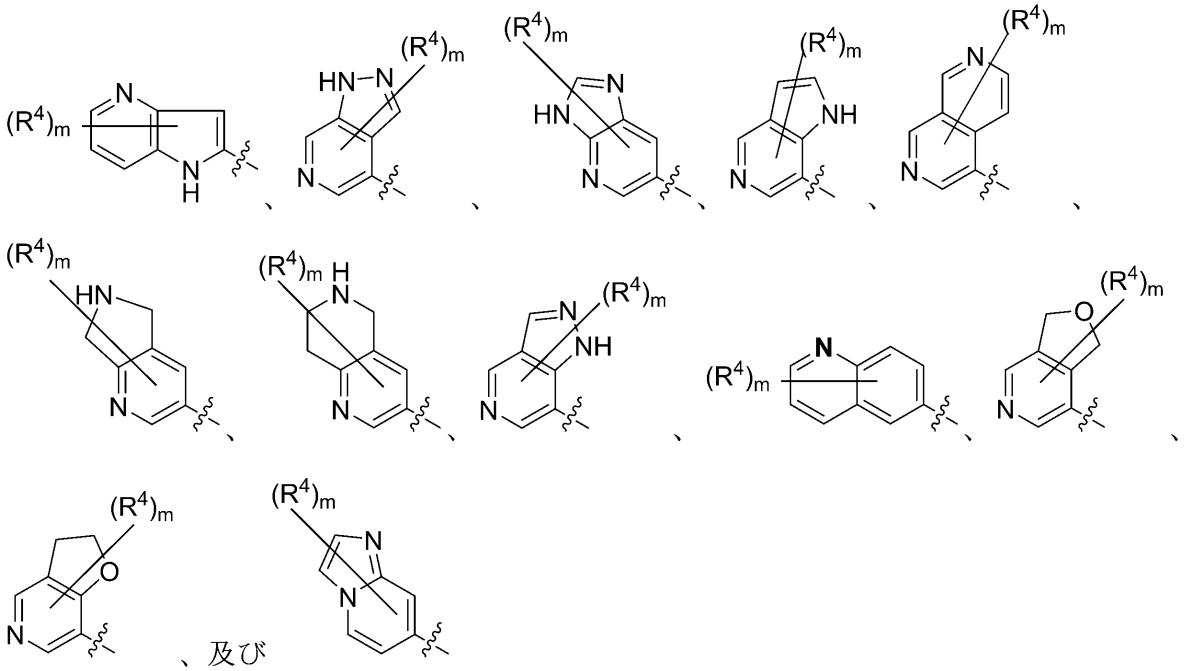



であり、式中、$A^5$、$R^4$、及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化４２】

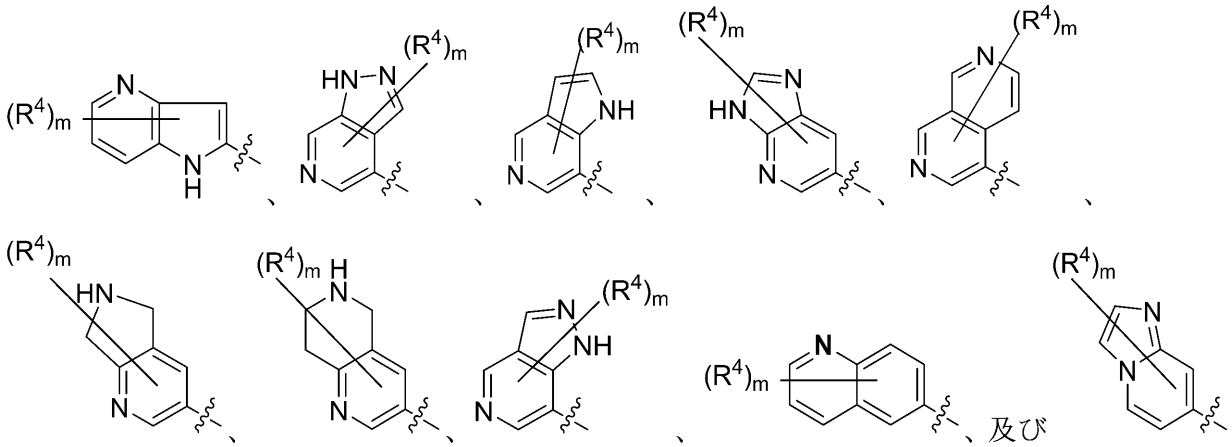


からなる群から選択され、式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化４３】



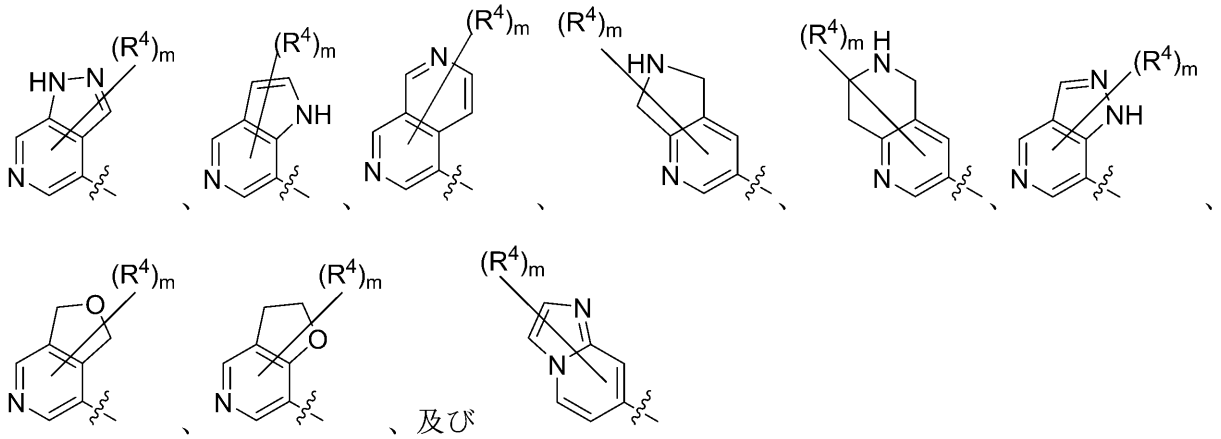
からなる群から選択され、

式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化４４】

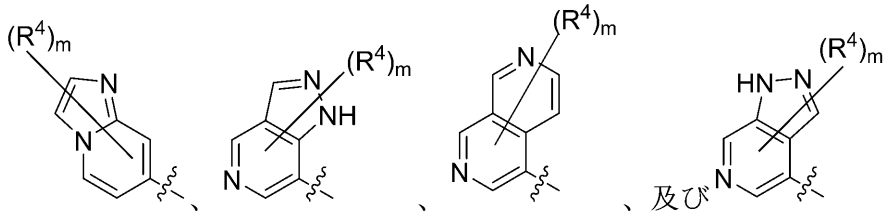


からなる群から選択される。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化４５】

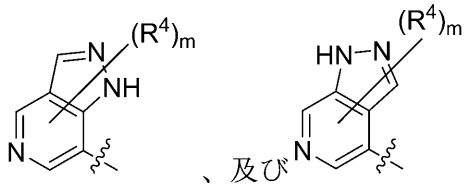


からなる群から選択され、式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化４６】

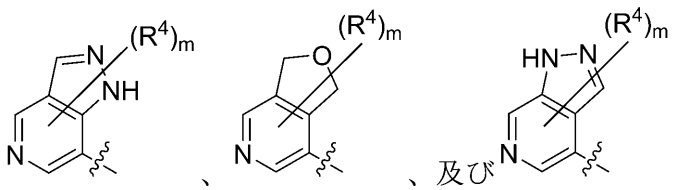


からなる群から選択され、式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化４７】

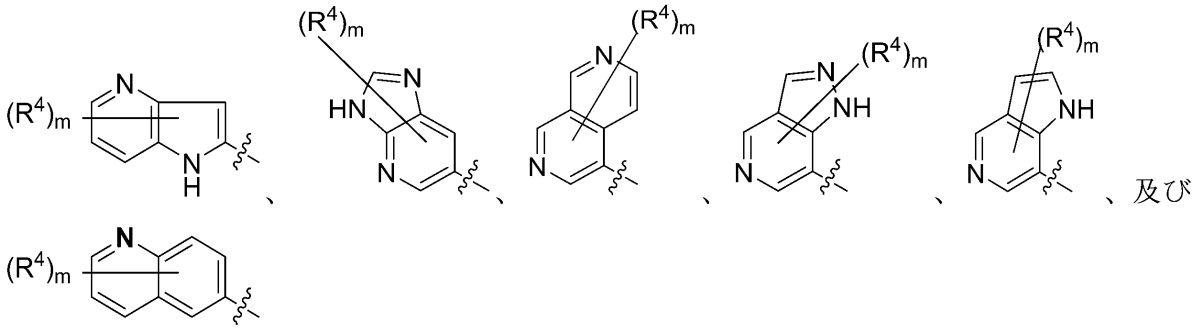


からなる群から選択され、式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１３８】

ある特定の実施形態では、環Ａは、

【化４８】

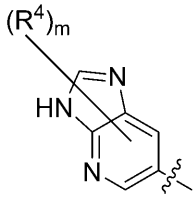


からなる群から選択され、式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化４９】

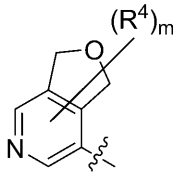


であり、式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化５０】

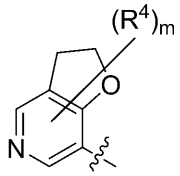


であり、式中、$R^4$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化５１】

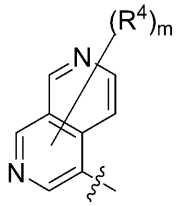


であり、式中、$R^4$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化５２】

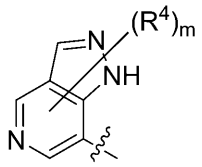


であり、式中、$R^4$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化５３】

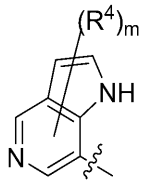


であり、式中、$R^4$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１４４】

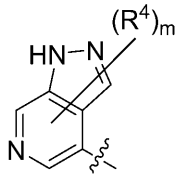
いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化５４】

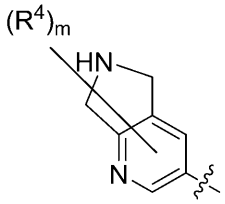


であり、式中、$R^4$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りで

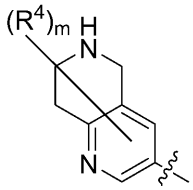
ある。
【０１４５】
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化５５】



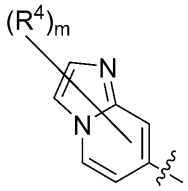
であり、式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化５６】



であり、式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化５７】



であり、式中、Ｒ$^{4}$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化５８】

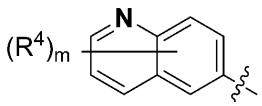


であり、式中、$R^4$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化５９】

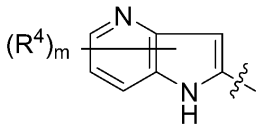


であり、式中、$R^4$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化６０】



であり、式中、$R^4$及びｍは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１５１】

本明細書で一般的に定義されるように、ｍは、０、１、２、または３である。いくつかの実施形態では、ｍは、０、１、または２である。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、ｍは、０または１である。いくつかの実施形態では、ｍは、１または２である。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、ｍは、０である。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、ｍは、１である。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、ｍは、２である。

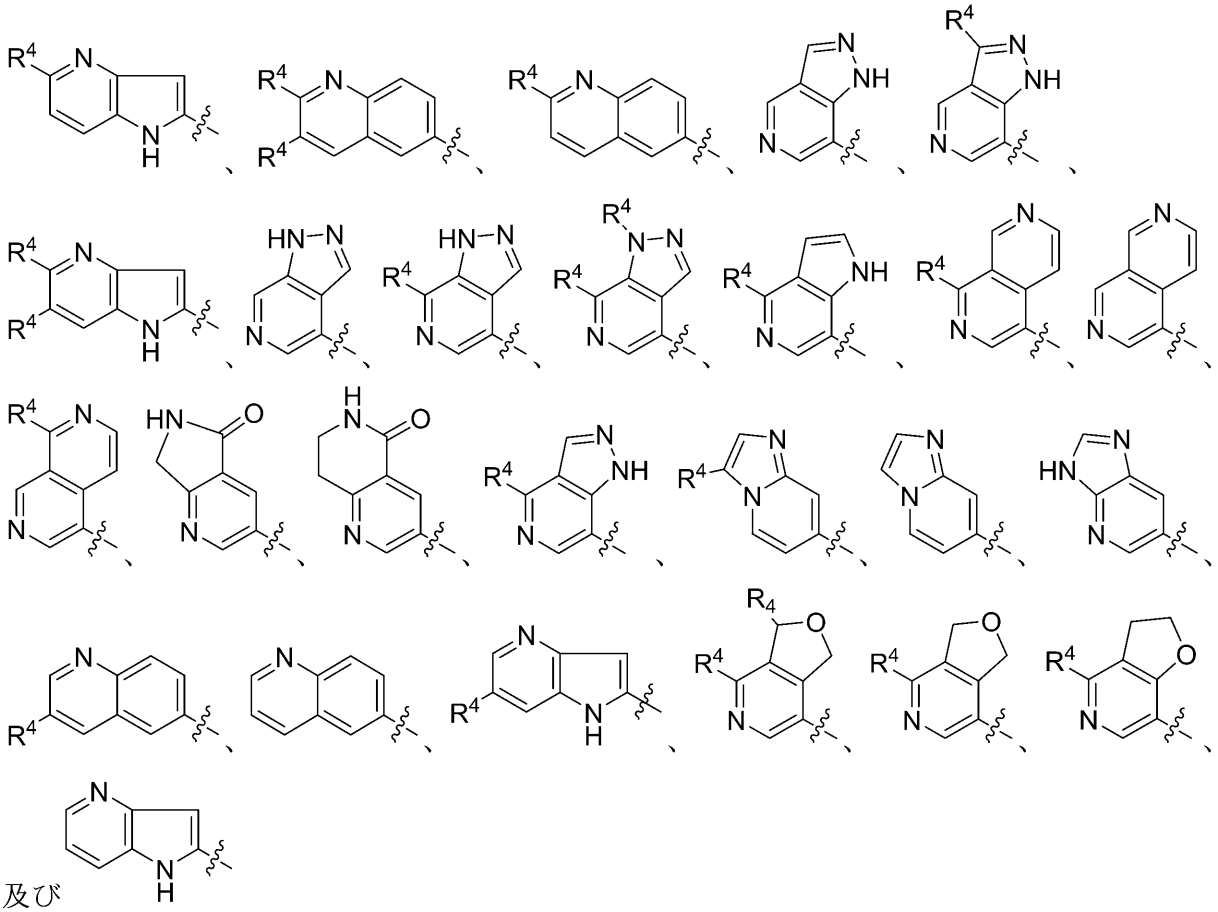
【０１５６】

いくつかの実施形態では、ｍは、３である。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化６１】

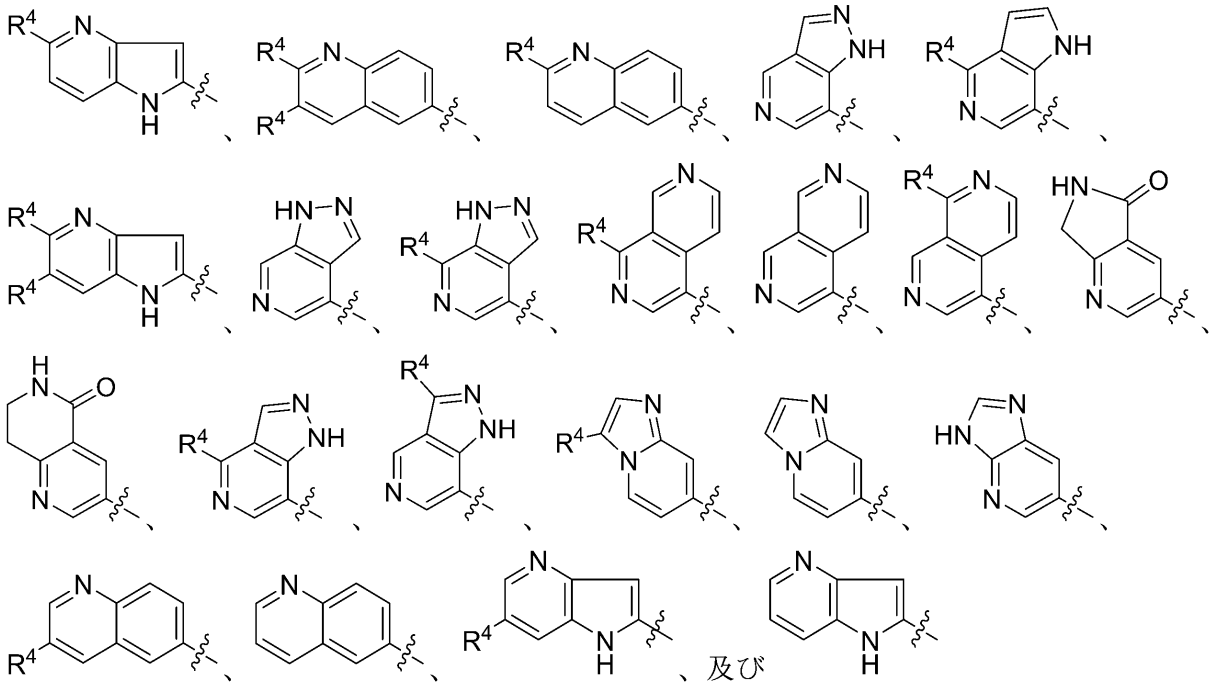


からなる群から選択され、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化６２】

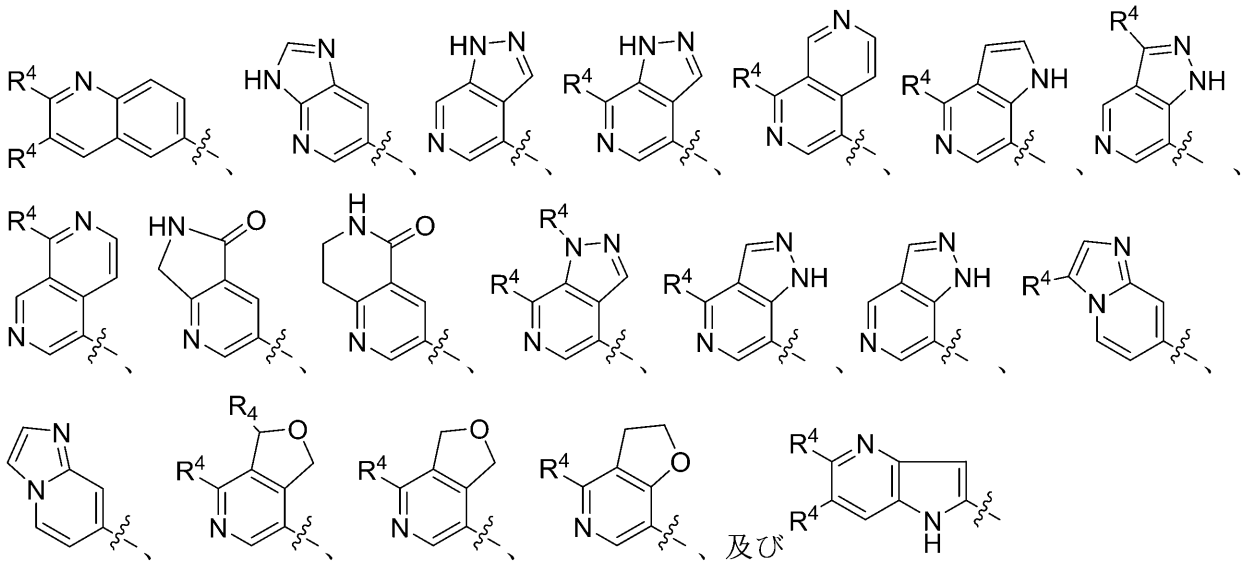


からなる群から選択され、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化６３】

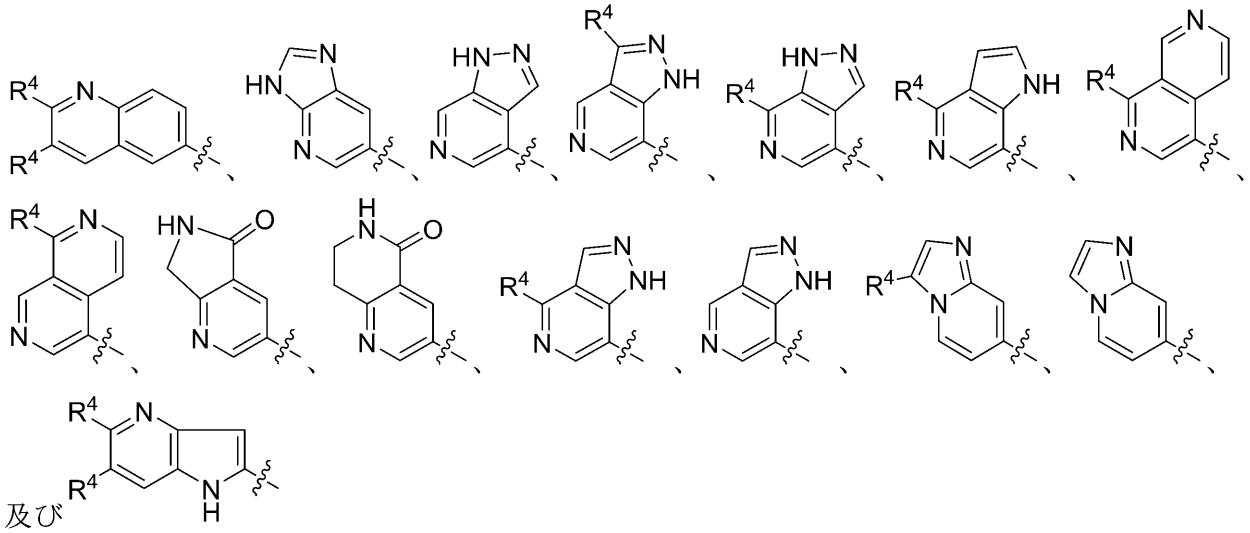


からなる群から選択され、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化６４】

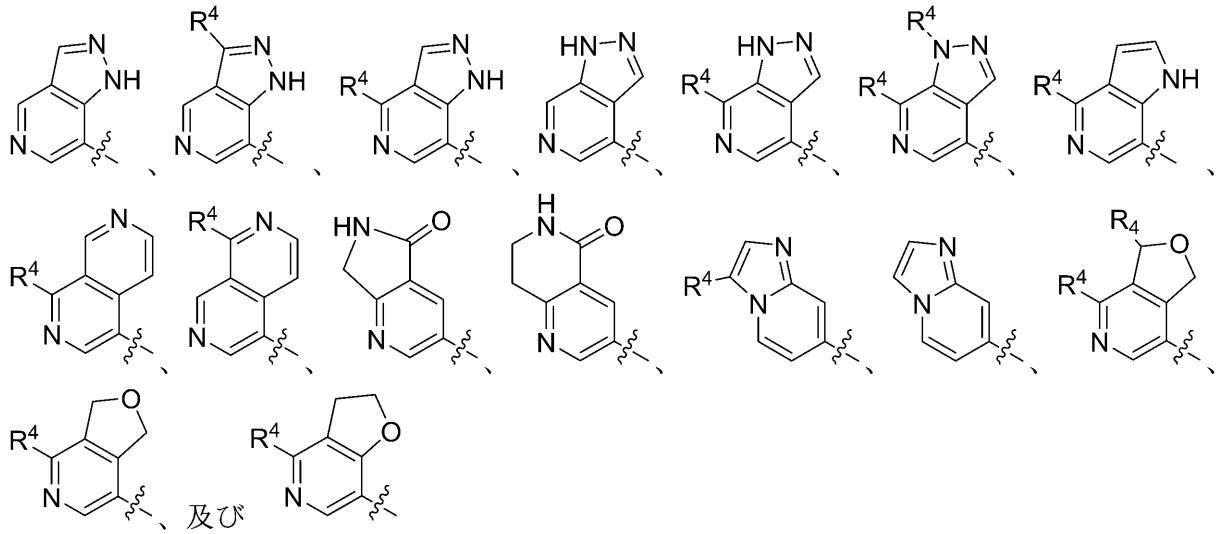


からなる群から選択され、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化６５】

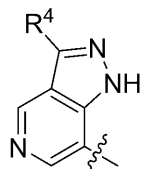


からなる群から選択される。

【０１６２】

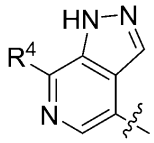
いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化６６】

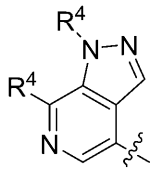


であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

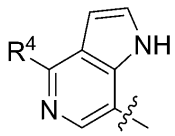
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化６７】



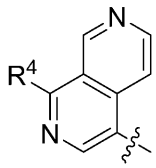
であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化６８】



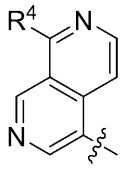
であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化６９】



であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化７０】

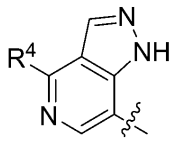


であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化７１】

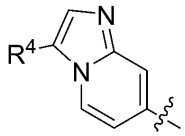


であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ａは、

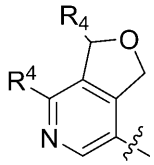
【化７２】



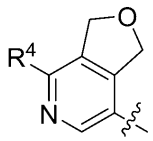
であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化７３】



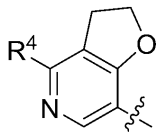
であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化７４】



であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化７５】

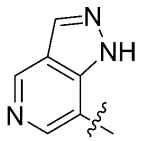


であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化７６】

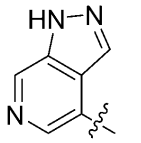


であり、式中、Ｒ$^{4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ａは、

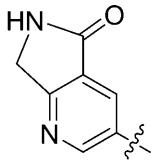
【化７７】



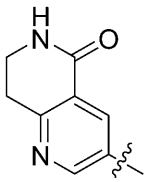
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化７８】



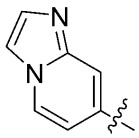
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化７９】



である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化８０】

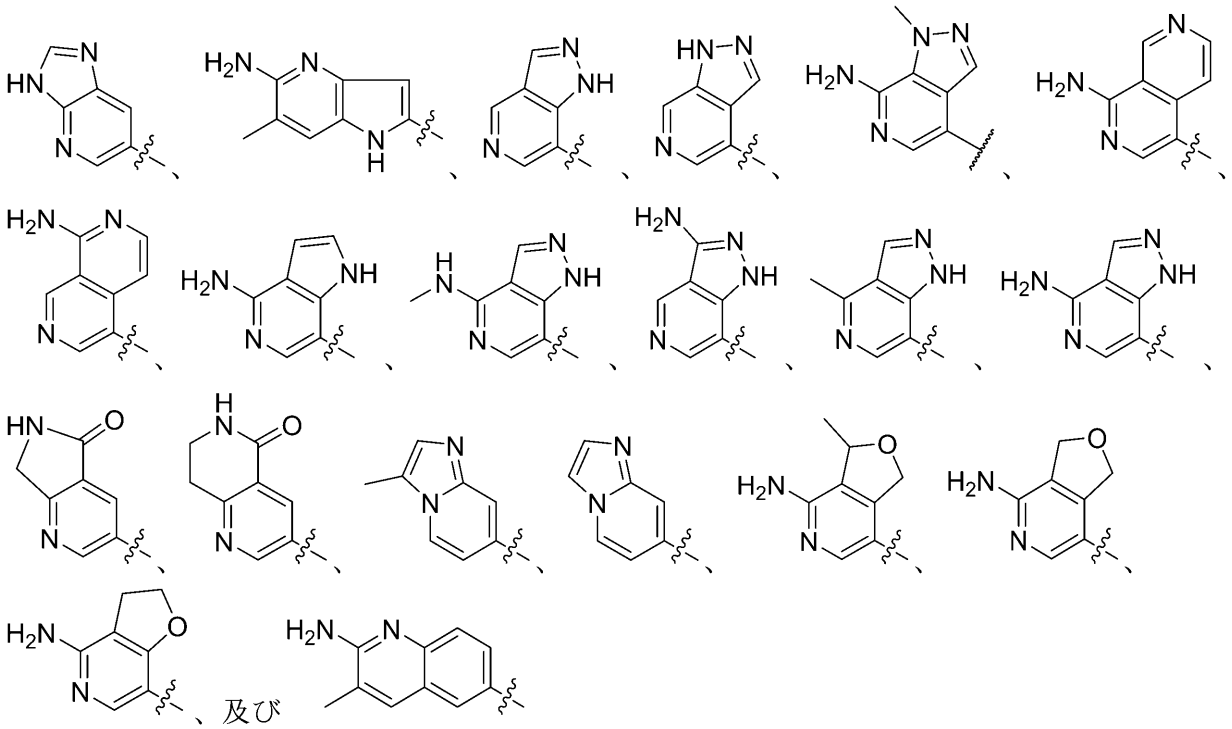


である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化８１】



である。
【０１６３】
いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化８２】

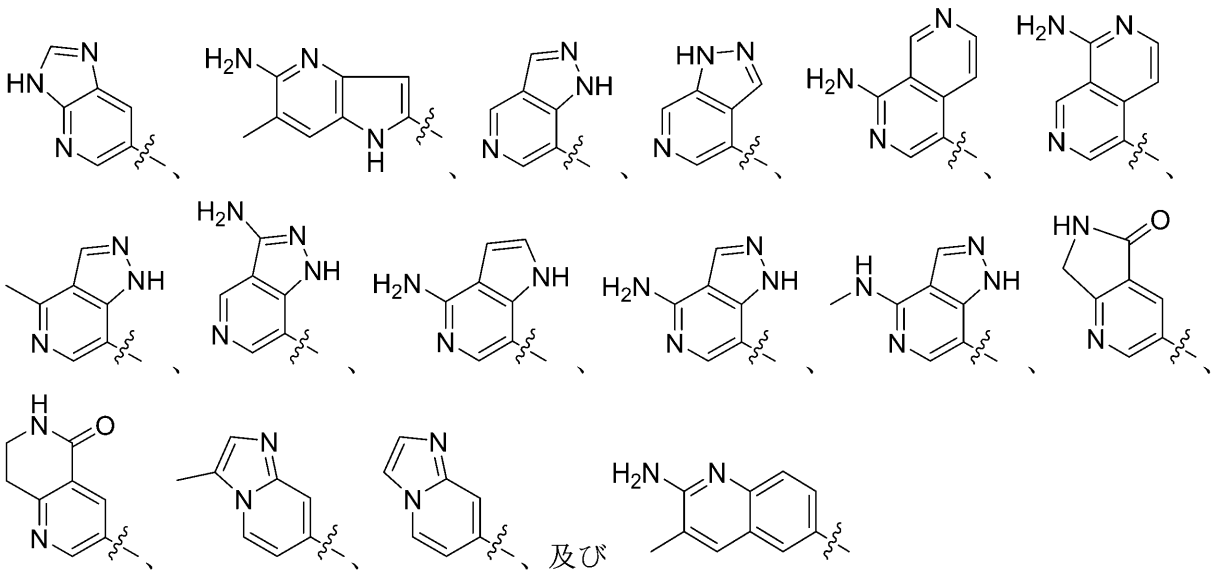


からなる群から選択される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化８３】

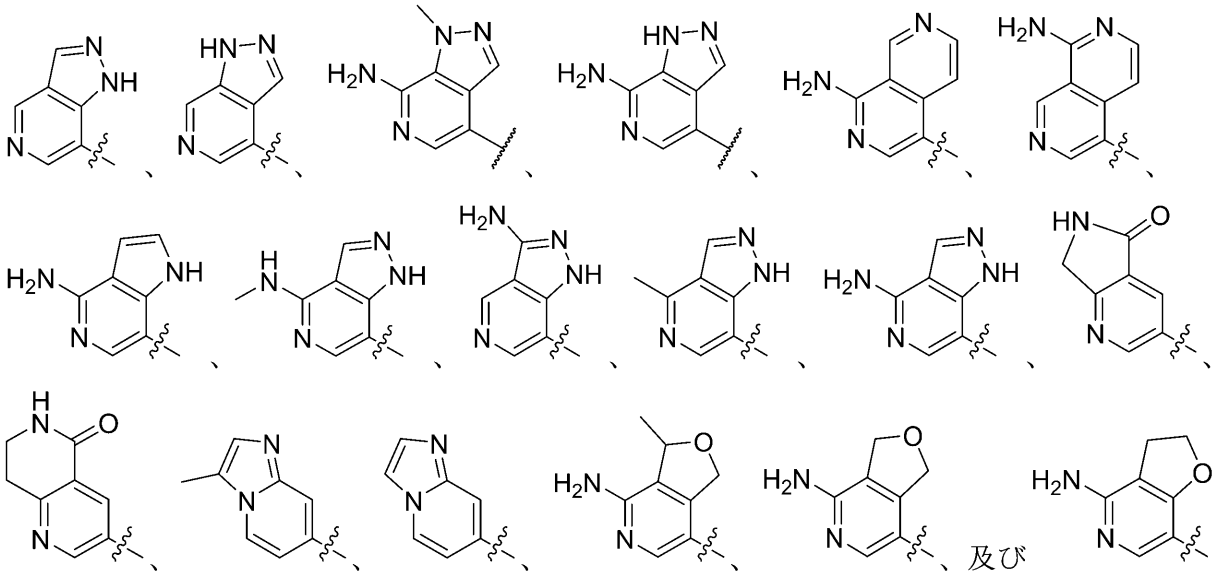


からなる群から選択される。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化８４】

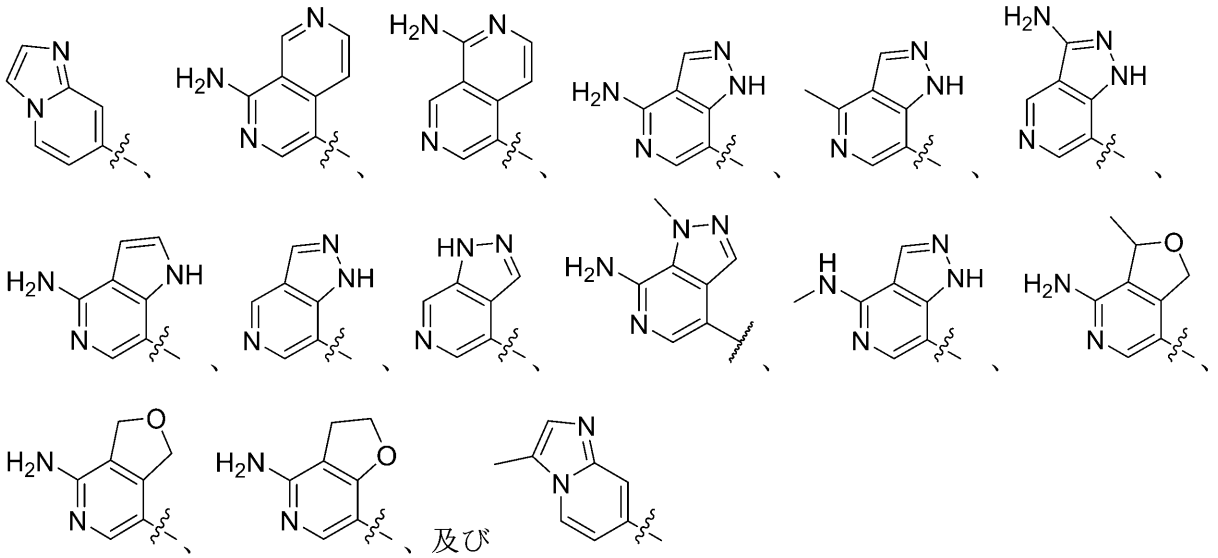


からなる群から選択される。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化８５】

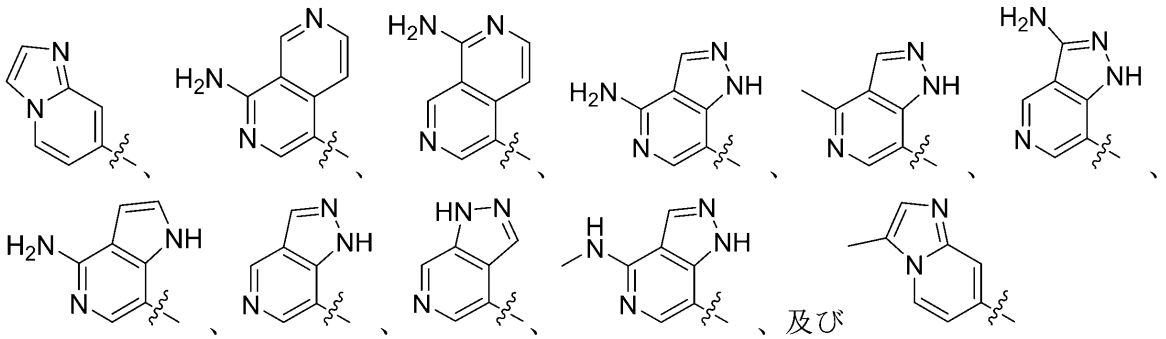


からなる群から選択される。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化８６】

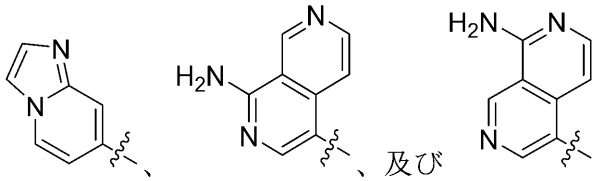


からなる群から選択される。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化８７】

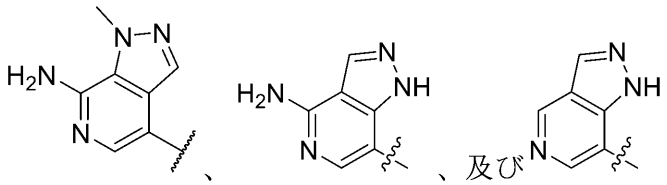


からなる群から選択される。

【０１６９】

ある特定の実施形態では、環Ａは、

【化８８】

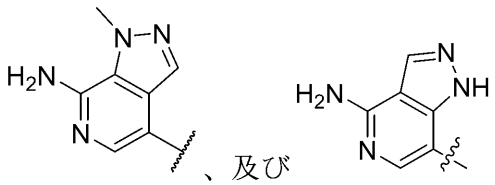


からなる群から選択される。

【０１７０】

ある特定の実施形態では、環Ａは、

【化８９】

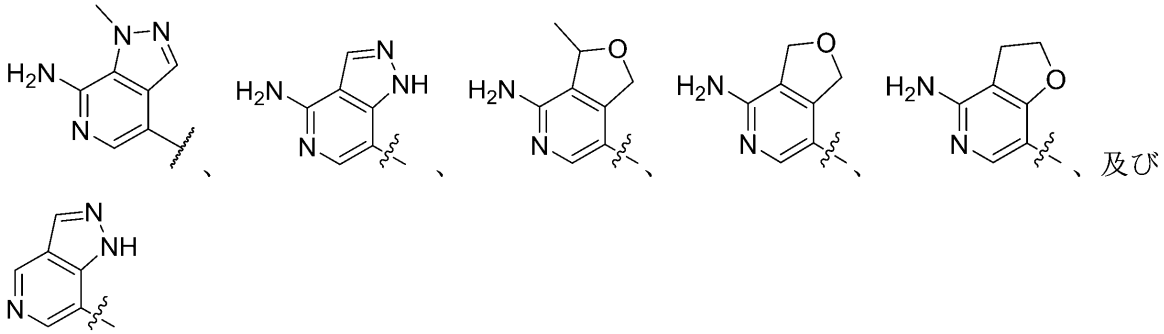


からなる群から選択される。

【０１７１】

ある特定の実施形態では、環Ａは、

【化９０】

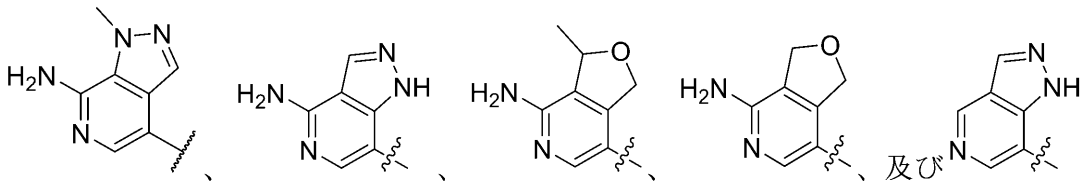


からなる群から選択される。

【０１７２】

ある特定の実施形態では、環Ａは、

【化９１】

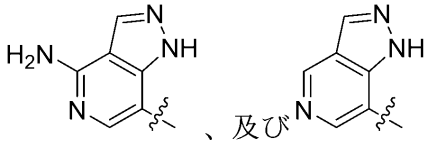


からなる群から選択される。

【０１７３】

ある特定の実施形態では、環Ａは、

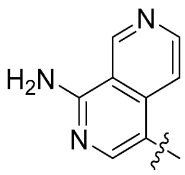
【化９２】



からなる群から選択される。

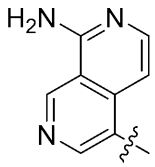
いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化９３】

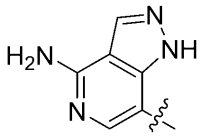


である。いくつかの実施形態では、環Ａは、

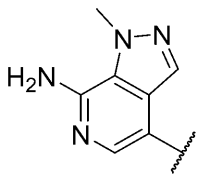
【化９４】



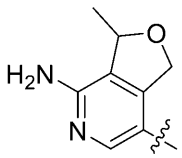
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化９５】



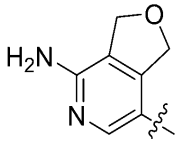
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化９６】



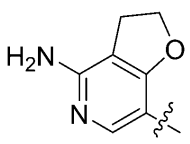
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化９７】



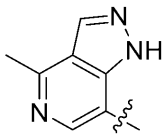
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化９８】



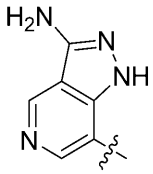
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化９９】



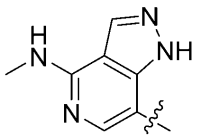
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化１００】



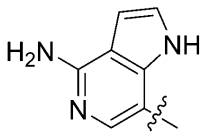
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化１０１】



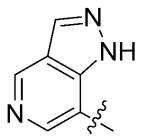
である。
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化１０２】



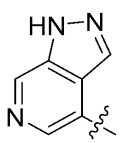
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化１０３】



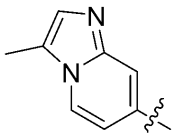
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化１０４】



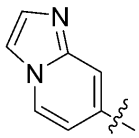
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化１０５】



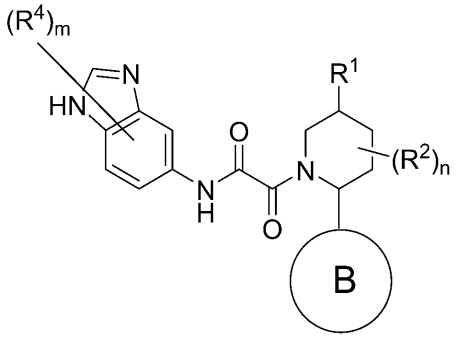
である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化１０６】



である。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化１０７】

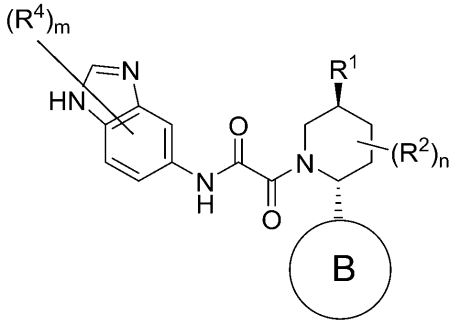


である。
【０１７４】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ１）の化合物：
【化１０８】



（ＩＩ１）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１ａ）の化合物：
【化１０９】

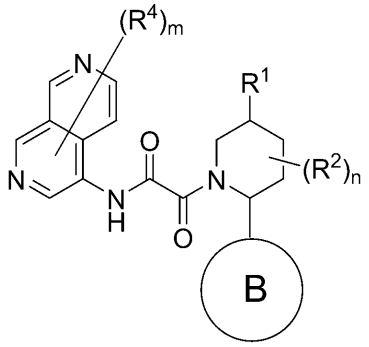


（ＩＩ１ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０１７５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ２）の化合物：

【化１１０】



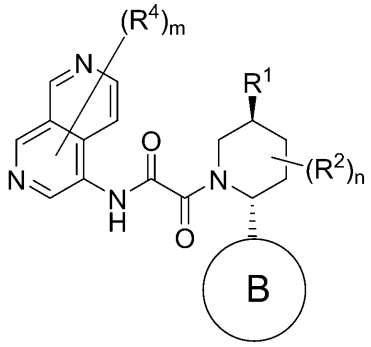
（ＩＩ２）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ２ａ）の化合物：

【化１１１】



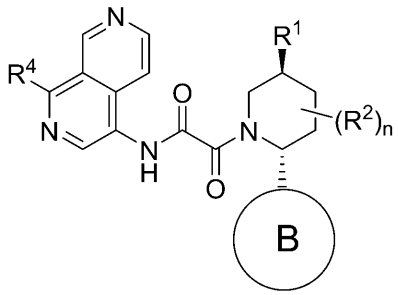
（ＩＩ２ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１７７】

さらにいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ２ｂ）の化合物：

【化１１２】



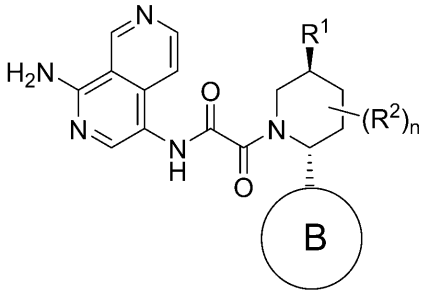
（ＩＩ２ｂ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１７８】

さらにいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ２ｃ）の化合物：

【化１１３】



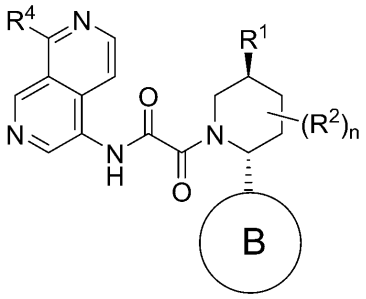
（ＩＩ２ｃ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１７９】

他の実施形態では、化合物は、式（ＩＩ２ｄ）の化合物：

【化１１４】



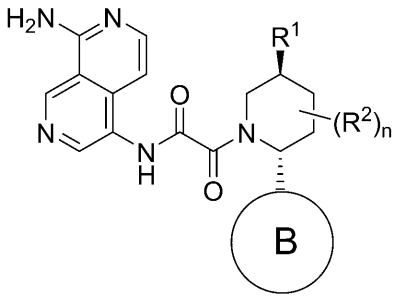
（ＩＩ２ｄ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８０】

他の実施形態では、化合物は、式（ＩＩ２ｅ）の化合物：

【化１１５】



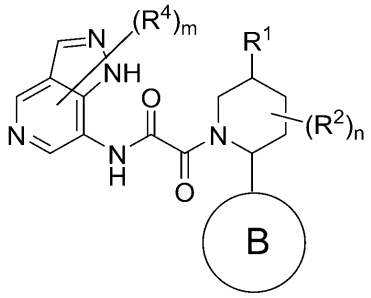
（ＩＩ２ｅ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ３）の化合物：

【化１１６】



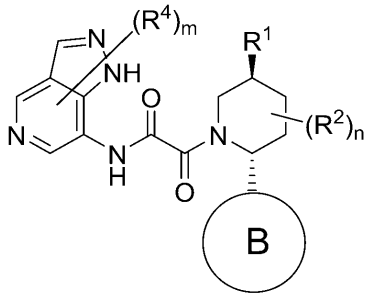
（ＩＩ３）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ３ａ）の化合物：

【化１１７】



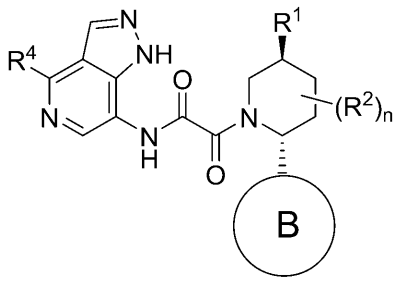
（ＩＩ３ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ３ｂ）の化合物：

【化１１８】



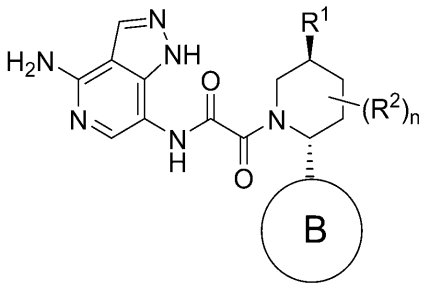
（ＩＩ３ｂ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ３ｃ）の化合物：

【化１１９】



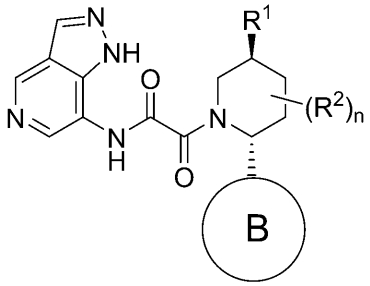
（ＩＩ３ｃ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ３ｄ）の化合物：

【化１２０】



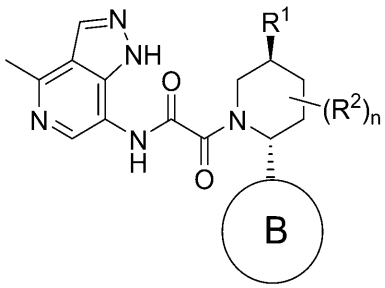
（ＩＩ３ｄ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ３ｅ）の化合物：

【化１２１】



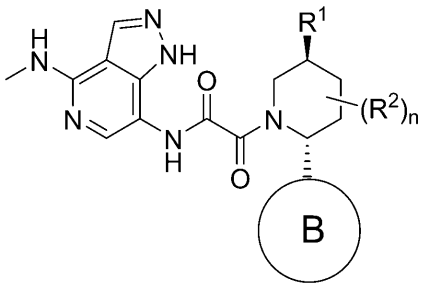
（ＩＩ３ｅ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ３ｆ）の化合物：

【化１２２】



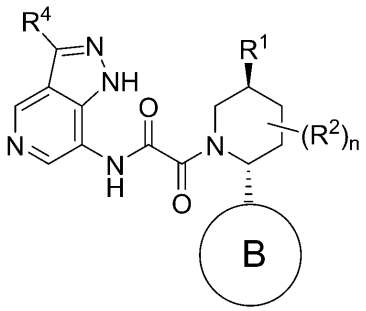
（ＩＩ３ｆ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ３ｇ）の化合物：

【化１２３】



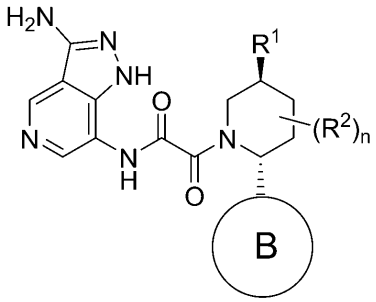
（ＩＩ３ｇ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ３ｈ）の化合物：

【化１２４】



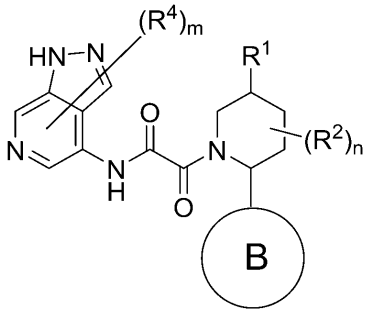
（ＩＩ３ｈ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ４）の化合物：

【化１２５】



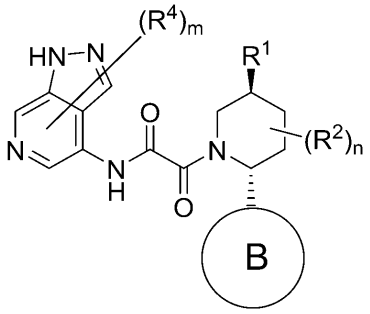
（ＩＩ４）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ４ａ）の化合物：

【化１２６】



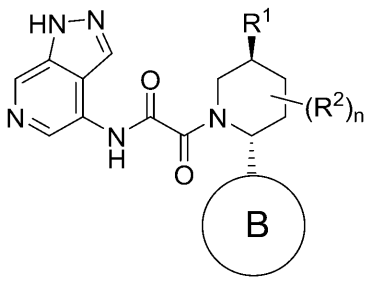
（ＩＩ４ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ４ｂ）の化合物：

【化１２７】



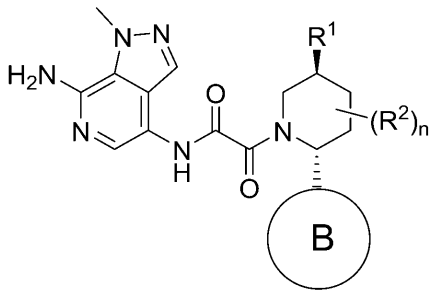
（ＩＩ４ｂ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ４ｃ）の化合物：

【化１２８】



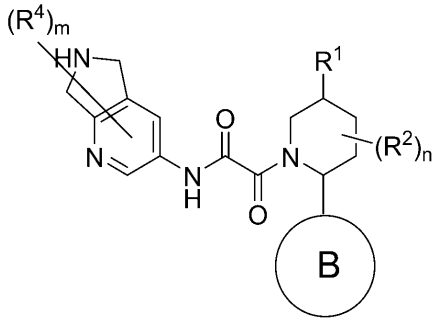
（ＩＩ４ｃ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ５）の化合物：

【化１２９】



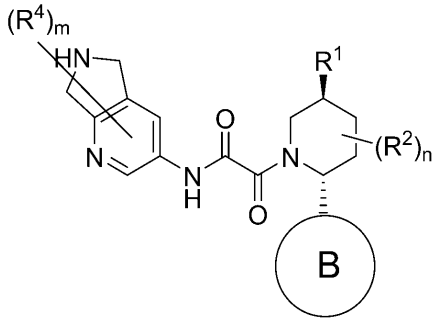
（ＩＩ５）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ５ａ）の化合物：

【化１３０】



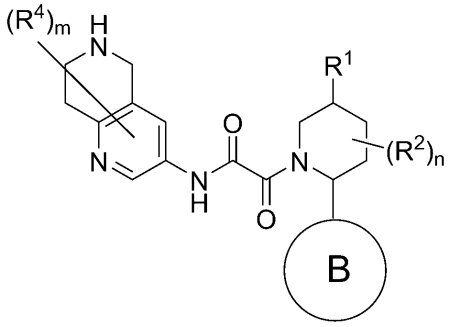
（ＩＩ５ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ６）の化合物：

【化１３１】



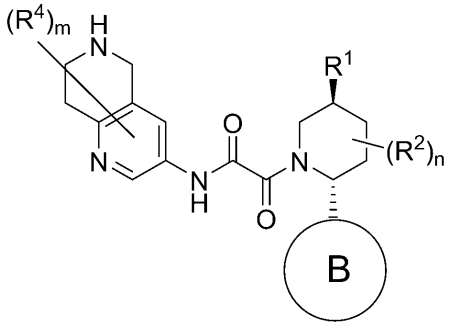
（ＩＩ６）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ６ａ）の化合物：

【化１３２】



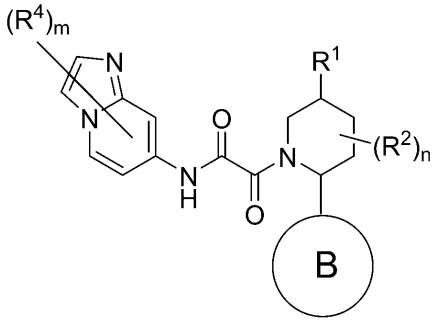
（ＩＩ６ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ７）の化合物：

【化１３３】



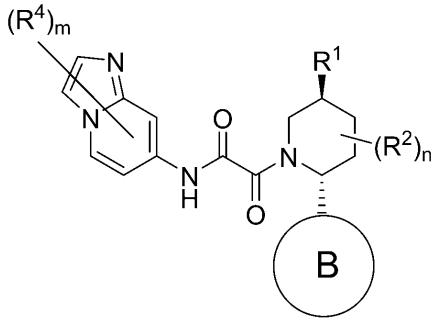
（ＩＩ７）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ７ａ）の化合物：

【化１３４】



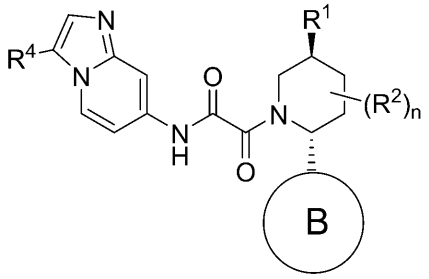
（ＩＩ７ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２００】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ７ｂ）の化合物：

【化１３５】



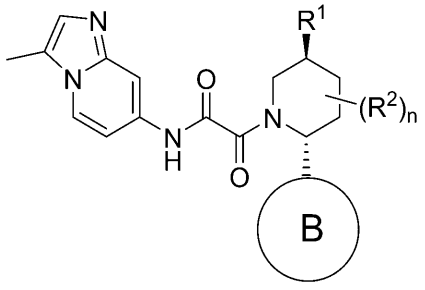
（ＩＩ７ｂ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２０１】

さらにいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ７ｃ）の化合物：

【化１３６】



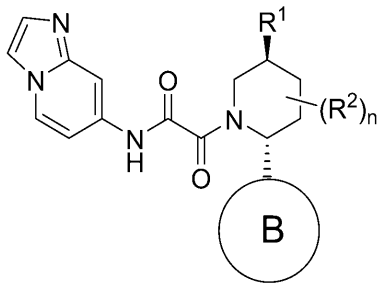
（ＩＩ７ｃ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２０２】

他の実施形態では、化合物は、式（ＩＩ７ｄ）の化合物：

【化１３７】



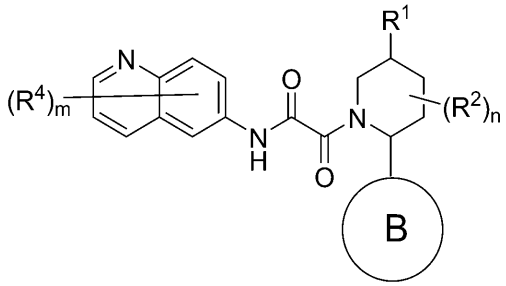
（ＩＩ７ｄ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ８）の化合物：

【化１３８】



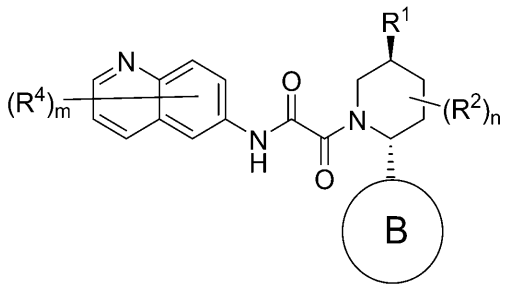
（ＩＩ８）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ８ａ）の化合物：

【化１３９】



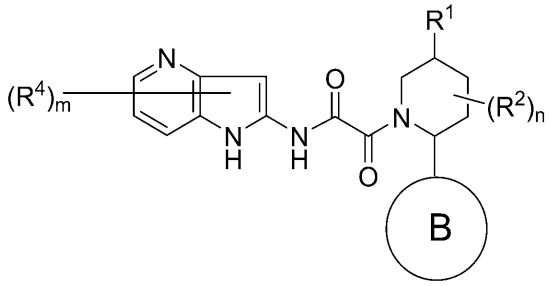
（ＩＩ８ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ９）の化合物：

【化１４０】



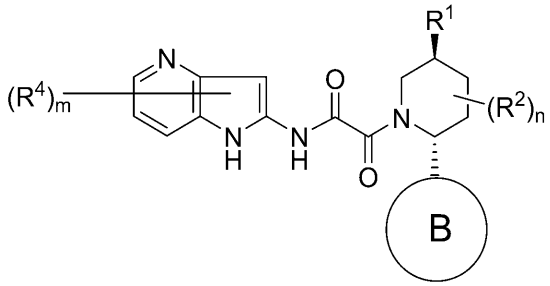
（ＩＩ９）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ９ａ）の化合物：

【化１４１】



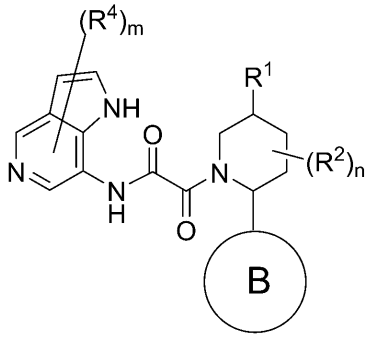
（ＩＩ９ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ１０）の化合物：

【化１４２】



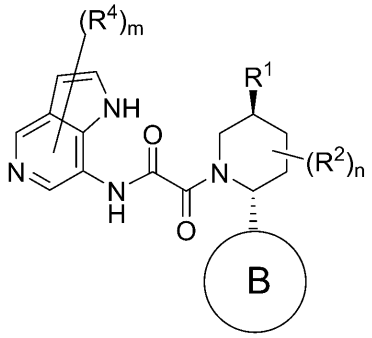
（ＩＩ１０）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１０ａ）の化合物：

【化１４３】



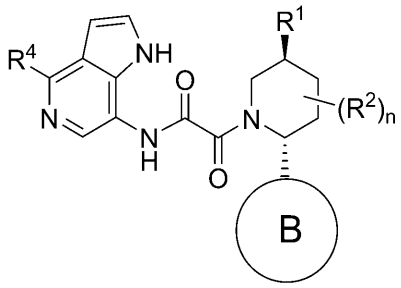
（ＩＩ１０ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１０ｂ）の化合物：

【化１４４】



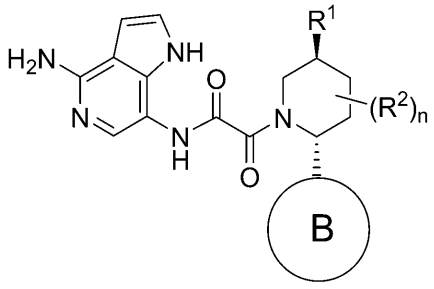
（ＩＩ１０ｂ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１０ｃ）の化合物：

【化１４５】



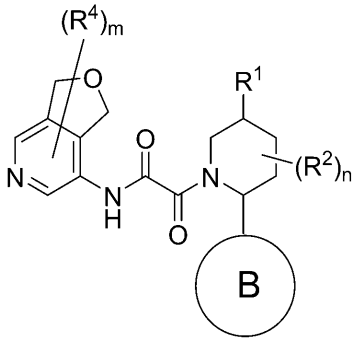
（ＩＩ１０ｃ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ１１）の化合物：

【化１４６】



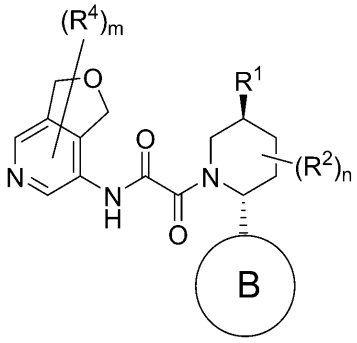
（ＩＩ１１）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１１ａ）の化合物：

【化１４７】



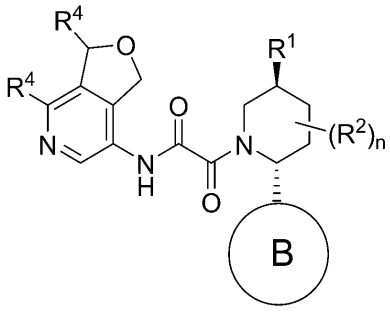
（ＩＩ１１ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１１ｂ）の化合物：

【化１４８】



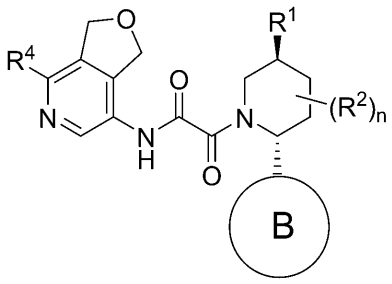
（ＩＩ１１ｂ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１１ｃ）の化合物：

【化１４９】



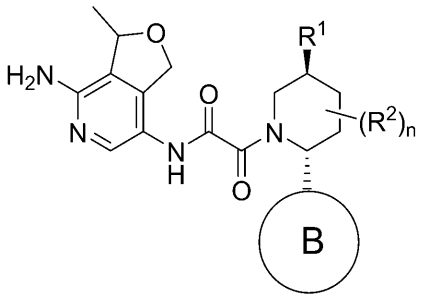
（ＩＩ１１ｃ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１１ｄ）の化合物：

【化１５０】



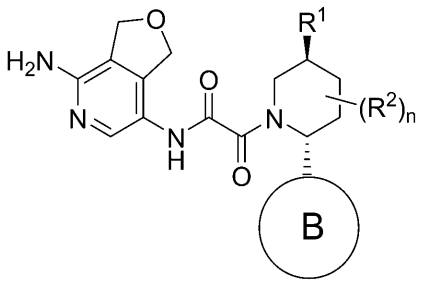
（ＩＩ１１ｄ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１１ｅ）の化合物：

【化１５１】



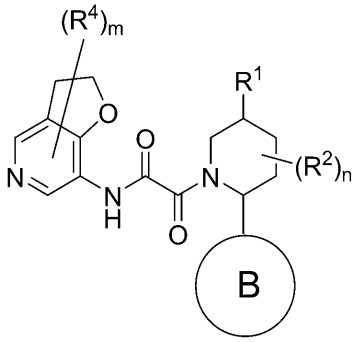
（ＩＩ１１ｅ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ１２）の化合物：

【化１５２】



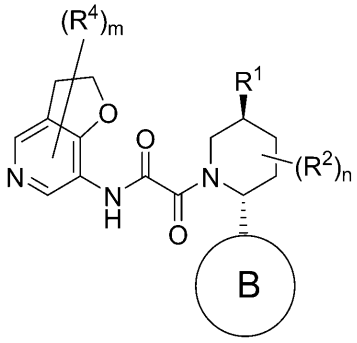
（ＩＩ１２）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１２ａ）の化合物：

【化１５３】



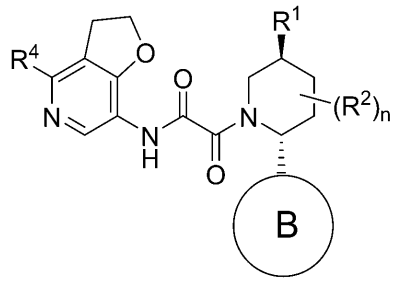
（ＩＩ１２ａ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１２ｂ）の化合物：

【化１５４】



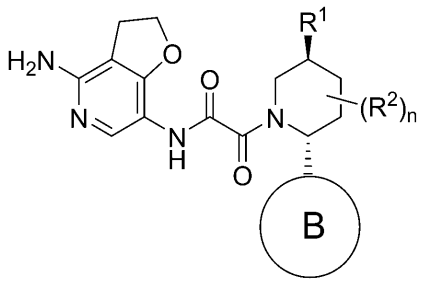
（ＩＩ１２ｂ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ１２ｃ）の化合物：

【化１５５】



（ＩＩ１２ｃ）

であり、式中、環Ｂ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{4}$、ｍ、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２１】

本明細書で一般的に記載されるように、各Ｒ$^{4}$は、独立して、－Ｄ、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、－ＳＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{4}$は、独立して、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、－ＳＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{4}$は、－Ｄ、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、－ＳＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{4}$は、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリー

ルアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a4}$、－ＳＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a4}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２５】

ある特定の実施形態では、各Ｒ$^4$は、－Ｄ、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、及び－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２６】

ある特定の実施形態では、各Ｒ$^4$は、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、及び－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^4$は、－Ｄ、＝Ｏ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、及び－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^4$は、＝Ｏ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、及び－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^4$は、－Ｄ、＝Ｏ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及び－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^4$は、＝Ｏ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、及び－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２３１】

ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｄ、＝Ｏ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{t}$Ｂｕ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、及び－ＮＨ（ＣＨ$_3$）$_2$からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、＝Ｏ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{t}$Ｂｕ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、及び－ＮＨ（ＣＨ$_3$）$_2$からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、または－Ｍｅからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－ＮＨ$_2$または－Ｍｅからなる群から選択される。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、＝Ｏである。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、－Ｄである。

【０２３４】

ある特定の実施形態では、$R^4$は、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、－Ｉである。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、－ＣＮである。

【０２３６】

ある特定の実施形態では、$R^4$は、－$C_1$－$C_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、－Ｍｅである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、－Ｅｔである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、－Ｐｒまたは－ｉＰｒである。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、メトキシメチル（$-CH_2OCH_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、ヒドロキシメチル（$-CH_2OH$）である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、アミノメチル（例えば、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$である。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、－$C_1$－$C_6$ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、トリフルオロメチル（$-CF_3$）である。他の実施形態では、$R^4$は、ジフルオロメチル（$-CHF_2$）である。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、シクロヘキシルである。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、３～１０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、３～６員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル）である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、オキセタニルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、テトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、テトラヒドロフラニルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、アゼチジニルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、ピロリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、ピペリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、アゼパニルである。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、シクロアルキルアルキル（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル）である。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、ヘテロシクリルアルキル（例えば、オキセタニルメチル、アジリジニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、ピロリジニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、アゼパニルメチル）である。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、アリールアルキルである。いくつかの実施形態では

、$R^4$は、ベンジルである。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、ヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジニルメチル、チアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピラゾリルメチル）である。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-OR^{a4}$であり、$R^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである（例えば、ヒドロキシ（－ＯＨ）、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ）。いくつかの実施形態では、$R^4$は、ヒドロキシである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、メトキシである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、エトキシである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、イソプロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-C_1-C_6$ハロアルコキシである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、トリフルオロメトキシ（$-OCF_3$）であり、他の実施形態では、$R^4$は、ジフルオロメトキシ（$-OCHF_2$）である。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-N(R^{a4})_2$であり、$R^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである（例えば、$-NH_2$、$-NHR^{a4}$、$-N(CH_3)R^{a4}$）。いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-NHR^{a4}$（例えば、$-NHCH_3$、$-NHCH_2CH_3$、－ＮＨＰｒ、$-NH^iPr$、－ＮＨシクロプロピル、－ＮＨシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-N(CH_3)R^{a4}$（例えば、$-N(CH_3)_2$、$-N(CH_3)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$-N(CH_3)^iPr$、－Ｎ（ＣＨ３）シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ３）シクロブチル）である。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-C(=O)R^{a4}$または$-C(=O)OR^{a4}$であり、$R^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-C(=O)R^{a4}$であり、$R^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、－Ｃ（＝Ｏ）アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-C(=O)CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）シクロブチル、$-C(=O)^tBu$、$-C(=O)^iPr$、$-C(=O)CH_2CH_2CH_3$、または$-C(=O)OCH_3$である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、アセチル（$-C(=O)CH_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-C(=O)OR^{a4}$である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、－ＣＯＯＨである。いくつかの実施形態では、$R^4$は、$COOCH_3$である。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$であり、$R^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。ある特定の実施形態では、$R^4$は、$-NHC(=O)R^{a4}$（例えば、$-NHC(=O)CH_3$、$-NHC(=O)CH_2CH_3$、$-NHC(=O)CH_2CH_2CH_3$、$-NHC(=O)^iPr$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｂｕ、$-NHC(=O)^tBu$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）シクロプロピル、－ＮＨＣ（＝Ｏ）シクロブチル）である。いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-N(CH_3)C(=O)R^{a4}$（例えば、$-N(CH_3)C(=O)CH_3$、$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2CH_3$、$-N(CH_3)C(=O)^iPr$、－Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）Ｂｕ、$-N(CH_3)C(=O)^tBu$、－Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）シクロブチル）である。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、$R^4$は、$-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$であり、$R^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。ある特定の実施形態では、$R^4$は、$-NHC(=O)OR^{a4}$（例えば、$-NHC(=O)OCH_3$、$-NHC(=O)OCH_2CH_3$、$-NHC(=O)OCH_2CH_2CH_3$、$-NHC(=O)O^i$

Ｐｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＢｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏシクロプロピル、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{i}$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＢｕ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロブチル）である。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$であり、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｒ$^{a4}$）。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a4}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＰｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＢｕ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨシクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨシクロブチル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｒ$^{a4}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$^{i}$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロブチル）である。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）であり、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＯＲ$^{a4}$）（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＯＣＨ$_{3}$）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＯＨである。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$であり、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a4}$（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＰｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＢｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ$^{t}$Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨシクロプロピル、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨシクロブチル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｒ$^{a4}$（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$^{i}$Ｐｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$^{t}$Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロプロピル、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロブチル）である。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$であり、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｓ（＝Ｏ）アルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｓ（＝Ｏ）シクロアルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロブチル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロペンチル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロヘキシル）である。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$であり、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{4}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$アルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ

$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロアルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロブチル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロペンチル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロヘキシル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、Ｓ（＝Ｏ）$_2$アリール（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$フェニル）である。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－ＳＲ$^{a4}$であり、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓアルキル（例えば、－ＳＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＰｒ、－Ｓ$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓシクロアルキル（例えば、－Ｓシクロプロピル、－Ｓシクロブチル、－Ｓシクロペンチル、－Ｓシクロヘキシル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓアリール（例えば、－Ｓフェニル）である。

いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$）Ｒ$^{a4}$であり、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）Ｒ$^{a4}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$^{i}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$^{t}$Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）シクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）Ｒ$^{a4}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）$^{i}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）$^{t}$Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－ＮＲ$^{a4}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a4}$であり、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$アルキル（例えば、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｐｒ、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロアルキル（例えば、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロプロピル、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロブチル、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロペンチル、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロヘキシル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$アルキル（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロアルキル（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロブチル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロペンチル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロヘキシル）である。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_2$であり、Ｒ$^{a4}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a4}$）。いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＲ$^{a4}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＰｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨシクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^4$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a4}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$^{i}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０２５８】

本明細書で一般的に定義されるように、環Ｂは、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、及び５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、任意の利用可能な位置で任意に置換される。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、環Ｂの各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、０、１、２、または３個のＲ$^3$で任意の利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、独立して、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$単環式または二環式カルボシクリル（例えば、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$単環式または二環式シクロアルキル、部分的に不飽和な－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$単環式または二環式カルボシクリル、独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される１～３個の原子、またはそれらの酸化形態を含む、フェニルまたは５～６員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環と縮合した－Ｃ$_3$－Ｃ$_7$単環式カルボシクリル）、３～１０員単環式または二環式ヘテロシクリル（例えば、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態を含む、３～８員単環式ヘテロシクリル、独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子、またはそれらの酸化形態を含む、４～１０員二環式ヘテロシクリル）、－Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$単環式または二環式アリール（例えば、フェニル、完全芳香族９～１０員二環式アリール、Ｃ$_5$－Ｃ$_6$炭素環と縮合したフェニル環を含む二環式アリール、独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～６員ヘテロ環、またはそれらの酸化形態と縮合したフェニル環を含む二環式アリール）、５～６員単環式ヘテロアリール（例えば、独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を含む）、８～１０員二環式ヘテロアリール（例えば、独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を含む）からなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換される）、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$単環式または二環式カルボシクリル（例えば、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、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－イル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾリル、スピロ［３．３］ヘプタニル）、３～１０員単環式または二環式ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、アゼパニル、ピペリジニル、ピロロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、１，２－ジヒドロピリジニル、モルホリニル）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$単環式または二環式アリール（例えば、フェニル、ナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、１，２，３，４テトラヒドロキノリニル、１，２ジヒドロキノリニル、１，２－ジヒドロイソキノリニル、１，２，３，４テトラヒドロイソキノリニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル）、５～６員単環式ヘテロアリール（例えば、チオフェニル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル）、８～１０員二環式ヘテロアリール（例えば、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２－Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラ

ゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル）からなる群から選択され、各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、任意に置換される（例えば、０、１、２または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２６２】

ある特定の実施形態では、環Ｂは、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、及び５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、アリール及びヘテロアリールは、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、フェニル、ナフタレニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$単環式シクロアルキル、３～７員単環式ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、及び８～１０員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される。

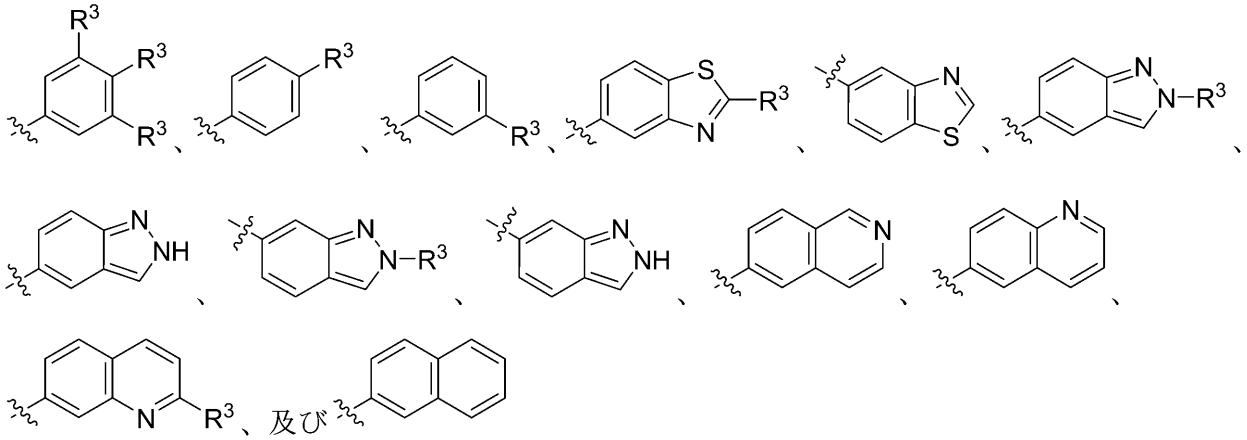
【０２６４】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、及び８～１０員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、アリール及びヘテロアリールは、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１５６】

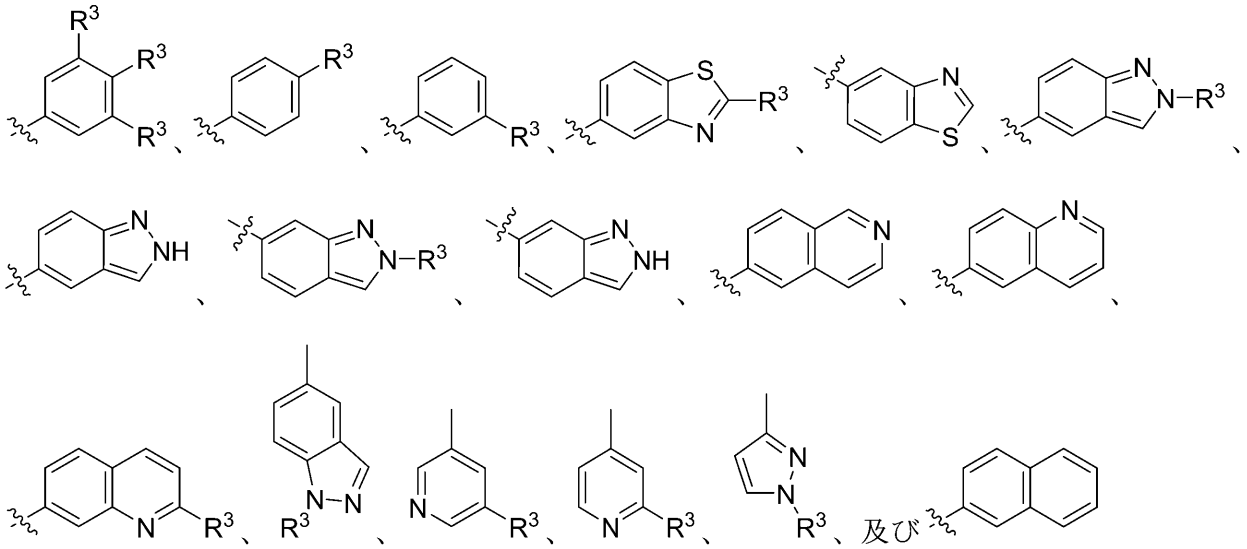


からなる群から選択される。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１５７】

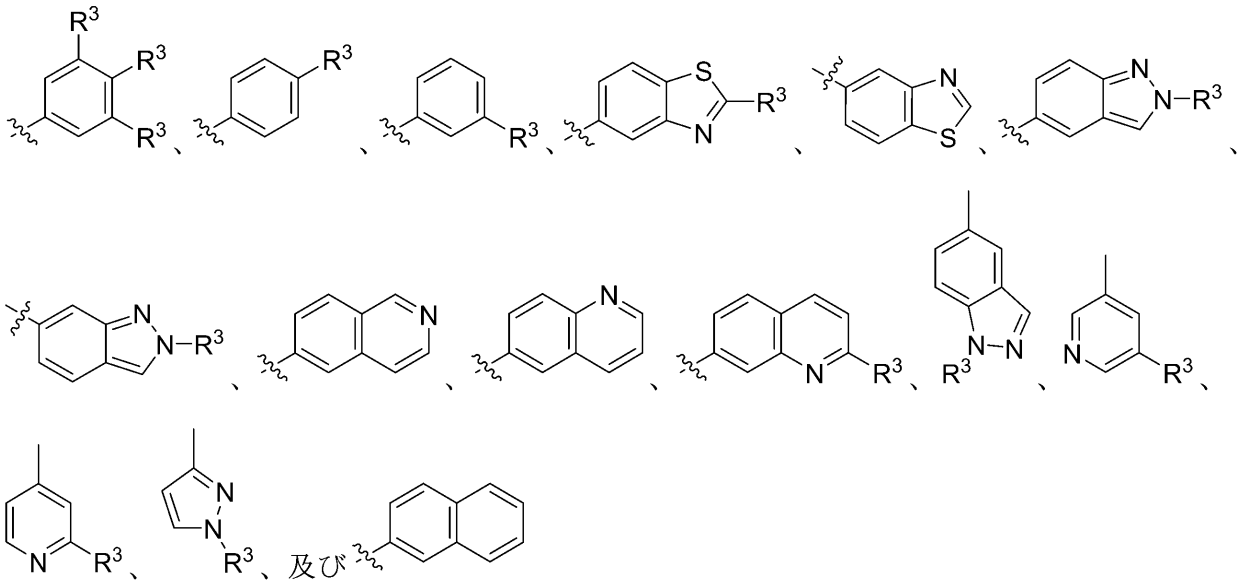


からなる群から選択される。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１５８】

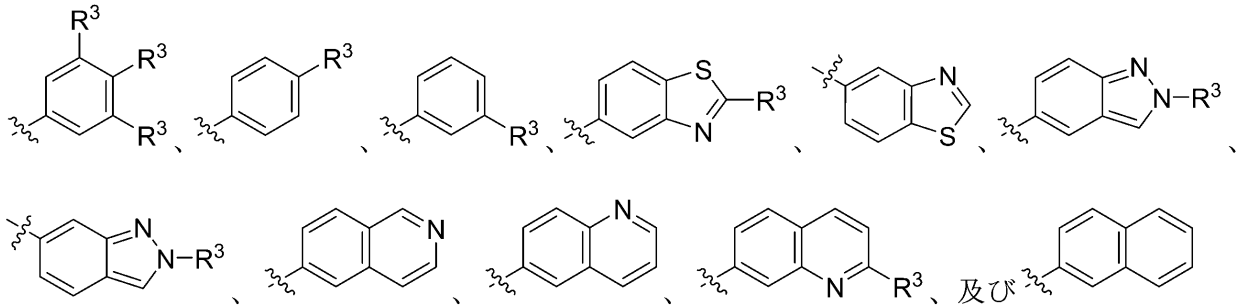


からなる群から選択される。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１５９】

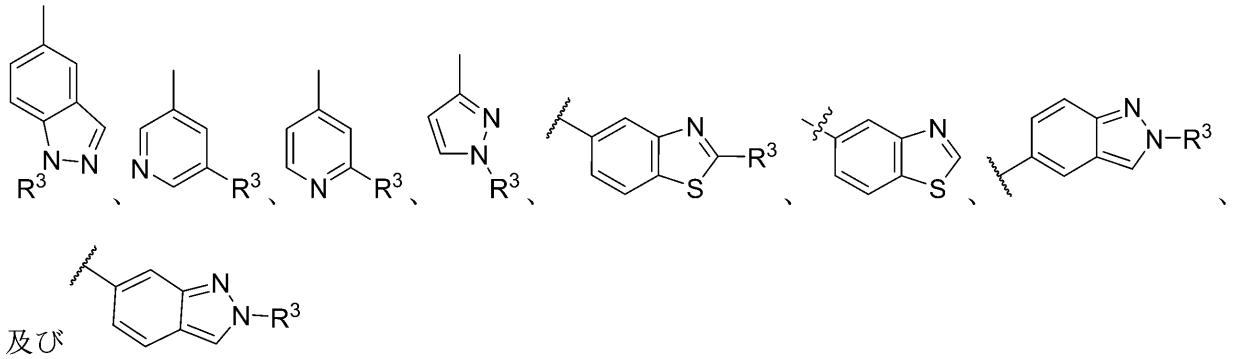


からなる群から選択される。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１６０】

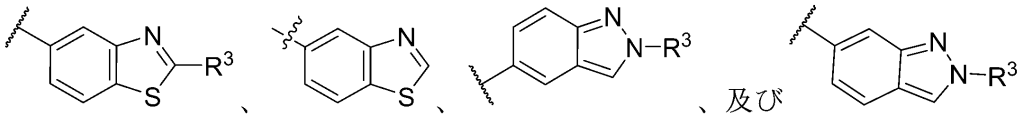


からなる群から選択される。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１６１】

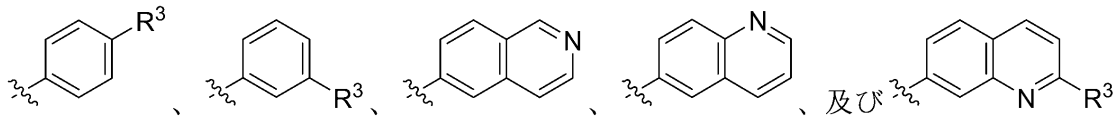


からなる群から選択される。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

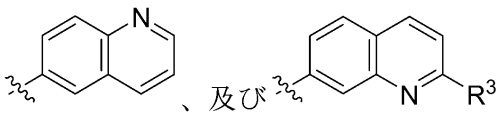
【化１６２】



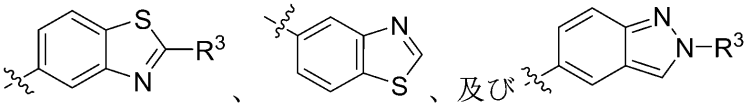
からなる群から選択される。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１６３】



からなる群から選択される。
【０２７３】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１６４】



からなる群から選択される。
【０２７４】
いくつかの実施形態では、環Ｂ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、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。
【０２７５】
いくつかの実施形態では、環Ｂ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、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，

３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、環Ｂ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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、オキサゾリル、ピラゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロブチル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、ピリジニル、フェニル、ナフタレニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、環Ｂ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、オキセタン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、チアゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）からなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本

明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、環Ｂ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、オキセタン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、チアゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）からなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、環Ｂ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、オキセタン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、チアゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）からなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２８１】

さらにいくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロペンチル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、１Ｈ－インダゾール－５－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２８２】

さらにいくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロペンチル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換され、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、環Ｂ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、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、非置換である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、１個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、環Ｂは、２個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、環Ｂは、３個のＲ$^{3}$で置換される。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、さらに置換されない。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、１または２個のハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ）、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－ｉＰｒ、－ＯＨ、＝Ｏ、または－ＣＮで置換される。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$単環式または二環式シクロアルキル（例えば、単環式シクロアルキル、縮合二環式シクロアルキル、スピロシクロアルキル、または架橋シクロアルキル）である。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$単環式シクロアルキル（例えば、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）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロ

ヘキシルである。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、－Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、－Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$縮合シクロアルキル（例えば、デカヒドロナフチル、オクタヒドロインデニル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、－Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$スピロシクロアルキル（例えば、スピロ［４．５］デカニル、スピロ［４．４］ノナニル、スピロ［３．３］ヘプタニル、スピロ［３．４］オクタニル）である。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、フェニルと縮合した－Ｃ$_3$－Ｃ$_7$単環式カルボシクリルである（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、結合点は、飽和環上にある）。いくつかの実施形態では、環Ｂは、独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される１～３個の原子を含む５～６員ヘテロシクリルと縮合した－Ｃ$_3$－Ｃ$_7$単環式カルボシクリル、またはそれらの酸化形態である（例えば、オクタヒドロクロメニル、デカヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、ヘキサヒドロクロマン、ヘキサヒドロイソキノリン、ヘキサヒドロキノリン、オクタヒドロベンゾフラン、結合点は、炭素環上にある）。いくつかの実施形態では、環Ｂは、独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓからなる群から選択される１～３個の原子を含む５～６員ヘテロアリール環と縮合した－Ｃ$_3$－Ｃ$_7$単環式カルボシクリル、またはそれらの酸化形態である（例えば、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾリル）。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｃ$_3$－Ｃ$_7$単環式シクロアルキルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロプロピルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロブチルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロペンチルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

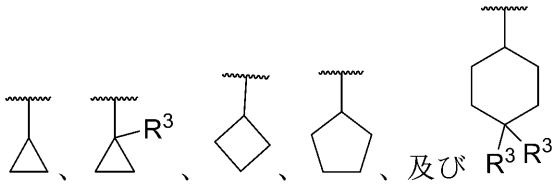
【０２９２】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、シクロヘキシルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１６５】



からなる群から選択され、各Ｒ$^{3}$は、独立して、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１６６】

である。

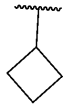
いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１６７】

であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

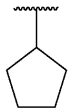
【化１６８】



であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

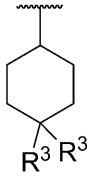
いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１６９】



である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１７０】



であり、式中、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、３～１０員単環式または二環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、独立して、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む３～８員単環式ヘテロシクリル、またはそれらの酸化形態である（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、テトラヒドロピリジニル）。いくつかの実施形態では、環Ｂは、オキセタニル（例えば、オキセタン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個の$R^3$で置換され、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、及びテトラヒドロピラン－４－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個の$R^3$で置換され、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロフラニル（例えば、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロフラン－３－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個の$R^3$で置換され、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロピラン－２－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個の$R^3$で置換され、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロピラン－３－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個の$R^3$で置換され、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

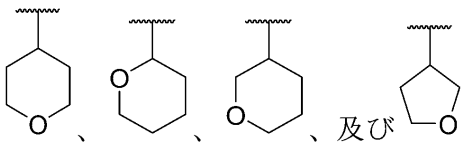
【０２９９】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロピラン－４－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個の$R^3$で置換され、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３００】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１７１】

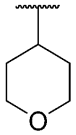


からなる群から選択される。

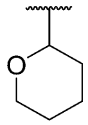
【０３０１】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

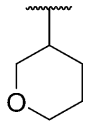
【化１７２】



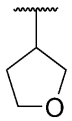
である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１７３】



である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１７４】



である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１７５】



である。
【０３０２】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、アゼチジニル（例えば、アゼチジン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピロリジニル（例えば、ピロリジン－２－イル、ピロリジン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピペリジニル（例えば、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－４－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロピリジニルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、アゼパニルである。
【０３０３】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、独立して、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～１０員二環式ヘテロシクリル、またはそれらの酸化形態である。いくつかの実施形態では、単環式または二環式ヘテロシクリルは、さらに置換されない。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、１または２個のハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ）、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－ｉＰｒ、－ＯＨ、＝Ｏ、または－ＣＮで置換される。いくつかでは、ヘテロシクリルは、＝Ｏ（例えば、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）で置換される。
【０３０４】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換される６～１０員単環式または二環式アリール（すなわち、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、例えば、ナフタレニル、フェニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ナフタレニル、フェニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、ナフタレニル、フェニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、フェニル、ナフタレン－２－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

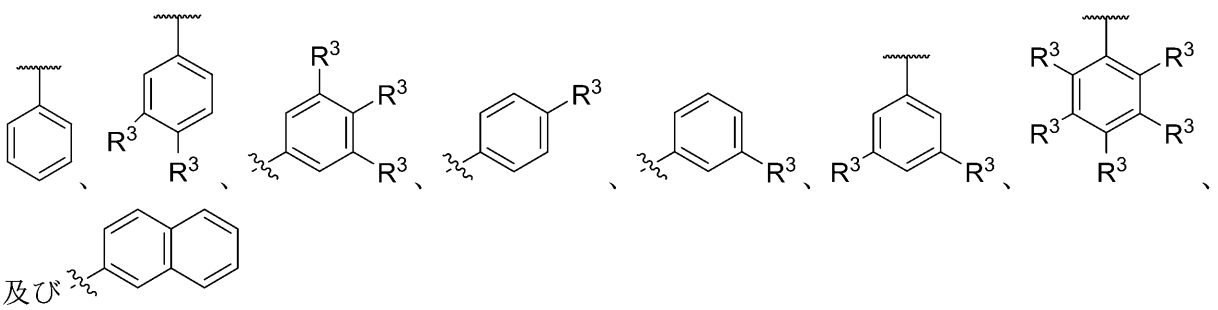
【０３０７】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、ナフタレニルまたはフェニルであり、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換されるフェニルであり、各Ｒ$^{3}$は、独立して、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、フェニルは、非置換である。いくつかの実施形態では、フェニルは、１個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、ピペリジンとの結合点に対してパラ位で１個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、ピペリジンとの結合点に対してメタ位で１個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、２個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、フェニルは、３個のＲ$^{3}$で置換される。

【０３０８】

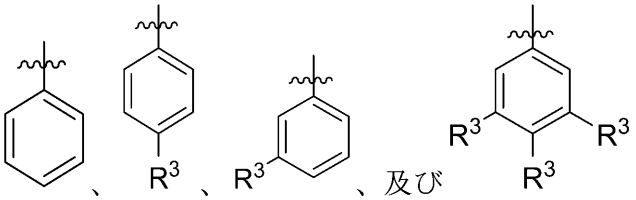
いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１７６】

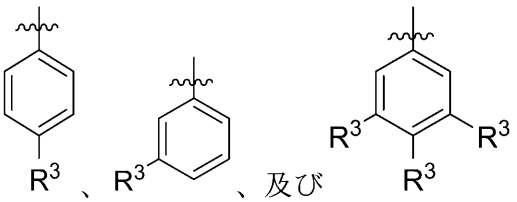


からなる群から選択され、各Ｒ$^{3}$は、独立して、本明細書に記載の実施形態のいずれかで

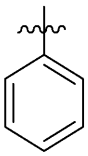
定義される通りである。
【０３０９】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１７７】



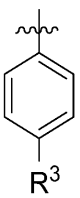

からなる群から選択され、式中、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３１０】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１７８】




からなる群から選択され、式中、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３１１】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１７９】

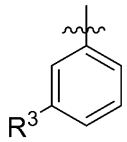


である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１８０】



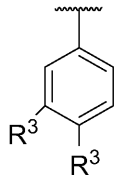

であり、式中、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１８１】



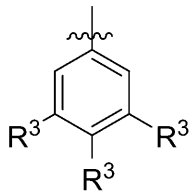
であり、式中、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１８２】



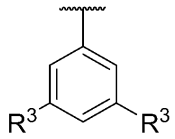
であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１８３】



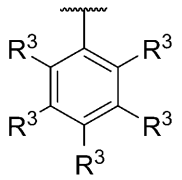
であり、式中、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１８４】



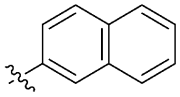
であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１８５】



であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１８６】

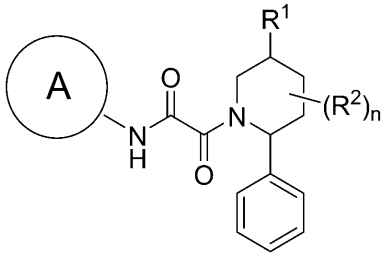


である。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ１）の化合物：

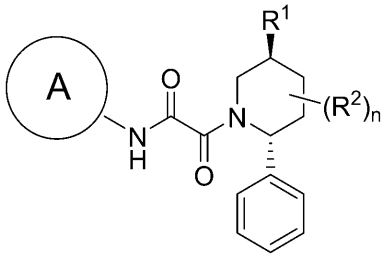
【化１８７】



（ＩＩＩ１）

であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、フェニルは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ１ａ）の化合物：

【化１８８】

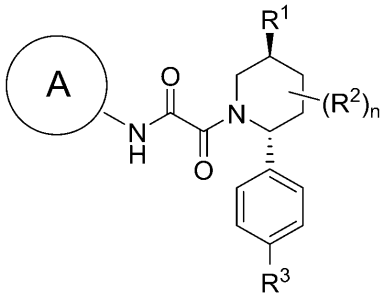


（ＩＩＩ１ａ）

であり、

式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、フェニルは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。さらにいくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ１ｂ）の化合物：

【化１８９】



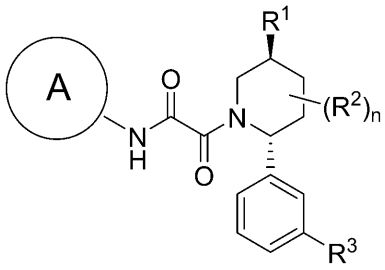
（ＩＩＩ１ｂ）

であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３１３】

他の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ１ｃ）の化合物：

【化１９０】



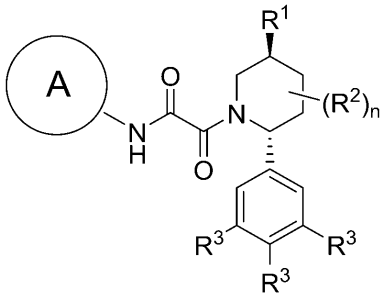
（ＩＩＩ１ｃ）

であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３１４】

ある特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ１ｄ）の化合物：

【化１９１】



（ＩＩＩ１ｄ）

であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ）、－ＣＮ、または－ＣＦ$_{3}$で置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ）で置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、－ＣＮで置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環Ｂ

は、－ＣＦ$_3$で置換されるフェニルである。
【０３１６】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換される９～１０員二環式アリール（例えば、ナフタレニル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ナフタレニル（例えば、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ナフタレン－２－イルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、Ｃ$_5$－Ｃ$_6$炭素環（例えば、テトラヒドロナフチル、ジヒドロインデニル）と縮合したフェニル環を含む、任意に置換される二環式アリールである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、独立して、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～６員ヘテロ環と縮合したフェニル環を含む、任意に置換される二環式アリール、またはそれらの酸化形態である（例えば、１，２，３，４テトラヒドロキノリニル、１，２－ジヒドロキノリニル、１，２－ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキソリル、ジヒドロベンズイミダゾリル）。いくつかの実施形態では、環Ｂは、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。
【０３１７】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。
【０３１８】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。
【０３１９】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。
【０３２０】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。
【０３２１】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。
【０３２２】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換され、Ｒ$^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りで

ある）。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、２，３－ジヒドロベンゾフラニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３２４】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３２５】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３２６】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

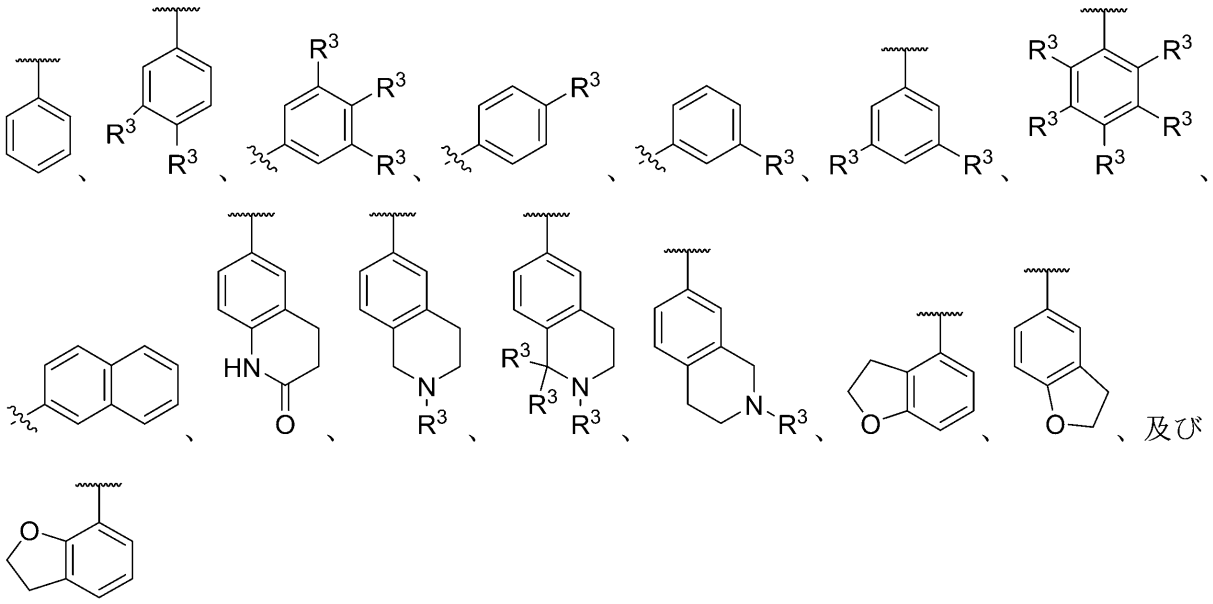
【０３２７】

いくつかの実施形態では、二環式アリールは、非置換である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、非置換ナフタレニル（例えば、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、非置換ナフタレン－２－イルである。いくつかの実施形態では、二環式アリールは、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、各Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、二環式アリールは、１個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、二環式アリールは、１個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｂｒ）、－Ｍｅ、＝Ｏからなる群から選択される。

【０３２８】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

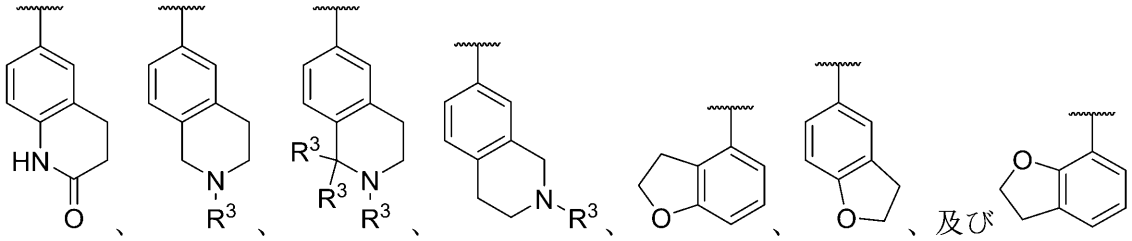
【化１９２】



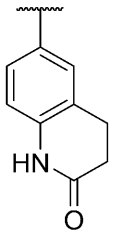
からなる群から選択され、各Ｒ$^{3}$は、独立して、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３２９】

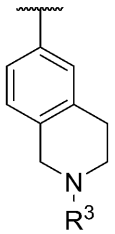
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１９３】



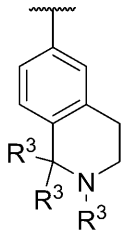
からなる群から選択され、各Ｒ$^{3}$は、独立して、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３３０】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１９４】



である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１９５】

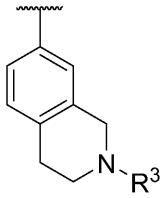


であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化１９６】



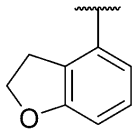
であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１９７】



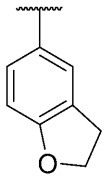
であり、式中、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１９８】



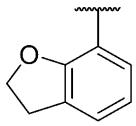
である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化１９９】



である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化２００】



である。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換される５～６員単環式ヘテロアリール（例えば、独立して、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５員単環式ヘテロアリール、１～３個のＮヘテロ原子を含む６員単環式ヘテロアリール）である。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、５～６員単環式ヘテロアリールは、非置換である。いくつかの実施形態では、５～６員単環式ヘテロアリールは、０、１、２、または３個の$R^3$で置換され、各$R^3$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、５～６員単環式ヘテロアリールは、１個の$R^3$で置換される。いくつかの実施形態では、５～６員単環式ヘテロアリールは、２個の$R^3$で置換される。いくつかの実施形態では、５～６員単環式ヘテロアリールは、２個の$R^3$で置換される。いくつかの実施形態では、５～６員単環式ヘテロアリールは、３個の$R^3$で置換される。

【０３３３】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、及びピリジニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、５員単環式ヘテロアリール（例えば、ピラゾリル、ピロリル、チオフェニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピラゾリル、チオフェニル、及びオキサゾリルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－３－イル、ピラゾール－４－イル、ピラゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピロリル（例えば、ピロール－１－イル、ピロール－２－イル、ピロール－３－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、チオフェニル（例えば、チオフェン－２－イル、チオフェン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、フリル（例えば、ｆｕｒ－２－イル、ｆｕｒ－３－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、チアゾリル（例えば、チアゾール－２－イル、チアゾール－４－イル、チアゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、イソチアゾリル（例えば、イソチアゾール－３－イル、イソチアゾール－４－イル、イソチアゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、オキサゾリル（例えば、オキサゾール－２－イル、オキサゾール－４－イル、オキサゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ソキサゾリル（例えば、イソキサゾール－３－イル、イソキサゾール－４－イル、イソキサゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、イミダゾリル（例えば、イミダゾール－２－イル、イミダゾール－４－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、トリアゾリルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、チアジアゾリルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、オキサジアゾリルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピラゾール－５－イルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピラゾール－３－イルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、チオフェン－３－イルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、オキサゾール－５－イルである。

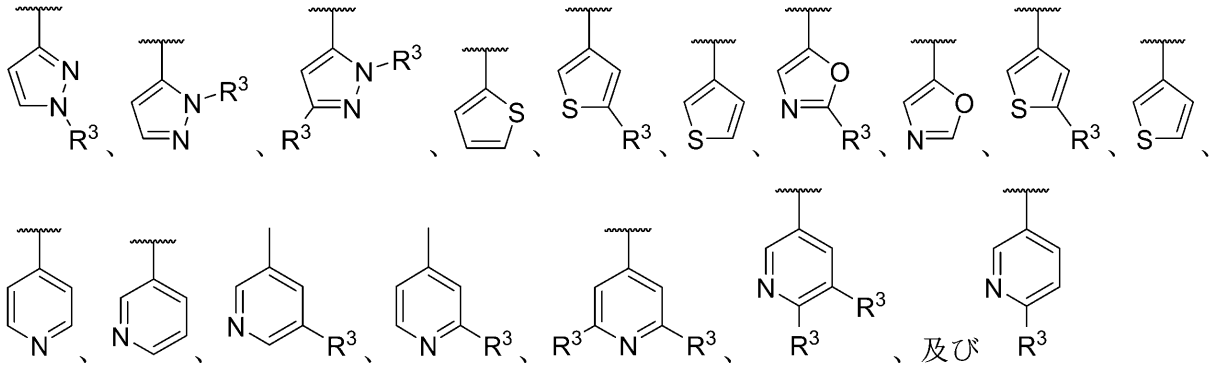
【０３３６】

ある特定の実施形態では、５員単環式ヘテロアリールは、非置換である。いくつかの実施形態では、５員単環式ヘテロアリールは、１個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、５員単環式ヘテロアリールは、２個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、５員単環式ヘテロアリールは、３個のＲ$^{3}$で置換される。

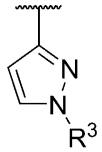
【０３３７】

いくつかの実施形態では、環Ｂは６員単環式ヘテロアリール（例えば、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、ピラジニル、ピリダジニル）である。いくつかの実施形態では、６員単環式ヘテロアリールは、非置換である。いくつかの実施形態では、６員単環式ヘテロアリールは、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、６員単環式ヘテロアリールは、１個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、６員単環式ヘテロアリールは、２個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、６員単環式ヘテロアリールは、３個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピリジニル（例えば、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピリジン－２－イルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピリジン－３－イルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピリジン－４－イルである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル）である。

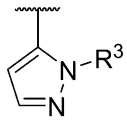
【０３３８】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２０１】



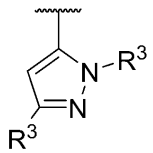
からなる群から選択され、各Ｒ$^{3}$は、独立して、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３３９】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２０２】



である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２０３】

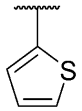


であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２０４】

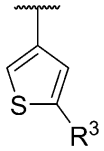


であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、

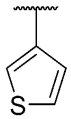
【化２０５】



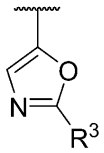
である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２０６】



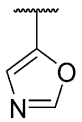
であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２０７】



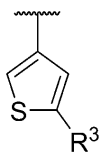
である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２０８】



であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２０９】

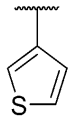


である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２１０】

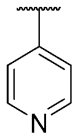


であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、

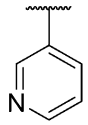
【化２１１】



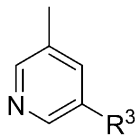
である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２１２】



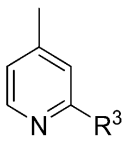
である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２１３】



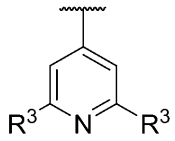
である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２１４】



であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２１５】

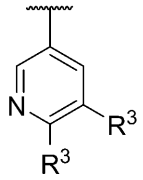


であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２１６】

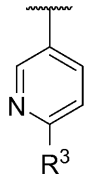


であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２１７】



であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２１８】



であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３４０】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、８～１０員二環式ヘテロアリールであり、二環式ヘテロアリールは、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。ある特定の実施形態では、環Ｂは、８～１０員二環式ヘテロアリール（例えば、５，５二環式ヘテロアリール（例えば、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル）、５，６二環式ヘテロアリール（例えば、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル）、または６，６二環式ヘテロアリール（例えば、キノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イソキノリニル）であり、各二環式ヘテロアリールは、独立して、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を含み、各二環式ヘテロアリールは、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。いくつかの実施形態では、環Ｂは、５，６二環式ヘテロアリール（例えば、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル）、または６，６二環式ヘテロアリール（例えば、キノリニル、イソキノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イソキノリニル）である。
【０３４１】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、５，６二環式ヘテロアリール（例えば、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニ

ル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル）である。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、６，６二環式ヘテロアリール（例えば、キノリニル、イソキノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イソキノリニル）である。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリール（例えば、５，５二環式ヘテロアリール、５，６二環式ヘテロアリール、６，６二環式ヘテロアリール）は、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１、２、または３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１または２個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される２個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される４個のヘテロ原子を含む。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）。

【０３４５】

ある特定の実施形態では、環Ｂは、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）。

【０３４６】

ある特定の実施形態では、環Ｂは、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）。いくつかの実施形態では、環Ｂは、１Ｈインダゾリルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、２Ｈ－インダゾリルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、キノリニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、イソキノリニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、ベンゾ［ｄ］チアゾリルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、独立して、１Ｈ－インダゾール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０３５３】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、独立して、１Ｈ－インダゾール－５－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）。いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換される２Ｈ－インダゾール－６－イル（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、独立して、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）。いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換される１Ｈ－インダゾール－５－イル（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換される１Ｈインダゾール－４－イル（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）で

ある。

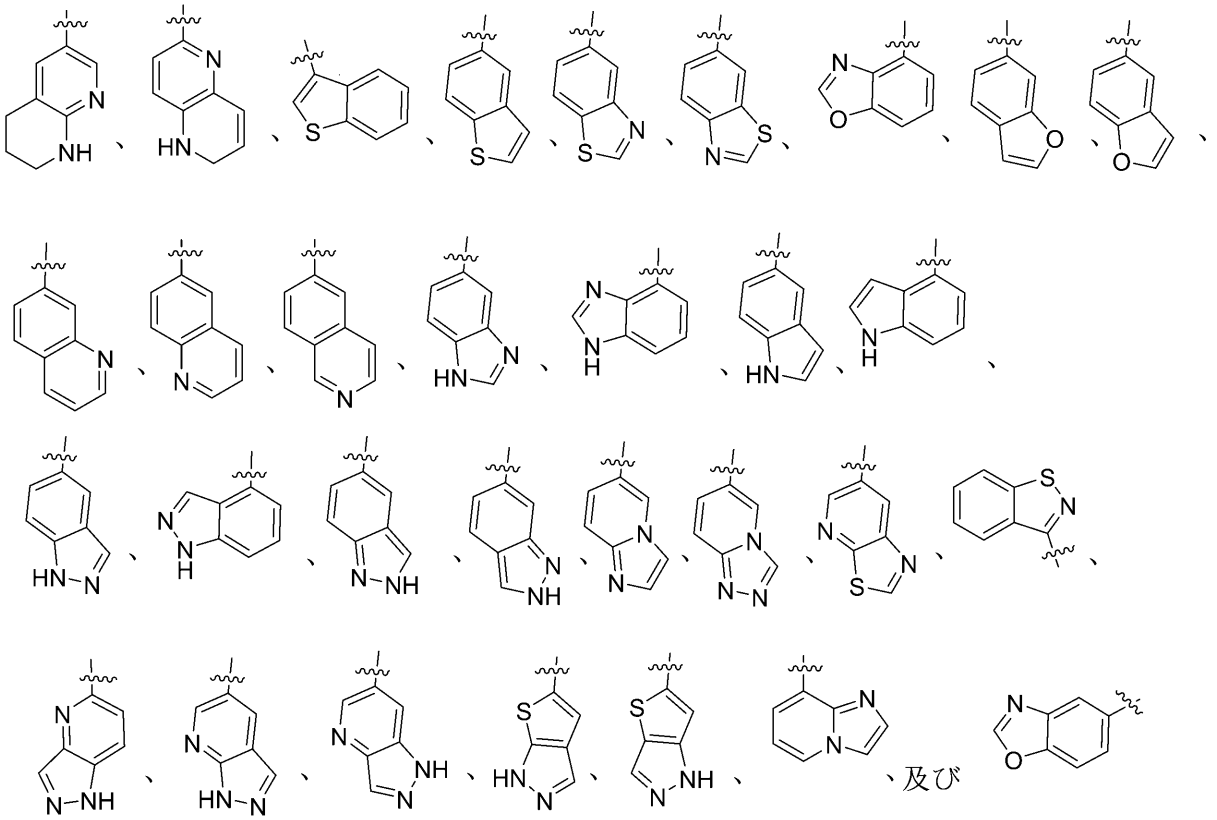
【０３５４】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換される２Ｈ－インダゾール－６－イル（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換される２Ｈ－インダゾール－５－イル（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換されるキノリン－６－イル（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換されるキノリン－７－イル（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換されるイソキノリン－６－イル（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、任意に置換されるベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）である。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化２１９】

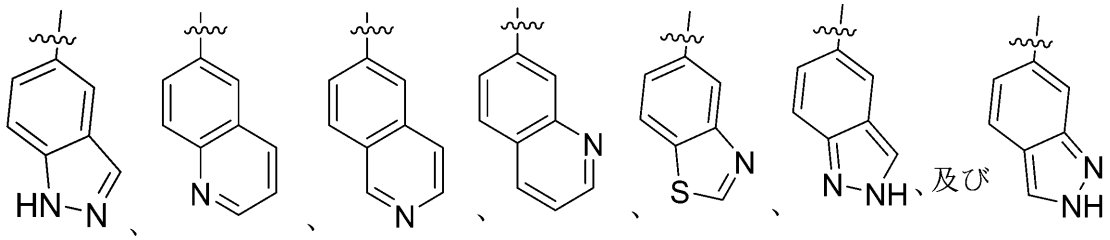


からなる群から選択される８～１０員二環式ヘテロアリールであり、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）。

【０３５６】

ある特定の実施形態では、環Ｂは、

【化２２０】

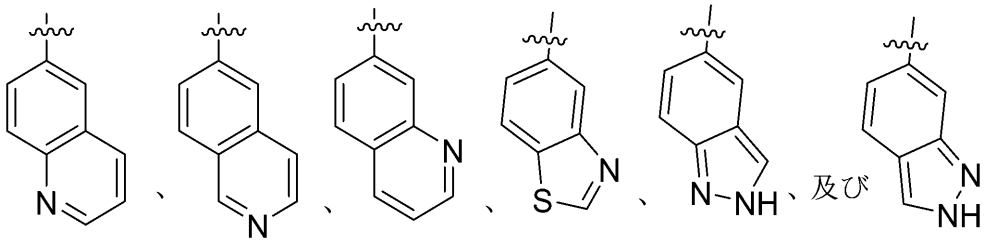


からなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）。

【０３５７】

ある特定の実施形態では、環Ｂは、

【化２２１】



からなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される）。

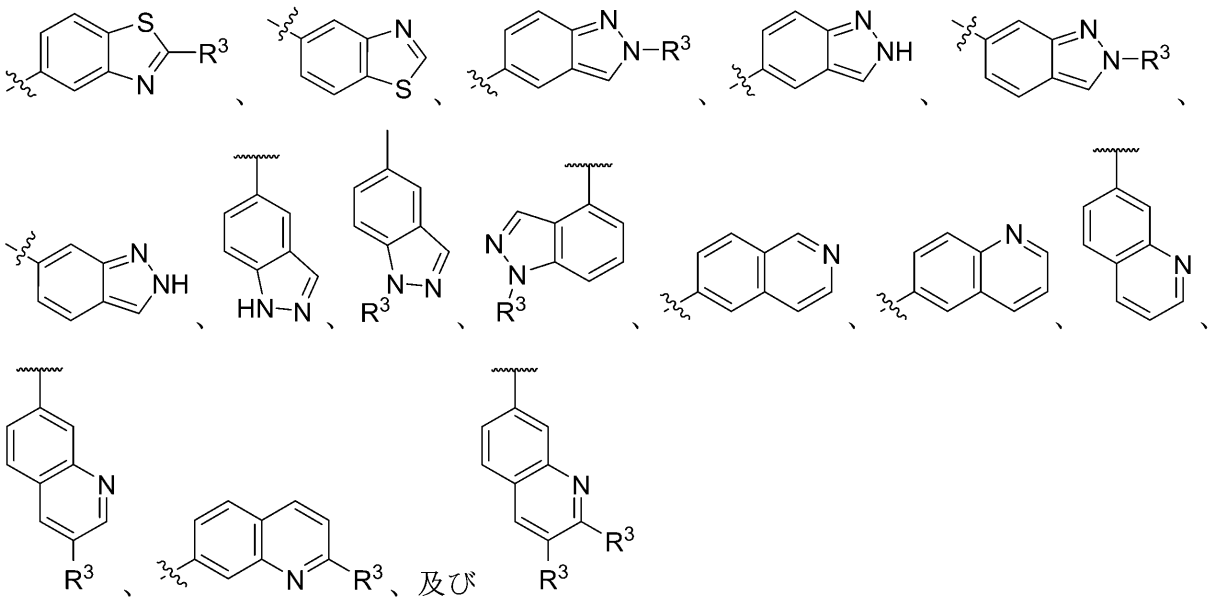
【０３５８】

いくつかの実施形態では、８～１０員二環式ヘテロアリールは、非置換である。いくつかの実施形態では、８～１０員二環式ヘテロアリールは、１個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、８～１０員二環式ヘテロアリールは、２個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、８～１０員二環式ヘテロアリールは、３個のＲ$^{3}$で置換される。

【０３５９】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化２２２】

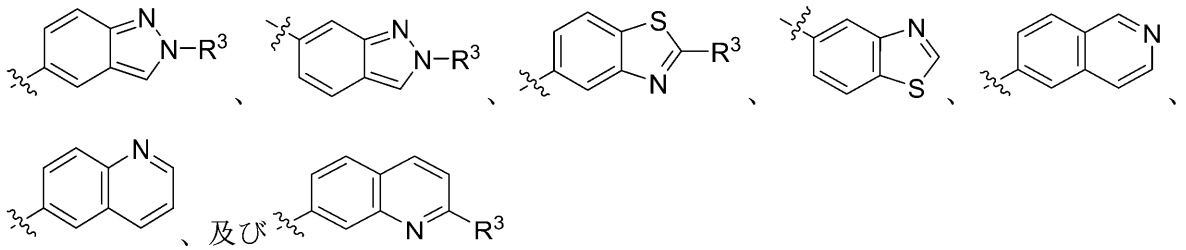


からなる群から選択され、各Ｒ$^{3}$は、独立して、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３６０】

ある特定の実施形態では、環Ｂは、

【化２２３】

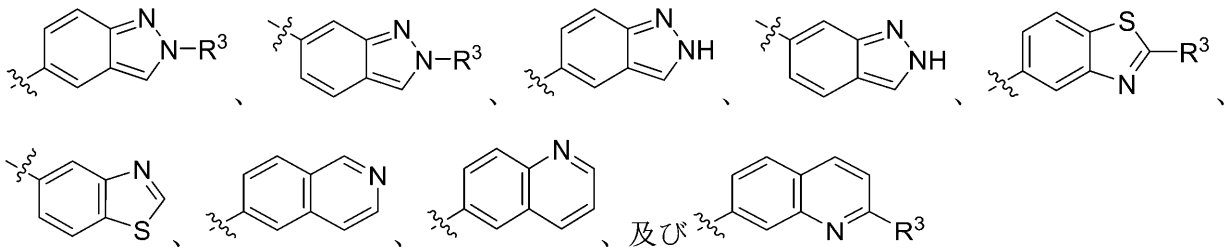


からなる群から選択され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３６１】

ある特定の実施形態では、環Ｂは、

【化２２４】

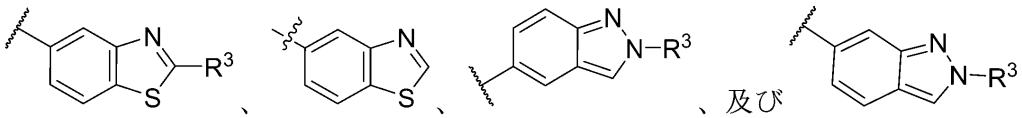


からなる群から選択され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３６２】

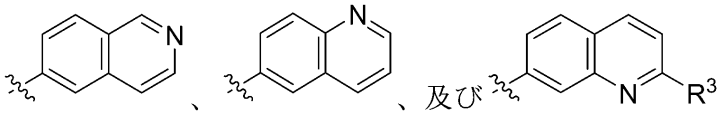
いくつかの実施形態では、環Ｂは、以下からなる群から選択され、環Ｂは、

【化２２５】



からなる群から選択され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化２２６】



からなる群から選択され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３６３】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、

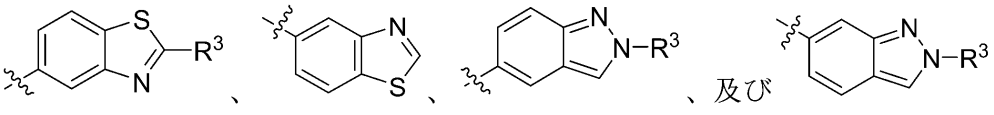
【化２２７】

からなる群から選択され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３６４】

ある特定の実施形態では、環Ｂは、

【化２２８】

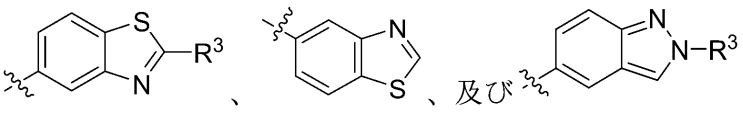


からなる群から選択され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３６５】

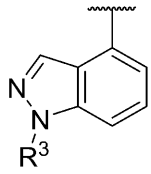
いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化２２９】

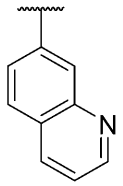


からなる群から選択され、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

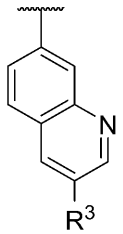
【０３６６】
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２３０】



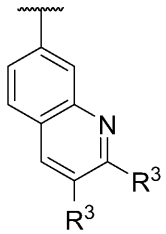
であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２３１】



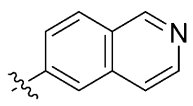
である。いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２３２】



であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２３３】

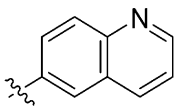


であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
ある特定の実施形態では、環Ｂは、
【化２３４】

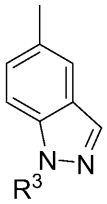


である。ある特定の実施形態では、環Ｂは、

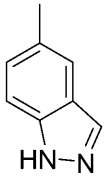
【化２３５】



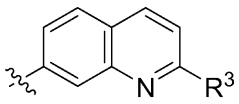
である。ある特定の実施形態では、環Ｂは、
【化２３６】



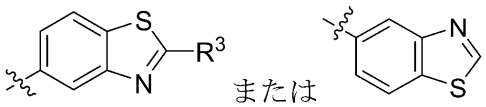
であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
ある特定の実施形態では、環Ｂは、
【化２３７】



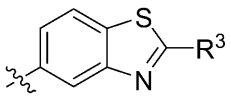
である。ある特定の実施形態では、環Ｂは、
【化２３８】



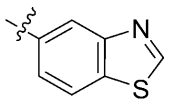
であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３６７】
ある特定の実施形態では、環Ｂは、
【化２３９】



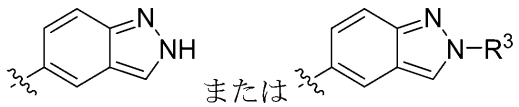
であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
いくつかの実施形態では、環Ｂは、
【化２４０】



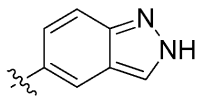
であり、式中、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
他の実施形態では、環Bは、
【化２４１】



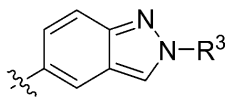
である。
【０３６８】
ある特定の実施形態では、環Bは、
【化２４２】



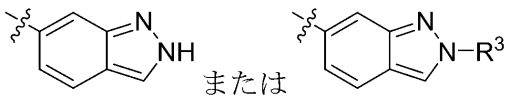
であり、式中、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３６９】
ある特定の実施形態では、環Bは、
【化２４３】



である。
【０３７０】
ある特定の実施形態では、環Bは、
【化２４４】

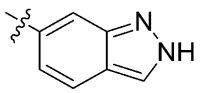


であり、式中、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３７１】
ある特定の実施形態では、環Bは、
【化２４５】



であり、式中、$R^3$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３７２】
ある特定の実施形態では、環Bは、

【化２４６】

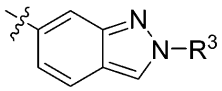


である。

【０３７３】

ある特定の実施形態では、環Ｂは、

【化２４７】

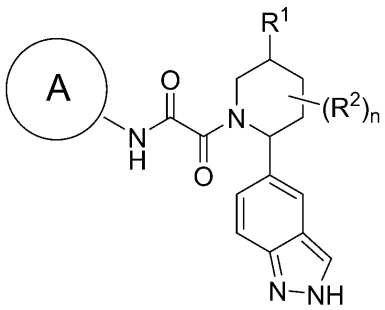


であり、式中、Ｒ$^{3}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ２）の化合物：

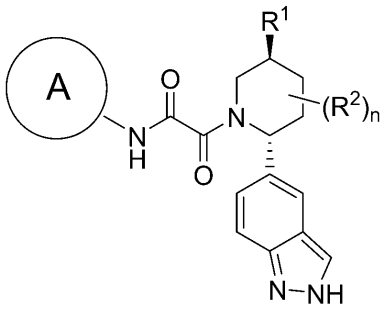
【化２４８】



（ＩＩＩ２）

であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、２Ｈインダゾールは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ２）ａの化合物：

【化２４９】

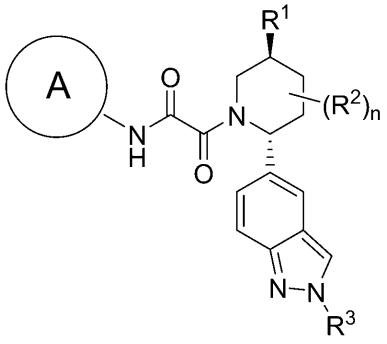


（ＩＩＩ２ａ）

であり、

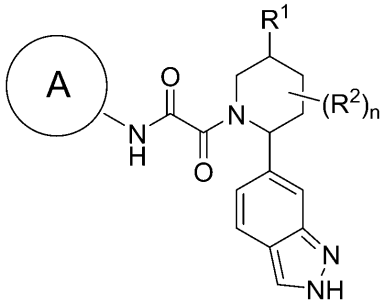
式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、２Ｈインダゾールは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。さらにいくつかの実施形態では、式（

Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ２ｂ）の化合物：
【化２５０】



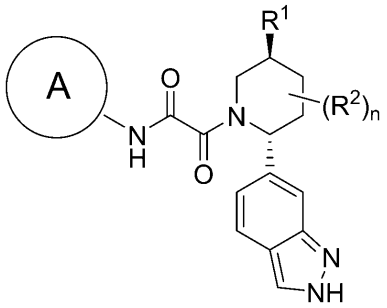
（ＩＩＩ２ｂ）

であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３７５】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ３）の化合物：
【化２５１】



（ＩＩＩ３）

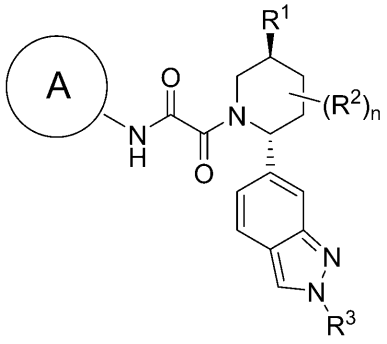
であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、２Ｈインダゾールは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ３ａ）の化合物：
【化２５２】



（ＩＩＩ３ａ）

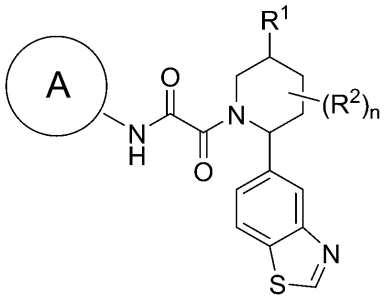
であり、
式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、２Ｈインダゾールは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。さらにいくつかの実施形態では、式（

Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ３ｂ）の化合物：
【化２５３】



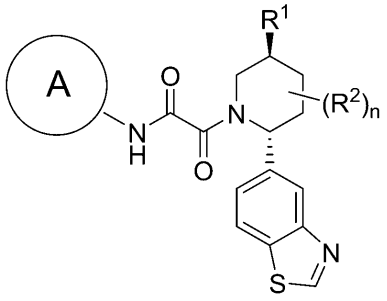
（ＩＩＩ３ｂ）

であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３７６】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ４）の化合物：
【化２５４】



（ＩＩＩ４）

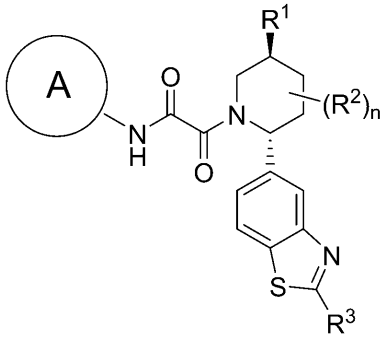
であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、ベンゾチアゾールは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ４ａ）の化合物：
【化２５５】



（ＩＩＩ４ａ）

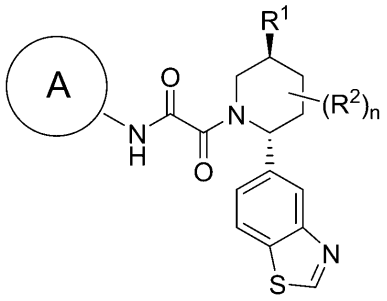
であり、
式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、ベンゾチアゾールは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。さらにいくつかの実施形態では、式（

Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ４ｂ）の化合物：
【化２５６】



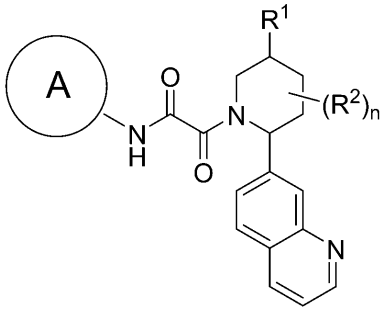
（ＩＩＩ４ｂ）

であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３７７】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ４ｃ）の化合物：
【化２５７】



（ＩＩＩ４ｃ）

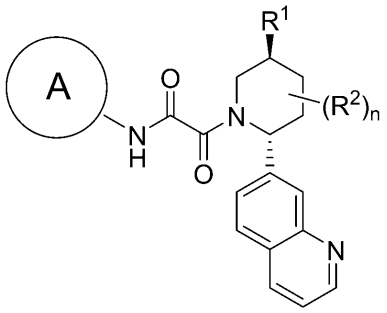
であり、
式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、ベンゾチアゾールは、非置換である。
【０３７８】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ５）の化合物：
【化２５８】



（ＩＩＩ５）

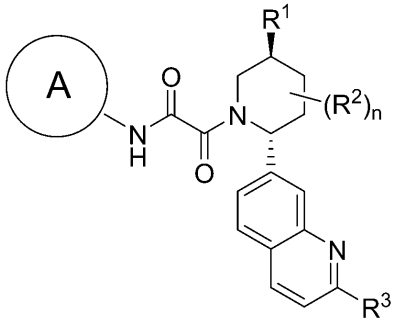
であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、キノリンは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の

化合物は、式（ＩＩＩ５ａ）の化合物：
【化２５９】



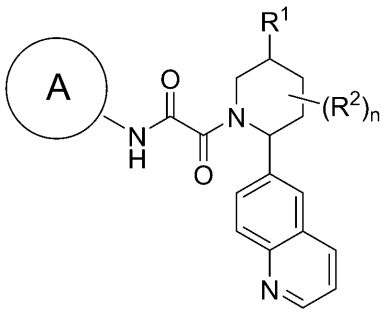
（ＩＩＩ５ａ）

であり、
式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、キノリンは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。さらにいくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ５ｂ）の化合物：
【化２６０】



（ＩＩＩ５ｂ）

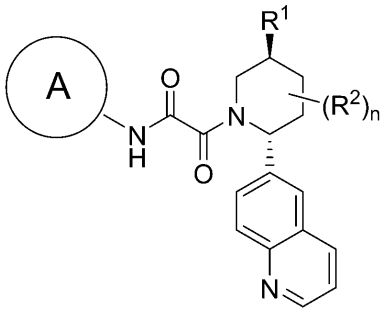
であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{3}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。
【０３７９】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ６）の化合物：
【化２６１】



（ＩＩＩ６）

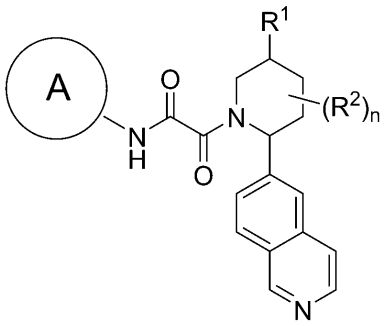
であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、キノリンは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ６ａ）の化合物：

【化２６２】

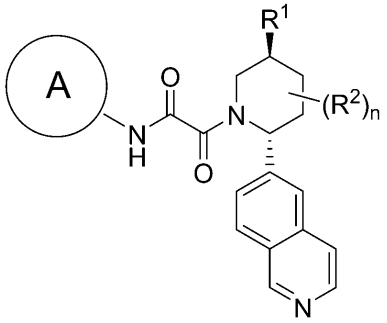


（ＩＩＩ６ａ）

であり、
式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、キノリンは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。さらにいくつかの実施形態では、キノリンは、非置換である。
【０３８０】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ７）の化合物：
【化２６３】



（ＩＩＩ７）であり、式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、イソキノリンは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ７ａ）の化合物：
【化２６４】



（ＩＩＩ７ａ）

であり、
式中、環Ａ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、及びｎは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りであり、イソキノリンは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの

０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される。さらにいくつかの実施形態では、イソキノリンは、非置換である。

【０３８１】

本明細書で一般的に定義されるように、各Ｒ$^{1}$は、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a1}$、－Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a1}$、－ＳＲ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a1}$）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a1}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$からなる群から選択され、Ｒ$^{a1}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、独立して、Ｈ、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ）、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ）、５員ヘテロアリール（例えば、ピラゾリル）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル（例えば、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ）、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、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）、－ＯＲ$^{a1}$（例えば、－ＯＨ、－－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$）、－Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$）からなる群から選択され、Ｒ$^{a1}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{a1}$は、独立して、Ｈ、及び－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）からなる群から選択される。

【０３８３】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、独立して、Ｈ、－Ｍｅ、及び－Ｅｔからなる群から選択される。

【０３８４】

ある特定の実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、独立して、Ｈ、及びメチルからなる群から選択される。

【０３８５】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｄである。

【０３８６】

ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｉである。

【０３８７】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－ＣＮである。

【０３８８】

ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｍｅ、及び－Ｅｔから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｍｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｅｔである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｐｒまたは－ｉＰｒである。

【０３８９】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、メトキシメチル（－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$）である。いくつかの実施形態

では、$R^1$は、ヒドロキシメチル（$-CH_2OH$）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、アミノメチル（例えば、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$である。

【０３９０】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-C_1-C_6$ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、トリフルオロメチル（$-CF_3$）である。他の実施形態では、$R^1$は、ジフルオロメチル（$-CHF_2$）である。

【０３９１】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、$C_3-C_9$シクロアルキル（例えば、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）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、シクロヘキシルである。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、オキセタニルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、テトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、テトラヒドロフラニルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、アゼチジニルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、ピロリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、ピペリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、アゼパニルである。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、任意に置換される５～６員単環式ヘテロアリール（例えば、独立して、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５員単環式ヘテロアリール、１～３個のＮヘテロ原子を含む６員単環式ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、５員単環式ヘテロアリール（例えば、ピラゾリル、ピロリル、チオフェニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、チオフェニル（例えば、チオフェン－２－イル、チオフェン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル、ピラゾール－３－イル、ピラゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、チアゾリル（例えば、チアゾール－２－イル、チアゾール－４－イル、チアゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は６員単環式ヘテロアリール（例えば、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、ピラジニル、ピリダジニル）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、ピリジニル（例えば、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル）である。

【０３９４】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、シクロアルキルアルキル（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル）である。

【０３９５】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、ヘテロシクリルアルキル（例えば、オキセタニルメチル、アジリジニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、ピロリジニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、アゼパニルメチル）である。

【０３９６】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、アリールアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、ベンジルである。

【０３９７】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、ヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジニルメチル、チアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピラゾリルメチル）である。

【０３９８】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-OR^{a1}$であり、$R^{a1}$は、本明細書に記載される通りである（例えば、ヒドロキシ（－ＯＨ）、メトキシ、ジフルオロメトキシ（$-OCHF_2$）、トリフルオロメトキシ（$-OCF_3$）、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ）。いくつかの実施形態では、$R^1$は、ヒドロキシである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、メトキシである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、エトキシである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、イソプロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、ジフルオロメトキシ（$-OCHF_2$）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、トリフルオロメトキシ（$-OCF_3$）である。

【０３９９】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-N(R^{a1})_2$（例えば、$-NH_2$、$-NHR^{a1}$、$-N(CH_3)R^{a1}$）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-NHR^{a1}$（例えば、$-NHCH_3$、$-NHCH_2CH_3$、－ＮＨＰｒ、$-NH^iPr$、－ＮＨシクロプロピル、－ＮＨシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-N(CH_3)R^{a1}$（例えば、$-N(CH_3)_2$、$-N(CH_3)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$-N(CH_3)^iPr$、－Ｎ（ＣＨ３）シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ３）シクロブチル）である。

【０４００】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-C(=O)R^{a1}$または$-C(=O)OR^{a1}$であり、式中、$R^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-C(=O)R^{a1}$であり、式中、$R^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、－Ｃ（＝Ｏ）アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-C(=O)CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）シクロブチル、$-C(=O)^tBu$、$-C(=O)^iPr$、$-C=(O)CH_2CH_2CH_3$、または$-C(=O)OCH_3$である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、アセチル（$-C(=O)CH_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-C(=O)OR^{a1}$である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、－ＣＯＯＨである。いくつかの実施形態では、$R^1$は、$COOCH_3$である。

【０４０１】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$であり、式中、$R^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、$R^1$は、$-NHC(=O)R^{a1}$（例えば、$-NHC(=O)CH_3$、$-NHC(=O)CH_2CH_3$、$-NHC(=O)CH_2CH_2CH_3$、$-NHC(=O)^iPr$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｂｕ、$-NHC(=O)^tBu$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）シクロプロピル、－ＮＨＣ（＝Ｏ）シクロブチル）である。いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-N(CH_3)C(=O)R^{a1}$（例えば、$-N(CH_3)C(=O)CH_3$、$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2CH_3$、$-N(CH_3)C(=O)^iPr$、－Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）Ｂｕ、$-N(CH_3)C(=O)^tBu$、－Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（＝Ｏ）シクロブチル）である。

【０４０２】

いくつかの実施形態では、$R^1$は、$-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$であり、式中、$R^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、$R^1$は、$-NHC(=O)OR^{a1}$（例えば、$-NHC(=O)OCH_3$、$-NHC(=O)OCH_2CH_3$、$-NHC(=O)OCH_2CH_2CH_3$、$-NHC(=O)O^iPr$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）

ＯＢｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏシクロプロピル、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{i}$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＢｕ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロブチル）である。

【０４０３】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｒ$^{a1}$）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a1}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＰｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＢｕ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨシクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨシクロブチル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｒ$^{a1}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$^{i}$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロブチル）である。

【０４０４】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_{2}$であり、式中、Ｒ$^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a1}$（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＰｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＢｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ$^{t}$Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨシクロプロピル、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨシクロブチル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｒ$^{a1}$（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$^{i}$Ｐｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$^{t}$Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロプロピル、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロブチル）である。

【０４０５】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$であり、式中、Ｒ$^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）アルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）シクロアルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロブチル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロペンチル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロヘキシル）である。

【０４０６】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a1}$であり、式中、Ｒ$^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$アルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$シクロアルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$シクロブチル、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$シクロペンチル、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$シクロヘキシル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$アリール（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$フェニル）である。

【０４０７】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－ＳＲ$^{a1}$であり、式中、Ｒ$^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓアルキル（例えば、－ＳＣＨ$_{3}$、－ＳＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＳＰｒ、－Ｓ$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ

$^{1}$は、－Ｓシクロアルキル（例えば、－Ｓシクロプロピル、－Ｓシクロブチル、－Ｓシクロペンチル、－Ｓシクロヘキシル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓアリール（例えば、－Ｓフェニル）である。

【０４０８】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a1}$）Ｒ$^{a1}$であり、式中、Ｒ$^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）Ｒ$^{a1}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$^{i}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$^{t}$Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）シクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）Ｒ$^{a1}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）$^{i}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）$^{t}$Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０４０９】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－ＮＲ$^{a1}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$であり、式中、Ｒ$^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$アルキル（例えば、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｐｒ、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロアルキル（例えば、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロプロピル、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロブチル、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロペンチル、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$シクロヘキシル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$アルキル（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$$^{i}$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロアルキル（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロブチル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロペンチル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロヘキシル）である。

【０４１０】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$であり、式中、Ｒ$^{a1}$は、本明細書に記載される通りである。（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＲ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a1}$）。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＲ$^{a1}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＰｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨシクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{1}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a1}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$^{i}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０４１１】

本明細書で一般的に定義されるように、各Ｒ$^{2}$は、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、－ＳＲ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$、－

ＮＲ$^{a2}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択されるか、あるいは２個のＲ$^2$が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、式（Ｉ）または式（Ａ）のピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０４１２】

式Ａまたは式（Ｉ）のいくつかの実施形態では、２個のＲ$^2$基は、それらが結合する原子と一緒になって、３～１０員スピロシクロアルキル（例えば、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）、またはスピロヘテロシクリル環（例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル）を形成する。

【０４１３】

式（Ａ）または式（Ｉ）のいくつかの実施形態では、２個のＲ$^2$基は、それらが結合する隣接原子と一緒になって、３～１０員縮合シクロアルキル（例えば、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）、または縮合ヘテロシクリル環（例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル）を形成する。

【０４１４】

いくつかの実施形態では、２個のＲ$^2$基は、それらが結合する原子と一緒になって、架橋ピペリジン含有カルボシクリル環、またはヘテロシクリル環（例えば、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン、３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン）を形成する。

【０４１５】

他の実施形態では、Ｒ$^2$基は、一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成せず（すなわち、各Ｒ$^2$は、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、－ＳＲ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０４１６】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^2$は、独立して、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、３～６員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル）、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、各Ｒ$^2$は、独立して、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、３～６員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル）、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a2}$）（Ｒ$^{a2}$）、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択され、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれ

かで定義される通りである。いくつかの実施形態では、各$R^{a2}$は、独立して、H、－$CF_3$、及び－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Me、－Et、－Pr、－iPr、－nBu、－tBu、－sec－Bu、－iso－Bu）からなる群から選択される。

【０４１７】

いくつかの実施形態では、各$R^2$は、独立して、ハロ（例えば、－Cl）、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Me、－Et、－Pr、－iPr、－nBu、－tBu、－sec－Bu、－iso－Bu）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－$CF_3$、－$CHF_2$）、及び－－$OCH_3$からなる群から選択される。

【０４１８】

いくつかの実施形態では、各$R^2$は、独立して、ハロ（例えば、－Cl）、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Me、－Et、－Pr、－iPr、－nBu、－tBu、－sec－Bu、－iso－Bu）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－$CF_3$、－$CHF_2$）、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、－$C_1$－$C_6$ハロアルコキシ（例えば、－$OCF_3$、－$OCHF_2$）、－　－$OCH_3$、－C（＝O）H、－C（＝O）NHOH、及び－C（＝O）$NH_2$からなる群から選択される。

【０４１９】

いくつかの実施形態では、各$R^2$は、独立して、ハロ（例えば、－Cl）、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Me、－Et、－Pr、－iPr、－nBu、－tBu、－sec－Bu、－iso－Bu）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－$CF_3$、－$CHF_2$）、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、及び－－$OCH_3$からなる群から選択される。

【０４２０】

いくつかの実施形態では、各$R^2$は、独立して、ハロ（例えば、－Cl）、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Me、－Et、－Pr、－iPr、－nBu、－tBu、－sec－Bu、－iso－Bu）、及び－－$OCH_3$からなる群から選択される。

【０４２１】

いくつかの実施形態では、各$R^2$は、独立して、－F、－Me、－$CF_3$、及び－－$OCH_3$からなる群から選択される。

【０４２２】

いくつかの実施形態では、各$R^2$は、独立して、－Me、－Et、－tBu、－$CF_3$、シクロブチル、及び－－$OCH_3$からなる群から選択される。

【０４２３】

いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Dである。

【０４２４】

ある特定の実施形態では、$R^2$は、＝Oである。

【０４２５】

ある特定の実施形態では、$R^2$は、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Clである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Fである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Brである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Iである。

【０４２６】

いくつかの実施形態では、$R^2$は、－CNである。

【０４２７】

ある特定の実施形態では、$R^2$は、－$C_1$－$C_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Meである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Etである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Prまたは－iPrである。

【０４２８】

いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、メトキシメチル（－$CH_2OCH_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、ヒドロキシメチル（－$CH_2OH$）である。いくつかの実施形態では、R

$^2$は、アミノメチル（例えば、－$CH_2NH_2$、－$CH_2NHCH_3$、－$CH_2N(CH_3)_2$である。
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$C_1$－$C_6$ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、トリフルオロメチル（－$CF_3$）である。
【０４２９】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、シクロヘキシルである。
【０４３０】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、３～６員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、オキセタニルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、テトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、テトラヒドロフラニルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、アゼチジニルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、ピロリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、ピペリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、アゼパニルである。
【０４３１】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、シクロアルキルアルキル（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、ヘテロシクリルアルキル（例えば、オキセタニルメチル、アジリジニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、ピロリジニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、アゼパニルメチル）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、アリールアルキル（例えば、ベンジル）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、ヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジニルメチル、チアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピラゾリルメチル）である。
【０４３２】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$（例えば、－$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$）である。
【０４３３】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$OR^{a2}$であり、$R^{a2}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである（例えば、－ＯＨ、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ（－$OCHF_2$）、トリフルオロメトキシ（－$OCF_3$）、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ）。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、メトキシである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、エトキシである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、イソプロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$C_1$－$C_6$ハロアルコキシ（例えば、－$OCF_3$、－$OCHF_2$）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、ジフルオロメトキシ（－$OCHF_2$）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、トリフルオロメトキシ（－$OCF_3$）である。
【０４３４】
いくつかの実施形態では、$R^2$は、－$N(R^{a2})_2$であり、$R^{a2}$は、本明細書に記

載の実施形態のいずれかで定義される通りである（例えば、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$^{a2}$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a2}$）。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＮＨＲ$^{a2}$（例えば、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＰｒ、－ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－ＮＨシクロプロピル、－ＮＨシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a2}$（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$^{i}$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０４３５】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、または３～１０員ヘテロシクリル（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）シクロブチル、－Ｃ（＝Ｏ）オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）テトラヒドロピラニル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒである。

【０４３６】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{i}$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{i}$Ｐｒ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{i}$Ｐｒである。

【０４３７】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$（例えば、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｂｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$^{t}$Ｂｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）シクロプロピル、－ＮＨＣ（＝Ｏ）シクロブチル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｂｕ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）$^{t}$Ｂｕ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）シクロブチル）である。

【０４３８】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$（例えば、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ$^{i}$Ｐｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＢｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏシクロプロピル、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{i}$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＢｕ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ

、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロブチル）である。

【０４３９】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載される通りである（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a2}$）。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a2}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＰｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$^i$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＢｕ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$^t$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨシクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨシクロブチル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a2}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$^i$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$^t$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０４４０】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a2}$（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＰｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ$^i$Ｐｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＢｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ$^t$Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨシクロプロピル、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨシクロブチル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a2}$（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$^i$Ｐｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$^t$Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０４４１】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓ（＝Ｏ）アルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$^i$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓ（＝Ｏ）シクロアルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロブチル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロペンチル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロヘキシル）である。

【０４４２】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$アルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$^i$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロアルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロブチル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロペンチル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$シクロヘキシル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、Ｓ（＝Ｏ）$_2$アリール（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$フェニル）である。

【０４４３】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－ＳＲ$^{a2}$であり、式中、Ｒ$^{a2}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓアルキル（例えば、－ＳＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＰｒ、－Ｓ$^i$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓシクロアルキル（例えば、－Ｓシクロプロピル、－Ｓシクロブチル、－Ｓシクロペンチル、－Ｓシクロヘキシル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓアリール（例えば、－Ｓフェニル）である。

【０４４４】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$であり、式中、

$R^{a2}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、$R^2$は、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$R^{a2}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$CH_2CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$CH_2CH_2CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$^i$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）$^t$Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）シクロブチル）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NCH_3$）$R^{a2}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NCH_3$）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NCH_3$）$CH_2CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NCH_3$）$CH_2CH_2CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NCH_3$）$^i$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NCH_3$）Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NCH_3$）$^t$Ｂｕ、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NCH_3$）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NCH_3$）シクロブチル）である。

【０４４５】

いくつかの実施形態では、$R^2$は、$－NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$であり、式中、$R^{a2}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、$R^2$は、$－NHS(=O)_2$アルキル（例えば、$－NHS(=O)_2CH_3$、$－NHS(=O)_2CH_2CH_3$、$－NHS(=O)_2$Ｐｒ、$－NHS(=O)_2{}^i$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、$R^2$は、$－NHS(=O)_2$シクロアルキル（例えば、$－NHS(=O)_2$シクロプロピル、$－NHS(=O)_2$シクロブチル、$－NHS(=O)_2$シクロペンチル、$－NHS(=O)_2$シクロヘキシル）である。ある特定の実施形態では、$R^2$は、$－N(CH_3)S(=O)_2$アルキル（例えば、$－N(CH_3)S(=O)_2CH_3$、$－N(CH_3)S(=O)_2CH_2CH_3$、$－N(CH_3)S(=O)_2$Ｐｒ、$－N(CH_3)S(=O)_2{}^i$Ｐｒ）である。ある特定の実施形態では、$R^2$は、$－N(CH_3)S(=O)_2$シクロアルキル（例えば、$－N(CH_3)S(=O)_2$シクロプロピル、$－N(CH_3)S(=O)_2$シクロブチル、$－N(CH_3)S(=O)_2$シクロペンチル、$－N(CH_3)S(=O)_2$シクロヘキシル）である。

【０４４６】

いくつかの実施形態では、$R^2$は、$－S(=O)_2N(R^{a2})_2$であり、式中、$R^{a2}$は、本明細書に記載される通りである（例えば、$－S(=O)_2NH_2$、$－S(=O)_2NHR^{a2}$、$－S(=O)_2N(CH_3)R^{a2}$）。いくつかの実施形態では、$R^2$は、$－S(=O)_2NH_2$である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、$－S(=O)_2NHR^{a2}$（例えば、$－S(=O)_2NHCH_3$、$－S(=O)_2NHCH_2CH_3$、$－S(=O)_2NH$Ｐｒ、$－S(=O)_2NH{}^i$Ｐｒ、$－S(=O)_2NH$シクロプロピル、$－S(=O)_2NH$シクロブチル）である。いくつかの実施形態では、$R^2$は、$－S(=O)_2N(CH_3)R^{a2}$（例えば、$－S(=O)_2N(CH_3)_2$、$－S(=O)_2N(CH_3)CH_2CH_3$、$－S(=O)_2N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$－S(=O)_2N(CH_3)^i$Ｐｒ、$－S(=O)_2N(CH_3)$シクロプロピル、$－S(=O)_2N(CH_3)$シクロブチル）である。

【０４４７】

本明細書で一般に定義されるように、各$R^3$は、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、－ＣＮ、ハロ、$－C_1－C_6$アルキル、$－C_1－C_6$ヘテロアルキル、$－C_1－C_6$ハロアルキル、$－C_3－C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6－C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、$－OR^{a3}$、$－N(R^{a3})_2$、$－C(=O)R^{a3}$、$－C(=O)OR^{a3}$、$－NR^{a3}C(=O)R^{a3}$、$－NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$、$－C(=O)N(R^{a3})_2$、$－OC(=O)R^{a3}$、$－OC(=O)N(R^{a3})_2$、$－S(=O)R^{a3}$、$－S(=O)_2R^{a3}$、$－SR^{a3}$、$－S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$、$－NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$、及び$－S(=O)_2N(R^{a3})_2$からなる群から選択され、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りであり、$R^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルは、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で

置換され、各$R^6$は、本明細書に記載される通りである。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、$R^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルは、非置換である。いくつかの実施形態では、$R^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルは、独立して、１個の$R^6$で置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルは、独立して、２個の$R^6$で置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルは、独立して、３個の$R^6$で置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルは、独立して、４個の$R^6$で置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルは、独立して、５個の$R^6$で置換される。

【０４４９】

いくつかの実施形態では、各$R^3$は、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｂｒ）、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－$CH_2(CH_3)(^iPr)$）、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル（例えば、－$CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、－$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、－$CH_2OH$、－$CH(OH)(CH_3)$、－$C(OH)(CH_3)_2$、－$CH_2NH_2$）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－$CHF_2$、－$CH_2CF_3$、－$CF_3$）、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジン－２－オニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペラジニル、ピペラジン－２－オニル、アゼチジニル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）、シクロアルキルアルキル（例えば、－$CH_2$－シクロプロピル）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、－$CH_2$－モルホリニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－$CH(CH_3)CH_2$－ピロリジニル、－$(CH_2)_2$－ピロリジニル、－$(CH_2)_3$－ピロリジニル、－$CH_2$－モルホリニル、－$(CH_2)_2$－モルホリニル）、－$OR^{a3}$（例えば、－ＯＨ、－$OCH_3$、－$OCH_2CH_3$、－$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、－Ｏ－テトラヒドロフラニル、－Ｏ－テトラヒドロピラン－４－イル、－$OCF_3$、－$OCHF_2$、－$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、－Ｏピペリジニル、－Ｏ－$(CH_2)_2$－ピロリジニル、－Ｏ－$CH_2$－ピペリ

ジニル、－Ｏ－ＣＨ$_2$－オキセタニル、－Ｏ－ＣＨ$_2$－テトラヒドロフラニル、－Ｏ－ＣＨ$_2$－テトラヒドロピラニル）、－Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_2$（例えば、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$^{a3}$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨ－オキセタン－３－イル、－ＮＨ－（Ｎ－Ｍｅ－２－オキソ－ピロリジン－３－イル）、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_2$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）からなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルは、任意に置換される（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で置換され、各Ｒ$^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。

【０４５０】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^3$は、独立して、Ｄ、－ＣＮ、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｂｒ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_3$）（$^{i}$Ｐｒ））、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$）、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、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）、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、ピペラジン－２－オニル、アゼチジニル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）、シクロアルキルアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$－シクロプロピル）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$－モルホリニル、－ＣＨ$_2$－ピペリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニル）、－ＯＲ$^{a3}$（例えば、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－Ｏ－ピペリジニル、－ＯＣＨ$_2$－ピロリジニル）、－ＮＲ$^{a3}$）$_2$、－ＮＲ$^{a3}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$（例えば、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）からなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは、（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で任意に置換され、

各Ｒ$^{a3}$は、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$）、０または１個の＝Ｏで置換される－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$））、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、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）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$（Ｎ－メチルピロリジン－２－イル））、及び３～１０員ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル、例えば、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル）からなる群から選択され、各Ｒ$^6$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０４５１】
いくつかの実施形態では、各$R^3$は、独立して、－ＣＮ、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｂｒ）、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－$CH_2$（$CH_3$）（$^i$Ｐｒ））、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル（例えば、－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－ＣＨ（$CH_3$）$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－ＣＨ（$CH_3$）Ｎ（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH$（$CH_3$）Ｎ（$CH_3$）$_2$）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－$CF_3$）、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、ピペラジン－２－オニル、アゼチジニル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）、シクロアルキルアルキル（例えば、－$CH_2$－シクロプロピル）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、－$CH_2$－モルホリニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニル）、－$OR^{a3}$（例えば、－ＯＨ、－$OCH_3$、－$OCH_2CH_3$、－$OCH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$OCH_2CH$（$CH_3$）Ｎ（$CH_3$）$_2$、－$OCF_3$、－$OCHF_2$、－Ｏ－ピペリジニル、－$OCH_2$－ピロリジニル）、－$NR^{a3}C$（＝Ｏ）$R^{a3}$（例えば、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$CH_3$）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$）からなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは、任意に置換される（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換され、$R^6$は、本明細書に記載される通りである）。

【０４５２】
いくつかの実施形態では、$R^3$は、独立して、－Ｍｅ、－ＣＮ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$CF_3$、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－$CH_2$（$CH_3$）（$^i$Ｐｒ）、－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－ＣＨ（$CH_3$）$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－ＣＨ（$CH_3$）Ｎ（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH$（$CH_3$）Ｎ（$CH_3$）$_2$、－ＣＨ（$CH_3$）Ｎ（$CH_3$）$_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2N$（$CH_3$）$_2$、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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジン）、ピペリジン－２－オン、ピペラジニル、ピペラジン－２－オニル、アゼチジニル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタ

ヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル、－ＣＨ$_2$－シクロプロピル、－ＣＨ$_2$－モルホリニル、－ＣＨ$_2$－ピペリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニル）、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$（ピロリジニル）、－Ｏピペリジニル、－ＯＣＨＦ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$）、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）からなる群から選択され、各々が、任意に置換される（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で置換され、Ｒ$^6$は、本明細書に記載される通りである）。

【０４５３】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^3$は、独立して、Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－Ｏ－シクロプロピル、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－ＣＨ$_2$－ピペリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニル、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$（ピロリジニル）、－Ｏピペリジニル、及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－ＣＨ$_2$－ピペリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、及び－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニルは、任意に置換される（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で置換され、各Ｒ$^6$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０４５４】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^3$は、独立して、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－ＯＣＨ$_2$－シクロプロピル、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－ＣＨ$_2$－ピペリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニル、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$（ピロリジニル）、－Ｏピペリジニル、及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）からなる群から選択され、各シクロプロピル、

シクロブチル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジニル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、及び－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で）任意に置換される。

【０４５５】

いくつかの実施形態では、各$R^3$は、独立して、－CN、－Me、－F、－Cl、－$CF_3$、－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2$N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2N$（$CH_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニル、－$OCH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$OCH_2$CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$OCH_2$（ピロリジニル）、－Oピペリジニル、及び－NHC（＝O）$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$）からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジニル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、及び－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で）任意に置換される。

【０４５６】

いくつかの実施形態では、各$R^3$は、独立して、D、－CN、－Me、－Et、－$^i$Pr、－F、－Cl、－$CF_3$、－N（$CH_3$）$_2$、－N（$CH_3$）$CH_2CH_3$、－OMe、－OEt、－$OCH_2$－シクロプロピル、－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2N$（$CH_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、４－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－O（$CH_2$）$_2N$（$CH_3$）$_2$－$OCH_2$（ピロリジン－２－イル）、－オピペリジン－４－イル、－$OCH_2$CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、及び－NHC（＝O）（$CH_2$）$_2N$（$CH_3$）$_2$からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル

、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、４－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、及び－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イルは、任意に置換される（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換され、各$R^6$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０４５７】

いくつかの実施形態では、各$R^3$は、独立して、－CN、－Me、－Et、－$^i$Pr、－F、－Cl、－$CF_3$、－N（$CH_3$）$_2$、－N（$CH_3$）$CH_2CH_3$、－OMe、－OEt、－$OCH_2$－シクロプロピル、－$CH_2$N（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）$CH_2$N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2$N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2$N（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2$C（$CH_3$）$_2$N（$CH_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－O（$CH_2$）$_2$N（$CH_3$）$_2$－$OCH_2$（ピロリジン－２－イル）、オピペリジン－４－イル、－$OCH_2$CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、及び－NHC（＝O）（$CH_2$）$_2$N（$CH_3$）$_2$からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、ピペラジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、及び－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イルは、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で）任意に置換される。

【０４５８】

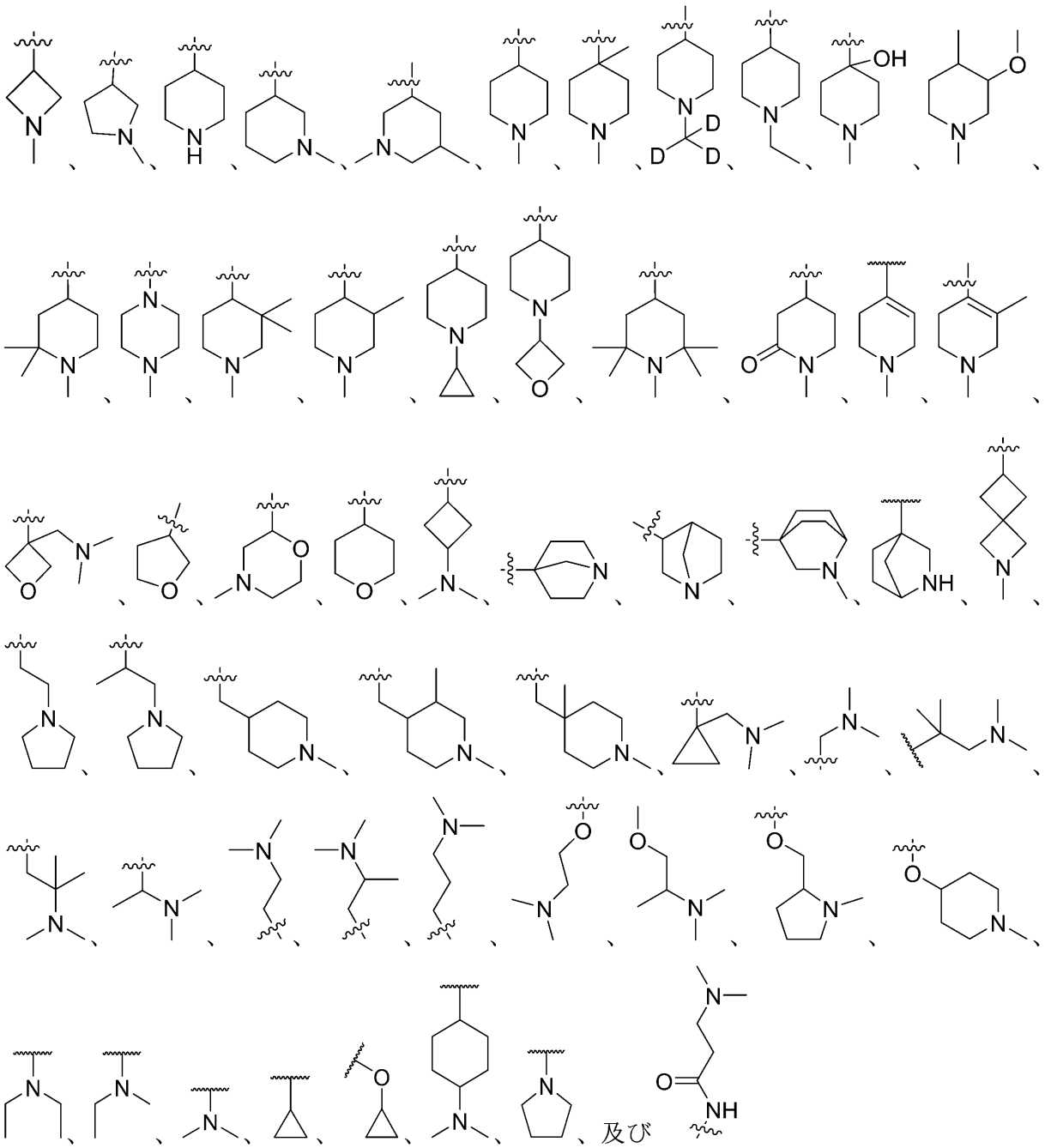
いくつかの実施形態では、各$R^3$は、独立して、－CN、－Me、－F、－Cl、－$CF_3$、－$CH_2$N（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）$CH_2$N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2$N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2$N（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2$C（$CH_3$）$_2$N（$CH_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－O（$CH_2$）$_2$N（$CH_3$）$_2$－$OCH_2$（ピロリジン－２－イル）、オピペリジン－４－イル、－$OCH_2$CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、及び－NHC（＝O）（$CH_2$）$_2$N（$CH_3$）$_2$からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４

－イル、ピペラジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、－ＣＨ$_2$－ピペリジン－４－イル、－ＣＨ$_2$－ピロリジン－１－イル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジン－１－イルは、（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で）任意に置換される。

【０４５９】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^3$は、－Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ$_3$、

【化２６５】



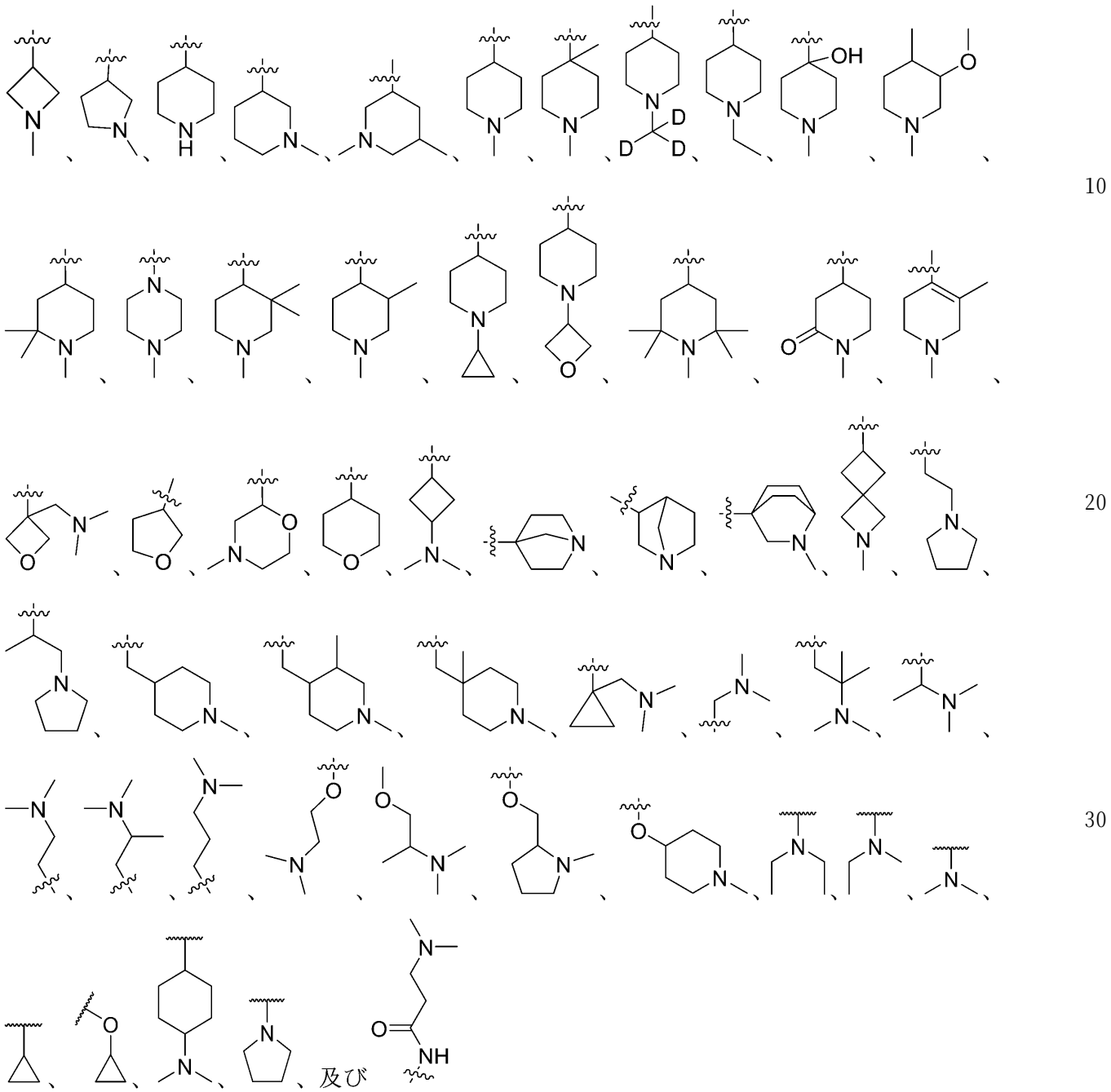
からなる群から選択される。

【０４６０】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^3$は、－Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－Ｏ

Ｍｅ、－ＯＥｔ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ$_3$、

【化２６６】

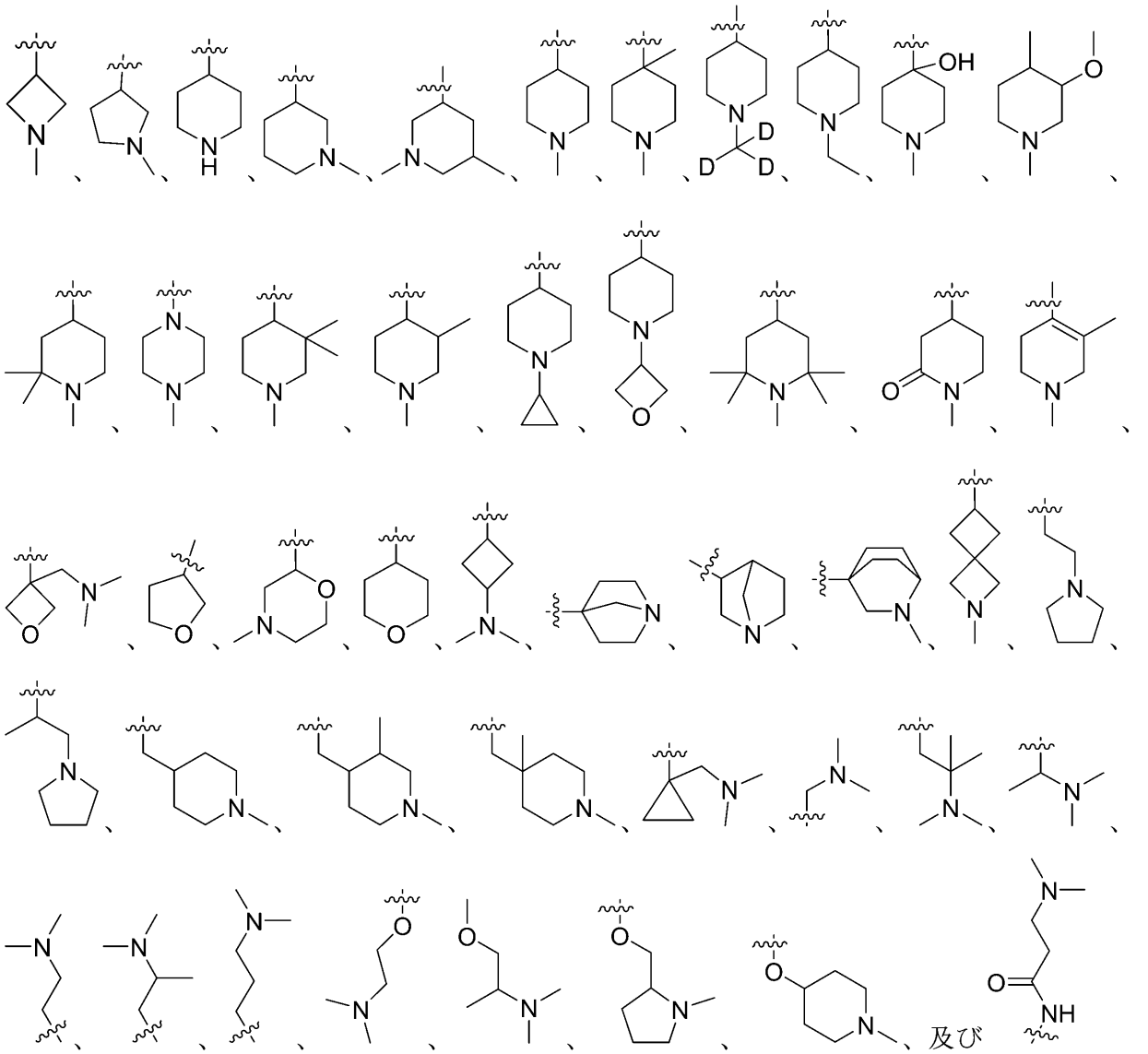


からなる群から選択される。

【０４６１】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^3$は、－Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ$_3$、

【化２６７】



からなる群から選択される。

【０４６２】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｄである。

【０４６３】

ある特定の実施形態では、$R^3$は、－$C_1$－$C_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｍｅである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｅｔである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－ＰｒまたはーｉＰｒである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$^t$ＢｕまたはーｓｅｃーＢｕである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$CH_2$（$CH_3$）（$^i$Ｐｒ）である。

【０４６４】

ある特定の実施形態では、$R^3$は、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｉである。

【０４６５】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、－ＣＮである。

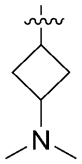
【０４６６】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、メトキシメチル（－$CH_2OCH_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ヒドロキシメチル（－$CH_2OH$）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－CH（OH）$CH_3$、－C（OH）（$CH_3$）$_2$である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、アミノメチル（例えば、－$CH_2NH_2$、－$CH_2NHCH_3$、－$CH_2NHCH_2CH_3$－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）（N（$CH_3$）$_2$）、－CH（$CH_3$）$CH_2$（N（$CH_3$）$_2$）、－$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2N$（Me）（オキセタン－３－イル）、－CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH$（$CH_3$）（N（$CH_3$）$_2$）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、＝O（例えば、－$CH_2NHC$（＝O）$CH_3$）でさらに置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$C_1$－$C_6$ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、トリフルオロメチル（－$CF_3$）である。他の実施形態では、$R^3$は、ジフルオロメチル（－$CHF_2$）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、トリフルオロエチル（－$CH_2CF_3$）である。

【０４６７】

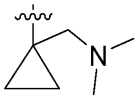
いくつかの実施形態では、$R^3$は、$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、シクロプロピルは、１個の$R^6$で置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$は、$R^6$で１位で置換されるシクロプロパ－１－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、シクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、－OH（例えば、ヒドロキシシクロブチル）で置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２６８】



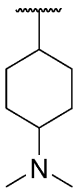
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２６９】



である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２７０】



である。

【０４６８】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジン－２－オニル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）であり、各々が、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される。

【０４６９】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、３～８員単環式ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジン－２－オニル）、または５～１０員二環式ヘテロシクリル（デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）であり、各々が、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される。

【０４７０】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、３～８員単環式ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジン－２－オニル）であり、各々が、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$は、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、ピペリジン－２－オニル、及びピペラジン－２－オニルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$は、オキセタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、テトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、テトラヒドロフラニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、アゼチジニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピロリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピペリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、アゼパニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピペリジン－２－オニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピペラジン－２－オニルである。

【０４７１】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、アゼチジン－３－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、ピペラジン－４－イル、及びピペラジン－２－オン－５－イルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、$R^3$は、アゼチジン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、及びピペラジン－４－イルからなる群から選択される。

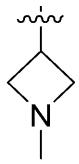
【０４７２】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、テトラヒドロフラン－３－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、テトラヒドロピラン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、オキセタン－３－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、モルホリン－２－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピロリジン－１－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピロリジン－３－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピペリジン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピペリジン－３－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピペリジン－２－オン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピペラジン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピペラジン－２－オン－５－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、アゼチジン－３－イルである。

【０４７３】

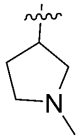
いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２７１】



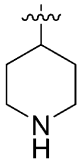
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２７２】



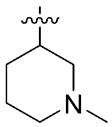
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２７３】

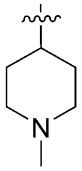


である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

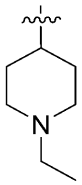
【化２７４】



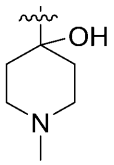
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、
【化２７５】



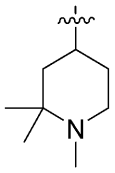
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、
【化２７６】



である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、
【化２７７】

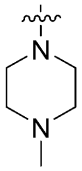


である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、
【化２７８】



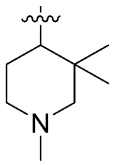
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２７９】



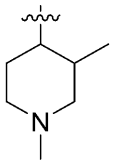
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８０】



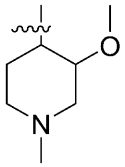
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８１】



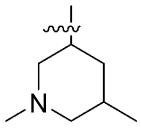
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８２】



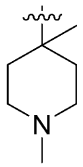
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８３】



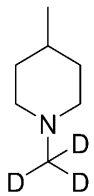
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８４】



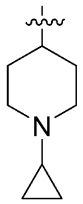
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８５】



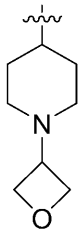
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８６】



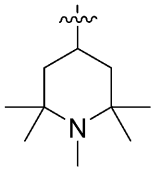
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８７】



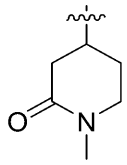
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８８】



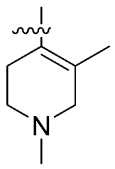
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２８９】



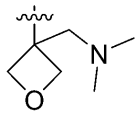
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９０】



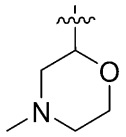
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９１】



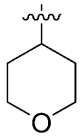
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９２】



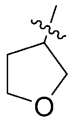
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９３】



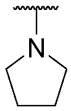
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９４】



である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９５】



である。

【０４７４】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、５～１０員二環式ヘテロシクリル（例えば、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）であり、各々が、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される。

【０４７５】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、５～１０員二環式ヘテロシクリル（例えば、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）であり、各々が、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される。

【０４７６】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、及びデカヒドロ－２，７－ナフチリジニルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される。

【０４７７】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、及び２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニルからなる群から選択され、各々が、０または１個の$R^6$で置換される。

【０４７８】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、及び１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニルからなる群から選択される。

【０４７９】
いくつかの実施形態では、$R^3$は、デカヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－８－イル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－１－イル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イル、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－イル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル、及びデカヒドロ－２，７－ナフチリジン－２－イルからなる群から選択される。

【０４８０】
いくつかの実施形態では、$R^3$は、デカヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－８－イル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－１－イル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イル、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－イル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル、及びデカヒドロ－２，７－ナフチリジン－２－イルからなる群から選択される。

【０４８１】
いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、及び１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イルからなる群から選択される。

【０４８２】
いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、及び１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イルからなる群から選択される。

【０４８３】
いくつかの実施形態では、$R^3$は、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ビシクロ［１．１．１］ペンタニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニルである。いくつかの実施形

態では、$R^3$は、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニルである。

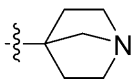
【０４８４】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、デカヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－８－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－１－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、デカヒドロ－１，６－ナフチリジン－６－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、デカヒドロ－２，７－ナフチリジン－２－イルである。

【０４８５】

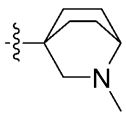
いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９６】



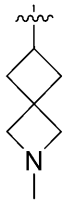
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９７】



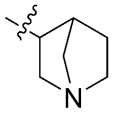
である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９８】

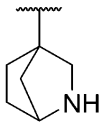


である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、

【化２９９】



である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、
【化３００】



である。
【０４８６】
いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、０、１、２、３、４、または５個の－Ｄ、＝Ｏ、－Ｍｅ、－$CD_3$、－Ｅｔ、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$シクロプロピル、オキセタン－３－イル、－ＯＨ、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－$CH_2$Ｎ（$CH_3$）$_2$、または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$CH_3$で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、０、１、２、３、４、または５個の－Ｍｅ、－$CD_3$、－Ｅｔ、シクロプロピル、オキセタン－３－イル、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、及び－$CH_2$Ｎ（$CH_3$）$_2$で置換される。
【０４８７】
いくつかの実施形態では、$R^3$は、単環式ヘテロシクリルアルキル（例えば、オキセタニルメチル、アジリジニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、－ＣＨ（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、テトラヒドロピラニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、アゼパニルメチル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$CH_2$－オキセタン－３－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、－ＣＨ（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、－ＣＨ（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、－ＣＨ（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イルからなる群から選択される。
【０４８８】
いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$CH_2$－モルホリン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－（$CH_2$）$_2$－モルホリン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$CH_2$－オキセタン－３－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$CH_2$－ピペリジン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$CH_2$－ピロリジン－１－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－ＣＨ（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イルである。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロシクリルアルキルは、非置換である。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロシクリルアルキルは、例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換され、$R^6$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロシクリルアルキルは、０、１、または２個の－Ｍｅで置換される。いくつかの実施形態では、$R^3$は、シクロアルキルアルキル（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル）である。いくつかの実施形態では、

$R^3$は、シクロプロピルメチルである。

【０４８９】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、５～１０員ヘテロアリール（例えば、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む、５～６員単環式ヘテロアリールまたは８～１０員二環式ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、任意に置換される５～６員単環式ヘテロアリール（例えば、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５員単環式ヘテロアリール、１～３個のＮヘテロ原子を含む６員単環式ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、５員単環式ヘテロアリール（例えば、ピラゾリル、ピロリル、チオフェニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、チオフェニル（例えば、チオフェン－２－イル、チオフェン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル、ピラゾール－３－イル、ピラゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、チアゾリル（例えば、チアゾール－２－イル、チアゾール－４－イル、チアゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、６員単環式ヘテロアリール（例えば、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、ピラジニル、ピリダジニル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピリジニル（例えば、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される。

【０４９０】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、６～１０員単環式または二環式アリールである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、フェニルである。いくつかの実施形態では、フェニルは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される。

【０４９１】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、アリールアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ベンジルである。

【０４９２】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、ヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジニルメチル、チアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピラゾリルメチル）である。

【０４９３】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-OR^{a3}$（例えば、ヒドロキシ（－ＯＨ）、メトキシ、ジフルオロメトキシ（$-OCHF_2$）、トリフルオロメトキシ（$-OCF_3$）、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、$-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$、－Ｏ－テトラヒドロフラン－３－イル、－Ｏ－テトラヒドロピラン－４－イル、－Ｏ（Ｎ－メチルピペリジン－４－イル）、－Ｏ－（Ｎ－Ｍｅ－２－オキソ－ピロリジン－３－イル）、$-OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、$-OCH_2$（Ｎ－メチルピロリジン－２－イル）、－Ｏ（Ｎ－メチルピペリジン－４－イル）、－Ｏ－$(CH_2)_2$－ピロリジン－２－イル、$-O-CH_2$－ピペリジン－４－イル、$-O-CH_2$－オキセタン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ヒドロキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、メトキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ジフルオロメトキシ（$-OCHF_2$）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、トリフルオロメトキシ（$-OCF_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、エトキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、イソプロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、シクロプロピルオキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、シクロブチルオキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$である。いくつかの

実施形態では、$R^3$は、－Ｏ－テトラヒドロフラン－３－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｏ－テトラヒドロピラン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｏ（Ｎ－メチルピペリジン－４－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－ＯＣＨ$_2$（Ｎ－メチルピロリジン－２－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｏ－（Ｎ－Ｍｅ－２－オキソ－ピロリジン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジン－２－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ピペリジン－４－イルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｏ－ＣＨ$_2$－オキセタン－３－イルである。

【０４９４】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、ヒドロキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、メトキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、エトキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、イソプロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ジフルオロメトキシ（－ＯＣＨＦ$_2$）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、トリフルオロメトキシ（－ＯＣＦ$_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。

【０４９５】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｎ（$R^{a3}$）$_2$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載の通りである（例えば、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ$R^{a3}$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$R^{a3}$）。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－ＮＨ$R^{a3}$（例えば、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＰｒ、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－ＮＨシクロプロピル、－ＮＨシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$R^{a3}$（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$^{i}$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０４９６】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{a3}$または－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^{a3}$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{a3}$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｃ（＝Ｏ）アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）シクロブチル、－Ｃ（＝Ｏ）$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、アセチル（－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^{a3}$である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－ＣＯＯＨである。いくつかの実施形態では、$R^3$は、ＣＯＯＣＨ$_3$である。

【０４９７】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｎ$R^{a3}$Ｃ（＝Ｏ）$R^{a3}$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、$R^3$は、－－ＮＨＣ（＝Ｏ）$R^{a3}$（例えば、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｂｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$^{t}$Ｂｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）シクロプロピル、－ＮＨＣ（＝Ｏ）シクロブチル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$．）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。

【０４９８】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）$R^{a3}$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りである（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ

（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｂｕ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）$^{t}$Ｂｕ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）シクロブチル）。

【０４９９】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－ＮＲ$^{a3}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a3}$であり、Ｒ$^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a3}$（例えば、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ$^{i}$Ｐｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＢｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏシクロプロピル、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a3}$（例えば、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{i}$Ｐｒ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＢｕ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$^{t}$Ｂｕ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロプロピル、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏシクロブチル）である。

【０５００】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_2$であり、Ｒ$^{a3}$は、本明細書に記載される通りである（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a3}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a3}$）。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a3}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＰｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＢｕ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨシクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a3}$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$^{i}$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$^{t}$Ｂｕ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０５０１】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_2$であり、Ｒ$^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ$^{a3}$（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＰｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ$^{i}$Ｐｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＢｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ$^{t}$Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨシクロプロピル、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨシクロブチル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｒ$^{a3}$（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$^{i}$Ｐｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$^{t}$Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）シクロブチル）である。

【０５０２】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$であり、Ｒ$^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｂｕ、－ＯＣ（＝Ｏ）シクロプロピル、－ＯＣ（＝Ｏ）シクロブチル）。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$である。

【０５０３】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$であり、Ｒ$^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｓ（＝Ｏ）アルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$^{i}$Ｐｒ）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$

である。ある特定の実施形態では、$R^3$は、－Ｓ（＝Ｏ）シクロアルキル（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロブチル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロペンチル、－Ｓ（＝Ｏ）シクロヘキシル）である。

【０５０４】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)_2R^{a3}$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)_2$アルキル（例えば、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_2CH_3$、$-S(=O)_2Pr$、$-S(=O)_2{}^iPr$）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)_2CH_3$である。ある特定の実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)_2$シクロアルキル（例えば、$-S(=O)_2$シクロプロピル、$-S(=O)_2$シクロブチル、$-S(=O)_2$シクロペンチル、$-S(=O)_2$シクロヘキシル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、$S(=O)_2$アリール（例えば、$-S(=O)_2$フェニル）である。

【０５０５】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-SR^{a3}$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、$R^3$は、－Ｓアルキル（例えば、$-SCH_3$、$-SCH_2CH_3$、－ＳＰｒ、$-S{}^iPr$）である。ある特定の実施形態では、$R^3$は、－Ｓシクロアルキル（例えば、－Ｓシクロプロピル、－Ｓシクロブチル、－Ｓシクロペンチル、－Ｓシクロヘキシル）である。ある特定の実施形態では、$R^3$は、－Ｓアリール（例えば、－Ｓフェニル）である。

【０５０６】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)(=NH)R^{a3}$（例えば、$-S(=O)(=NH)CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2CH_3$、$-S(=O)(=NH)CH_2CH_2CH_3$、$-S(=O)(=NH){}^iPr$、$-S(=O)(=NH)Bu$、$-S(=O)(=NH){}^tBu$、$-S(=O)(=NH)$シクロプロピル、$-S(=O)(=NH)$シクロブチル）である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)(=NCH_3)R^{a3}$（例えば、$-S(=O)(=NCH_3)CH_3$、$-S(=O)(=NCH_3)CH_2CH_3$、$-S(=O)(=NCH_3)CH_2CH_2CH_3$、$-S(=O)(=NCH_3){}^iPr$、$-S(=O)(=NCH_3)Bu$、$-S(=O)(=NCH_3){}^tBu$、$-S(=O)(=NCH_3)$シクロプロピル、$-S(=O)(=NCH_3)$シクロブチル）である。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、$R^3$は、$-NHS(=O)_2$アルキル（例えば、$-NHS(=O)_2CH_3$、$-NHS(=O)_2CH_2CH_3$、$-NHS(=O)_2Pr$、$-NHS(=O)_2{}^iPr$）である。ある特定の実施形態では、$R^3$は、$-NHS(=O)_2$シクロアルキル（例えば、$-NHS(=O)_2$シクロプロピル、$-NHS(=O)_2$シクロブチル、$-NHS(=O)_2$シクロペンチル、$-NHS(=O)_2$シクロヘキシル）である。ある特定の実施形態では、$R^3$は、$-N(CH_3)S(=O)_2$アルキル（例えば、$-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$、$-N(CH_3)S(=O)_2CH_2CH_3$、$-N(CH_3)S(=O)_2Pr$、$-N(CH_3)S(=O)_2{}^iPr$）である。ある特定の実施形態では、$R^3$は、$-N(CH_3)S(=O)_2$シクロアルキル（例えば、$-N(CH_3)S(=O)_2$シクロプロピル、$-N(CH_3)S(=O)_2$シクロブチル、$-N(CH_3)S(=O)_2$シクロペンチル、$-N(CH_3)S(=O)_2$シクロヘキシル）である。

【０５０８】

いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)_2N(R^{a3})_2$であり、$R^{a3}$は、本明細書に記載される通りである。（例えば、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHR^{a3}$、$-S(=O)_2N(CH_3)R^{a3}$）。いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)_2NH_2$である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、$-S(=O)_2NHR^a$

$^{3}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨＰｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨ$^{ｉ}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨシクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨシクロブチル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^{3}$は、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｒ$^{ａ3}$（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$^{ｉ}$Ｐｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロプロピル、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）シクロブチル）である。

【０５０９】

本明細書で一般的に定義されるように、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルは、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２または３個のＲ$^{5}$で置換され、各Ｒ$^{5}$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである）。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、非置換である。いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、１個のＲ$^{5}$で置換される。いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、２個のＲ$^{5}$で置換される。いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、３個のＲ$^{5}$で置換される。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、０または１個の＝Ｏで置換される－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、及び０もしくは１個の＝Ｏ、－Ｍｅまたはそれらの組み合わせで置換される３～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択される。

【０５１２】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{ｉ}$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^{ｔ}$Ｂｕ）、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$）、及び０または１個の＝Ｏで置換される－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル（例えば、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$）からなる群から選択される。

【０５１３】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、Ｈ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{ｉ}$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^{ｔ}$Ｂｕ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$からなる群から選択される。

【０５１４】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{ｉ}$Ｐｒ、－$^{ｎ}$Ｂｕ、－$^{ｔ}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル（例えば、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、Ｈ、及び－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{ｉ}$Ｐｒ、－$^{ｎ}$Ｂｕ、－$^{ｔ}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）からなる群から選択される。

【０５１５】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{ａ1}$、Ｒ$^{ａ2}$、Ｒ$^{ａ3}$、及びＲ$^{ａ4}$は、独立して、Ｈであ

る。

【０５１６】

いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）である。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、－Ｍｅである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、－Ｅｔである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、－Ｐｒまたは－$^{i}$Ｐｒである。

【０５１７】

いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、メトキシメチル（－$CH_2OCH_3$）である。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ヒドロキシメチル（－$CH_2OH$）である。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、アミノメチル（例えば、－$CH_2NH_2$、－$CH_2NHCH_3$、－$CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$）である。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$）である。

【０５１８】

いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、－$C_1$－$C_6$ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、トリフルオロメチル（－$CF_3$）である。他の実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ジフルオロメチル（－$CHF_2$）である。

【０５１９】

いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）である。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、シクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０５２０】

いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル）である。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、オキセタニルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、テトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、テトラヒドロフラニルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、アゼチジニルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ピロリジニルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ピペリジニルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、アゼパニルである。いくつかの実施形態では、各ヘテロシクリルは、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０５２１】

いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、５～１０員ヘテロアリール（例えば、独立して、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～６員単環式ヘテロアリールまたは８～１０員二環式ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、５～６員単環式ヘテロアリール（例えば、独立して、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む５員単環式ヘテロアリール、１～３個のＮヘテロ原子を含む６員単環式ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、５員単環式ヘテロアリール（例えば、ピラゾリル、ピロリル、チオフェニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル）である。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、チオフェニル（例えば、チオフェン－２－イル、チオフェン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル、ピラゾール－３－イル、ピラゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、チアゾリル（例えば、チアゾール－２－イル、チアゾール－４－イル、チアゾール－５－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、６員単環式ヘテロアリール（例えば、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、ピラジニル、ピリダジニル）である。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ピリジニル（例えば、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル）である。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０５２２】

いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、$C_6$－$C_{10}$アリールである。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、６～１０員単環式または二環式アリールである。いくつかの実施形態では、$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、フェニルである。いくつかの実施形態では、フェニルは、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りの０、１、２、または３個の$R^5$で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０５２３】

いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、シクロアルキルアルキル（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル）である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルアルキルは、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ヘテロシクリルアルキル（例えば、オキセタニルメチル、アジリジニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、ピロリジニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、アゼパニルメチル）である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルアルキルは、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０５２５】

いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、アリールアルキルである。いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、

独立して、ベンジルである。いくつかの実施形態では、アリールアルキルは、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０５２６】

いくつかの実施形態では、各$R^{a1}$、$R^{a2}$、$R^{a3}$、及び$R^{a4}$は、独立して、ヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジニルメチル、チアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピラゾリルメチル）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールアルキルは、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。

【０５２７】

本明細書で一般的に定義されるように、各$R^5$は、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^bC(=O)R^b$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$C(=O)N(R^b)_2$、－$OC(=O)N(R^b)_2$、－$S(=O)R^b$、－$S(=O)_2R^b$、－$SR^b$、－$S(=O)(=NR^b)R^b$、－$NR^bS(=O)_2R^b$、及び－$S(=O)_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$は、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－$^n$Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、各$R^5$は、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－$^n$Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ３、－ＣＨＦ２）、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル）、$C_6$－$C_{10}$アリール（例えば、フェニル）、５～１０員ヘテロアリール（例えば、ピラゾリル、ピロリル、チオフェニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル）、シクロアルキルアルキル（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、オキセタニルメチル、アジリジニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、ピロリジニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、アゼパニルメチル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、ヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジニルメチル、チアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピラゾリルメチル）、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^bC(=O)R^b$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$C(=O)N(R^b)_2$、－$OC(=O)N(R^b)_2$、－$S(=O)R^b$、－$S(=O)_2R^b$、－$SR^b$、－$S(=O)(=NR^b)R^b$、－$NR^bS(=O)_2R^b$、及び－$S(=O)_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$は、本明細書に記載の実施形態のいずれかで定義される通りである。いくつかの実施形態では、各$R^b$は、Ｈまたは－Ｍｅである。いくつかの実施形態では、$R^5$は、－Ｍｅである。

【０５２９】

本明細書で一般的に定義されるように、各$R^6$は、独立して、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、－ＯＨ、＝Ｏ、ハロ、－$OC_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）$C_1$－$C_6$アルキル、－Ｎ

（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択され、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルの１個以上の水素は、重水素で置き換えられ得る。

【０５３０】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^6$は、独立して、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－ＣＤ$_3$、シクロプロピル、オキセタン－３－イル、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｆ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（$^i$Ｐｒ）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－Ｎ（$^i$Ｐｒ）（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$）からなる群から選択される。

【０５３１】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^6$は、独立して、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－ＣＤ$_3$、シクロプロピル、オキセタン－３－イル、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、及び－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$からなる群から選択される。

【０５３２】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、＝Ｏである。

【０５３３】

ある特定の実施形態では、Ｒ$^6$は、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、－Ｉである。

【０５３４】

ある特定の実施形態では、Ｒ$^6$は、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルの１個以上の水素は、重水素で置き換えられ得る。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、－Ｍｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、－ＣＤ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、－Ｅｔである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、－Ｐｒまたは－ｉＰｒである。

【０５３５】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、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）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、シクロヘキシルである。

【０５３６】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、３～６員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、オキセタニル（例えば、オキセタン－３－イル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、テトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、テトラヒドロフラニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、アゼチジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、ピロリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、ピペリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、アゼパニルである。

【０５３７】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、ＯＨである。

【０５３８】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^6$は、－ＯＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、メトキシ、エト

キシ、プロポキシ、イソプロポキシ）である。いくつかの実施形態では、$R^6$は、メトキシである。いくつかの実施形態では、$R^6$は、エトキシである。いくつかの実施形態では、$R^6$は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、$R^6$は、イソプロポキシである。

【０５３９】

いくつかの実施形態では、$R^6$は、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－$CF_3$、－$CHF_2$、－$CH_2F$、－$CH_2CF_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^6$は、トリフルオロメチル（－$CF_3$）である。他の実施形態では、$R^6$は、ジフルオロメチル（－$CHF_2$）である。

【０５４０】

いくつかの実施形態では、$R^6$は、－Ｃ（＝Ｏ）$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）$^i$Ｐｒ、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_2CH_2CH_3$、－Ｃ（Ｏ）$^i$Ｂｕ））である。

【０５４１】

いくつかの実施形態では、$R^6$は、－Ｎ（$C_1$－$C_6$アルキル）$_2$（例えば、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｎ（$CH_3$）$CH_2CH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$CH_2CH_2CH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$^i$Ｐｒ）である。いくつかの実施形態では、$R^6$は、－Ｎ（$CH_3$）$_2$である。

【０５４２】

いくつかの実施形態では、$R^6$は、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、$R^6$は、メトキシメチル（－$CH_2OCH_3$）である。いくつかの実施形態では、$R^6$は、ヒドロキシメチル（－$CH_2OH$）である。いくつかの実施形態では、$R^6$は、アミノメチル（例えば、－$CH_2NH_2$、－$CH_2NHCH_3$、－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$である。

【０５４３】

いくつかの実施形態では、$R^6$は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$CH_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$CH_2CH_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$CH_2CH_2CH_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$^i$Ｐｒ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｂｕ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$^t$Ｂｕ）である。

【０５４４】

一実施形態では、表１の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【０５４５】

本明細書に記載される化合物（例えば、式（Ａ）及び式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、もしくは表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、ＰＲＭＴ５の阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤）として有用である。

【０５４６】

表１は、ＳＤＭＡインセルウェスタンアッセイ（実施例２４６に記載）における例示的な化合物のＭＴＡＰ同質細胞株対における$IC_{50}$及び$IC_{90}$値を示す（列４～６）。ＨＡＰ１　ＭＴＡＰインタクトは、内因性レベルのＭＴＡＰが発現している細胞株であり、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失はＭＴＡＰ－ｎｕｌｌ細胞株である。表１について、それぞれ、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰ－インタクト（列４）及びＨＡＰ１　ＭＴＡＰ－欠失（列５）アッセイにおいて、「ａ」及び「ａａ」は、＜５ｎＭの$IC_{50}$を示し、「ｂ」及び「ｂｂ」は、５ｎＭ以上５０ｎＭ未満の$IC_{50}$を示し、「ｃ」及び「ｃｃ」は、５０ｎＭ以上の$IC_{50}$を示す。同様に、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失（列６）アッセイにおいて、「ａａａ」は、＜７５ｎＭの$IC_{90}$を示し、「ｂｂｂ」は、７５ｎＭ以上１２５ｎＭ未満の$IC_{90}$を示し、「ｃｃｃ」は、１２５ｎＭ以上の$IC_{90}$を示す。

【０５４７】

列７では、「Ａ」は、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失細胞株における$IC_{50}$間で３０倍以上の$IC_{50}$比を示し、「Ｂ」は、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失細胞株において$IC_{50}$間で１５倍

以上であるが、３０倍未満のＩＣ$_{50}$比を示し、「Ｃ」は、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失細胞株においてＩＣ$_{50}$間で１５倍未満のＩＣ$_{50}$比を示す。ＳＤＭＡインセルウェスタンアッセイで３倍以上の比を有する化合物は、ＭＴＡＰ選択的と見なされる。

【０５４８】

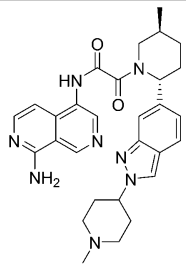
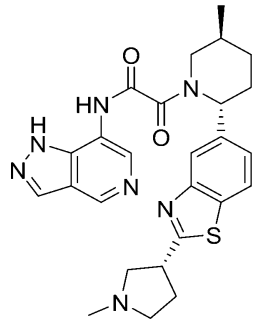
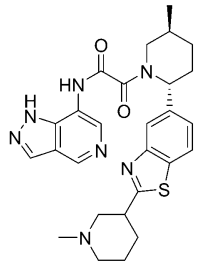
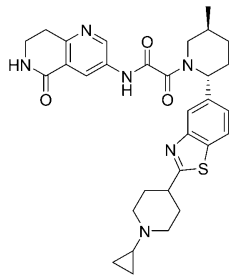
表１はさらに、ＭＴＡＰ欠失細胞株（実施例２４７に記載）の生存率アッセイにおけるＩＣ$_{50}$値（列８）を示し、細胞生存に対する化合物による処理の効果を示している。列８では、Ａ＊の値は、１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$を示し、Ｂ＊の値は、１００ｎＭ以上であるが、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$を示し、Ｃ＊の値は、１μＭ以上のＩＣ$_{50}$を示す。

【０５４９】

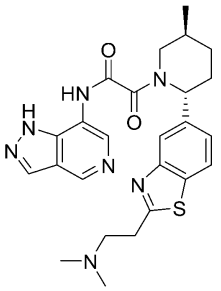
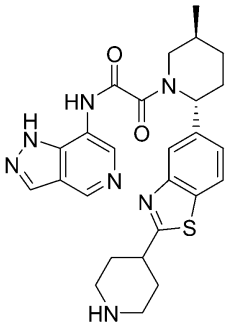
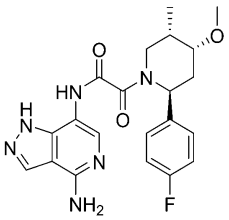
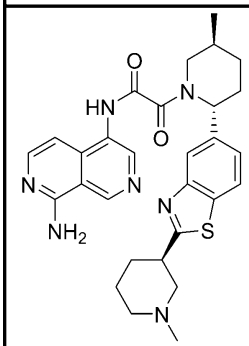
別段の指示がない限り、全てのキラル原子の絶対立体化学は、示される通りである。（ｏｒ）または（ｒｅｌ）でマークされた化合物は、絶対立体化学が任意に割り当てられた（例えば、実施例節に記載されるようなキラルＳＦＣ溶出に基づく）単一鏡像異性体である。（ａｎｄ）または（ｒａｃ）でマークされた化合物は、相対立体化学が示される通りである鏡像異性体の混合物である。（ａｂｓ）でマークされた化合物は、絶対立体化学が示される通りである単一鏡像異性体である。いくつかでは、（ａｂｓ）、（ｏｒ）、及び（ａｎｄ）から選択される異なる指標は、分子の異なる部分に適用される。例えば、化合物２は、「（ａｂｓ）コアピペリジン、（ｏｒ）Ｒ$^{3}$ピロリジン」として記載されている。「（ａｂｓ）コアピペリジン」という表記は、式（Ｉ）のオキサミドと結合したピペリジンの絶対立体化学が図示されていることを示す。「（ｏｒ）Ｒ$^{3}$ピロリジン」という表記は、式（Ｉ）のＲ$^{3}$に対応するピロリジン上の立体化学がＲまたはＳ（すなわち、Ｒ及びＳの混合物ではない）のいずれかであるが、絶対配置が任意に割り当てられていることを示す。

【表１－１】

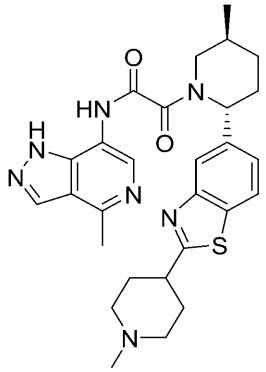
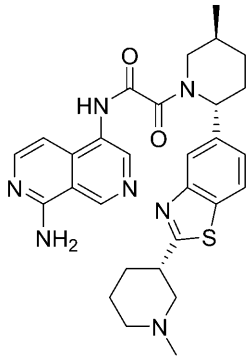
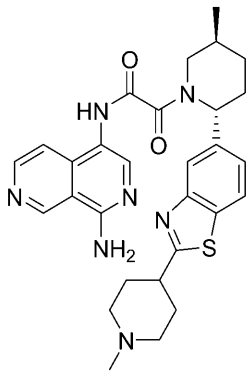
表 1. 例示的な化合物及び生物学的データ

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 1 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 2 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$ ピロリジン | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 3 | (abs)コアピペリジン | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 4 | (abs) | c | bb | bbb | C | B* |

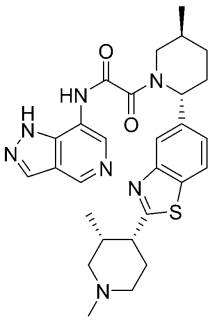
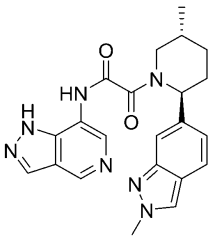
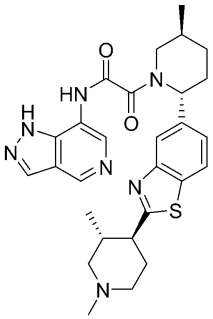
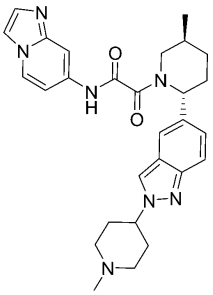
【表１－２】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 5 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 6 | (abs) | b | bb | aaa | C | A* |
|  | 7 | (or) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 8 | (and)コアピペリジン、or $R^3$ ピペリジン | c | aa | aaa | A | A* |

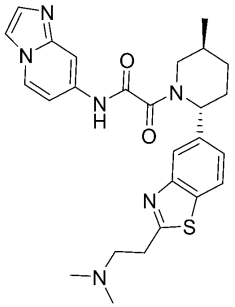
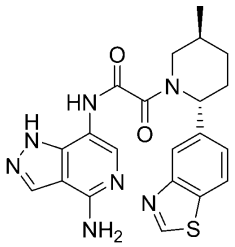
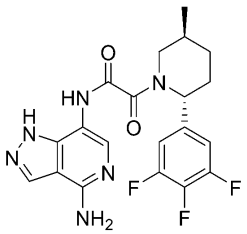
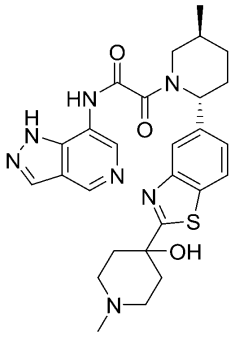
【表１－３】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 9 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 10 | (and)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 11 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |

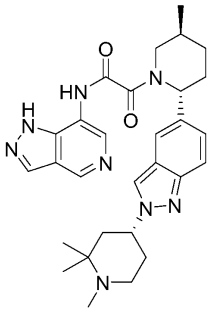
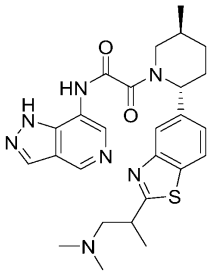
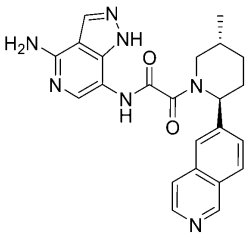
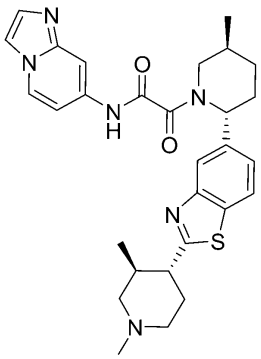
【表１－４】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 12 | (abs)コアピペリジン、(and)$R^3$ ピペリジン | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 13 | (or) | c | bb | bbb | B | B* |
|  | 14 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ ピペリジン | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 15 | (abs) | c | aa | bbb | A | A* |

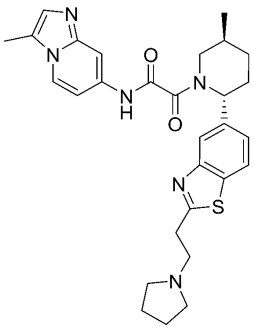
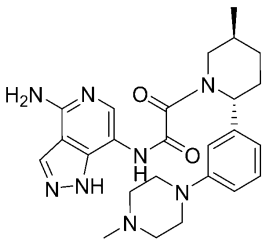
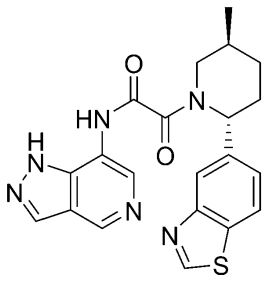
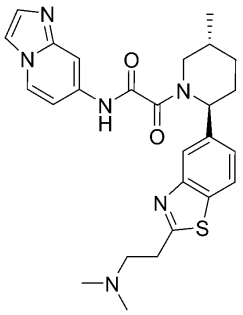
【表１－５】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 16 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 17 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 18 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 19 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |

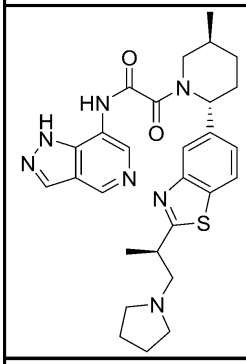
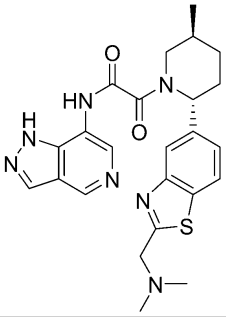
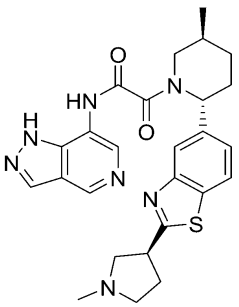
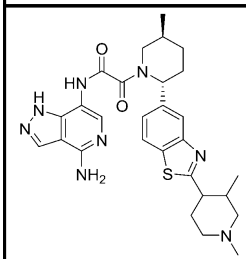
【表１－６】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 20 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 21 | (abs)ピペリジン | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 22 | (and) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 23 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | c | aa | aaa | A | A* |

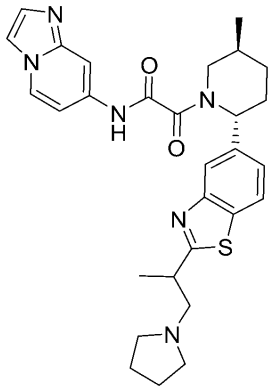
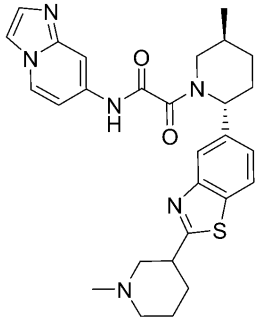
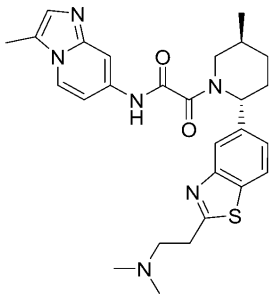
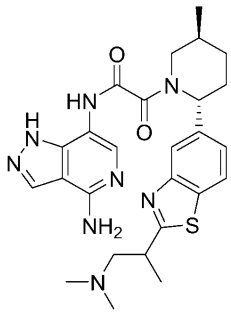
【表１－７】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 24 | (abs) | c | bb | bbb | A | B* |
|  | 25 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 26 | (abs) | c | bb | ccc | A | B* |
|  | 27 | (abs) | c | cc | ccc | C | C* |

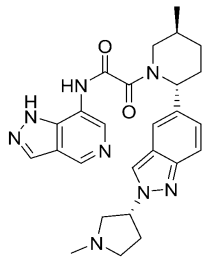
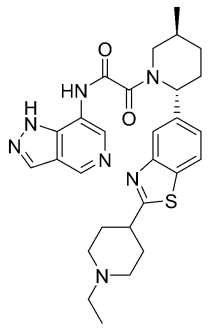
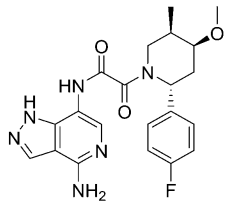
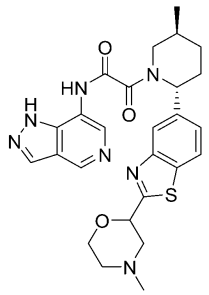
【表１－８】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 28 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$側鎖 | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 29 | (abs) | c | bb | bbb | B | B* |
|  | 30 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$ピロリジン | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 31 | (abs)コアピペリジン | a | aa | aaa | C | A* |

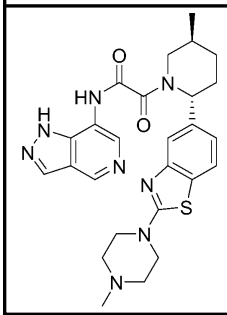
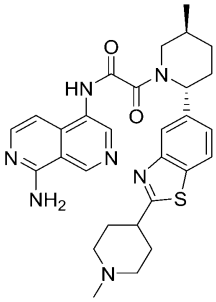
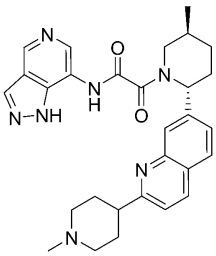
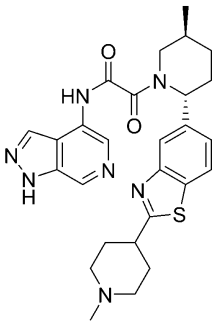
【表１－９】

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 32 | (abs)ピペリジン | c | aa | bbb | A | A* |
|  | 33 | (abs)コアピペリジン | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 34 | (abs) | c | bb | bbb | A | A* |
|  | 35 | (abs)ピペリジン | b | aa | aaa | C | A* |

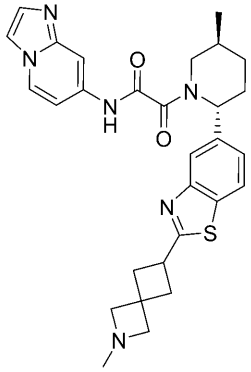
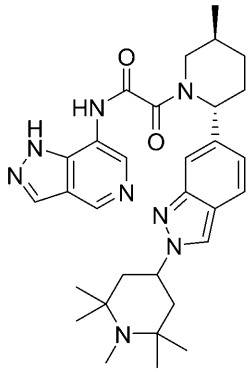
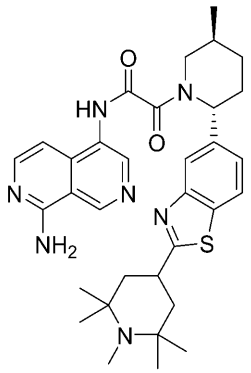
【表１－１０】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 36 | (abs) | c | aa | bbb | A | B* |
|  | 37 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 38 | (or) | c | cc | ccc | C | B* |
|  | 39 | (abs)ピペリジン | c | bb | ccc | B | A* |

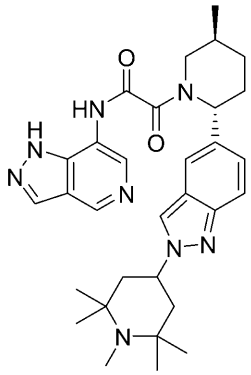
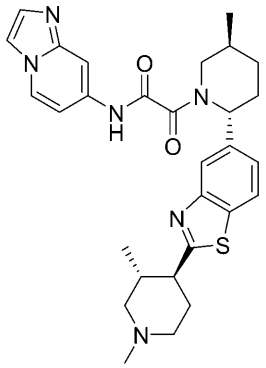
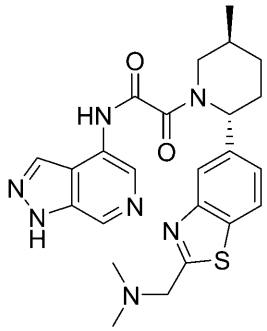
【表１－１１】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 40 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 41 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 42 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 43 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |

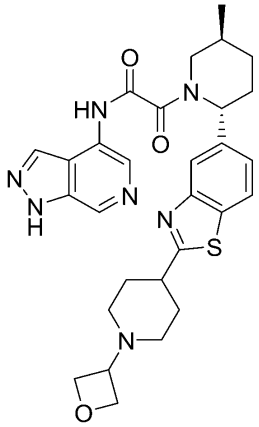
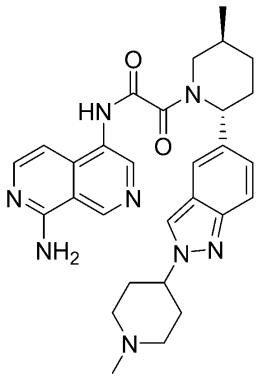
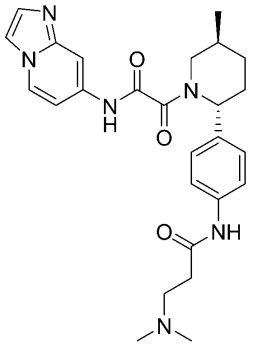
【表１－１２】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 44 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 45 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 46 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |

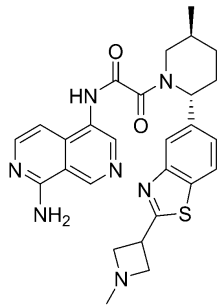
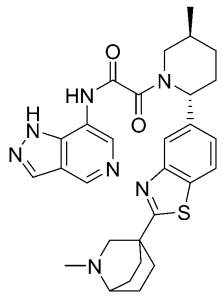
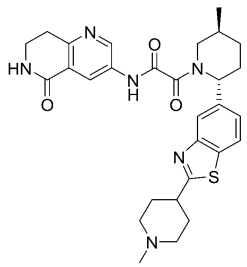
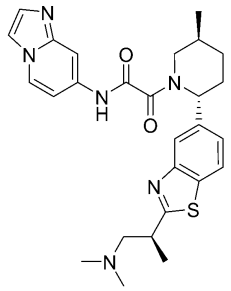
【表１－１３】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 47 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 48 | (abs)コアピペリジン、(and)$R^3$ピペリジン | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 49 | (abs) | c | bb | bbb | B | B* |

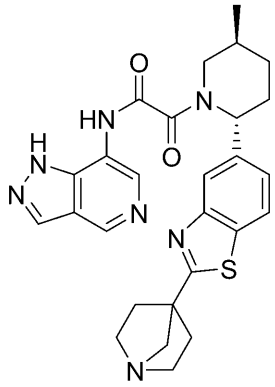
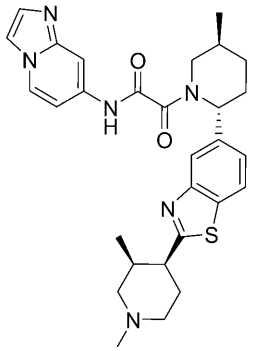
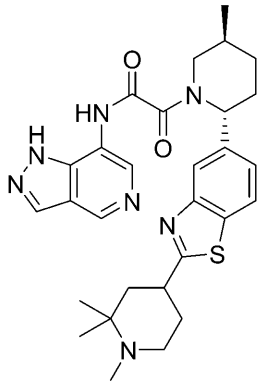
【表１－１４】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 50 | (abs) | c | bb | ccc | B | B* |
|  | 51 | (abs) | c | bb | ccc | A | B* |
|  | 52 | (abs) | c | bb | ccc | B | B* |

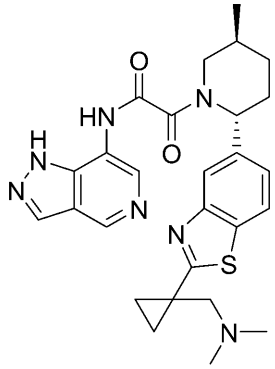
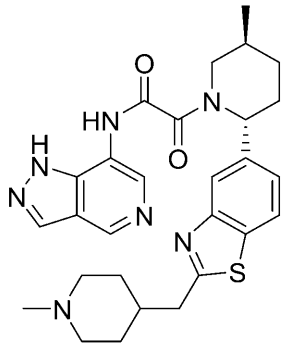
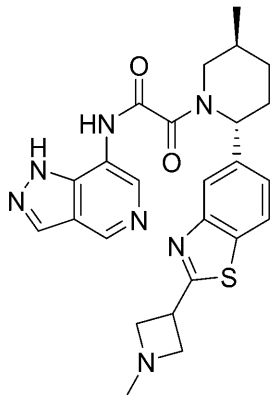
【表１－１５】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 53 | (abs) | c | bb | ccc | A | A* |
|  | 54 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 55 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 56 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ | c | aa | bbb | B | A* |

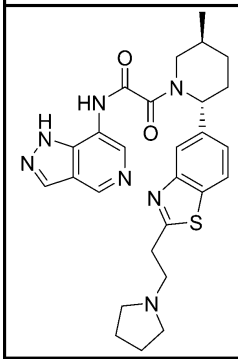
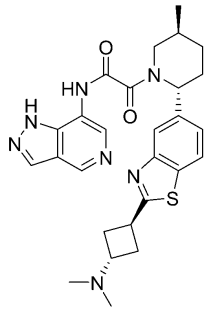
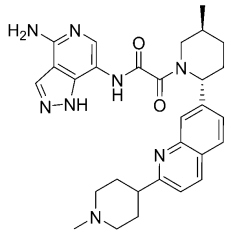
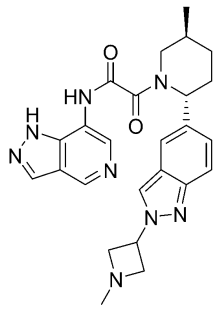
【表１－１６】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 57 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 58 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 59 | (abs)コアピペリジン | b | aa | aaa | C | A* |

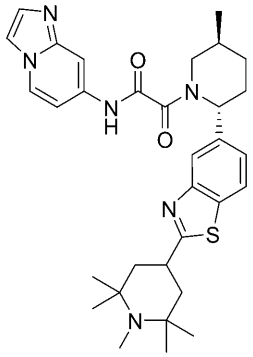
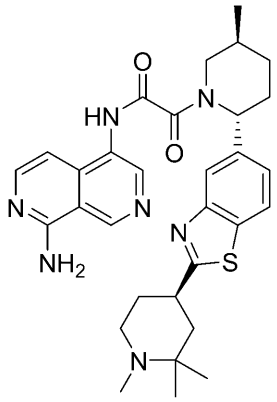
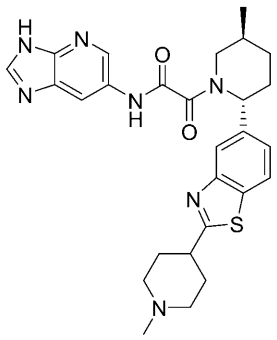
【表１－１７】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 60 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 61 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 62 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |

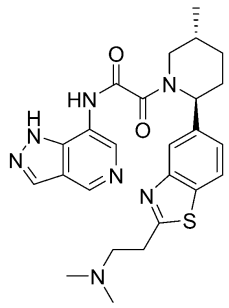
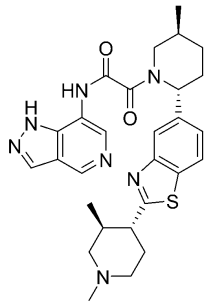
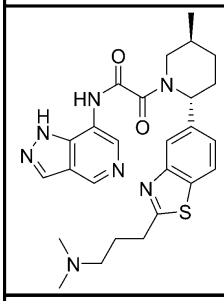
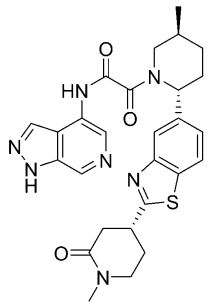
【表１－１８】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 63 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 64 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 65 | (abs) | b | bb | aaa | C | A* |
|  | 66 | (abs) | c | bb | ccc | A | B* |

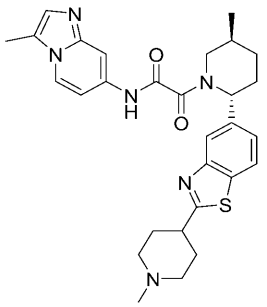
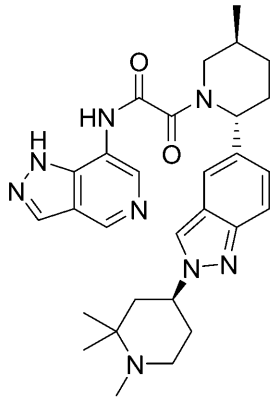
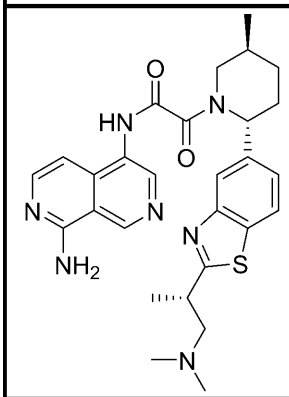
【表１－１９】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 67 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 68 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 69 | (abs) | c | bb | bbb | A | A* |

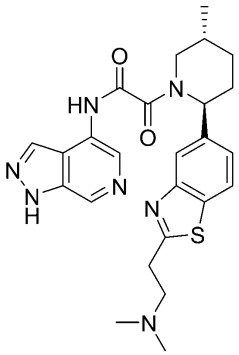
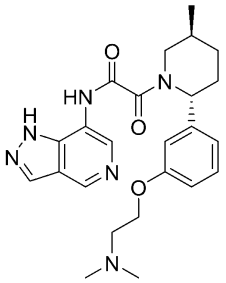
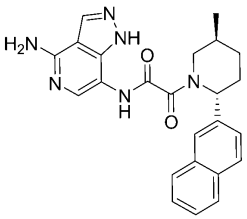
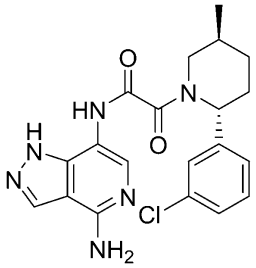
【表１－２０】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 70 | (abs) | c | cc | ccc | C | C* |
|  | 71 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 72 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 73 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$ピペリジノン | c | bb | ccc | A | B* |

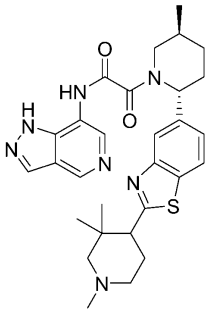
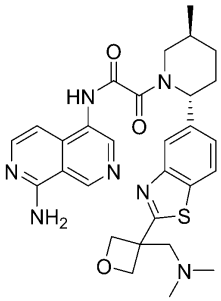
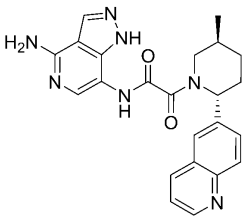
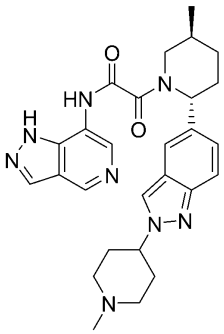
【表１－２１】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 74 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 75 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 76 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$側鎖 | c | bb | aaa | A | A* |

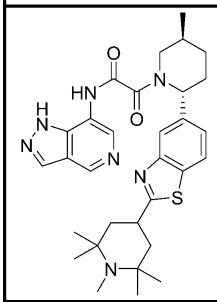
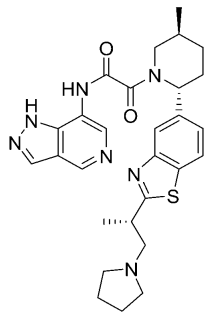
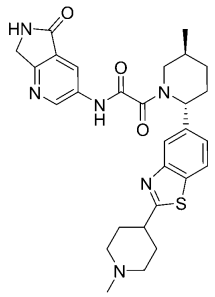
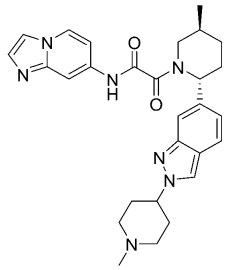
【表１－２２】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 77 | (abs) | c | cc | ccc | C | C* |
|  | 78 | (abs) | c | aa | aaa | B | B* |
|  | 79 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |
|  | 80 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |

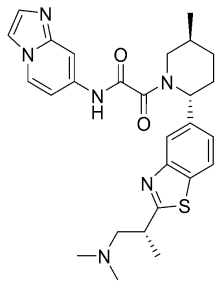
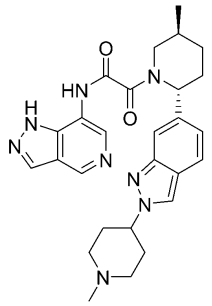
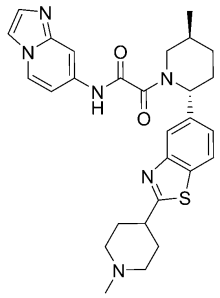
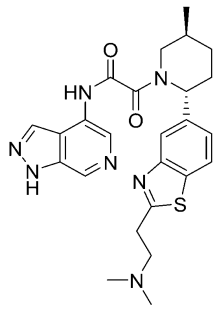
【表１－２３】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 81 | (abs)コアピペリジン | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 82 | (abs) | c | bb | ccc | A | B* |
|  | 83 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 84 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |

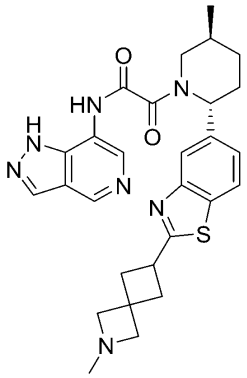
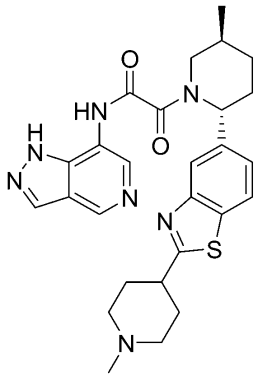
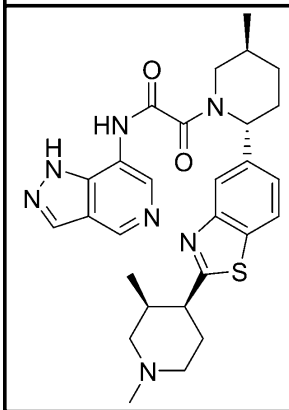
【表１－２４】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 85 | (abs) | b | | aaa | | A* |
|  | 86 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$側鎖 | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 87 | (abs) | c | bb | ccc | A | B* |
|  | 88 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |

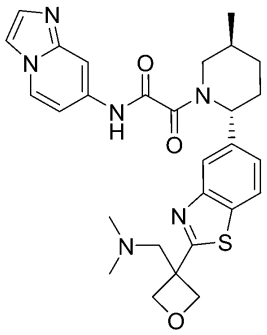
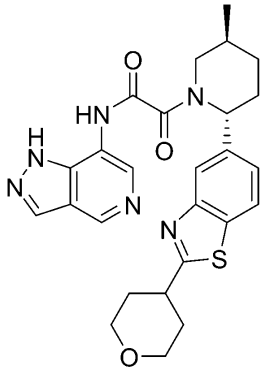
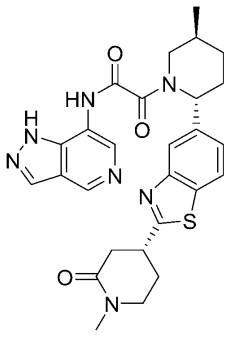
【表１－２５】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 89 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$側鎖 | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 90 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 91 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 92 | (abs) | c | aa | ccc | B | A* |

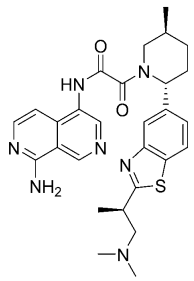
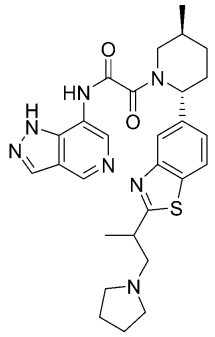
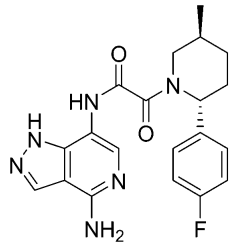
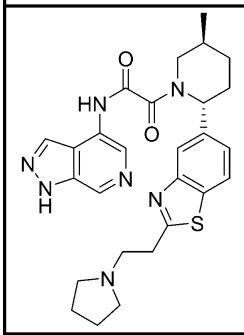
【表１－２６】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 93 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 94 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 95 | (abs)コアピペリジン (or)$R^3$ピペリジン | b | aa | aaa | B | A* |

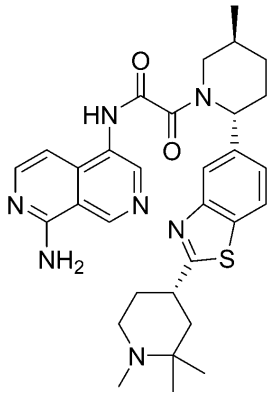
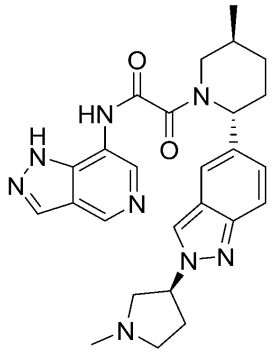
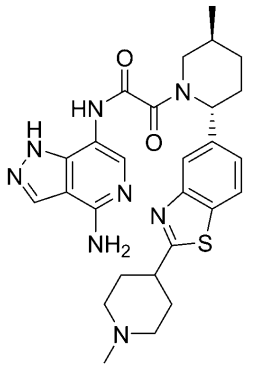
【表１－２７】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 96 | (abs) | c | bb | bbb | A | B* |
|  | 97 | (abs) | c | aa | bbb | A | A* |
|  | 98 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$ ピペリジノン | c | bb | bbb | B | B* |

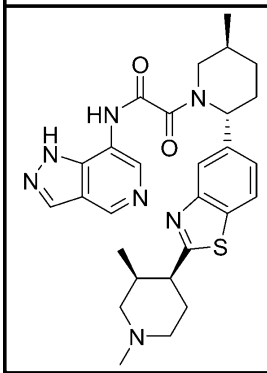
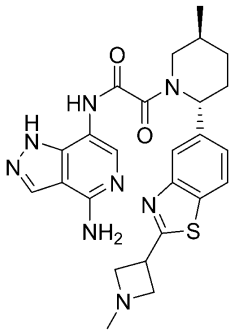
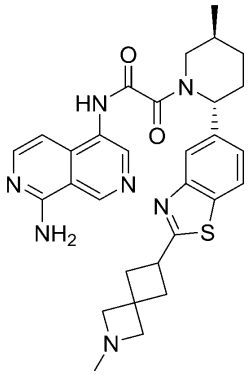
【表１－２８】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 99 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$側鎖 | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 100 | (abs)コアピペリジン | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 101 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 102 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |

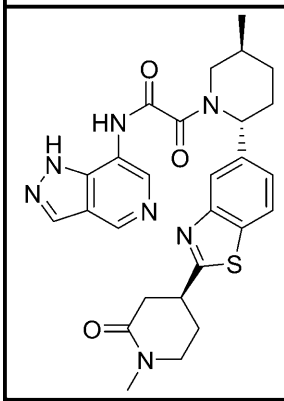
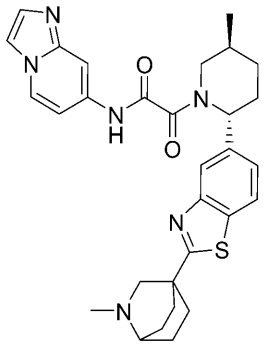
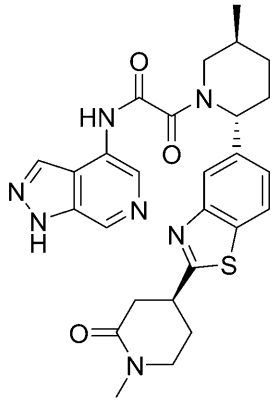
【表１－２９】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 103 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 104 | (abs) | c | bb | bbb | A | B* |
|  | 105 | (abs) | a | aa | aaa | C | A* |

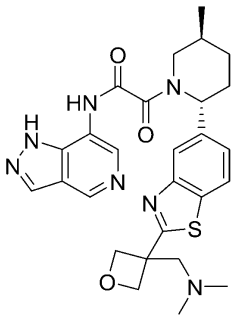
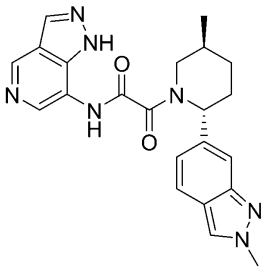
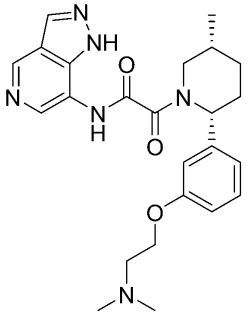
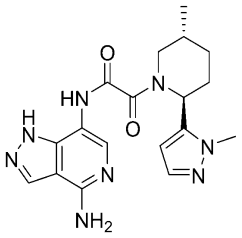
【表１－３０】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 106 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 107 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 108 | (abs) | c | aa | bbb | B | A* |

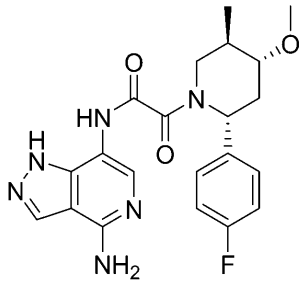
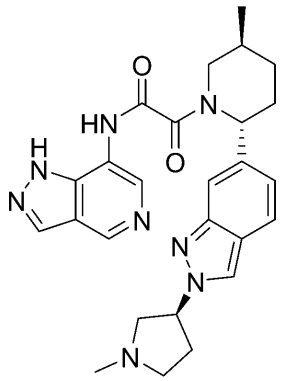
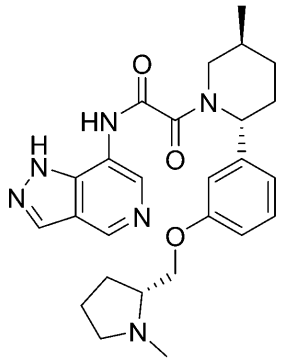
【表１－３１】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 109 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$ ピペリジノン | c | bb | ccc | B | B* |
|  | 110 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |
|  | 111 | (abs)ピペリジン、(or)$R^3$ ピペリジノン | c | bb | ccc | A | B* |

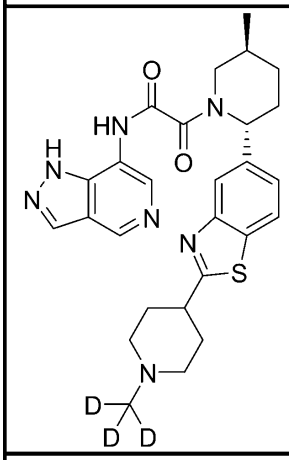
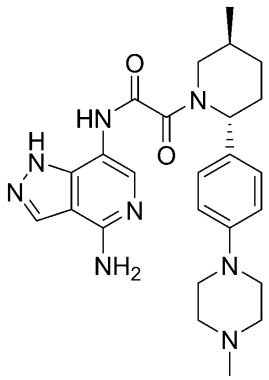
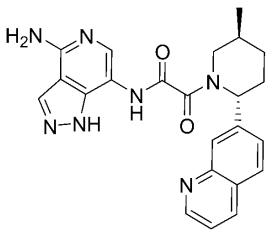
【表１－３２】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 112 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 113 | | | | | | |
|  | 114 | | | | | | |
|  | 115 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |

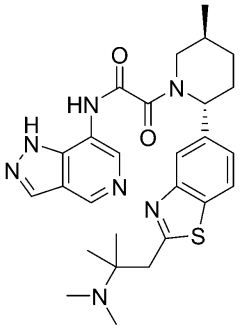
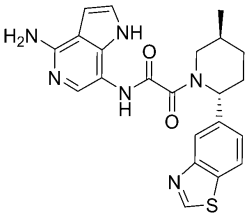
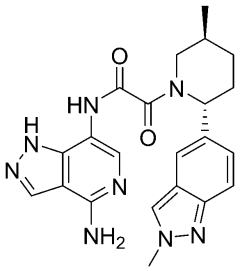
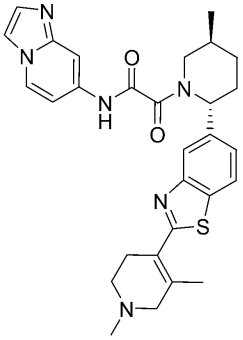
【表１－３３】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 116 | (or) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 117 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |
|  | 118 | (abs) | c | bb | ccc | A | B* |

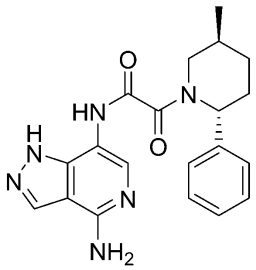
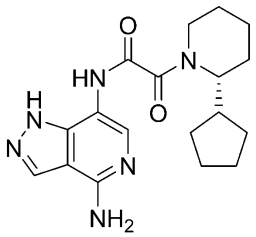
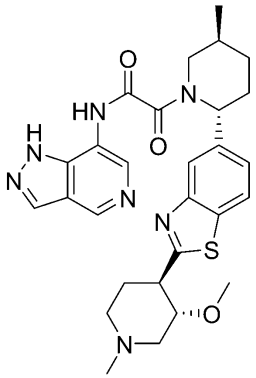
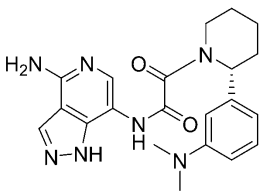
【表１－３４】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 119 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 120 | (abs) | c | bb | bbb | B | |
|  | 121 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |

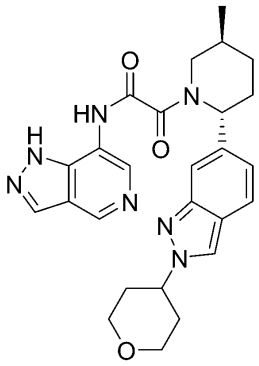
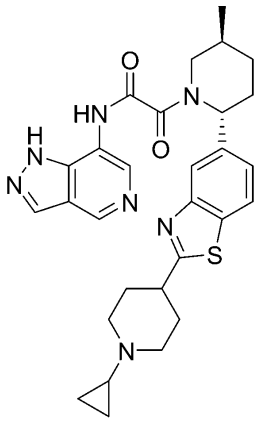
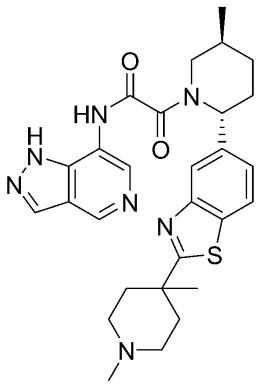
【表１－３５】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 122 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 123 | (abs) | c | aa | aaa | C | B* |
|  | 124 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 125 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |

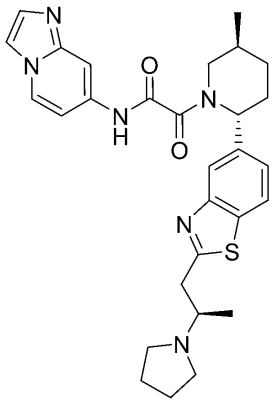
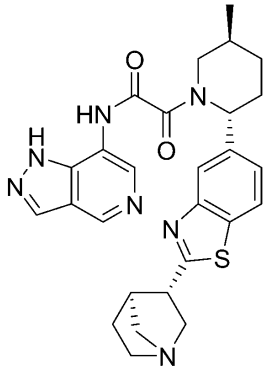
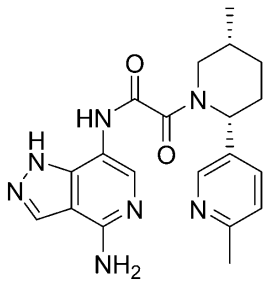
【表１－３６】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 126 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 127 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 128 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | c | aa | bbb | A | A* |
|  | 129 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |

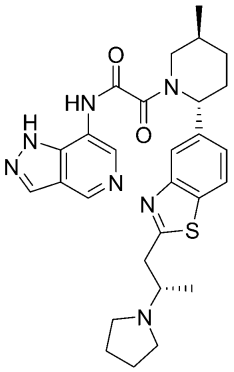
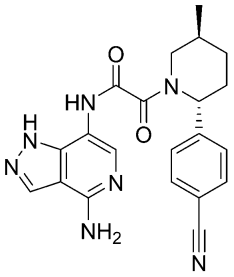
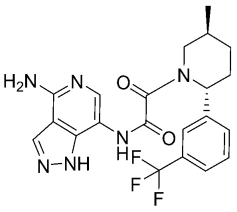
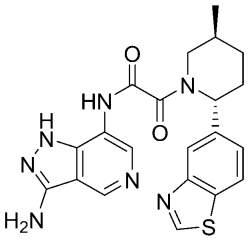
【表１－３７】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 130 | (abs) | c | aa | bbb | A | A* |
|  | 131 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 132 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |

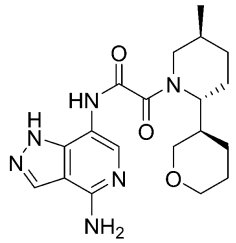
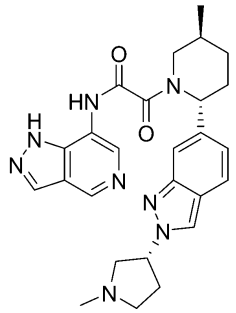
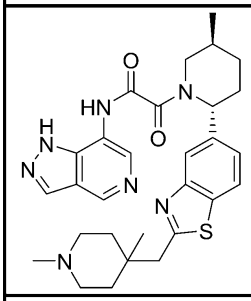
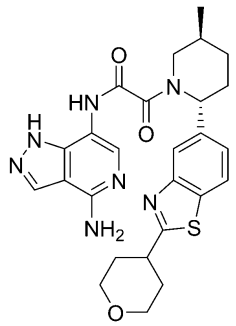
【表１－３８】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 133 | (abs)コアピペリジン、(and)$R^3$鎖 | c | aa | bbb | A | A* |
|  | 134 | (abs)ピペリジン、(rel)ビシクリル | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 135 | (abs) | c | cc | ccc | C | C* |

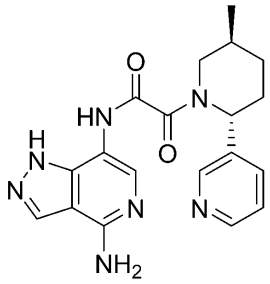
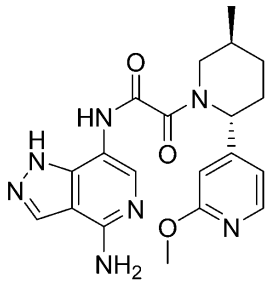
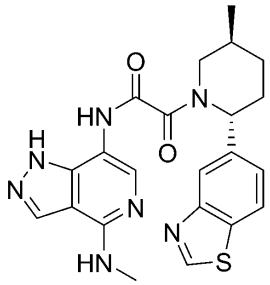
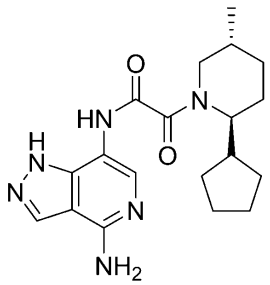
【表１－３９】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 136 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 137 | (abs) | b | aa | aaa | A | |
|  | 138 | (abs) | c | bb | aaa | A | A* |
|  | 139 | (abs) | c | bb | ccc | A | B* |

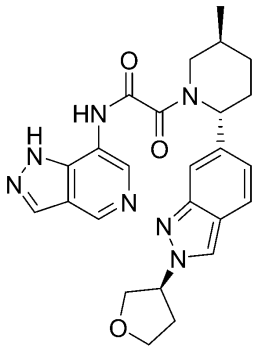
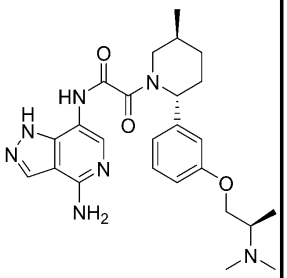
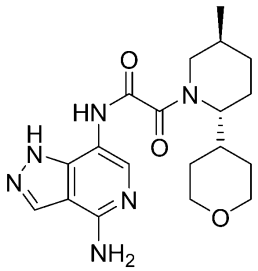
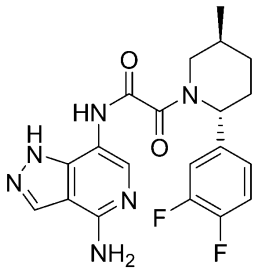
【表１－４０】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 140 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$テトラヒドロピラン | c | bb | ccc | A | B* |
|  | 141 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 142 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 143 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |

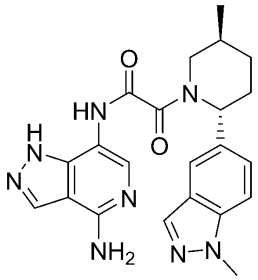
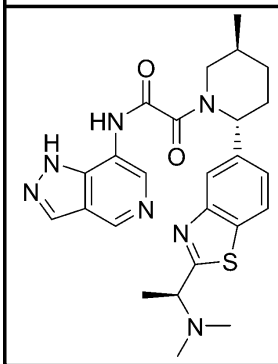
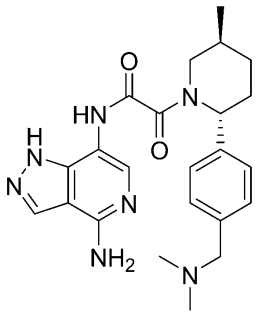
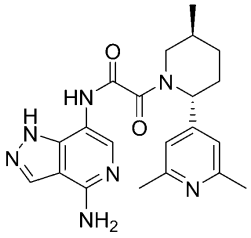
【表１－４１】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 144 | (abs) | c | aa | aaa | A | |
|  | 145 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 146 | (abs) | c | bb | bbb | A | B* |
|  | 147 | (and) | c | aa | aaa | A | A* |

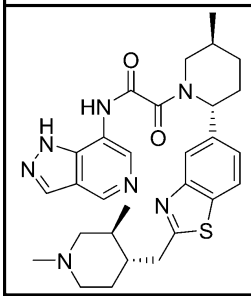
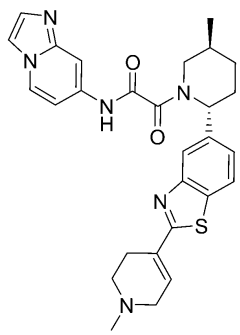
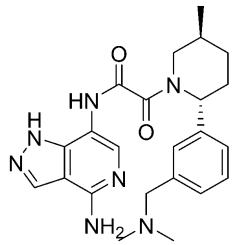
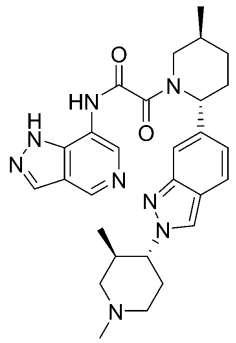
【表１－４２】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 148 | (abs)コアピペリジン、(and)$R^3$ THF | c | bb | bbb | B | B* |
|  | 149 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 150 | (abs) | c | bb | ccc | A | |
|  | 151 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |

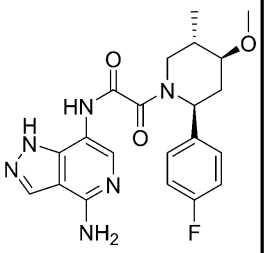
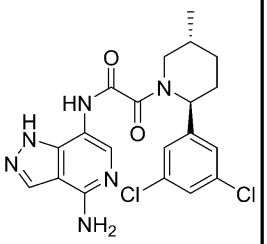
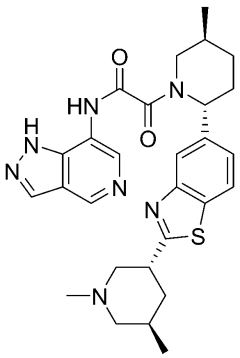
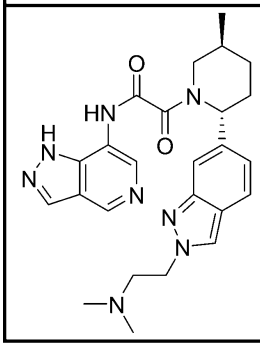
【表１－４３】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 152 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 153 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$鎖 | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 154 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 155 | (abs) | c | bb | bbb | C | A* |

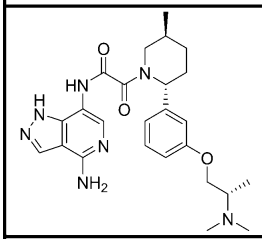
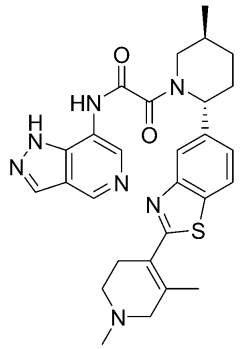
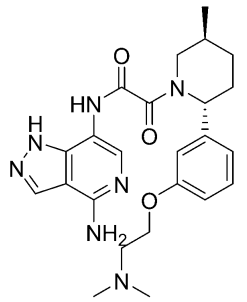
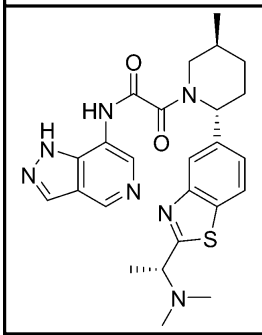
【表１－４４】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 156 | (abs)ピペリジンコア、(or)$R^3$ピペリジン | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 157 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 158 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 159 | (abs)ピペリジンコア、(or)$R^3$ピペリジン | c | aa | aaa | B | A* |

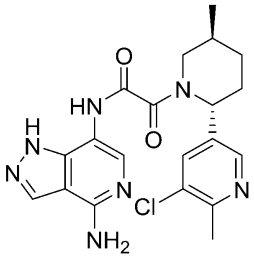
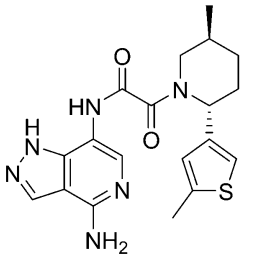
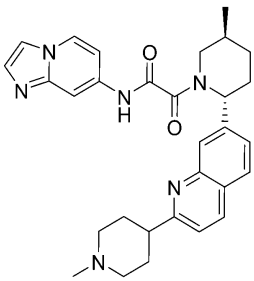
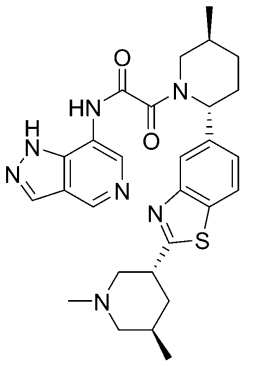
【表１－４５】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 160 | (or) | c | cc | ccc | C | B* |
|  | 161 | (and) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 162 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 163 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |

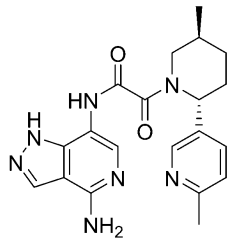
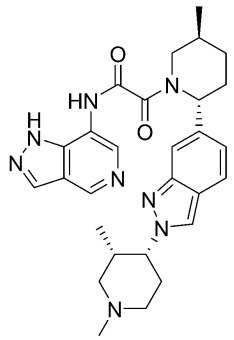
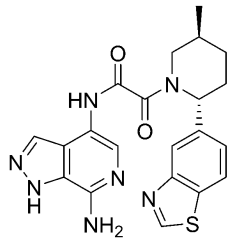
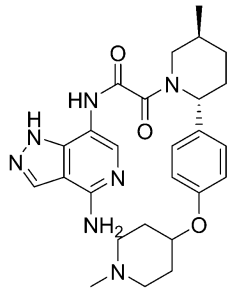
【表１－４６】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 164 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 165 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 166 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 167 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$鎖 | c | bb | aaa | A | A* |

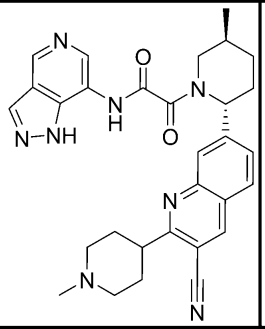
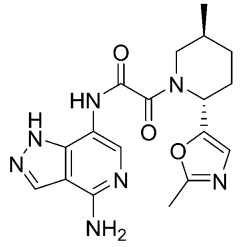
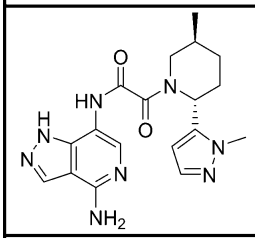
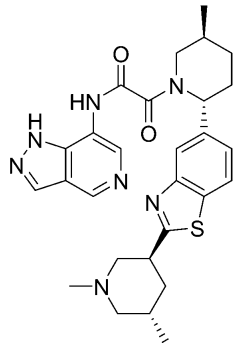
【表１－４７】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 168 | (abs) | c | aa | aaa | C | A* |
|  | 169 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 170 | (abs) | c | bb | ccc | A | A* |
|  | 171 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | c | aa | aaa | B | A* |

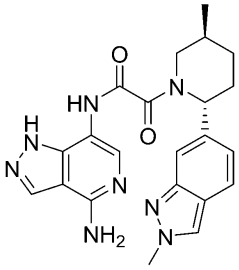
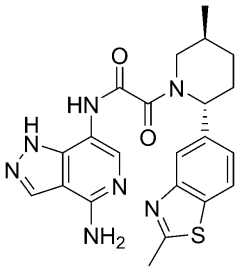
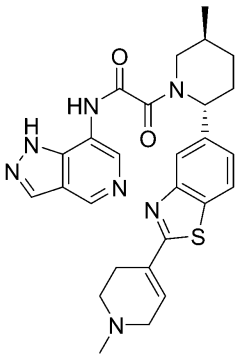
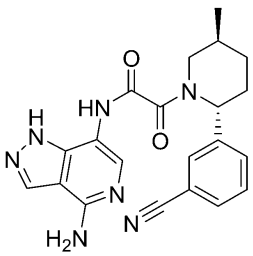
【表１－４８】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 172 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 173 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 174 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 175 | (abs)ピペリジンコア、(and)$R^3$ピペリジン | c | bb | aaa | B | A* |

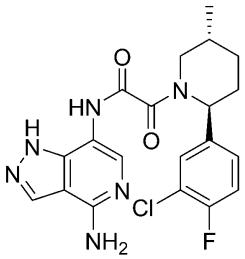
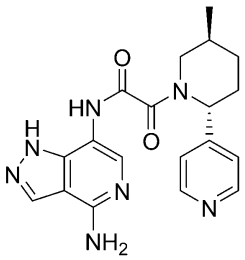
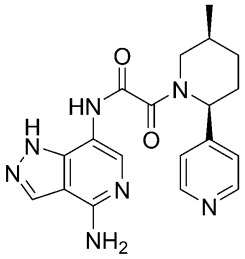
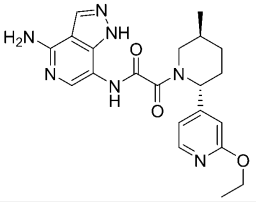
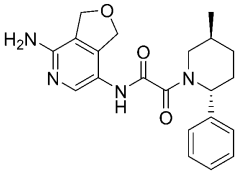
【表１－４９】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 176 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 177 | (abs) | c | bb | ccc | C | B* |
|  | 178 | (abs) | c | bb | ccc | C | B* |
|  | 179 | (abs)コアピペリジン、(or)$R^3$ピペリジン | c | aa | aaa | B | A* |

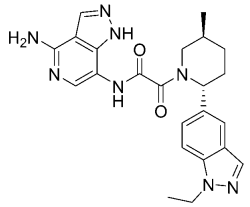
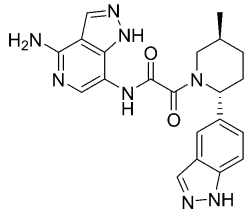
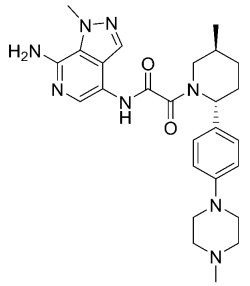
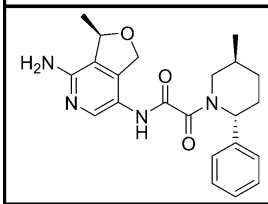
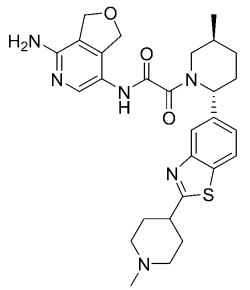
【表１－５０】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 180 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 181 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 182 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 183 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |

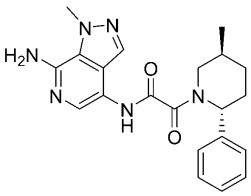
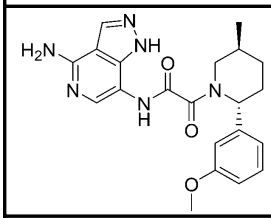
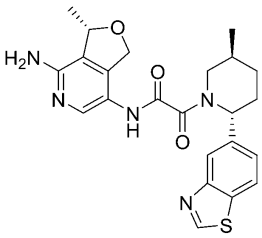
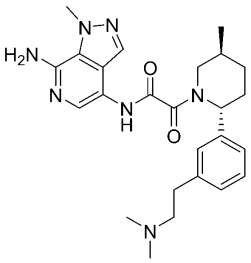
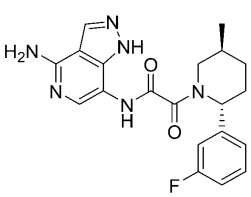
【表１－５１】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 184 | (and) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 185 | (abs) | c | aa | aaa | B | |
|  | 186 | (abs) | | | | | |
|  | 187 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |
|  | 188 | (abs) | c | bb | bbb | A | B* |

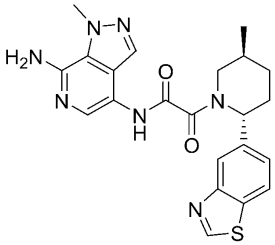
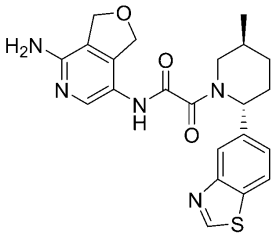
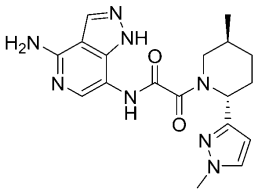
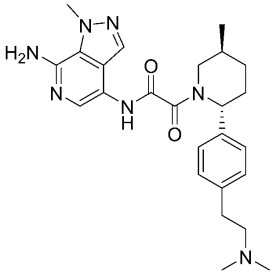
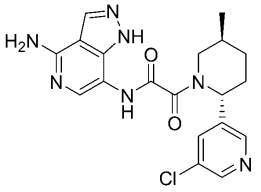
【表１－５２】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 189 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 190 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 191 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 192 | (abs)ピペリジン上、(or)ジヒドロフラン上 | c | bb | aaa | A | A* |
|  | 193 | (abs) | a | aa | aaa | C | A* |

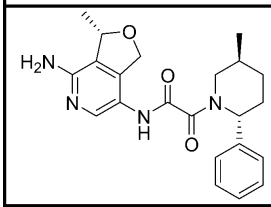
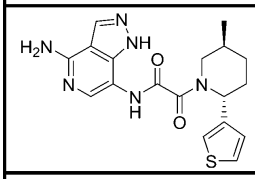
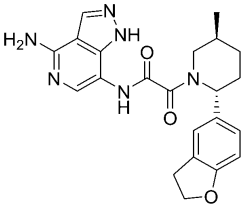
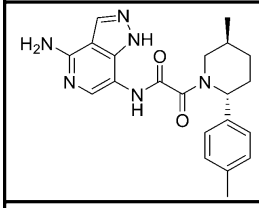
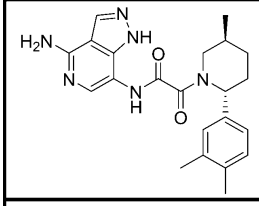
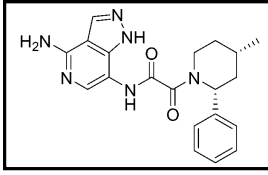
【表１－５３】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 194 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 195 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 196 | (abs)ピペリジン上、(and)ジヒドロフラン上 | c | bb | aaa | C | A* |
|  | 197 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 198 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |

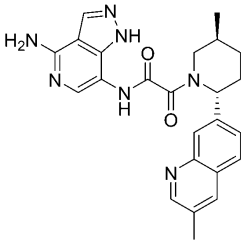
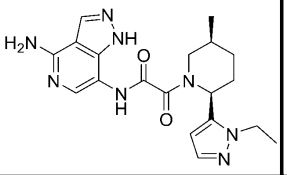
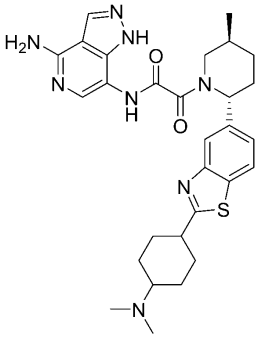
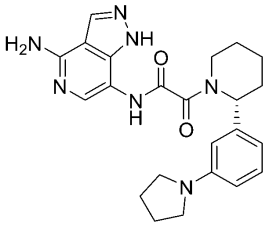
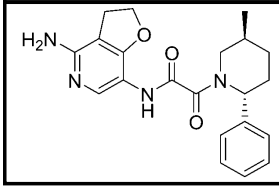
【表１－５４】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 199 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 200 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 201 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 202 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 203 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |

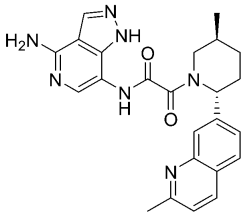
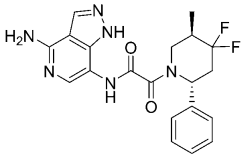
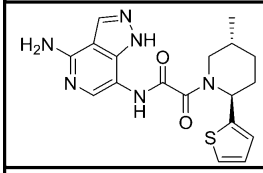
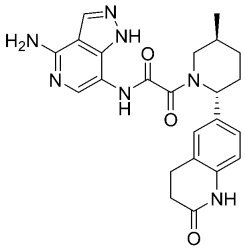
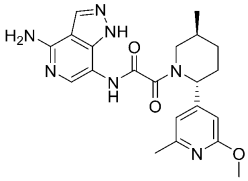
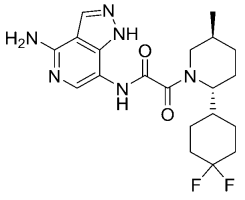
【表１－５５】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 204 | (abs)ピペリジン上、(or)ジヒドロフラン上 | c | cc | ccc | C | C* |
|  | 205 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |
|  | 206 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 207 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 208 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 209 | (and) | c | aa | aaa | A | A* |

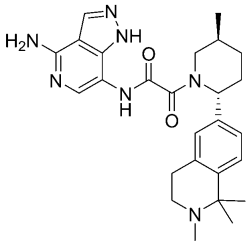
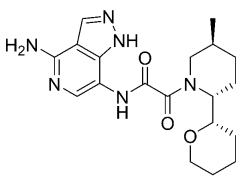
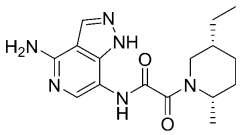
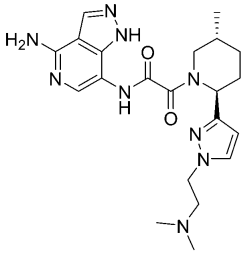
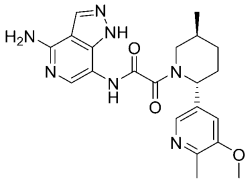
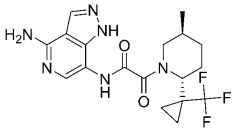
【表１－５６】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 210 | (abs) | a | aa | aaa | C | A* |
|  | 211 | (or) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 212 | (abs)ピペリジン上、(and)シクロヘキシル上 | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 213 | (or) | c | bb | ccc | A | B* |
|  | 214 | (abs) | c | bb | ccc | B | B* |

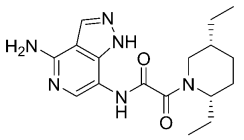
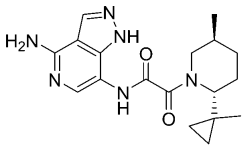
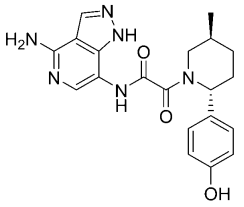
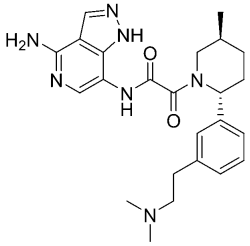
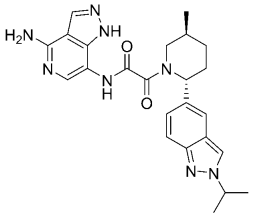
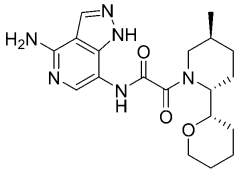
【表１－５７】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 215 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 216 | (and) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 217 | (and) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 218 | (abs) | c | bb | bbb | C | A* |
|  | 219 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 220 | (abs) | c | bb | bbb | B | A* |

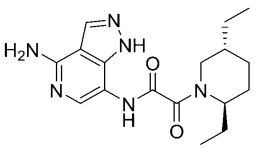
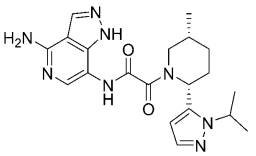
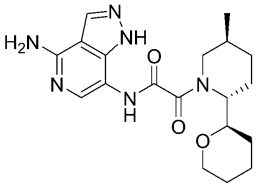
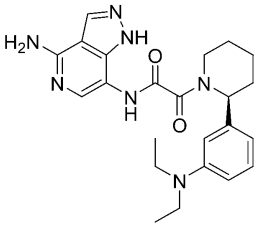
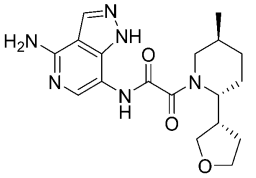
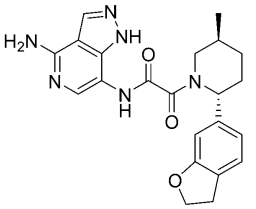
【表１－５８】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 221 | (abs) | c | bb | aaa | B | A* |
|  | 222 | (abs)ピペリジン上(and)テトラヒドロピラン上 | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 223 | (and) | c | aa | bbb | A | B* |
|  | 224 | (and) | c | bb | ccc | C | A* |
|  | 225 | (abs) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 226 | (abs) | c | bb | ccc | B | B* |

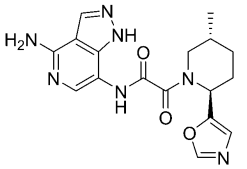
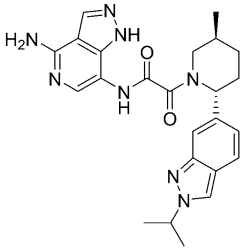
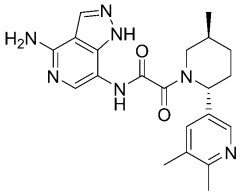
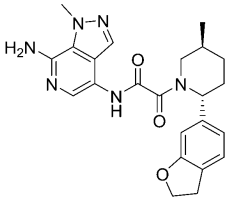
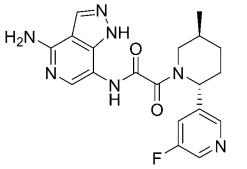
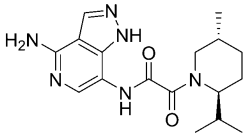
【表１－５９】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 227 | (and) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 228 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 229 | (abs) | | | | | A* |
|  | 230 | (abs) | c | bb | aaa | C | A* |
|  | 231 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |
|  | 232 | (abs)ピペリジン上 (or)テトラヒドロピラン上 | c | aa | aaa | A | A* |

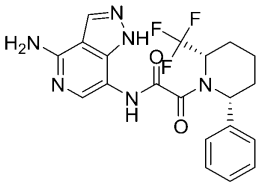
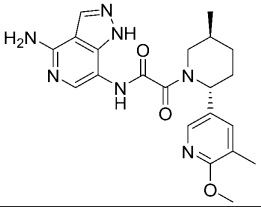
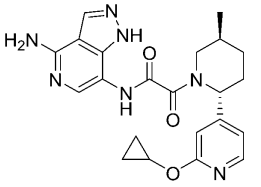
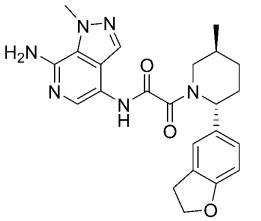
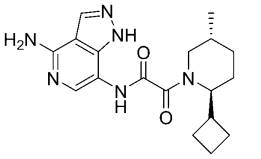
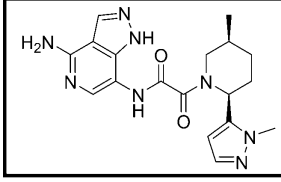
【表１－６０】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 233 | (and) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 234 | (or) | c | cc | ccc | B | B* |
|  | 235 | (abs)ピペリジン上(or)テトラヒドロピラン上 | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 236 | (or) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 237 | (abs)ピペリジン上(or)テトラヒドロフラン上 | c | aa | ccc | A | B* |
|  | 238 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |

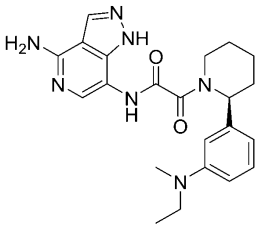
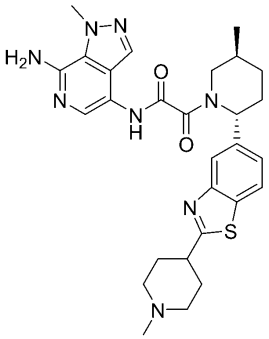
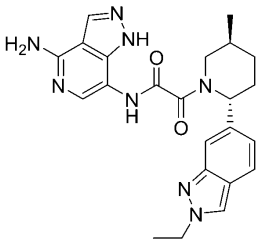
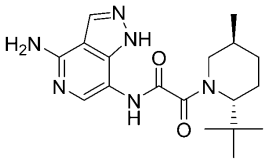
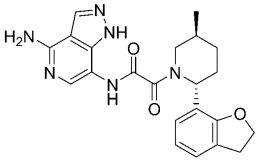
【表１－６１】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 239 | (and) | c | bb | aaa | C | A* |
|  | 240 | (abs) | a | aa | aaa | C | A* |
|  | 241 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 242 | (abs) | | | | | A* |
|  | 243 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 244 | (and) | c | aa | aaa | A | A* |

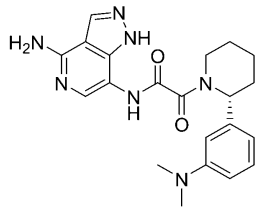
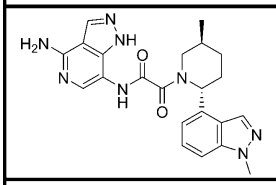
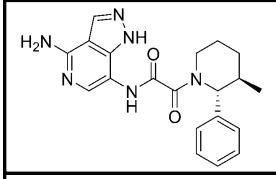
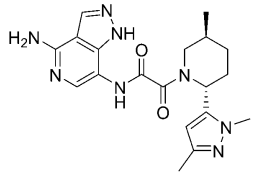
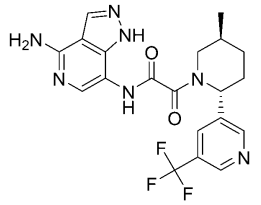
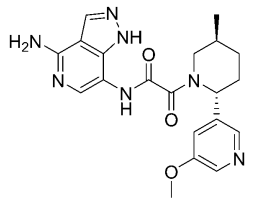
【表１－６２】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 245 | (rac) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 246 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 247 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 248 | (abs) | | | | | A* |
|  | 249 | (and) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 250 | (or) | b | aa | aaa | B | A* |

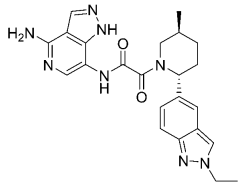
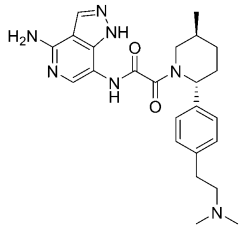
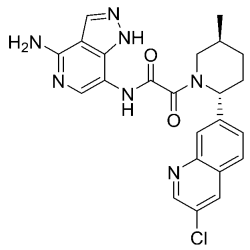
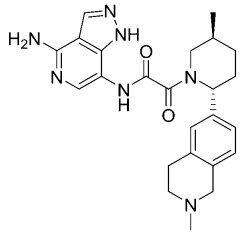
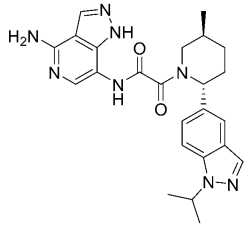
【表１－６３】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 251 | (or) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 252 | (abs) | | | | | A* |
|  | 253 | (abs) | a | aa | aaa | C | A* |
|  | 254 | (abs) | c | bb | ccc | B | B* |
|  | 255 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |

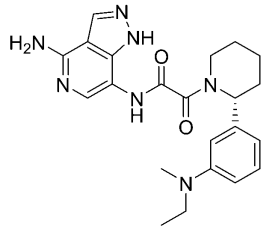
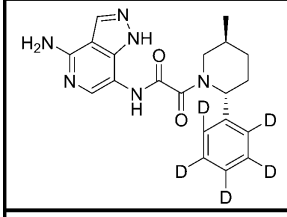
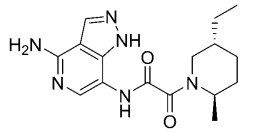
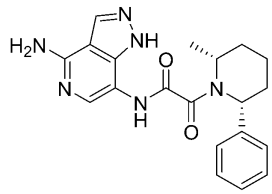
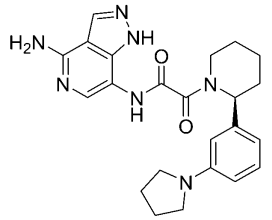
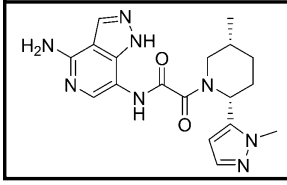
【表１－６４】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 256 | (or) | c | bb | ccc | A | B* |
|  | 257 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 258 | (and) | c | bb | bbb | A | B* |
|  | 259 | (abs) | c | aa | bbb | A | B* |
|  | 260 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 261 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |

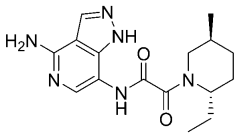
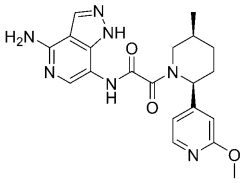
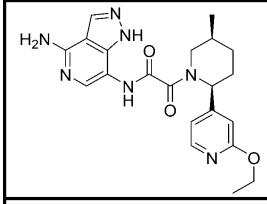
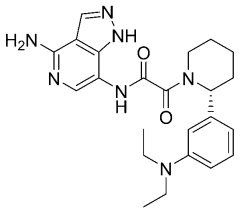
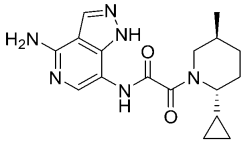
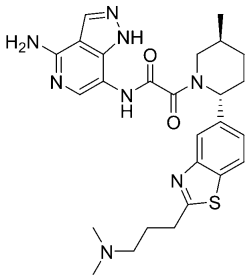
【表１－６５】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 262 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 263 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 264 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 265 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 266 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |

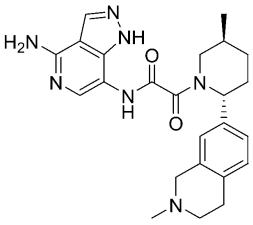
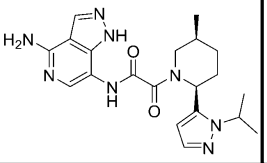
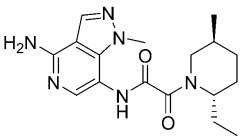
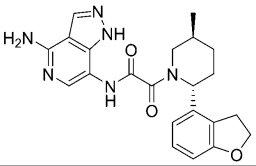
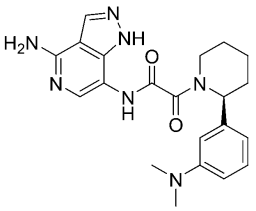
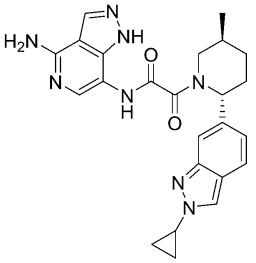
【表１－６６】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失 生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 267 | (or) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 268 | (abs) | b | aa | aaa | B | A* |
|  | 269 | (and) | c | bb | ccc | A | B* |
|  | 270 | (and) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 271 | (or) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 272 | (or) | c | bb | ccc | B | B* |

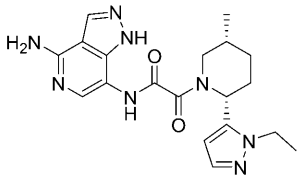
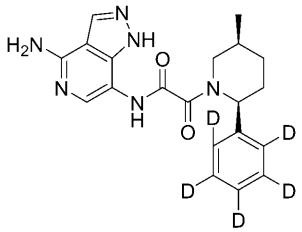
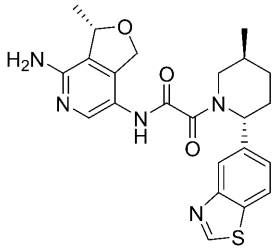
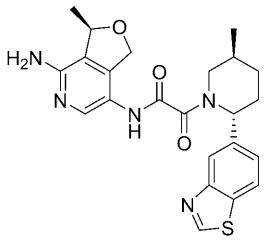
【表１－６７】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 273 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 274 | (or) | c | bb | ccc | B | B* |
|  | 275 | (or) | c | bb | ccc | C | B* |
|  | 276 | (or) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 277 | (abs) | c | aa | aaa | A | A* |
|  | 278 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |

【表１－６８】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 279 | (abs) | b | aa | aaa | C | A* |
|  | 280 | (or) | c | bb | bbb | A | A* |
|  | 281 | (abs) | c | cc | ccc | C | C* |
|  | 282 | (abs) | b | aa | aaa | A | A* |
|  | 283 | (or) | b | aa | aaa | A | A* |
|  | 284 | (abs) | a | aa | aaa | C | A* |

【表１－６９】

| 構造 | Nr | 立体化学 | Hap1 MTAP インタクト IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC50 | Hap1 MTAP 欠失 IC90 | Hap1 MTAP インタクト/欠失比 | Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 285 | (or) | c | bb | ccc | A | B* |
|  | 286 | (abs) | c | bb | ccc | B | B* |
|  | 287 | (abs)ピペリジン上(or)ジヒドロフラン上) | c | aa | aaa | B | A* |
|  | 288 | (abs)ピペリジン上(or)ジヒドロフラン上) | c | cc | ccc | B | C* |

【０５５０】

代替実施形態

代替の実施形態では、本明細書に記載される化合物はまた、１つ以上の同位体置換を含む場合がある。例えば、水素は、$^{2}$Ｈ（Ｄもしくは重水素）または$^{3}$Ｈ（Ｔもしくはトリチウム）の場合があり、炭素は、例えば、$^{13}$Ｃまたは$^{14}$Ｃの場合があり、酸素は、例えば、$^{18}$Ｏの場合があり、窒素は、例えば、$^{15}$Ｎの場合があるなどである。他の実施形態では、特定の同位体（例えば、$^{3}$Ｈ、$^{13}$Ｃ、$^{14}$Ｃ、$^{18}$Ｏ、または$^{15}$Ｎ）は、化合物の特定の部位を占める元素の全同位体存在度の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．９％を表し得る。

【０５５１】

医薬組成物
別の実施形態では、薬学的に許容される担体と、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ａ）または式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物）、またはその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物が提供される。
【０５５２】
「薬学的に許容される担体またはアジュバント」という用語は、本明細書で共に、提供される化合物と共に患者に投与され得、化合物の薬理活性を破壊せず、治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与される場合に非毒性である担体またはアジュバントを指す。
【０５５３】
本明細書で共に提供される医薬組成物中で使用されてよい薬学的に許容される担体、アジュバント及びビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ｄ－α－トコフェロールポリエチレングリコール１０００スクシネートなどの自己乳化薬物送達システム（ＳＥＤＤＳ）、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）または他の同様のポリマー送達マトリックスなどの医薬剤形に使用される界面活性剤、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミンなど、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質など、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂などが挙げられるが、これらに限定されない。シクロデキストリン、例えば、α－、β－、及びγ－シクロデキストリンなど、または化学修飾誘導体、例えば、２及び３ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなど、または他の可溶化誘導体も、本明細書に記載される式の化合物の送達を増強するために有利に使用されてよい。
【０５５４】
医薬品として用いられる場合、本明細書で提供される化合物は、典型的には医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬分野において周知の方法で調製され、少なくとも１つの活性化合物を含み得る。
【０５５５】
一実施形態では、医薬組成物に関して、担体は、非経口担体、経口または局所担体である。
【０５５６】
また、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）（またはその医薬組成物）を、医薬品または薬剤（例えば、それを必要とする対象におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療のための薬剤）として使用するために提供する。一実施形態では、疾患は、増殖性疾患である。さらなる実施形態では、疾患は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である。一実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。
【０５５７】
また、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）（またはその医薬組成物）を、それを必要とする対象におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の

治療に使用するために提供する。一実施形態では、疾患は、増殖性疾患である。さらなる実施形態では、疾患は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である。一実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０５５８】

また、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）（またはその医薬組成物）を、医薬品（例えば、それを必要とする対象におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療のための医薬品）の製造において使用するために提供する。一実施形態では、疾患は、増殖性疾患である。さらなる実施形態では、疾患は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である。一実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０５５９】

一般に、本明細書で提供される化合物は、有効量（例えば、治療有効量）で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には治療される状態、選択した投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況を鑑みて、医師によって決定されることになる。

【０５６０】

本明細書で共に提供される医薬組成物は、経口、非経口、吸入スプレーによって、局所、経直腸、経鼻、頬側、経膣または埋込みリザーバによって投与されてよく、好ましくは経口投与による、または注射による投与である。本明細書で共に提供される医薬組成物は、任意の従来の非毒性な薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含有してよい。いくつかの場合には、製剤のｐＨは、製剤化化合物またはその送達形態の安定性を高めるために、薬学的に許容される酸、塩基または緩衝液で調整されてよい。非経口という用語は、本明細書で使用される場合、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技術を含む。

【０５６１】

経口投与のための組成物は、バルク液体溶液もしくは懸濁液、またはバルク粉末の形態を取り得る。しかしながら、より一般的には、組成物は正確な投薬を容易にするために単位剤形で提供される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位投与量として適した物理的に個別の単位を指し、各単位が、好適な医薬賦形剤を伴って所望の治療効果をもたらすように算出された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め充填され、予め測定されたアンプルもしくはシリンジ、または固体組成物の場合には丸剤、錠剤、カプセル剤などが挙げられる。そのような組成物では、化合物は、通常副成分（約０．１～約５０重量％または好ましくは約１～約４０重量％）であり、残りは所望の投薬形態を形成するのに役立つ様々なビヒクルまたは担体及び加工助剤である。

【０５６２】

経口投与に適した液体形態としては、緩衝剤、懸濁化剤及び分散剤、着色剤、香料などを含む好適な水性または非水性ビヒクルが挙げられてよい。固体形態としては、例えば、以下の成分、または類似した性質の化合物のいずれかが挙げられてよい：結合剤、例えば

、微結晶セルロース、トラガカントガムもしくはゼラチンなど、賦形剤、例えば、デンプンもしくはラクトースなど、崩壊剤、例えば、アルギン酸、Ｐｒｉｍｏｇｅｌ、もしくはトウモロコシデンプンなど、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど、流動化剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素など、甘味剤、例えば、スクロースもしくはサッカリンなど、または香味剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香味料など。

【０５６３】

注射用組成物は、典型的には注射用滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水または当該技術分野において既知の他の注射用担体に基づく。前述の通り、そのような組成物中の活性化合物は、典型的には副成分であり、多くの場合に約０．０５～１０重量％であり、残りは注射用担体などである。医薬組成物は、滅菌注射用調製物の形態、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液としてであってよい。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０など）及び懸濁化剤を使用する、当該技術分野において既知の技術に従って製剤化されてよい。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液としてであってもよい。用いられてよい許容されるビヒクル及び溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液及び等張食塩水がある。加えて、滅菌固定油が、溶媒または懸濁媒として慣例的に用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油が用いられてよい。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化型などの天然の薬学的に許容される油と同様に、注射剤の調製に役立つ。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロースもしくはエマルジョン及び／または懸濁液などの薬学的に許容される剤形の製剤に一般的に使用される同様の分散剤も含有してよい。Ｔｗｅｅｎ（登録商標）もしくはＳｐａｎ（登録商標）などの他の一般的に使用される界面活性剤及び／または薬学的に許容される固体、液体、もしくは他の剤形の製造に一般的に使用される他の同様の乳化剤もしくはバイオアベイラビリティ増強剤も、製剤化の目的で使用されてよい。

【０５６４】

経皮組成物は、典型的には活性成分（複数可）を、一般に約０．０１～約２０重量％、好ましくは約０．１～約２０重量％、好ましくは約０．１～約１０重量％、より好ましくは約０．５～約１５重量％の範囲の量で含有する局所軟膏またはクリームとして製剤化される。軟膏として製剤化される場合、活性成分は通常、パラフィン系または水混和性のいずれかの軟膏基剤と組み合わされることになる。あるいは、活性成分は、例えば、水中油型クリーム基剤を含むクリームに製剤化されてよい。そのような経皮製剤は当該技術分野において周知であり、一般に活性成分または製剤の皮膚浸透の安定性を増強するための追加成分を含む。そのような既知の経皮製剤及び成分は全て、本明細書で提供される範囲内に含まれる。

【０５６５】

本明細書で提供される化合物は、経皮デバイスによっても投与され得る。したがって、経皮投与は、リザーバもしくは多孔質膜タイプ、または固体マトリックスの種類のいずれかのパッチを使用して達成され得る。

【０５６６】

本明細書で共に提供される医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、本明細書で共に提供される化合物を、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それゆえ直腸内で溶けて活性成分を放出することになる好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製され得る。そのような材料としては、カカオバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０５６７】

本明細書で共に提供される医薬組成物は、鼻エアロゾル剤または吸入によって投与されてよい。そのような組成物は、医薬製剤の技術分野において周知の技術に従って調製され

、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／または当該技術分野において既知の他の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製されてよい。

【０５６８】

経口投与可能、注射可能または局所投与可能、経直腸投与可能及び経鼻投与可能な組成物のための上記成分は、単に代表的なものである。他の材料に加えて加工技術などが、Ｐａｒｔ ８ ｏｆ Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９８５，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａに記載され、これは参照によって本明細書に組み込まれる。

【０５６９】

本明細書に記載の化合物は、持続放出形態で、または持続放出薬物送達システムから投与することもできる。代表的な徐放性材料の説明は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓに見出され得る。

【０５７０】

本明細書で共に提供される組成物が、本明細書に記載される式の化合物と１つ以上の追加の治療剤または予防剤との組合せを含む場合、化合物及び追加の薬剤の両方が、単独療法レジメンで通常投与される投与量の約１～１００％、より好ましくは約５～９５％の投与量レベルで存在すべきである。追加の薬剤は、複数回の投与レジメンの一部として、本明細書で共に提供される化合物とは別々に投与されてよい。あるいは、それらの薬剤は単一剤形の一部であり、単一組成物中において本明細書で共に提供される化合物と共に混合されてよい。

【０５７１】

また、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物）の薬学的に許容される酸付加塩も提供される。

【０５７２】

薬学的に許容される塩を調製するために使用されてよい酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、パラ－トルエンスルホン酸塩などを形成する酸である。

【０５７３】

本明細書に記載される化合物は、例えば、注射によって、静脈内、動脈内、皮下（ｓｕｂｄｅｒｍａｌｌｙ）、腹腔内、筋肉内、もしくは皮下（ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、または経口、頬側、経鼻、経粘膜、局所、点眼調製物で、あるいは吸入によって、約０．５～約１００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の投与量で、あるいは１ｍｇ～１０００ｍｇ／回の投与量で、４～１２０時間ごとに、または特定の薬物の要件に応じて投与され得る。本明細書における方法は、所望の、または記載される効果を達成するために有効量の化合物または化合物組成物の投与を企図する。典型的には、本明細書で共に提供される医薬組成物は、１日あたり約１回～約６回、または代わりに持続注入として投与されることになる。そのような投与は、慢性または急性療法として使用され得る。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わされ得る活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与方法に応じて変動することになる。典型的な調製物は、約５％～約９５％の活性化合物（ｗ／ｗ）を含有することになる。あるいは、そのような調製物は、約２０％～約８０％の活性化合物を含有する。

【０５７４】

上に列挙した用量よりも低用量または高用量が必要になる場合がある。任意の特定の患者に対する特定の投与量及び治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、疾患、状態または症状の重症度及び経過、疾患、状態または症状に対する患者の素因、ならびに担当医師

の判断を含む、様々な要因に依存することになる。
【０５７５】
患者の状態が改善されると、必要に応じて、本明細書で共に提供される化合物、組成物または組合せの維持用量が投与されてよい。続いて、投与量もしくは投与頻度、またはその両方が、症状に応じて、症状が所望のレベルまで軽減されている場合に改善された状態が維持されるレベルまで減らされてよい。しかしながら、患者は、いずれかの疾患症状の再発時に長期間にわたって間欠的治療を必要とする場合がある。
【０５７６】
治療方法及び使用方法
ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害の治療
５－メチルチオアデノシンホスホリラーゼ（ＭＴＡＰ）は、Ｓ－メチル－５’－チオアデノシン（ＭＴＡ）のアデニン及び５－メチルチオリボース－１－ホスフェートへの可逆的リン酸化を触媒する。ＭＴＡＰ欠失は、ヒトがんにおける一般的な遺伝子事象である。ヒトがんのサブセットにおけるＭＴＡＰ欠失頻度は、Ｃｅｒａｍｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ．（２０１２）；２（５）：４０１－４、Ｇａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｓｉｇｎａｌ．（２０１３）；６（２６９）：ｐｌ１、及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎ．（２０１４）４６（１１）：１２２７－３２に記載されている。例えば、５０％を超える悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）が、ＭＴＡＰにおいて欠失を有する（Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎ．（２０１４））。ＭＴＡＰ欠失頻度の高い他のがんは、膠芽腫（ＧＢＭ）、中皮腫、膀胱癌、膵臓癌、食道癌、扁平上皮肺癌、黒色腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、頭頸部癌、胆管癌、肺腺腫、肉腫、胃癌、神経膠腫、副腎癌、胸腺腫、乳癌、肝臓癌、卵巣癌、腎乳頭癌、子宮癌、前立腺癌、及び腎明細胞癌である。細胞におけるＭＴＡＰ欠失は、ＭＴＡＰ欠乏、細胞内ＭＴＡ蓄積の増加をもたらし、がん細胞におけるタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）への依存性を高める機構の１つである。ＭＴＡＰ欠損につながる他の機構には、とりわけ、ＭＴＡＰ転座及びＭＴＡＰエピジェネティックサイレンシングが含まれ、これらもＭＴＡＰ－ｎｕｌｌ及び／またはＭＴＡＰ欠損腫瘍につながる可能性がある。ＰＲＭＴ５は、対称ジメチルアルギニン（ＳＤＭＡ）の形成を媒介し、したがって、ＰＲＭＴ５活性は、ＳＤＭＡまたはＳＤＭＡ修飾ポリペプチドに対する抗体を使用してＳＤＭＡレベルを測定することによって評価することができる。
【０５７７】
一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、もしくはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、治療有効量の本開示の化合物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物）、またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。
【０５７８】
いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、もしくはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法に使用するための、本開示の化合物（例えば、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物または表１の化合物）、または本開示の式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、治療有効量で提供される。
【０５７９】
いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、もしくはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療するための医薬品の製造において使用するための、本開示の化合物（例えば、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物または表１の化合物）、または本開示の式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、治療有効量で提供される。
【０５８０】

いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、もしくはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法における、本開示の化合物（例えば、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物または表１の化合物）、または本開示の式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物を含む医薬組成物の使用が提供される。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物または組成物が使用される。

【０５８１】

いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、もしくはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の化合物（例えば、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物または表１の化合物）、または本開示の式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物を含む医薬組成物の使用が提供される。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物または組成物が使用される。

【０５８２】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の本開示の化合物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物）、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０５８３】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、もしくはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、治療有効量の本発明の医薬組成物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、組成物）を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、化合物または組成物は、第２治療剤と組み合わせて投与される。

【０５８４】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、治療有効量の本発明の医薬組成物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、組成物）を対象に投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、化合物または組成物は、第２治療剤と組み合わせて投与される。

【０５８５】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【０５８６】

ある特定の実施形態では、疾患は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である。

【０５８７】

一実施形態では、がんは、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０５８８】

一実施形態では、がんは、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘

液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０５８９】

本明細書に記載されるＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）は、ＭＴＡＰ欠損細胞の増殖の阻害を必要とする対象のＭＴＡＰ欠損細胞の増殖を阻害する方法に使用され得、本方法は、対象にＭＴＡＰ欠損細胞の増殖を阻害するのに効果的な量で、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を投与するステップを含む。一実施形態では、それを必要とする対象は、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫からなる群から選択されるがんに罹患している。

【０５９０】

本明細書に記載されるＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）は、ＭＴＡ欠損細胞の増殖の阻害を必要とする対象のＭＴＡ蓄積細胞の増殖を阻害する方法に使用され得、本方法は、対象にＭＴＡ蓄積細胞の増殖を阻害するのに効果的な量で、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を投与するステップを含む。一実施形態では、それを必要とする対象は、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫からなる群から選択されるがんに罹患している。

【０５９１】

本明細書に記載されるＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積細胞の増殖の阻害を必要とする対象のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積細胞の増殖を阻害する方法に使用され得、本方法は、対象にＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積細胞の増殖を阻害するのに効果的な量で、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を投与するステップを含む。一実施形態では、それを必要とする対象は、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫からな

る群から選択されるがんに罹患している。

【０５９２】

併用療法

いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を１つ以上の治療剤と組み合わせて用いた、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療方法を提供する。

【０５９３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を第２の治療剤と組み合わせて用いた、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を第２の治療剤及び第３の治療剤と組み合わせて用いた、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を第２の治療剤、第３の治療剤、及び第４の治療剤と組み合わせて用いた、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療方法を提供する。

【０５９４】

「組み合わせ」という用語は、１つの投薬単位形態における固定併用、または本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）及び組み合わせパートナー（例えば、以下に説明するような別の薬物、「治療剤」もしくは「共用剤」とも称される）が、特にこれらの時間間隔が、組み合わせパートナーが協調的な、例えば、相乗的な効果を示すことを可能にする場合に、時間間隔内に独立して、または別々に投与され得る併用投与のいずれかを指す。単一の構成要素が、キット内に、または別個にパッケージ化されてよい。構成要素（例えば、粉末または液体）の一方または両方が、投与前に所望の用量に再構成または希釈されてよい。「共投与」または「併用投与」などの用語は、本明細書で利用される場合、それを必要とする単一の対象（例えば、患者）への選択された組合せパートナーの投与を包含することを意味し、薬剤が必ずしも同じ投与経路によって、または同時に投与されるとは限らない治療レジメンを含むことを意図する。「医薬組合せ」という用語は、本明細書で使用される場合、２つ以上の治療剤の混合または組合せから生じる生成物を意味し、治療剤の固定及び非固定の両方の組合せを含む。「固定の組合せ」という用語は、治療剤、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）ならびに組合せパートナーが両方とも、単一の実体または投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「非固定の組合せ」という用語は、治療剤、例えば、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）ならびに組合せパートナーが両方とも、別々の実体として、特定の時間制限もなく、同時に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）または順次のいずれかで患者に投与され、そのような投与によって、患者の体内に治療上有効なレベルの２つの化合物が提供されることを意味する。後者は、カクテル療法、例えば、３つ以上の治療剤の投与にも適用される。

【０５９５】

「併用療法」という用語は、本開示に記載される治療状態または障害を治療するための２つ以上の治療剤の投与を指す。そのような投与は、実質的に同時の、例えば、活性成分

の一定割合を有する単一カプセル剤などでのそれらの治療剤の共投与を包含する。あるいは、そのような投与は、各活性成分について複数の容器、または別個の容器（例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、及び液体）での共投与を包含する。散剤及び／または液体は、投与前に所望の用量に再構成または希釈されてよい。加えて、そのような投与はまた、各種類の治療剤を、ほぼ同時に、または異なる時間のいずれかで順次使用することを包含する。

【０５９６】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤は、限定されないが、他の抗がん剤、抗アレルギー剤、抗吐き気剤（または制吐薬）、鎮痛剤、細胞保護剤、及びそれらの組み合わせを含む、他の治療剤と組み合わせられる。

【０５９７】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、ならびにアナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、ビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ（登録商標））、硫酸ブレオマイシン（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））、ブスルファン（Ｍｙｌｅｒａｎ（登録商標））、ブスルファン注射剤（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ（登録商標））、カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ（登録商標））、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標））、クラドリビン（Ｌｅｕｓｔａｔｉｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）またはＮｅｏｓａｒ（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ（登録商標））、シタラビンリポソーム注射液（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、ダクチノマイシン（ＡｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎＤ、Ｃｏｓｍｅｇａｎ）、塩酸ダウノルビシン（Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））、クエン酸ダウノルビシンリポソーム注射液（ＤａｕｎｏＸｏｍｅ（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標））、塩酸ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標）、Ｒｕｂｅｘ（登録商標））、エトポシド（Ｖｅｐｅｓｉｄ（登録商標））、リン酸フルダラビン（Ｆｌｕｄａｒａ（登録商標））、５－フルオロウラシル（Ａｄｒｕｃｉｌ（登録商標）、Ｅｆｕｄｅｘ（登録商標））、フルタミド（Ｅｕｌｅｘｉｎ（登録商標））、テザシチビン、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシウレア（Ｈｙｄｒｅａ（登録商標））、イダルビシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（登録商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））、６－メルカプトプリン（Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ（登録商標））、メトトレキサート（Ｆｏｌｅｘ（登録商標））、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））、ミロターグ、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））、ｎａｂ－パクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標））、フェニックス（Ｙｔｔｒｉｕｍ９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ）、ペントスタチン、カルムスチンインプラントを有するポリフェプロサン２０（Ｇｌｉａｄｅｌ（登録商標））、タモキシフェンクエン酸（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標））、テニポシド（Ｖｕｍｏｎ（登録商標））、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン（Ｔｉｒａｚｏｎｅ（登録商標））、注射用トポテカン塩酸塩（Ｈｙｃａｍｐｔｉｎ（登録商標））、ビンブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、及びビンノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標））から選択される一般的な化学療法剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０５９８】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、

それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＥＧＦＲ阻害剤（例えば、セツキシマブ、パニツミマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、及びＥＧＦＲｉ　ＮＯＳ）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）及び式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＭＡＰＫ経路阻害剤（例えば、ＢＲＡＦｉ、汎ＲＡＦｉ、ＭＥＫｉ、ＥＲＫｉ）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＰＩ３Ｋ－ｍＴＯＲ経路阻害剤（例えば、アルファ特異的ＰＩ３Ｋｉ、汎クラスＩ　ＰＩ３Ｋｉ、及びｍＴＯＲ／ＰＩ３Ｋｉ、特にエベロリムス及びその類似体）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０５９９】

ＭＴＡＰ欠失は、ＫＲＡＳ遺伝子（例えば、ＫＲＡＳＧ１２Ｃ）の変異と併発し得る。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＫＲＡＳ阻害剤（例えば、汎ＫＲＡＳまたは特異的Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｃ阻害剤、例えば、アダグラシブ、ソトラシブ、ＬＹ３５３７９８２、ＲＭＣ－６２３６、ＲＭＣ－６２９１、ＲＭＣ－９８０５、ＲＭＣ－８８３９）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６００】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ｉ）及び式（Ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びスプライソソーム阻害剤（例えば、ＳＦ３ｂ１阻害剤、例えば、Ｅ７１０７）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６０１】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＨＤＡＣ阻害剤またはＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤は、トリコスタチンＡである。いくつかの実施形態では、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、５－アザシチジンである。

【０６０２】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＭＡＴ２Ａ阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６０３】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びｐＩＣＩＮ、ＷＤＲ７７、またはＲＩＯＫ１を含むがこれらに限定されな

い、ＰＲＭＴ５の機能と相互作用する、またはそれに必要であるタンパク質の阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６０４】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＨＤＭ２阻害剤及び／または５－ＦＵもしくは他のプリン類似体（例えば、６－チオグアニン、６－メルカプトプリン）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６０５】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＬＥＥ０１１またはＣＤＫ４／６阻害剤（例えば、パルボシクリブ（Ｉｂｒａｎｃｅ（登録商標））、リボシクリブ（Ｋｉｓｑａｌｉ（登録商標））、及びアベマシクリブ（Ｖｅｒｚｅｎｉｏ（登録商標））を含むがこれらに限定されないＣＤＫ４阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６０６】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＨＤＭ２ｉ、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ－Ｉ、ＭＡＰＫｉ、ＲＴＫｉ（ＥＧＦＲｉ、ＦＧＦＲｉ、ＭＥＴｉ、ＩＧＦｉＲｉ、ＪＡＫｉ、及びＷＮＴｉの阻害剤を含むがこれに限定されない好適な予測マーカーによって決定される関連経路に対する個々の標的腫瘍の依存性に応じた標的治療を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６０７】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び免疫療法を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６０８】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び免疫療法剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６０９】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ）である。

【０６１０】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１剤（例えば、抗体）である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗ＰＤ－１剤（例えば、抗ＰＤ－１抗体、例えば、ニボルマブ（すなわち、ＭＤＸ－１１０６、ＢＭＳ－９３６５５８、ＯＮＯ－４５３８）、ＣＴ－０１１、ＡＭＰ－２２４、ペンブロリズマブ（ＭＫ－３４７５）、ピディリズマブ、セミプリマブ、ドスタルリマブ、プロルゴリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、ササンリマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、レチファンリマブ、ＭＥＤＩ０６８０、ブディガリマブ、ゲプタノリマブ）である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗ＰＤ－Ｌ１剤（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例え

ば、ＢＭＳ９３６５５９（すなわち、ＭＤＸ－１１０５）、デュルバルマブ（ＭＥＤＩ４７３６）、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、エンバフォリマブ、コシベリマブ、スゲマリマブ、ＡＵＮＰ－１２、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ－３２８０Ａ）、または抗ＰＤ－Ｌ１低分子（例えば、ＣＡ－１７０）である。

【０６１１】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、チェックポイント遮断抗体（例えば、ＩＭＰ３２１及びＭＧＡ２７１を含む、抗ＴＩＭ３、抗ＬＡＧ３、抗ＴＩＧＩＴ）である。

【０６１２】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、細胞ベースの療法である。いくつかの実施形態では、細胞ベースの療法は、ＣＡＲ－Ｔ療法である。

【０６１３】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、共刺激抗体（例えば、抗４－１ＢＢ、抗ＯＸ４０、抗ＧＩＴＲ、抗ＣＤ２７、抗ＣＤ４０）である。

【０６１４】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、新生抗原などのがんワクチンである。これらのワクチンは、ペプチドまたはＲＮＡ（例えばｍＲＮＡ）を使用して開発され得る。

【０６１５】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、腫瘍溶解性ウイルスである。

【０６１６】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、ＳＴＩＮＧ経路アゴニストである。例示的なＳＴＩＮＧアゴニストとしては、ＭＫ－１４５４及びＡＤＵ－Ｓ１００が挙げられる。

【０６１７】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び疾患特異的ｈｕＭＡＢ（例えば、抗ＨＥＲ３　ｈｕＭＡＢ）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６１８】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び対象の標的腫瘍上の関連する表面標的の発現に応じたＡＤＣ／ＡＤＣＣを、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６１９】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び１つ以上のＤＮＡ損傷経路阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ＤＮＡ損傷経路阻害剤は、ブレオマイシン、ＡＴＭ阻害剤（例えば、ＡＺＤ１３９０）、ＵＳＰ１阻害剤、ＷＥＥ１阻害剤（例えば、ＡＺＤ１７７５）、及びＣｈｋ１阻害剤（例えば、ＡＺＤ７７６２）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＤＮＡ損傷経路阻害剤は，ＤＮＡアルキル化剤である。

【０６２０】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及びＰＡＲＰ阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ＰＡＲＰ阻害剤は、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、パミパリブ、ＣＥＰ９７２２、Ｅ７０１６

、イニパリブ、及び３－アミノベンズアミドからなる群から選択される。
【０６２１】
一部の患者は、投与中または投与後に、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤及び／または他の抗がん剤（複数可）に対するアレルギー反応を経験し得る。したがって、抗アレルギー剤は、アレルギー反応のリスクを最小限に抑えるために投与されることが多い。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び抗アレルギー剤（例えば、デキサメタゾン（例えば、Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標））、ベクロメタゾン（例えば、Ｂｅｃｌｏｖｅｎｔ（登録商標））、ヒドロコルチゾン（別名は、コルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウムであり、Ａｌａ－Ｃｏｒｔ（登録商標）、ヒドロコルチゾンリン酸塩、Ｓｏｌｕ－Ｃｏｒｔｅｆ（登録商標）、Ｈｙｄｒｏｃｏｒｔ　Ａｃｅｔａｔｅ（登録商標）及びＬａｎａｃｏｒｔ（登録商標）の商品名で販売されている）、プレドニゾロン（Ｄｅｌｔａ－Ｃｏｒｔｅｌ（登録商標）、Ｏｒａｐｒｅｄ（登録商標）、Ｐｅｄｉａｐｒｅｄ（登録商標）及びＰｒｅｌｏｎｅ（登録商標）の商品名で販売されている）、プレドニゾン（Ｄｅｌｔａｓｏｎｅ（登録商標）、Ｌｉｑｕｉｄ　Ｒｅｄ（登録商標）、Ｍｅｔｉｃｏｒｔｅｎ（登録商標）及びＯｒａｓｏｎｅ（登録商標）の商品名で販売されている）、メチルプレドニゾロン（別名は、６－メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン酢酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウムであり、Ｄｕｒａｌｏｎｅ（登録商標）、Ｍｅｄｒａｌｏｎｅ（登録商標）、Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標）、Ｍ－Ｐｒｅｄｎｉｓｏｌ（登録商標）及びＳｏｌｕ－Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標）の商品名で販売されている）、ジフェンヒドラミン（例えば、Ｂｅｎａｄｒｙｌ（登録商標））、ヒドロキシジン、及びシプロヘプタジンなどの抗ヒスタミン剤、ならびにベータアドレナリン受容体アゴニスト、アルブテロール（例えば、Ｐｒｏｖｅｎｔｉｌ（登録商標））、及びテルブタリン（Ｂｒｅｔｈｉｎｅ（登録商標）などの気管支拡張剤を含むが、これらに限定されないコルチコステロイド）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。
【０６２２】
一部の患者は、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤及び／または他の抗がん剤（複数可）の投与中及び投与後に吐き気を経験し得る。したがって、制吐薬は、吐き気（胃上部）及び嘔吐を予防するために使用される。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び制吐剤（例えば、アプレピタント（Ｅｍｅｎｄ（登録商標））、オンダンセトロン（Ｚｏｆｒａｎ（登録商標））、グラニセトロンＨＣｌ（Ｋｙｔｒｉｌ（登録商標））、ロラゼパム（Ａｔｉｖａｎ（登録商標）、デキサメタゾン（Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標））、プロクロルペラジン（Ｃｏｍｐａｚｉｎｅ（登録商標））、カソピタント（Ｒｅｚｏｎｉｃ（登録商標）及びＺｕｎｒｉｓａ（登録商標））、ならびにそれらの組み合わせ）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。
【０６２３】
治療期間中に経験した疼痛を軽減するための薬剤は、多くの場合に患者をより快適にするために処方される。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び鎮痛剤（例えば、市販の鎮痛剤（例えば、Ｔｙｌｅｎｏｌ（登録商標））、オピオイド鎮痛薬（例えば、ヒドロコドン／パラセタモールまたはヒドロコドン／アセトアミノフェン（例えば、Ｖｉｃｏｄｉｎ（登録商標））、モルヒネ（例えば、Ａｓｔｒａｍｏｒｐｈ（登録商標）またはＡｖｉｎｚａ（登録商標））、オキシコドン（例えば、ＯｘｙＣｏｎｔｉｎ（登録商標）またはＰｅｒｃｏｃｅｔ（登録商標

））、塩酸オキシモルホン（Ｏｐａｎａ（登録商標））、フェンタニル（例えば、Ｄｕｒａｇｅｓｉｃ（登録商標））を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６２４】

正常細胞を治療毒性から保護し、臓器毒性を制限するために、細胞保護剤（神経保護薬、フリーラジカルスカベンジャー、心臓保護薬、アントラサイクリン血管外漏出中和剤、栄養素など）が補助療法として使用されてよい。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び細胞保護剤（例えば、アミフォスチン（Ｅｔｈｙｏｌ（登録商標））、グルタミン、ジメスナ（Ｔａｖｏｃｅｐｔ（登録商標））、メスナ（Ｍｅｓｎｅｘ（登録商標））、デクスラゾキサン（Ｚｉｎｅｃａｒｄ（登録商標）またはＴｏｔｅｃｔ（登録商標））、キサリプロデン（Ｘａｐｒｉｌａ（登録商標））、及びロイコボリン（別名は、カルシウムロイコボリン、シトロボラム因子、及び葉酸））を、任意の順序で、投与または同時投与する。

【０６２５】

コード番号、一般名または商標名によって識別される活性化合物の構造は、標準的な一覧「Ｔｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｉｎｄｅｘ」の実際の版から、またはデータベース、例えば、Ｐａｔｅｎｔｓ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（例えば、ＩＭＳ　Ｗｏｒｌｄ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ）から得ることができる。

【０６２６】

本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤と併用され得る上記化合物は、上記引用される文献を含むがこれらに限定されない当該技術分野に記載されるように調製及び投与され得る。

【０６２７】

一実施形態では、本開示の少なくとも１つの化合物（例えば、ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物）またはその薬学的に許容される塩を、ヒトまたは動物対象への投与に適した薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物を、単独か、または他の抗がん剤と共にかのいずれかで提供する。

【０６２８】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、またはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の本開示の化合物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物）またはその薬学的に許容される塩を本明細書に記載の１つ以上の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【０６２９】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の本開示の化合物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物）またはその薬学的に許容される塩を本明細書に記載の１つ以上の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０６３０】

特に、組成物は、併用治療薬として共に製剤化されるか、または別々に投与されるかのいずれかとなる。

【０６３１】

併用療法において、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤及び他の抗がん剤（複数可）は、特定の時間制限なしに、同時に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）、または連続のいずれかで投与されてもよく、そのような投与は、患者の体内の２つの化合物の治療上有効なレベルを提供する。

【０６３２】
好ましい実施形態では、本開示の化合物（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）ならびに他の抗がん剤（複数可）は、一般に注入によって、または経口的に任意の順序で順次投与される。投薬レジメンは、疾患の段階、患者の体力、個々の薬物の安全性プロファイル、及び個々の薬物の耐性に加えて、組合せを投与する、主治医及び医師（複数可）に周知の他の基準に応じて変動する場合がある。本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤及び他の抗がん剤（複数可）は、治療に使用される特定のサイクルに応じて、互いに数分、数時間、数日、または数週間の間隔で投与することができる。加えて、サイクルは、治療サイクル中に、薬物の投与ごとに異なる用量で一方の薬物を他方よりも頻繁に投与することを含み得る。

【０６３３】
別の実施形態では、本明細書に記載の１つ以上のＰＲＭＴ５阻害剤（複数可）（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）と、本明細書に開示される第２の治療剤と、を含む、キットが提供される。代表的なキットは、（ａ）本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤またはその薬学的に許容される塩（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、（ｂ）例えば、上に示されるような少なくとも１つの他の治療剤を含み、それによって、そのようなキットが添付文書または投与の指示を含む他のラベリングを含み得る。

【０６３４】
本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）はまた、既知の治療プロセス、例えば、ホルモンの投与または特に放射線と併用して使用され得る。本開示の化合物は、特に放射線増感剤として、特に放射線療法に対して低い感度を示す腫瘍の治療のために使用され得る。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）、及び放射線を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０６３５】
患者選択及びモニタリング
一実施形態では、がんを有するか、またはがんと診断されている対象（例えば、がん患者）が、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することになるかどうかを決定する方法を提供し、
ａ）対象から得られた試験試料を、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積を有するヒトがん細胞を検出できる試薬と接触させるステップ、ならびに
ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、
試験試料中のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積の存在によって、対象がＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することが示される、ステップを含む。

【０６３６】
一実施形態では、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩

）による治療的処置に応答することになるかどうかを決定する方法を提供し、
ａ）がんを有するか、またはがんと診断されている対象から得られた試験試料を、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積を有するヒトがん細胞を検出できる試薬と接触させるステップ、ならびに
ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、
試験試料中のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積の存在によって、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することが示される、ステップを含む。いくつかの実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。いくつかの実施形態では、本方法は、がん細胞中のＰＲＭＴ５のレベルを決定するステップをさらに含む。ＰＲＭＴ５阻害剤の治療上有効な投与量を決定する場合、ＰＲＭＴ５の発現レベルが考慮され得る。

【０６３７】

一実施形態では、がん細胞のＰＲＭＴ５阻害（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩による阻害）に対する感度を決定する方法を提供し、
ａ）がん細胞中におけるＭＴＡＰの産生、レベル、活性、発現または存在をアッセイするステップ、
ｂ）がん細胞中におけるＭＴＡＰの産生、レベル、活性、発現または存在を、非がん性または正常対照細胞中におけるＭＴＡＰの産生、レベル、活性、発現または存在とそれぞれ比較するステップであって、
がん細胞中におけるレベル、活性または発現の減少がＭＴＡＰ欠損を示し、ＭＴＡＰ欠損によって、がん細胞がＰＲＭＴ５阻害剤に対して感度が高いことが示される、ステップを含む。
いくつかの実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０６３８】

一実施形態では、がん細胞のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）に対する感度を決定する方法を提供し、
ａ）がん細胞及び正常対照細胞の両方におけるＭＴＡＰ遺伝子またはその遺伝子産物のレベル、活性または発現についてアッセイするステップであって、がん細胞中におけるレベル、活性または発現の減少がＭＴＡＰ欠損を示す、ステップ、ｂ）がん細胞中におけるＰＲＭＴ５発現についてアッセイするステップ、ｃ）ＰＲＭＴ５発現を、がん細胞及び正常対照細胞中におけるＰＲＭＴ５発現と比較するステップであって、ＰＲＭＴ５発現の類似性、及びがん細胞中におけるＭＴＡＰ欠損の存在によって、細胞がＰＲＭＴ５阻害剤に対して感度が高いことが示される、ステップを含む。

【０６３９】

いくつかの実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０６４０】

一実施形態では、がん（例えば、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがん）を有するか、またはがんと診断されている対象を治療する治療方法を提供し、

ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、対象から得られた試験試料中のヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）あるいは間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、対象がＰＲＭＴ５阻害剤による治療的治療に応答することが示される、ステップ、ならびに

ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）をステップｂ）で特定した対象に投与する、ステップを含む。

【０６４１】

一実施形態では、がん（例えば、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがん）の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法を提供し、

ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）あるいは間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップ、ならびに

ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）をステップｂ）で特定した対象に投与する、ステップを含む。

【０６４２】

いくつかの実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０６４３】

いくつかの実施形態では、本方法は、がん細胞中のＰＲＭＴ５のレベルを決定するステ

ップをさらに含む。

【０６４４】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがんを有するか、またはがんと診断されている対象を治療する治療方法を提供し、

ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）あるいは間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照試料（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップ、ならびに

ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を含む組成物をステップｂ）で特定した対象に投与する、ステップを含む。

【０６４５】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがんの治療を必要とする対象においてそれを実施する方法を提供し、

ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）あるいは間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照試料（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップ、ならびに

ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を含む組成物をステップｂ）で特定した対象に投与する、ステップを含む。

【０６４６】

いくつかの実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０６４７】

いくつかの実施形態では、本方法は、がん細胞中のＰＲＭＴ５のレベルを決定するステップをさらに含む。

【０６４８】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがんを有するか、またはがんと診断されている対象が、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、

もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）による治療に応答することになるかどうかを決定する方法を提供し、

ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）あるいは間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、対象がＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップを含む。

【０６４９】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがんが、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）による治療に応答することになるかどうかを決定する方法を提供し、

ａ）がんを有するか、またはがんと診断されている対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）あるいは間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップを含む。

【０６５０】

いくつかの実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０６５１】

いくつかの実施形態では、本方法は、がん細胞中のＰＲＭＴ５のレベルを決定するステップをさらに含む。

【０６５２】

試料調製

ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積を検出するためのアッセイをさらに提供する。アッセイは、例えば、体液、例えば、血液（例えば、血清または血漿）、骨髄、脳脊髄液、腹水（ｐｅｒｉｔｏｎｅａｌ　ｆｌｕｉｄ）／胸水、リンパ液、腹水（ａｓｃｉｔｅｓ）、漿液、喀痰、涙液、糞便、及び尿などにおいて、または腫瘍組織などの組織内においてＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積に関連する変異を検出することを含み得る。腫瘍組織は、新鮮な組織または保存された組織（例えば、ホルマリン固定組織、例えば、パラフィン包埋組織）であり得る。

【０６５３】

体液試料は、当該技術分野において既知の方法のいずれかを使用して対象から得られ得る。体液試料から細胞ＤＮＡを抽出する方法は、当該技術分野において周知である。通常、細胞は界面活性剤で溶解される。細胞溶解後、タンパク質が様々なプロテアーゼを使用してＤＮＡから除去される。次いで、ＤＮＡがフェノールで抽出され、アルコール中に沈殿させて水溶液中で溶解される。体液試料から無細胞ＤＮＡを抽出する方法も、当該技術分野において既知である。通常、体液試料中の細胞ＤＮＡは、細胞から分離され、アルコール中に沈殿させて水溶液中で溶解される。

【０６５４】

ＰＲＭＴ５選択性の検出

試料は、一度調製されると、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積について試験され得、それらのいずれかまたは両方によって、試料がＰＲＭＴ５阻害剤による治療に対して感度が高いことが示される。細胞は、当該技術分野において既知の技術によってＭＴＡが蓄積していると決定され得、ＭＴＡを検出する方法としては、非限定的な例として、Ｓｔｅｖｅｎｓ　ｅｔ　ａｌ．２０１０．Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ａ．１２１７：３２８２－３２８８、及びＫｉｒｏｖｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．２０１１　Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１７８：１１４５－１１５２、ならびに当該文献で引用される参考文献に記載される、液体クロマトグラフィー－エレクトロスプレーイオン化－タンデム質量分析（ＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳ／ＭＳ）が挙げられる。ＭＴＡＰ欠損の検出は、多くの方法、例えば、ＤＮＡシーケンシング、ＲＴ－ＰＣＲを含むＰＣＲベースの方法、マイクロアレイ分析、サザンブロッティング、ノーザンブロッティング、次世代シーケンシング、及びディップスティック分析によって行われ得る。いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損は、当該技術分野において既知の任意の技術、例えば、抗ＭＴＡＰ抗体もしくはその誘導体を利用する免疫組織化学、及び／またはゲノムシーケンシング、またはＭＴＡＰ配列の少なくとも１２の連続ヌクレオチド（ｎｔ）の配列を含む少なくとも１つのプローブもしくはプライマー（プライマーは約３０ｎｔ以下である）を利用する核酸ハイブリダイゼーション、もしくは増幅によって評価される。

【０６５５】

ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）が、腫瘍組織から抽出したゲノムＤＮＡまたはＲＮＡのいずれかからＭＴＡＰを増幅し、ＭＴＡＰ欠損を同定するために使用され得る。ＰＣＲは、当該技術分野において周知であり、Ｓａｉｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９８８，２３９：４８７に詳細に記載されている。

【０６５６】

ハイブリダイゼーションによってＭＴＡＰ欠損を検出する方法が提供される。本方法は、試料がＭＴＡＰ核酸にハイブリダイズできないことによって試料中のＭＴＡＰ欠損を同定することを含む。核酸プローブは、放射性同位体、蛍光剤または発色剤などの標識で検出可能に標識される。放射性同位体としては、これらに限定されることなく、$^{3}$Ｈ、$^{32}$Ｐ、$^{33}$Ｐ及び$^{35}$Ｓなどが挙げられ得る。蛍光剤としては、これらに限定されることなく、ＦＩＴＣ、ｔｅｘａｓ　ｒｅｄ、ローダミンなどが挙げられ得る。

【０６５７】

検出に使用される、ＭＴＡＰ核酸にハイブリダイズできるプローブは、約８ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約７５ヌクレオチド、約１５ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、または約２０～約３０ヌクレオチドであり得る。キットはまた、患者のがん試料の分析を目的とした説明書も提供し得、ＭＴＡＰ欠損の有無によって、対象がＰＲＭＴ５阻害剤による治療に対して感度が高いか、または感度が悪いかどうかが示される。

【０６５８】

一本鎖高次構造多型（ＳＳＣＰ）も、ＭＴＡＰ欠損を検出するために使用され得る。本技術は、Ｏｒｉｔａ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ　１９８９，８６：２７６６－２７７０に十分に記載されている。

【０６５９】

遺伝子発現の測定

ＭＴＡＰ欠損の評価及びＭＴＡＰ遺伝子発現の測定、ならびにＰＲＭＴ５遺伝子発現の測定は、当該技術分野において既知の任意の方法または試薬を使用して実施され得る。

【０６６０】

遺伝子発現の検出は、例えば、遺伝子から転写されたｍＲＮＡの量または遺伝子から転写されたｍＲＮＡの逆転写から生成されたｃＤＮＡの量または遺伝子によってコードされたポリペプチドもしくはタンパク質の量を検出することを含む、任意の適切な方法によって行われ得る。これらの方法は、試料上で試料ごとに実施され得るか、ハイスループット分析用に変更され得る。例えば、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ（商標）Ｕ１３３マイクロアレイチップを使用する。

【０６６１】

一実施形態では、遺伝子発現は、適切なプローブに特異的にハイブリダイズする、プローブへのハイブリダイゼーションによってそのバイオマーカーについて検出及び定量化される。プローブはまた、当該技術分野において既知の方法を使用して、ハイスループットスクリーニングアッセイに使用するための固体支持体に結合され得る。

【０６６２】

一実施形態では、遺伝子の発現レベルは、核酸試料をプローブ修飾チップに曝露することによって決定される。抽出された核酸は、好ましくは増幅ステップ中に、例えば、蛍光タグで標識される。

【０６６３】

標識した試料のハイブリダイゼーションは、適切なストリンジェンシーレベルで実施される。プローブ－核酸ハイブリダイゼーションの程度は、検出デバイスを使用して定量的に測定される。

【０６６４】

あるいは、遺伝子のコピー数、転写、または翻訳のうちいずれも、既知の技術を使用して決定され得る。例えば、ＰＣＲなどの増幅方法が有用であり得る。ＰＣＲのための一般的な手順は、ＭａｃＰｈｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＣＲ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ ａｔ Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ（１９９１））で教授される。しかしながら、各アプリケーション反応に使用するＰＣＲ条件は、経験的に決定される。いくつかのパラメータが、反応の成功に影響を与える。その中には、アニーリング温度及び時間、伸長時間、Ｍｇ２＋及び／またはＡＴＰ濃度、ｐＨ、ならびにプライマー、鋳型、及びデオキシリボヌクレオチドの相対濃度がある。増幅後、得られたＤＮＡ断片は、アガロースゲル電気泳動とそれに続く臭化エチジウム染色及び紫外線照射による可視化によって検出され得る。一実施形態では、ハイブリダイズした核酸は、試料核酸に結合した１つ以上の標識を検出することによって検出される。標識は、当業者に周知の多数の手段のいずれかによって組み込まれ得る。しかしながら、一実施形態では、標識は、試料核酸の調製における増幅ステップ中に同時に組み込まれる。したがって、例えば、標識プライマーまたは標識ヌクレオチドを用いたポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）は、標識増幅産物を提供することになる。別の実施形態では、標識ヌクレオチド（例えば、フルオレセイン標識ＵＴＰ及び／またはＣＴＰ）を使用する、上に記載されるような転写増幅は、転写された核酸中に標識を組み込む。

【０６６５】

あるいは、標識は、元の核酸試料（例えば、ｍＲＮＡ、ポリＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡなど）に、または増幅が完了した後の増幅産物に直接付加されてよい。標識を核酸に結合させる手段は当業者に周知であり、手段としては、例えば、ニックトランスレーション、または核酸のキナーゼ処理及びその後の核酸リンカーの結合（ライゲーション）によって試料核酸を標識（例えば、フルオロフォア）に結合させる末端標識（例えば、標識ＲＮＡによる）が挙げられる。

【０６６６】

一例では、遺伝子発現は、組織切片または細胞を含有するスライド上のＲＮＡ分子を検

出し得るｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーションプロトコールによって（例えば、ＲＮＡｓｃｏｐｅ（登録商標）によって）測定され得る。

【０６６７】

本明細書に開示される方法での使用に好適な検出可能な標識としては、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電気的、光学的または化学的手段によって検出可能な任意の組成物が挙げられる。有用な標識は、標識されたストレプトアビジンコンジュゲート、磁気ビーズ（例えば、Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（商標））、蛍光色素（例えば、フルオレセイン、テキサスレッド、ローダミン、緑色蛍光タンパク質など）、放射性標識（例えば、$^{3}$Ｈ、$^{125}$Ｉ、$^{35}$Ｓ、$^{14}$Ｃ、または$^{32}$Ｐ）酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ及びＥＬＩＳＡで一般的に使用される他のもの）、及びコロイド金または着色ガラスもしくはプラスチック（例えば、ポリスチレン、ポリプロピレン、ラテックスなど）ビーズなどの熱量標識で染色するためのビオチンを含む。

【０６６８】

標識の検出は、当業者には周知である。したがって、例えば、放射性標識は、写真フィルムまたはシンチレーションカウンターを使用して検出されてよく、蛍光マーカーは、発光を検出するための光検出器を使用して検出されてよい。酵素標識は、典型的には酵素に基質を提供し、基質に対する酵素の作用によって生成される反応生成物を検出することによって検出され、熱量測定標識は、着色標識を単に可視化することによって検出される。検出可能な標識は、ＷＯ９７／１０３６５などに記載されるように、ハイブリダイゼーションの前、または後に標的（試料）核酸（複数可）に付加されてよい。これらの検出可能な標識は、ハイブリダイゼーション前に標的（試料）核酸に直接結合されるか、または組み込まれる。対照的に、「間接標識」は、ハイブリダイゼーション後にハイブリッド二本鎖に結合される。一般に、間接標識は、ハイブリダイゼーション前に標的核酸に結合されている結合部分に結合される。例えば、標的核酸は、ハイブリダイゼーション前にビオチン化されてよい。ハイブリダイゼーション後、アビジン抱合フルオロフォアは、容易に検出される標識を提供するビオチンを有するハイブリッド二本鎖に結合する。核酸を標識し、標識されたハイブリダイゼーション核酸を検出する方法の詳細なレビューについては、Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　ｉｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４：Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ　ｗｉｔｈ　Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄ　Ｐｒｏｂｅｓ，Ｐ．Ｔｉｊｓｓｅｎ，ｅｄ．Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．（１９９３）を参照されたい。

【０６６９】

ポリペプチドの検出

ＭＴＡＰのタンパク質レベルは、タンパク質発現またはタンパク質産物を調べることによって決定される。タンパク質レベルの決定は、対象から得られた試料中のバイオマーカーのポリペプチドを選択的に認識して結合する抗体間で生じる任意の免疫特異的結合の量を測定し、これを対照試料中における少なくとも１つのバイオマーカーの免疫特異的結合の量と比較することを含む。

【０６７０】

様々な技術が、タンパク質分析のために当該技術分野において利用可能である。技術としては、ラジオイムノアッセイ、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着検定法）、「サンドイッチ」イムノアッセイ、免疫放射定量測定法、ｉｎ　ｓｉｔｕイムノアッセイ（例えば、コロイド金、酵素または放射性同位体標識を使用する）、ウェスタンブロット分析、免疫沈降アッセイ、免疫蛍光アッセイ、フローサイトメトリー、免疫組織化学、ＨＰＬＣ、質量分析、共焦点顕微鏡、酵素アッセイ、表面プラズモン共鳴及びＰＡＧＥ－ＳＤＳが挙げられるが、これらに限定されない。

【０６７１】

隣接バイオマーカー

９番染色体上のＭＴＡＰの近傍またはそれに隣接して、いくつかの他のバイオマーカーがある。ＣＤＫＮ２Ａは、通常とはいかないまでも、多くの場合にＭＴＡＰと共に欠失さ

れる。この領域の追加の遺伝子または偽遺伝子としては、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧが挙げられる。

【０６７２】

本方法のいくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損である細胞は、ＣＤＫＮ２Ａも欠損している。いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損である細胞は、ＣＤＫＮ２Ａ、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧのうちの１つ以上も欠損している。

【０６７３】

したがって、ＭＴＡＰ欠損について細胞を評価するステップまたは細胞がＭＴＡＰ欠損であるかどうかを決定するステップを含む様々な方法では、本ステップは、細胞がこれらのマーカー：ＣＤＫＮ２Ａ、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧのうち１つ以上を欠損しているかどうかを決定するステップを含み得る。

【０６７４】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、以下を包含する：がんを有するか、またはがんと診断されている対象が、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的処置に応答することになるかどうかを決定する方法を包含し、

ａ）対象から得られた試験試料をＭＴＡＰ欠損について評価し、非がん性または正常対照対象からの参照試料をＭＴＡＰ欠損について評価するステップであって、参照試料と比較して試験試料中のＭＴＡＰ欠損によって、対象がＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することが示され、ＭＴＡＰ欠損が、以下のバイオマーカー：ＣＤＫＮ２Ａ、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧのうち１つ以上の欠損を評価することによって評価される、ステップ、を含み、本方法は、以下のステップ：

ｂ）対象中のＭＴＡＰのレベルを決定するステップであって、ステップａ）及びｂ）が任意の順序で実施され得る、ステップ、

ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を対象に投与する、ステップ、ならびに

ｄ）ステップｃ）後、対象のＰＲＭＴ５活性のレベルを決定するステップであって、ＰＲＭＴ５活性のレベルの減少が、がんの増殖の阻害と相関し、ステップｃ）及びｄ）がステップａ）及びｂ）後に実施される、ステップをさらに含み得る。

【０６７５】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんが、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的処置に応答することになるかどうかを決定する方法を包括し、

ａ）がんを有するか、またはがんと診断されている対象から得られた試験試料をＭＴＡＰ欠損について評価し、非がん性または正常対照対象からの参照試料をＭＴＡＰ欠損について評価するステップであって、参照試料と比較して試験試料中のＭＴＡＰ欠損によって、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することが示され、ＭＴＡＰ欠損が、以下のバイオマーカー：ＣＤＫＮ２Ａ、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧのうち１つ以上の欠損を評価することによって評価される、ステップ、を含

み、本方法は、以下のステップ：
ｂ）対象中のＭＴＡＰのレベルを決定するステップであって、ステップａ）及びｂ）が任意の順序で実施され得る、ステップ、
ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）を対象に投与するステップ、ならびに
ｄ）ステップｃ）後、対象のＰＲＭＴ５活性のレベルを決定するステップであって、ＰＲＭＴ５活性のレベルの減少が、がんの増殖の阻害と相関し、ステップｃ）及びｄ）がステップａ）及びｂ）後に実施される、ステップを含む。

【０６７６】

バイオマーカーのアッセイ及びＰＲＭＴ５阻害剤治療

いくつかの患者層別化戦略が、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤（例えば、本開示のＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）によるＰＲＭＴ５阻害に対して感度が高い可能性がある患者を見出すために用いられ得、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積について試験することを含むが、これに限定されない。

【０６７７】

患者がＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積についてアッセイされ、ＰＲＭＴ５阻害剤による治療に対して感度が高いと予測されると、任意のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、式（Ａ）もしくは式（Ｉ）～（ＩＩＩ７ａ）の化合物、または表１の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩）の患者への投与は、治療経過全体を通して継続的または間欠的に１用量で実施され得る。投与の最も効果的な手段及び投与量を決定する方法は、当業者には周知であり、療法に使用される組成物、療法の目的、処置される標的細胞、及び治療される対象と共に変動することになる。単回または複数回投与は、担当医師によって選択される用量レベル及びパターンで実施され得る。好適な投与製剤及び薬剤を投与する方法は、経験的に調整されてよい。

【０６７８】

キット

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の使用方法に関するキットが提供される。

【０６７９】

一実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤による治療について、ＭＴＡＰ欠損関連癌を有するか、またはそれと診断されている対象の感度を予測するためのキットが提供される。キットは、ｉ）ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬、ならびにｉｉ）キットの使用方法に関する説明書を含む。

【実施例】

【０６８０】

本明細書に記載される本発明（複数可）をより完全に理解し得るために、以下の実施例について記載する。本出願に記載される合成実施例及び生物学的実施例を、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、及び方法を説明するために提供し、決してそれらの範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。以下の合成実施例では、一連の反応内における実験手順の説明を番号順に列挙する。

【０６８１】

以下の合成スキームでは、コンピュータで生成された名前の立体化学表示（例えば、ｒａｃ－、ｒｅｌ－）がスキームに示されるように化合物構造の立体化学表示と矛盾する場合、スキームの立体化学表示が優先される。

略語

概要

ＡＤＤＰ　１，１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン

ａｎｈｙ．　無水
ａｑ．　水性
ｓａｔｄ．　飽和
ｍｉｎ（ｓ）　分（複数可）
ｈｒ（ｓ）　時間（複数可）
ｍＬ　ミリリットル
ｍｍｏｌ　ミリモル（複数可）
ｍｏｌ　モル（複数可）
ＭＳ　質量分析
ＮＭＲ　核磁気共鳴
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
Ｍｅ　メチル
ｉ－Ｐｒ　イソプロピル
ｔ－Ｂｕ　ｔｅｒｔ－ブチル
$^{t}$ＢｕＸＰｈｏｓ　２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル
Ｐｈ　フェニル
Ｅｔ　エチル
Ｂｚ　ベンゾイル
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
スペクトル
Ｈｚ　ヘルツ
δ　化学シフト
Ｊ　結合定数
ｓ　一重線
ｄ　二重線
ｔ　三重線
ｑ　四重線
ｍ　多重線
ｂｒ　幅広線
ｑｄ　二重線の四重線
ｄｑｕｉｎ　五重線の二重線
ｄｄ　二重線の二重線
ｄｔ　三重線の二重線
溶媒及び試薬
ＤＡＳＴ　三フッ化ジエチルアミノ硫黄
$CHCl_3$　クロロホルム
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
$Et_2O$　ジエチルエーテル
ＥｔＯＨ　エチルアルコール
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＭｅＯＨ　メチルアルコール
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
ＰＥ　石油エーテル
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ｔ－ＢｕＯＫ　カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
９－ＢＢＮ　９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン

ＡｃＯＨ　酢酸
ＨＣｌ　塩酸
$H_2SO_4$　硫酸
$NH_4Cl$　塩化アンモニウム
ＫＯＨ　水酸化カリウム
ＮａＯＨ　水酸化ナトリウム
$K_2CO_3$　炭酸カリウム
$Na_2CO_3$　炭酸ナトリウム
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
$Na_2SO_4$　硫酸ナトリウム
$NaBH_4$　水素化ホウ素ナトリウム
$NaHCO_3$　重炭酸ナトリウム
ＬｉＨＭＤＳ　リチウムヘキサメチルジシリルアミド
$NaBH_4$　水素化ホウ素ナトリウム
$Et_3N$　トリエチルアミン
Ｐｙ　ピリジン
ＰＣＣ　塩化クロム酸ピリジニウム
ＤＭＡＰ　４－（ジメチルアミノ）ピリジン
ＤＩＰＥＡ　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＢＩＮＡＰ　２，２’－ビス（ジフェニルホスファニル）－１，１’－ビナフチル
ｄｐｐｆ　１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＰＥＰ　ホスホ（エノール）ピルビン酸
ＬＤＨ　乳酸デヒドロゲナーゼ
ＤＴＴ　ＤＬ－ジチオスレイトール
ＢＳＡ　ウシ血清アルブミン
ＮＡＤＨ　β－ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（還元型）
$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$　ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）
ＡｃＣｌ　塩化アセチル
ｉ－ＰｒＭｇＣｌ　塩化イソプロピルマグネシウム
ＴＢＳＣｌ　ｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジメチルシラン
$(i\text{-}PrO)_4Ti$　チタンテトライソプロポキシド
ＢＨＴ　２，６－ジ－ｔ－ブチル－４－メチルフェノキシド
ＢｚＣｌ　塩化ベンゾイル
ＣｓＦ　フッ化セシウム
ＤＣＣ　ジシクロヘキシルカルボジイミド
ＤＭＰ　デス－マーチンペルヨージナン
ＥｔＭｇＢｒ　エチルマグネシウムブロミド
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＴＥＡ　トリエチルアミン
ＡｌａＯＨ　アラニン
ＴＢＡＦ　フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム
ＴＢＳ　ｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＭＳ　トリメチルシリル
$TMSCF_3$　（トリフルオロメチル）トリメチルシラン
Ｔｓ　ｐ－トルエンスルホニル
Ｂｕ　ブチル
$Ti(O^iPr)_4$　テトライソプロポキシチタン
ＬＡＨ　水素化アルミニウムリチウム
ＬＤＡ　リチウムジイソプロピルアミド
$LiOH.H_2O$　水酸化リチウム水和物

ＭＡＤ　メチルアルミニウムビス（２，６－ジ－ｔ－ブチル－４－メチルフェノキシド）
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
$Na_2SO_4$　硫酸ナトリウム
$Na_2S_2O_3$　チオ硫酸ナトリウム
ＰＥ　石油エーテル
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
Ｂｏｃ　ｔ－ブトキシカルボニル
ＭＴＢＥ　メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル
ＤＩＡＤ　アゾジカルボン酸ジイソプロピル

【０６８２】

全般的な実験ノート：

以下の実施例では、化学試薬を商業的供給元（Ａｌｆａ、Ａｃｒｏｓ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、ＴＣＩ及びＳｈａｎｇｈａｉ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅａｇｅｎｔ　Ｃｏｍｐａｎｙなど）から購入し、さらに精製することなく使用した。

【０６８３】

いくつかの実施例では、中間体及び最終化合物の精製を、ＨＰＬＣ（$H_2O$－ＭｅＯＨ、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム）を使用して実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ（１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ）を備えた、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ材料を０．７ｍＬのＤＭＳＯに溶解した。流量：３０ｍＬ／分。得られた画分の純度を分析用ＬＣＭＳによって確認した。各画分がクロマトグラフィーの直後に溶液形態で得られたため、スペクトルを各画分について記録した。溶媒を$N_2$流下で８０℃に加熱して蒸発させた。クロマトグラフィーＬＣＭＳ分析後に基づいて、画分を組み合わせた。固体画分を０．５ｍＬのＭｅＯＨ中に溶解し、事前に重み付けしてマークを付けたバイアル中に移した。得られた溶液を、$N_2$流下で８０℃に加熱して再度蒸発させた。乾燥後、アセトニトリル－水混合物を使用して生成物を凍結乾燥に供し、最後にＬＣＭＳ及び$^1$ＨＮＭＲによって特徴付けた。

【０６８４】

核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルを、Ｂｒｕｃｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ　ＤＲＸ　５００、Ｂｒｕｋｅｒ　４００分光計またはＶａｒｉａｎ　ＵＮＩＴＹｐｌｕｓ　４００を使用して記録した。プロトンの化学シフトを、溶媒残留ピーク（$CHCl_3$：７．２７ｐｐｍ）（メタノール－$d_4$：３．３１ｐｐｍ）（ＤＭＳＯ－$d_6$：２．５０ｐｐｍ）またはテトラメチルシラン（０．００ｐｐｍ）を内部標準物質として使用し、δスケールで百万分率として報告した。$^{13}$Ｃ　ＮＭＲスペクトルの化学シフトを、δスケールで$CDCl_3$（７７．００ｐｐｍ）（メタノール－$d_4$：４９．１５ｐｐｍ）（ＤＭＳＯ－$d_6$：３９．５１ｐｐｍ）の中心ピークからｐｐｍで報告した。データを以下の通りに表す：化学シフト、多重度（ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｑ＝四重線、ｑｎ＝五重線、ｓｘ＝六重線、ｓｐ＝七重線、ｍ＝多重線、ｂｒ＝幅広線）、結合定数（Ｊ、Ｈｚ）及び統合。

【０６８５】

ある特定の実施例では、質量スペクトルを、ＤＡＤ＼ＥＬＳＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ　ＬＣ＼ＭＳＤ　ＶＬ（Ｇ１９５６Ａ）、ＳＬ（Ｇ１９５６Ｂ）質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１１００　Ｓｅｒｉｅｓ　ＬＣ／ＭＳＤシステムまたはＤＡＤ＼ＥＬＳＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ　ＬＣ／ＭＳＤ　ＳＬ（Ｇ６１３０Ａ）、ＳＬ（Ｇ６１４０Ａ）質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　Ｓｅｒｉｅｓ　ＬＣ／ＭＳＤシステム上で記録した。全てのＬＣ／ＭＳデータを、ポジティブ／ネガティブモードの切替えを使用して取得した。

カラムＺｏｒｂａｘ　ＳＢ－Ｃ１８　１．８μｍ　４．６×１５ｍｍ　Ｒａｐｉｄ　Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎカートリッジ（ＰＮ８２１９７５－９３２）

移動相Ａ－アセトニトリル、０．１％ギ酸
　Ｂ－水（０．１％ギ酸）
流量　３ｍｌ／分
勾配　０分－１００％Ｂ
０．０１分－１００％Ｂ
１．５分－０％Ｂ
１．８分－０％Ｂ
１．８１分－１００％Ｂ
注入量　１μｌ
イオン化モード大気圧化学イオン化（ＡＰＣＩ）
走査範囲ｍ／ｚ　８０～１０００。

【０６８６】

他の例示的な分析用ＬＣ／ＭＳ機器及び条件を以下に記載する：
　機器：Ａｇｉｌｅｎｔ　ＬＣ１１００－ＭＳ６１００シリーズＧ１９５６Ｂ；カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ－１８、５０＊２．１ｍｍ＊５μｍ；移動相Ａ：０．０５％$NH_3$－$H_2O$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；流量：１．０ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：３０℃；ＭＳイオン化：ＥＳＩ．
０－３０ＣＤ：勾配：２分間で０％～３０％のＢ、０．４８分間３０％で保持；
０－６０ＣＤ：勾配：２分間で０％～６０％のＢ、０．４８分間６０％で保持；
１０－８０ＣＤ：勾配：２分間で１０％～８０％のＢ、０．４８分間８０％で保持；
３０－９０ＣＤ：勾配：２分間で３０％～９０％のＢ、０．４８分間９０％で保持；
５０－１００ＣＤ：勾配：２分間で５０％～１００％のＢ、０．４８分間１００％で保持。

【０６８７】

　機器：Ａｇｉｌｅｎｔ　ＬＣ１１００－ＭＳ６１００シリーズＧ１９５６Ｂ；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８、３０＊２．１ｍｍ＊３μｍ；移動相Ａ：０．０３７５％ＴＦＡを含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０１８７５％ＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）：流量：０．８ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：５０℃；ＭＳイオン化：ＥＳＩ．
０－３０ＡＢ：勾配：３分間で０％～３０％のＢ、０．５分間３０％で保持；
０－６０ＡＢ：勾配：３分間で０％～６０％のＢ、０．５分間３０％で保持；
１０－８０ＡＢ：勾配：３分間で１０％～８０％のＢ、０．５分間３０％で保持；
３０－９０ＡＢ：勾配：３分間で０％～３０％のＢ、０．５分間３０％で保持；
５０－１００ＡＢ：勾配：３分間で５０％～１００％のＢ、０．５分間１００％で保持。

【０６８８】

　機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ２０－ＭＳ２０１０；カラム：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｐｕｒｓｉｔ　５　Ｃ１８　２０＊２．０ｍｍ；移動相Ａ：０．０３７５％のＴＦＡを含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０１８７５％のＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；勾配：０．７分間で５～９５％のＢ、０．４分間９５％で保持；流量：１．５ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２５４ｎｍ、２１５ｎｍ；カラム温度：５０℃；ＭＳイオン化：ＥＳＩ。

【０６８９】

　機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ２０－ＭＳ２０２０；カラム：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｐｕｒｓｉｔ　５　Ｃ１８　２０＊２．０ｍｍ；移動相Ａ：０．０３７５％のＴＦＡを含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０１８７５％のＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；勾配：０．７分間で５～９５％のＢ、０．４分間９５％で保持；流量：１．５ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：５０℃；ＭＳイオン化：ＥＳＩ。

【０６９０】

例示的なＨＰＬＣ機器及び条件
　機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ２０；カラム：ＹＭＣ－Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－Ａ　１５０

＊４．６ｍｍ；移動相Ａ：０．０６８７５％ＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０６２５％ＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；流量：１．５ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２１５ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：４０°Ｃ．
０－３０：勾配：１０分間で０～３０％のＢ、５分間３０％で保持；
０～６０：勾配：１０分間で０～６０％のＢ、５分間６０％で保持；
０－９５：勾配：１０分間で０～９５％のＢ、５分間９５％で保持；
１０－８０：勾配：１０分間で１０～８０％のＢ、５分間８０％で保持；
３０－９０：勾配：１０分間で３０～９０％のＢ、５分間９０％で保持；
５０－１００：勾配：１０分間で５０～１００％のＢ、５分間１００％で保持。

【０６９１】

機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ２０；カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ－１８　５０＊２．１ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：０．０１％　ＮＨ$_3$－Ｈ$_2$Ｏを含むＨ$_2$Ｏ；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；流量：１．２ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２１５ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：４０°Ｃ．
０－３０ＣＤ：勾配：６分間で０～３０％のＢ、２分間３０％で保持；
０－６０ＣＤ：勾配：６分間で０～６０％のＢ、２分間６０％で保持；
１０－８０ＣＤ：勾配：６分間で１０～８０％のＢ、２分間８０％で保持；
３０－９０ＣＤ：勾配：６分間で３０～９０％のＢ、２分間９０％で保持；
５０－１００ＣＤ：勾配：６分間で１０～８０％のＢ、２分間１００％で保持。

【０６９２】

機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ２０；カラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　５０＊３ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：０．０６８７５％ＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０６２５％ＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；流量：１．２ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２１５ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：４０°Ｃ．
０－３０ＡＢ：勾配：２．５分間で０～３０％のＢ、０．７５分間３０％で保持；
０－６０ＡＢ：勾配：２．５分間で０～６０％のＢ、０．７５分間６０％で保持；
５－９５ＡＢ：勾配：２．５分間で５～９５％のＢ、０．７５分間９５％で保持。

【０６９３】

機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ２０；カラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　５０＊３ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：０．０６８７５％ＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０６２５％ＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；流量：１．２ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２１５ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：４０°Ｃ．
１０－８０ＡＢ：勾配：４分間で１０～８０％のＢ、２分間８０％で保持。

【０６９４】

例示的なＴＬＣ、濃度及び順相クロマトグラフィー。

分析用薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を、シリカゲル６０　Ｆ２５４アルミニウムプレートを用いて実施した。可視化を、ＵＶランプ（２５４ｎｍ）下でヨウ素またはエタノール性リンモリブデン酸（ＰＭＡ）もしくは過マンガン酸カリウム（ＫＭｎＯ$_4$）中への浸漬、続いてヒートガンを使用した加熱によって行った。有機溶液を２０～４０℃で回転蒸発によって濃縮した。反応生成物の精製を、一般に２３０～４００メッシュのシリカゲルまたはＡｇｅｌａフラッシュシリカカラムを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによって行った。

【０６９５】

例示的なキラルＳＦＣ分析方法

カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－３　１５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，３μｍ；移動相：Ａ：超臨界ＣＯ$_2$；移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（０．０５％ＤＥＡ）、勾配：５分間で５％～４０％のＢ、２．５分間４０％を保持、次いで２．５分間５％のＢを保持；流量：２．５ｍＬ／分、カラム温度：３５℃、ＡＢＰＲ：１５００ｐｓｉ。

【０６９６】

カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－３　１００×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，３μｍ；移

動相：Ａ：超臨界$CO_2$ 移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（０．１％エタノールアミン）、勾配：４．５分間で５％～４０％のＢ、２．５分間４０％を保持、次いで１分間５％のＢを保持；流量：２．８ｍＬ／分、カラム温度：４０℃。

【０６９７】

例示的な分取ＨＰＬＣ分離方法

塩基性条件（$NH_3-H_2O$）：機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相Ａ：０．０５％$NH_3-H_2O$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で２２％～５２％のＢ、１分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ。

【０６９８】

酸性条件（ＨＣＯＯＨ）：機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ａｇｅｌａ Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ ５μｍ；移動相Ａ：$H_2O$（０．０２２５％ＨＣＯＯＨ）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９分間で７％～３７％のＢ、０分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ。

【０６９９】

酸性条件（ＨＣｌ）：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相Ａ：０．０５％ＨＣｌを含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：６．５分間で０％～３０％のＢ、２．５分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ ｎｍ）。

【０７００】

中性条件（$NH_4HCO_3$）：（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ $NH_4HCO_3$を含む$H_2O$；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：１０分間で３９％～６９％のＢ、２．５分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ ｎｍ）。

【０７０１】

例示的な大規模分離

塩基性条件：機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－８Ａ Ｐｕｍｐｓ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＳＣＬ－１０Ａ ＶＰ Ｓｙｓｔｅｍ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｒ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＳＰＤ－２０ＡＶ ＵＶ／ＶＩＳ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ２５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相Ａ：水（０．０４％$NH_3-H_2O$＋１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：２６分間で６５％～９５％のＢ、３分間で１００％のＢを保持；流量：１１０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ。

【０７０２】

酸性条件（ＴＦＡ）：機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－２０ＡＰ Ｐｕｍｐｓ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＣＢＭ－２０Ａ Ｓｙｓｔｅｍ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｒ Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＳＰＤ－２０ＡＶ ＵＶ／ＶＩＳ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ ２５０×５０ｍｍ×１０μｍ；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：１５分間で０％～２５％のＢ、４分間で１００％のＢを保持；流量：１２０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ。

【０７０３】

例示的な分取キラルＳＦＣ法：

本明細書で提供した鏡像異性体／ジアステレオマーの分離／精製の使用に利用可能な、例示的なキラルカラムとしては、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－１０、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＢ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＢ－Ｈ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＤ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＤ－Ｈ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＦ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＧ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＪ及びＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＫが挙げられるが、これらに限定されない。

【０７０４】

ある特定の実施例では、キラル分離は、以下の条件下で実施した：機器：Ｔｈａｒ　８０；カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ．２５０×３０ｍｍ　Ｉ．Ｄ．１０μｍ；移動相：超臨界$CO_2$／ＭｅＯＨ（０．１％$NH_3$－$H_2O$、ｖ％）＝６０／４０；流量：７０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ。

【０７０５】

材料及び方法

本明細書に提供される化合物は、以下の一般の方法及び手順を使用して、容易に入手可能な出発材料から調製され得る。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、特に明記しない限り、他のプロセス条件も使用することができることを理解されたい。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、日常的な最適化によって当業者によって決定することができる。

【０７０６】

追加的に、当業者に明らかになるであろうように、従来の保護基は、望ましくない反応を受けることからある特定の官能基を保護することが必要であり得る。特定の官能基に対する好適な保護基の選択、ならびに保護及び脱保護のための好適な条件は、当該技術分野で周知である。例えば、多数の保護基、ならびにそれらの導入及び除去は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｓｅｃｏｎｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９９１、及び本明細書に引用される参考文献に記載される。

【０７０７】

本明細書に提供される化合物は、既知の標準的な手順によって単離及び精製され得る。そのような手順としては、再結晶、カラムクロマトグラフィー、ＨＰＬＣ、または超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）が挙げられるが、これらに限定されない。以下のスキームは、本明細書に列挙されている代表的なピラゾールの調製に関する詳細とともに提示される。本明細書に提供される化合物は、有機合成の当業者によって、既知または市販の出発材料及び試薬から調製され得る。

【０７０８】

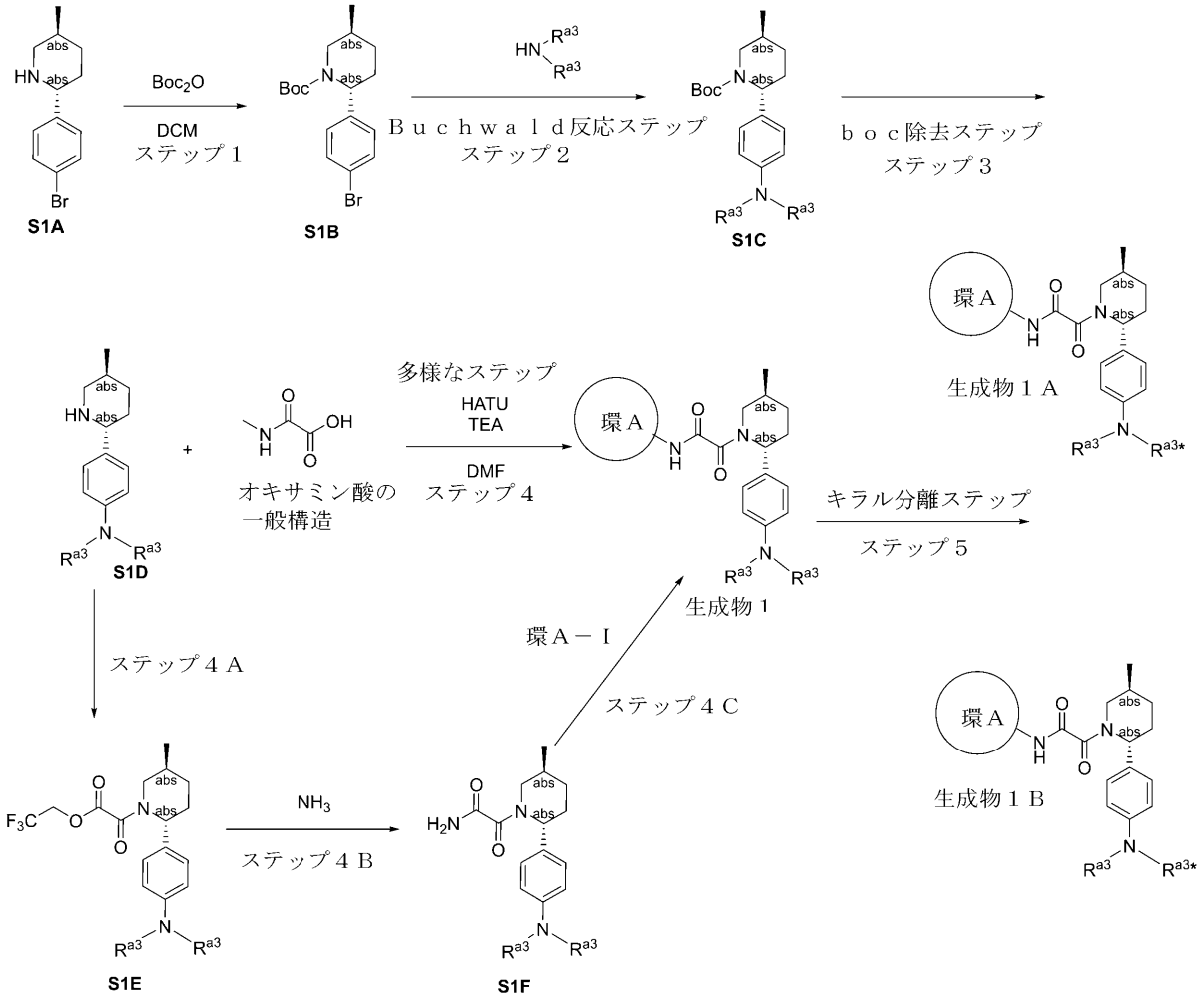
分取ＨＰＬＣのための例示的な一般的な方法：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＲＢｒｉｄｇｅｐｒｅｐ　１０μｍ　Ｃ１８、１９＊２５０ｍｍ。移動相：アセトニトリル、水（$NH_4HCO_3$）（３０Ｌの水、２４ｇの$NH_4HCO_3$、３０ｍＬの$NH_3．H_2O$）。流量：２５ｍＬ／分

【０７０９】

分析ＨＰＬＣのための例示的な一般的な方法：移動相：Ａ：水（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）、Ｂ：アセトニトリル勾配：１．６または２分間で５％～９５％Ｂ　流量：１．８または２ｍＬ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、４．６＊５０ｍｍ、３．５μｍ、４５°Ｃ。

一般的なスキームＳ１－環Ａ、$R^{a3}$は、本明細書に記載される実施形態のいずれかで定義される通りである

【化３０１】




**ステップ１：Ｓ１Ｂの合成**

**Ｓ１Ａ（１．０当量）をＤＣＭ（２８０ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１．０２当量）の溶液を滴下して加えた（激しいガス発生！）。得られた混合物を２０℃で４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を得て、これをＦＣＣ（ＣＨＣｌ$_3$－ＭｅＣＮ、１００％－０％～０％－１００％）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ブロモフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｓ１Ｂ）を得た。**

**ステップ２：Ｓ１Ｃの合成**

**溶媒（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ブロモフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｓ１Ｂ；１．０当量）、及びそれぞれのアミン（１．０当量）の撹拌溶液に、塩基（２．５当量）を加えた。得られた懸濁液をアルゴンで脱気した。リガンド（０．０５当量）及びＰｄ触媒（０．０５当量）を加えた。反応混合物を６５．．．１００℃で１５．．．４８時間撹拌した。反応の完了後（ＬＣＭＳによってモニターする）、得られた混合物を室温まで冷却し、ＳｉＯ$_2$の薄層を通して濾過し、溶媒（２ｍＬ）で洗浄した。揮発性物質を真空中で除去し、残渣を精製に供して、Ｓ１Ｃを得た。**

【表２】

Buchwald 反応ステップ:

| 方法: | Pd 触媒 | 塩基 | リガンド | 不活性雰囲気 | 溶媒 | 温度 | 時間 | 精製条件 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | $Pd_2(dba)_3$ | $Cs_2CO_3$ | XanthPhos | Ar | ジオキサン | 100 °C | 16~48 時間 | カラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH 10:1) |
| B | Pd G4 RuPhos | LiHMDS | RuPhos | Ar | THF | 65 °C | 18 時間 | 生成物は次のステップで直接使用した |
| C | $Pd_2(dba)_3$ | LiHMDS | RuPhos | Ar | THF | 65 °C | 18 時間 | HPLC(60-60-100% 0-1-6 分 $H_2O$/MeOH/0.1%$NH_4OH$) |
| D | $Pd_2(dba)_3$ | Na t-ブトキシド | BrettPhos | Ar | ジオキサン | 100 °C | 16 時間 | カラムクロマトグラフィー($CHCl_3$-MeOH、10:1)または FCC(MTBE 中の MeOH、0%~100%) |
| E | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ | RuPhos | Ar | ジオキサン | 100 °C | 15 時間 | 生成物は次のステップで直接使用した |
| F | $Pd_2(dba)_3$ | $Cs_2CO_3$ | BrettPhos | Ar | ジオキサン | 100 °C | 16 時間 | HPLC クロマトグラフィー(65-65-80% 0-1-6 分 $H_2O$/MeCN/0.1%$NH_4OH$) |

**ステップ３：Ｓ１Ｄの合成**

**Ｓ１Ｃを溶媒（２．．．１０ｍＬ）に溶解し、酸（５０．０当量）を加えた。反応混合物を室温で１．．．４時間撹拌した。溶媒を真空下で除去して、Ｓ１Ｄを得た。**

【表３】

Boc 除去ステップ:

| 方法 | 酸 | 溶媒 | 温度 | 時間 | 後処理及び精製 |
|---|---|---|---|---|---|
| A | HCl (ジオキサン中の 4.0M 溶液) | MeOH | 室温 | 4 時間 | 残渣を MTBE-MeCN 混合物で粉砕し、<br>濾過し、溶媒を減圧下で除去した。 |
| B | TFA | DCM | 室温 | 1 時間 | 反応混合物を $K_2CO_3$ 溶液(30mL の水中の 10g の $K_2CO_3$)に慎重に注ぎ、得られた混合物を DCM(2*40mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL)で洗浄し、$Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。 |

**ステップ４：生成物１の合成**

**Ｓ１Ｄ（１．０当量）、オキサミン酸（１．０当量）、及びＴＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中で一緒に混合した。そこにＨＡＴＵ（１．５当量）を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣによって精製して、生成物１を得た。**

**ステップ４Ａ：Ｓ１Ｅの合成**

**Ｓ１Ｄ（１．０当量）及びＴＥＡ（１．２当量）をＴＨＦに溶解し、０℃まで冷却し、続いて２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．１当量）を滴下して加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物（Ｓ１Ｅ）をさらに精製することなく次のステップで使用した。**

**ステップ４Ｂ：Ｓ１Ｅの合成**

**ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のＳ１Ｅ（１．０当量）の溶液を通して、アンモニア（５０．０当量）を２０℃で１０分間バブリングした。混合物を２時間撹拌し、真空中で蒸発させ、ＭＴＢＥ－ＭｅＣＮでトリチュレーションした。沈殿物を濾過し、乾燥させて、Ｓ１Ｆを得た。**

**ステップ４Ｃ：生成物１の合成**

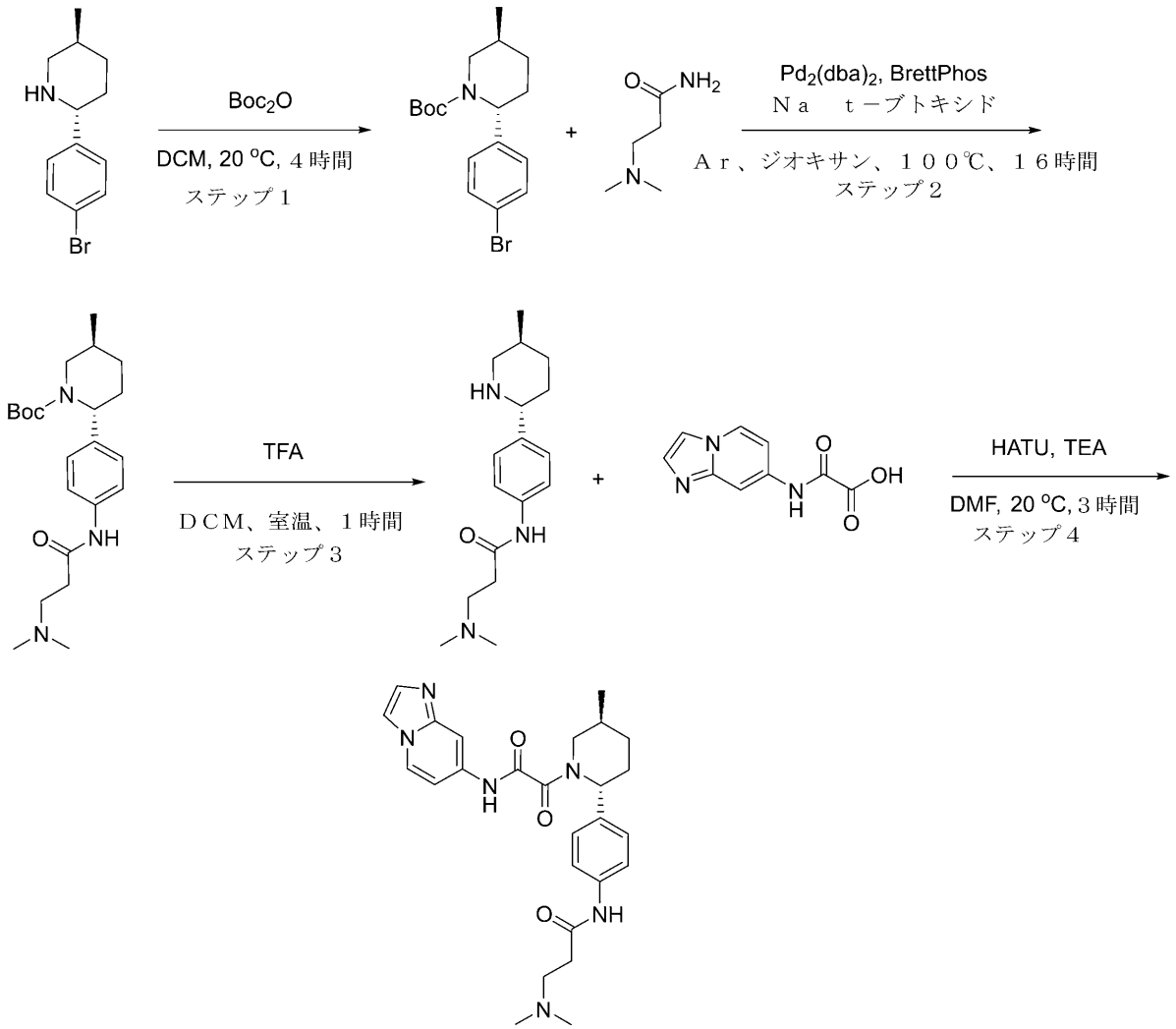
**Ｓ１Ｆ（１．０当量）、環Ａ－Ｉ（１．０当量）、ＣｕＩ（０．２当量）、ＣｕＩ（０．２当量）、Ｎ$^{1}$，Ｎ$^{2}$－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（０．２当量）、及び$Cs_2CO_3$を、Ａｒ雰囲気下でジオキサン（６ｍＬ）中で一緒に混合した。反応混合物を１００℃で４８時間撹拌した。次に、混合物を室温まで冷却させ、濾過した。濾液をＨＰＬＣに供して、生成物１を得た。**

**ステップ５：キラル分離**

**生成物１をキラル的に分離して、生成物１Ａ及び生成物１Ｂを得た。**

**実施例１．３－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［４－［（２Ｒ，５Ｓ）－１－［２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イルアミノ）－２－オキソ－アセチル］－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］プロパンアミド（化合物５２）の合成**

【化３０２】

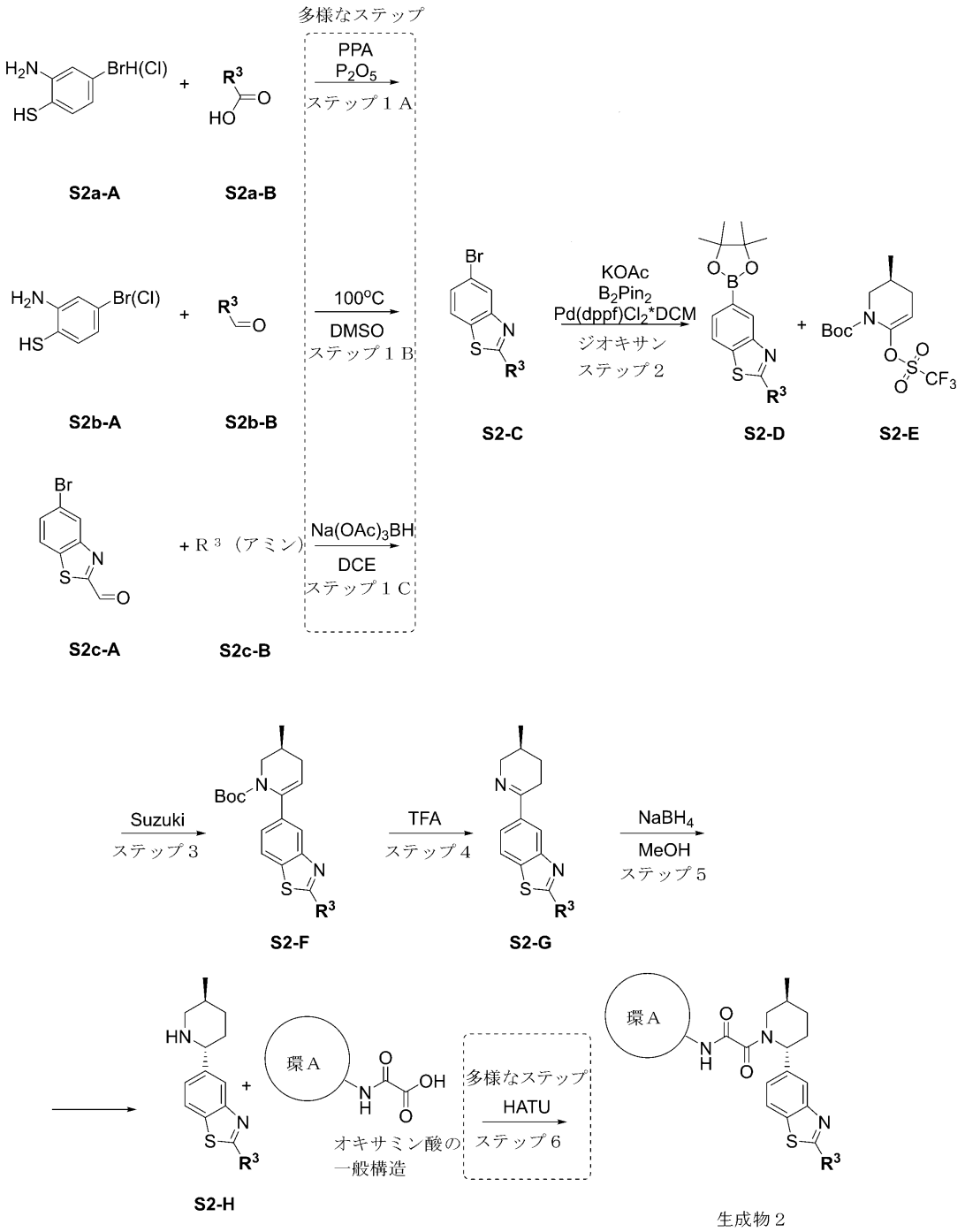



化合物５２

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－（４－ブロモフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ１ステップ１によって調製した
収率：１４ｇ（８７．３４％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２５４．０；実測値　２５４．０；Ｒｔ＝１．５３９分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルアミノ］フェニル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ１ステップ２（方法Ａ）によって調製した
収率：１．３７ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３９０．２；実測値　３９０．２；Ｒｔ＝１．１５４分．
ステップ３：３－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［４－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］プロパンアミドの合成
一般的な手順スキームＳ１ステップ３（方法Ｂ）によって調製した
収率：８９２．０ｍｇ（８７．９５％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９０．２；実測値　２９０．２；Ｒｔ＝０．５２６分．
ステップ４：３－（ジメチルアミノ）－Ｎ－［４－［（２Ｒ，５Ｓ）－１－［２－（イミ

ダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イルアミノ）－２－オキソ－アセチル］－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］プロパンアミド（化合物５２）の合成
一般的な手順スキームＳ１ステップ４によって調製した
収率：１１．３ｍｇ（２．２９％）。
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　３０－６５％　水－ＭｅＯＨ－０．１％$NH_4OH$；３０ｍＬ／分；ローディングポンプ　ＭｅＯＨ－０．１％$NH_4OH$　４ｍＬ／分；カラムＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ
化合物５２：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９７　－　１．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．３０　－　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　－　１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　２．２３　（ｍ，　９Ｈ），　２．４０　－　２．４２　（ｍ，　２Ｈ），　２．５３　－　２．５５　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２　－　３．２４　（ｍ，　１Ｈ），　３．４３　－　４．０１　（ｍ，　１Ｈ），　５．１１　－　５．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．０３　－　７．０９　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．２２　－　７．２３　（ｄ，　１Ｈ），　７．２７　－　７．２８　（ｄ，　１Ｈ），　７．４６　－　７．４９　（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．５７　（ｄ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．６０　（ｄ，　１Ｈ），　７．８２　－　８．００　（ｍ，　２Ｈ），　８．４３　－　８．４９　（ｄｄ，　１Ｈ），　１０．０１　－　１０．０４　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０３　－　１１．１０　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　$[M+H]^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４７７．２；実測値　４７７．２；Ｒｔ　＝　０．７１３分．
一般的なスキームＳ２－環Ａ及び$R^3$は、本明細書に記載される実施形態のいずれかで定義される通りである

【化３０３】




ステップ１Ａ：Ｓ２－Ｃの合成

リン酸（４当量）及び五酸化リン（４当量）を一緒に混合した。反応懸濁液を室温で１０分間撹拌し、次いでＳ２ａ－Ａ（１当量）、続いてＳ２ａ－Ｂ（１．２当量）をＡｒ下で加えた。溶液を１１０℃で１８時間撹拌し、次いで水でトリチュレーションし、ｐＨ＝１０まで塩基性化し（ＮａＯＨ、１０％水溶液）、ＤＣＭで２回抽出し、真空中で乾燥及び蒸発させて、Ｓ２－Ｃを得た。

ステップ１Ｂ：Ｓ２－Ｃの合成

ＤＭＳＯ中のＳ２ｂ－Ａ（１当量）の撹拌溶液に、Ｓ２ｂ－Ｂ（１当量）を加えた。得られた混合物を１００℃で１４時間撹拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、ＭＴＢＥで２回

抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＭＴＢＥを真空中で蒸発させ、Ｓ２－Ｃを得た。

ステップ１Ｃ：Ｓ２－Ｃの合成

１，２－ジクロロエタン中のＳ２ｃ－Ａ（１当量）の撹拌溶液に、Ｓ２ｃ－Ｂ（２当量）を加え、２５℃で２時間撹拌し、ナトリウム（トリスアセトキシ）ボロハイドライド（２当量）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、水でクエンチし、$K_2CO_3$によってｐＨ＝１０に中和した。水相を$CHCl_3$で２回抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、Ｓ２－Ｃを得た。（アミン塩を使用する場合、各酸当量当たり１．５当量のＴＥＡを、それぞれのアミンの溶液に加えた）

ステップ２：Ｓ２－Ｄの合成

Ｓ２－Ｃ（１当量）、$B_2Pin_2$（１．１当量）、及びＫＯＡｃ（２当量）をジオキサン中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$＊ＤＣＭ（０．０５当量）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサンで２回洗浄した。溶媒を蒸発させて、Ｓ２－Ｄを得た。

ステップ３：Ｓ２－Ｆの合成

Ｓ２－Ｄ（１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２当量）、炭酸ナトリウム（３当量）を、ジオキサン－水混合物（３：１）中で一緒に混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$＊ＤＣＭ（８１９．８６ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下９０℃で一晩撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥで希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（５＊５０ｍｌ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、Ｓ２－Ｆを得た。

ステップ４：Ｓ２－Ｇの合成

ＴＦＡ（１５当量）中のＳ２－Ｆ（１当量）の溶液を室温で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。冷水を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出した。ＤＣＭ層を廃棄し、水層をｐＨ１１まで塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、Ｓ２－Ｇを得た。

ステップ５：Ｓ２－Ｈの合成

Ｓ２－Ｇ（１当量）をＭｅＯＨに溶解し、得られた溶液を氷浴で０℃まで冷却した。ナトリウムボロハイドライド（２当量）を前の溶液に少しずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、Ｓ２－Ｈを得た。

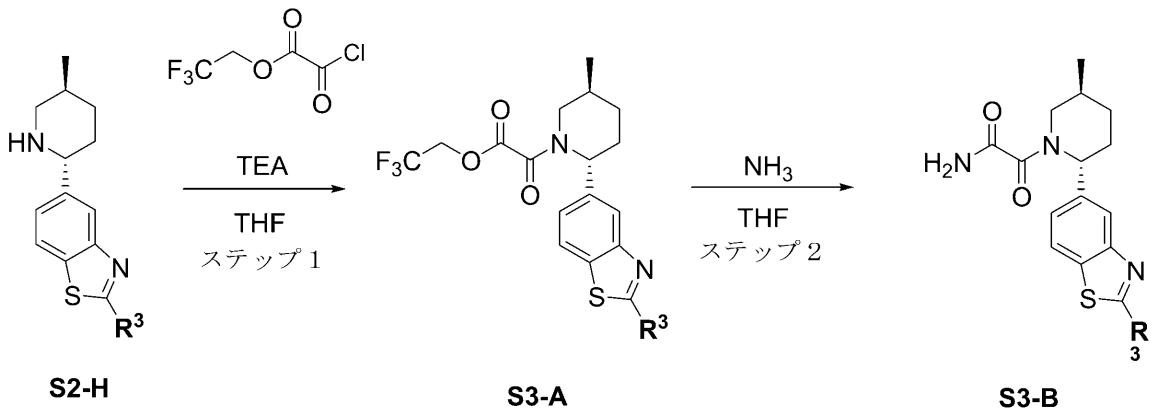
ステップ６Ａ：生成物２の合成

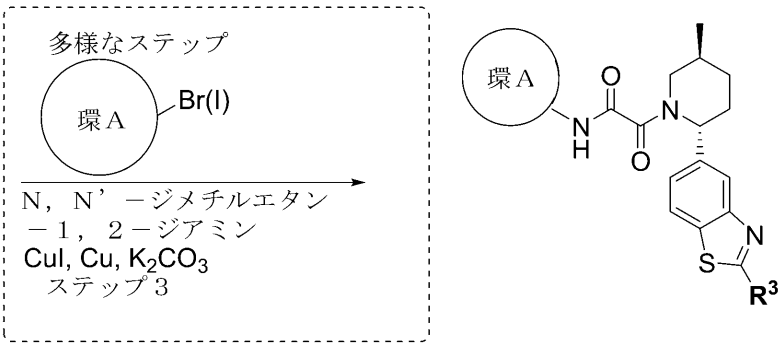
Ｓ２－Ｈ（１当量）、オキサミン酸（１当量）、及びＴＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中で一緒に混合した。そこにＨＡＴＵ（１．５当量）を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣによって精製して、生成物２を得た。

ステップ６Ｂ：生成物２の合成

ＤＩＰＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中のそれぞれのアミンまたはその塩（Ｓ２－Ｈ）（１当量）及びオキサミン酸（１当量）の溶液に加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、続いてＤＭＦ中のＨＡＴＵ（１．１当量）の溶液を加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の完了をＬＣＭＳによりモニターした後、得られた懸濁液を減圧下で濃縮した。得られた濾液をＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１９＊１００　５ｍｋｍカラム及び移動相として$H_2O$－ＭｅＯＨ）に供して、純粋な生成物２を得た。

一般的なスキームＳ３
【化３０４】

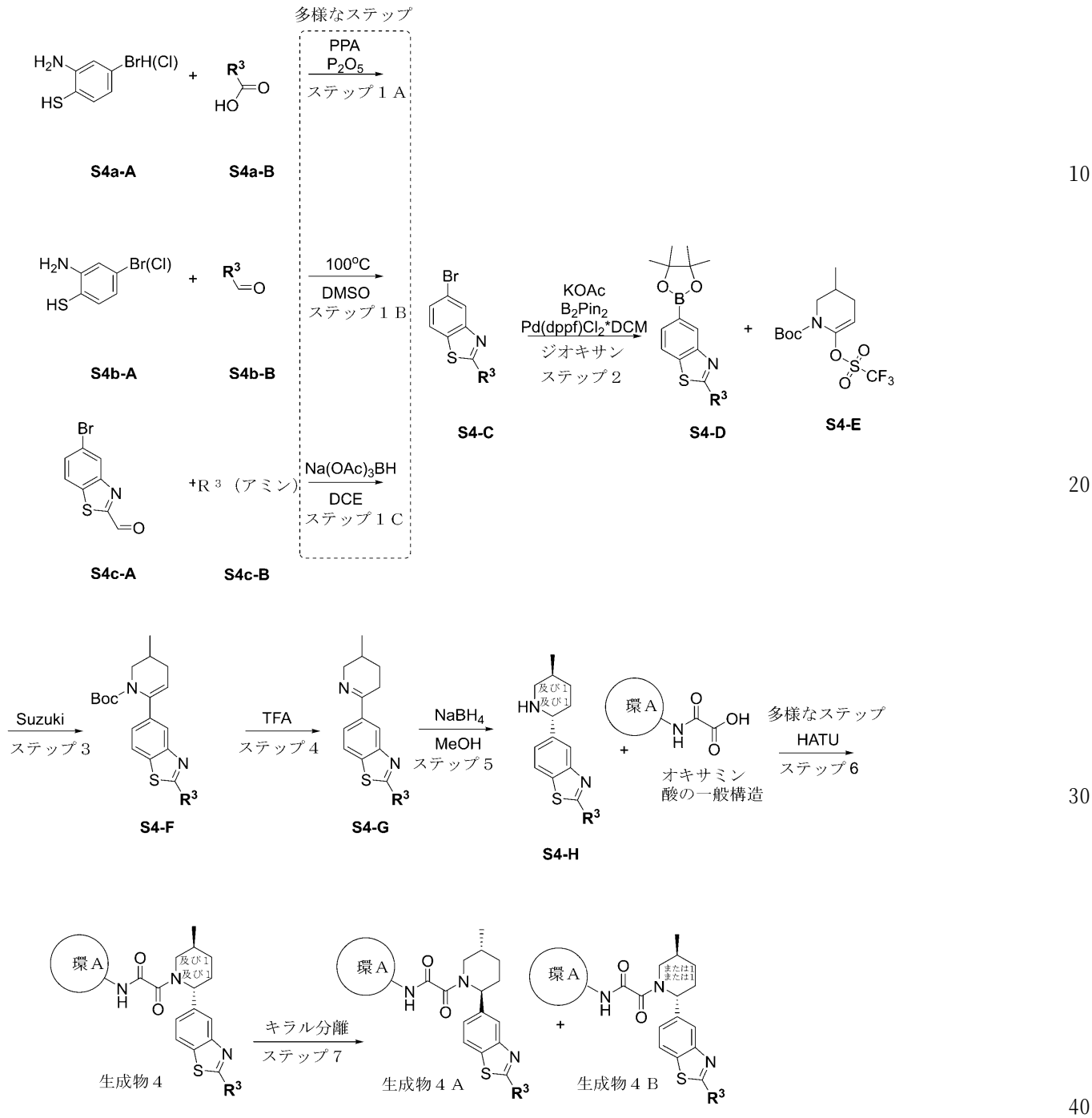



生成物３

Ｓ２－Ｈをスキーム２に記載した。
ステップ１：Ｓ３－Ａの合成
Ｓ２－Ｈ（１当量）及びＴＥＡ（１．１当量）をＴＨＦに溶解し、０℃まで冷却し、続いて２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．１当量）をＡｒ下で滴下して加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌し、減圧下で蒸発させて、Ｓ３－Ａを得て、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。
ステップ２：Ｓ３－Ｂの合成
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＳ３－Ａ（１当量）の溶液に、アンモニア（１当量）を０℃で１０分バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１８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て、Ｓ３－Ｂを得て、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。
ステップ３Ａ：生成物３の合成
Ｓ３－Ｂ（１当量）、環Ａ－Ｂｒ（１．１当量）、Ｃｕ（１当量）、ＣｕＩ（１当量）、$K_2CO_3$（２当量）、及びＮ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１．５当量）をアルゴン下でジオキサン中で混合し、次いでバイアル中で９５℃で２４時間一晩撹拌した。残渣をＨＰＬＣによって精製して、純粋な生成物３を得た。
一般的なスキームＳ４－環Ａ及び$R^3$は、本明細書に記載される実施形態のいずれかで定義される通りである

【化３０５】




**ステップ１Ａ：Ｓ４－Ｃの合成**

**リン酸（４当量）及び五酸化リン（４当量）を一緒に混合した。反応懸濁液を室温で１０分間撹拌し、次いでＳ４ａ－Ａ（１当量）、続いてＳ４ａ－Ｂ（１．２当量）をＡｒ下で加えた。溶液を１１０℃で１８時間撹拌し、次いで水でトリチュレーションし、ｐＨ＝１０まで塩基性化し（ＮａＯＨ、１０％水溶液）、ＤＣＭで２回抽出し、真空中で乾燥及び蒸発させて、Ｓ４－Ｃを得た。**

**ステップ１Ｂ：Ｓ４－Ｃの合成**

**ＤＭＳＯ中のＳ４ｂ－Ａ（１当量）の撹拌溶液に、Ｓ４ｂ－Ｂ（１当量）を加えた。得られた混合物を１００℃で１４時間撹拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、ＭＴＢＥで２回**

抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＭＴＢＥを真空中で蒸発させ、Ｓ４－Ｃを得た。

ステップ１Ｃ：Ｓ４－Ｃの合成

１，２－ジクロロエタン中のＳ４ｃ－Ａ（１当量）の撹拌溶液に、Ｓ４ｃ－Ｂ（２当量）を加え、２５℃で２時間撹拌し、ナトリウム（トリスアセトキシ）ボロハイドライド（２当量）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、水でクエンチし、$K_2CO_3$によってｐＨ＝１０に中和した。水相を$CHCl_3$で２回抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、Ｓ４－Ｃを得た。（アミン塩を使用する場合、各酸当量当たり１．５当量のＴＥＡを、それぞれのアミンの溶液に加えた）

ステップ２：Ｓ４－Ｄの合成

Ｓ４－Ｃ（１当量）、$B_2Pin_2$（１．１当量）、及びＫＯＡｃ（２当量）をジオキサン中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$＊ＤＣＭ（０．０５当量）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサンで２回洗浄した。溶媒を蒸発させて、Ｓ４－Ｄを得た。

ステップ３：Ｓ４－Ｆの合成

Ｓ４－Ｄ（１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２当量）、炭酸ナトリウム（３当量）を、ジオキサン－水混合物（３：１）中で一緒に混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$＊ＤＣＭ（８１９．８６ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下９０℃で一晩撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥで希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（５＊５０ｍｌ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、Ｓ４－Ｆを得た。

ステップ４：Ｓ４－Ｇの合成

ＴＦＡ（１５当量）中のＳ４－Ｆ（１当量）の溶液を室温で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。冷水を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出した。ＤＣＭ層を廃棄し、水層をｐＨ１１まで塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、Ｓ４－Ｇを得た。

ステップ５：Ｓ４－Ｈの合成

Ｓ４－Ｇ（１当量）をＭｅＯＨに溶解し、得られた溶液を氷浴で０℃まで冷却した。ナトリウムボロハイドライド（２当量）を前の溶液に少しずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、Ｓ４－Ｈを得た。

ステップ６Ａ：生成物４の合成

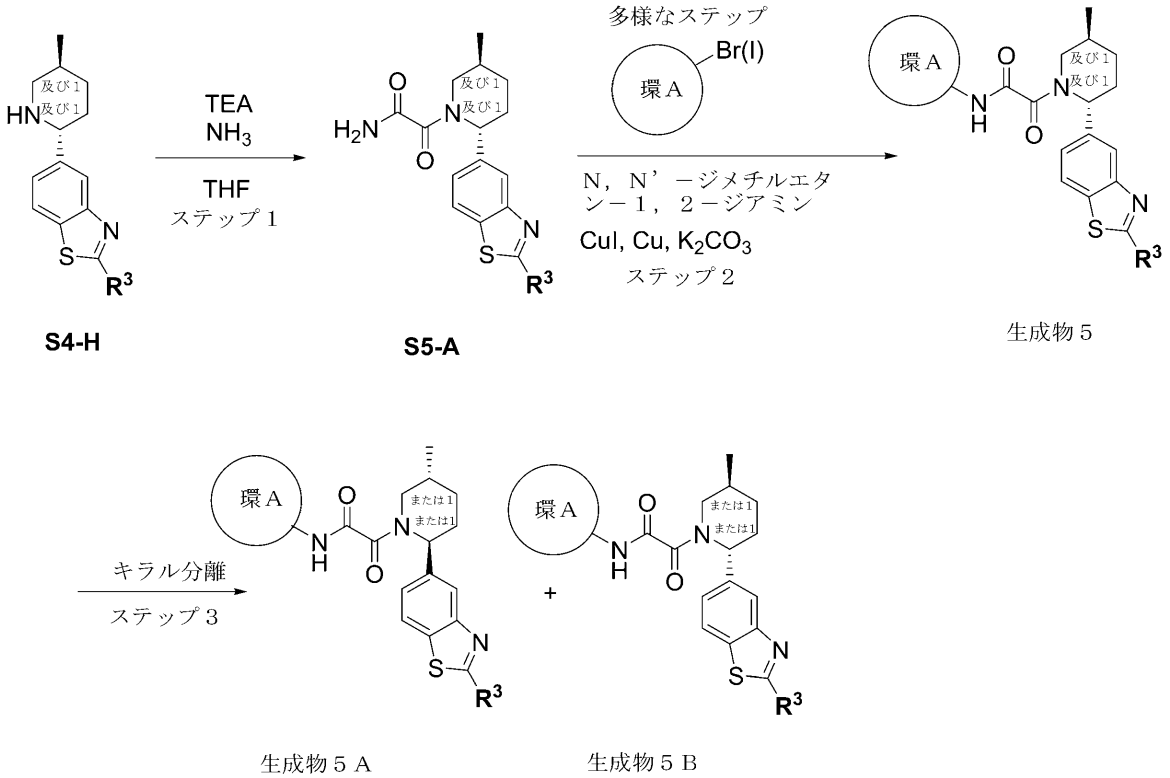
Ｓ４－Ｈ（１当量）、オキサミン酸（１当量）、及びＴＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中で一緒に混合した。そこにＨＡＴＵ（１．５当量）を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣによって精製して、生成物４を得た。

ステップ６Ｂ：生成物４の合成

ＤＩＰＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中のそれぞれのアミンまたはその塩（Ｓ４－Ｈ）（１当量）及びオキサミン酸（１当量）の溶液に加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、続いてＤＭＦ中のＨＡＴＵ（１．１当量）の溶液を加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の完了をＬＣＭＳによりモニターした後、得られた懸濁液を減圧下で濃縮した。得られた濾液をＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１９＊１００　５ｍｋｍカラム及び移動相として$H_2O$－ＭｅＯＨ）に供して、純粋な生成物生成物４を得た。

一般的なスキームＳ５－環Ａ及びＲ$^{3}$は、本明細書に記載される実施形態のいずれかで定義される通りである

【化３０６】




ステップ１：Ｓ５－Ａの合成

Ｓ４－ＨをスキームＳ４に記載した。

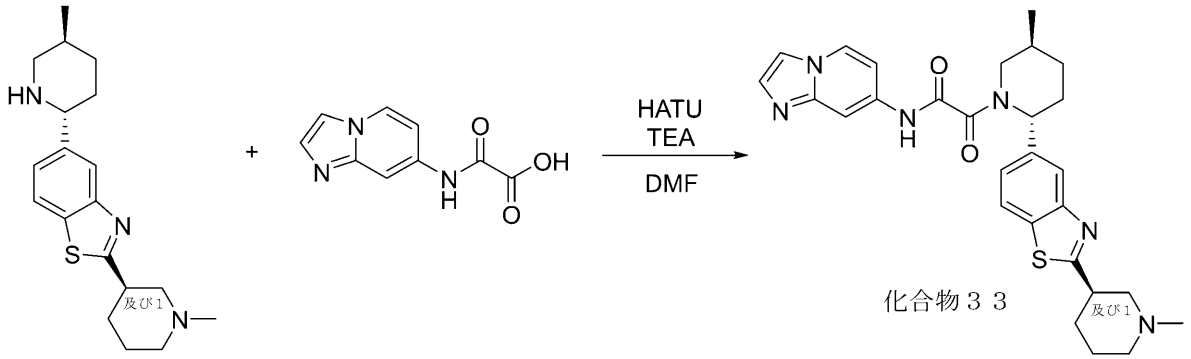
ＴＨＦ中のＳ４－Ｈ（１当量）及びＴＥＡ（１．２当量）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．１当量）をアルゴン下０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いでアンモニウム（２０当量）を加えた。得られた溶液を２０℃で５時間撹拌した。次に、揮発性物質を減圧下で除去し、Ｓ５－Ａを残した。

ステップ２Ａ：生成物５の合成

Ｓ５－Ａ（１当量）、$R_3Br$（１当量）、Ｃｕ（０．１当量）、ＣｕＩ（１当量）、$K_2CO_3$（２当量）、及びＮ，Ｎ－ジメチルエタンジアミン（０．１当量）をアルゴン下でトルエン中で混合し、次いで１００℃で１２時間一晩撹拌した。この混合物を濾過し、トルエンを真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製して、純粋な生成物生成物５を得た。

実施例２．Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３３）の合成

【化３０７】




化合物３３

５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（ｒａｃ－（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を実施例３５に示す。

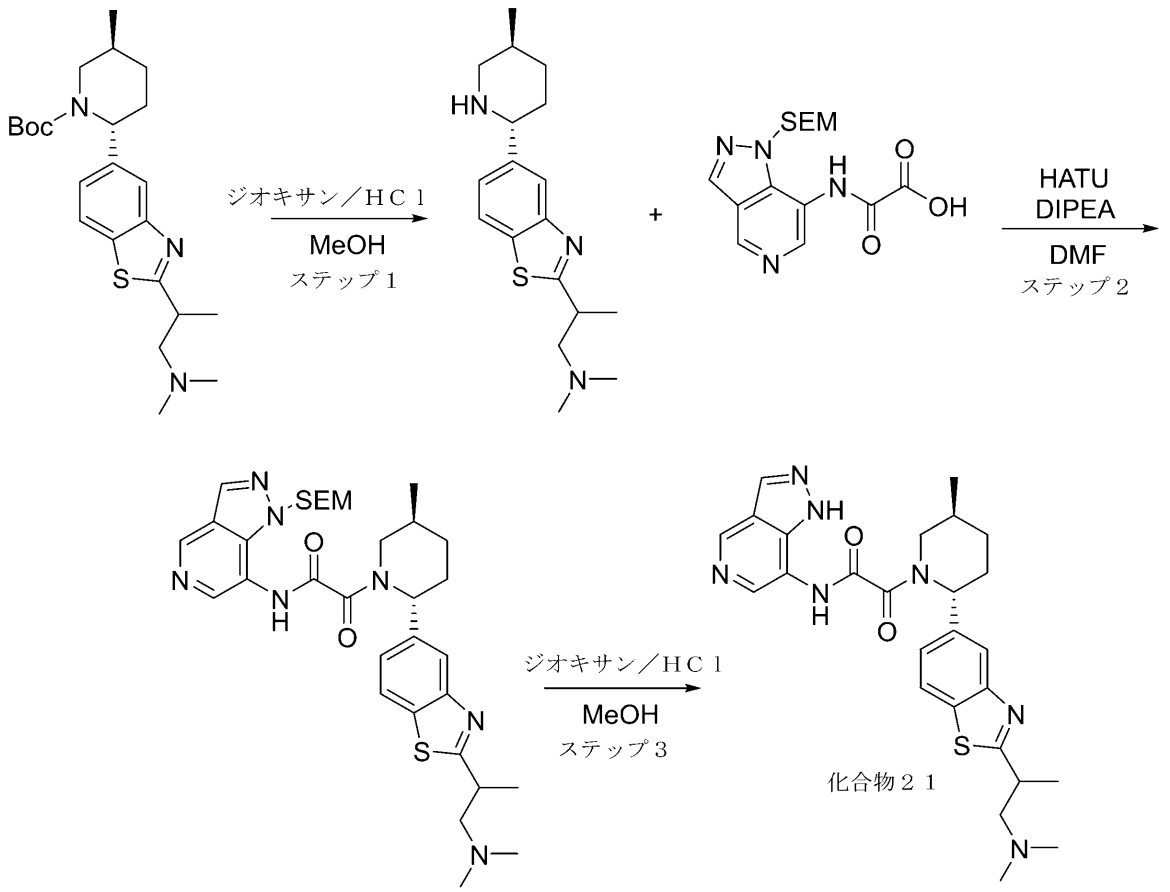
一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：５８ｍｇ（５１．８６％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　５０－１００％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物３３：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０７　（ｍ，　３Ｈ），　２．２１　（ｍ，　３Ｈ），　２．２９　（ｓ，　２Ｈ），　２．６４　（ｍ，　２Ｈ），　２．９７　（ｍ，　２Ｈ），　３．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．０５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．８５　（ｍ，　２Ｈ），　８．０５　（ｍ，　２Ｈ），　８．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１７　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１６．２；実測値　５１７．２；Ｒｔ　＝　２．０３２分．

実施例３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物２１）の合成

【化３０８】




ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（１Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５５ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（５ｍＬ）中で２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＮａＨＣＯ$_3$によりｐＨ＝８に中和した。水相をＣＨＣｌ$_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（０．４ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、９５．６６％収率）を単離した。

化合物をＨＣｌ脱保護ステップ中の完全なラセミ化の結果としてラセミ体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１７．２；実測値　３１８．２；Ｒｔ＝２．６５２分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ｂによって調製した。収率：１００ｍｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　６３５．２；実測値　６３６．２；Ｒｔ＝１．２９４分．

ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２

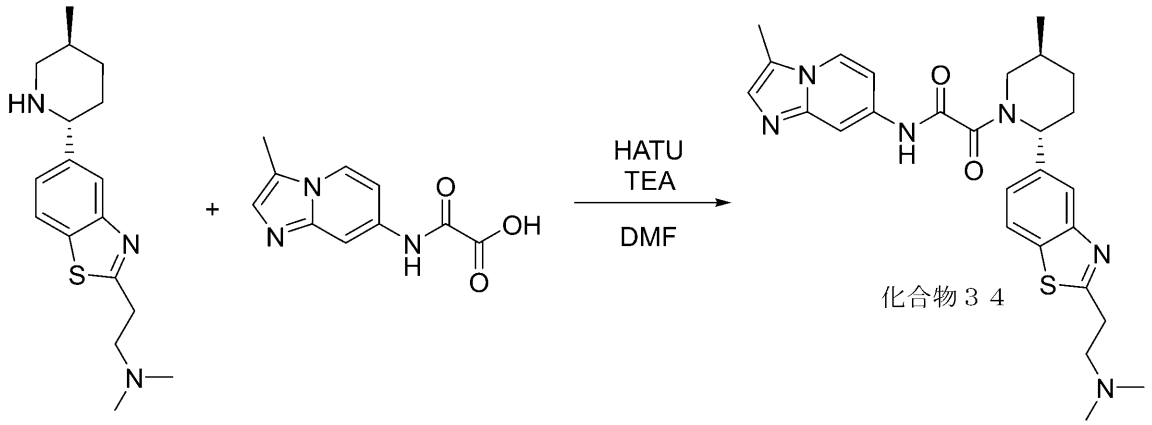
－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物２１）の合成

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［－２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１００ｍｇ、１５７．２６μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー（デバイス（移動相、カラム）：システム　５－５－４０％　０－２－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）　標的質量５０５　カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ　１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、生成物２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２５．３ｍｇ、３１．８１％収率）を得た。精製後、エナンチオマー過剰の分析を実施したところ、ｅｅ＝０の結果が得られた。

化合物２１：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　－　１．１３　（ｍ，　３Ｈ），　１．４３　－　１．４７　（ｍ，　３Ｈ），　１．６５　－　１．７５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　２．００　（ｍ，　１Ｈ），　２．１２　－　２．３５　（ｍ，　２Ｈ），　２．８３　－　２．８７　（ｍ，　６Ｈ），　２．８９　－　２．９７　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　－　３．８０　（ｍ，　２Ｈ），　３．８９　－　４．１２　（ｍ，　２Ｈ），　５．４０　－　５．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．９３　－　８．０２　（ｍ，　１Ｈ），　８．０９　－　８．１９　（ｍ，　１Ｈ），　８．６７　－　８．７９　（ｍ，　１Ｈ），　８．８４　－　８．９９　（ｍ，　１Ｈ），　９．３４　－　９．４７　（ｍ，　１Ｈ），　９．４７　－　９．５６　（ｍ，　１Ｈ），　１１．６６　－　１２．０６　（ｍ，　１Ｈ），　１４．３７　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５０５．２；実測値　５０６．２；Ｒｔ　＝　２．０９７分．

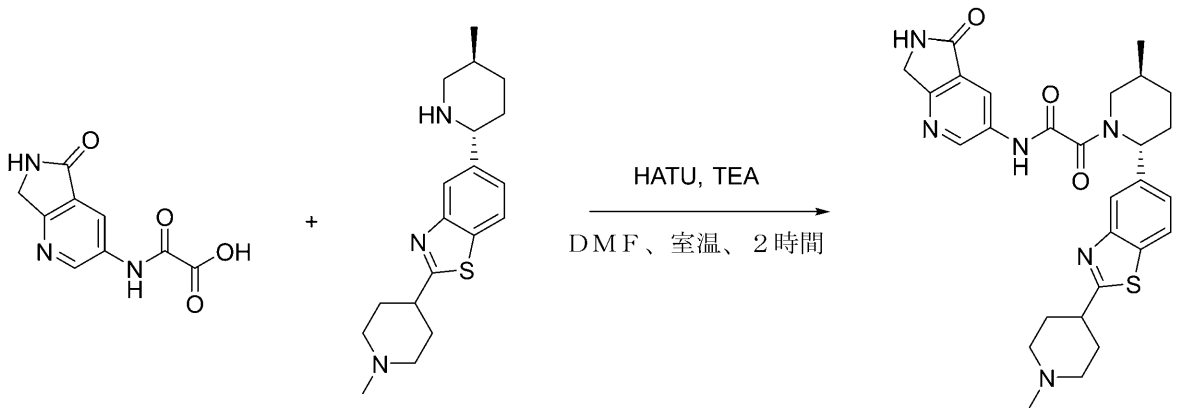
実施例４．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３４）の合成

【化３０９】




化合物３４

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］エタンアミンの合成を中間体１において得た。
中間体３４を使用して一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：９９ｍｇ（２９．７７％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－８５％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物３４：$^1H$　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８９　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　（ｍ，　７Ｈ），　２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．４０　（ｍ，　３Ｈ），　２．６８　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　（ｍ，　３Ｈ），　３．８６　（ｍ，　１Ｈ），　５．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　１Ｈ），　８．２０　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１１　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５０４．２；実測値　５０５．２；Ｒｔ　＝　１．７９３分．
実施例５．２－オキソ－Ｎ－（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物８７）の合成
【化３１０】



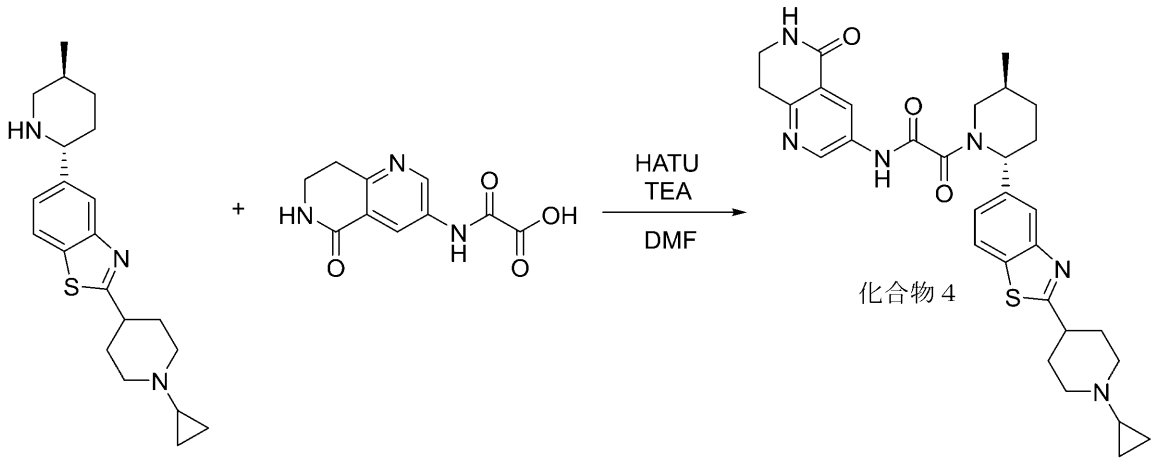

化合物８７

アミン５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体２において得た。
２－オキソ－２－［（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アミノ］酢酸の合成を中間体３５において得た。
一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：８．０ｍｇ（３．３２％）。
ＨＰＬＣ条件：３０－８０％　０－５分　Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ／０．１％ＮＨ４ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）　標的質量５３２．６７　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ。
化合物８７：$^1H$　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　－　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　－　１．９２　（ｍ，　４Ｈ），　２．００　－　２．１１　（ｍ，　５Ｈ），

２．１８（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．５１－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．４２（ｍ，２Ｈ），５．３０－５．７５（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．１０（ｍ，１Ｈ），８．２４－８．４２（ｍ，１Ｈ），８．７７－８．８４（ｍ，１Ｈ），８．８４－８．９６（ｍ，１Ｈ），１１．１９－１１．５４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値５３３．２；実測値５３３．２；Ｒｔ＝２．４０４分．

実施例６．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（化合物４）の合成

【化３１１】




２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体３において得た。

２－オキソ－２－（（５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）酢酸の合成を中間体３６において得た。

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：２３ｍｇ（９．０７％）。

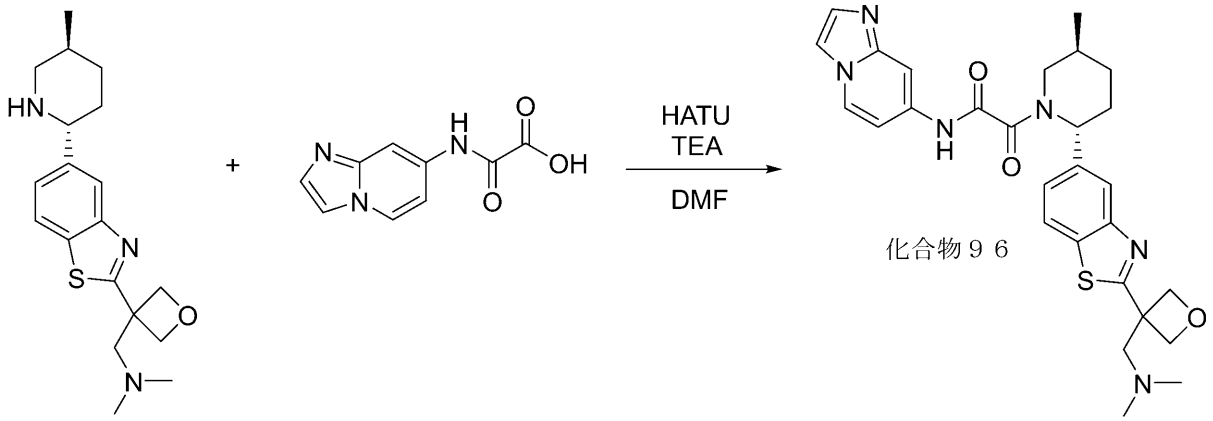
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ １００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分 ４０－４０－８０％ 水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。

化合物４：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ（ｐｐｍ）０．２３－０．３６（ｍ，２Ｈ），０．３６－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．９７－１．０９（ｍ，３Ｈ），１．３０－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．９７（ｍ，１Ｈ），２．００－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．２７－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．８４－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９８－３．０４（ｍ，３Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．５０－４．０６（ｍ，１Ｈ），５．２０－５．７７（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８９（ｍ，１Ｈ），８．００－８．０８（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．３６－８．５６（ｍ，１Ｈ），

８．７４　－　９．０２　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１３　－　１１．３２　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５７２．２；実測値　５７３．２；Ｒｔ　＝　２．６２３分．

実施例７．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）オキセタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物９６）の合成

【化３１２】




Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル）メタンアミンの合成を中間体４において得た。

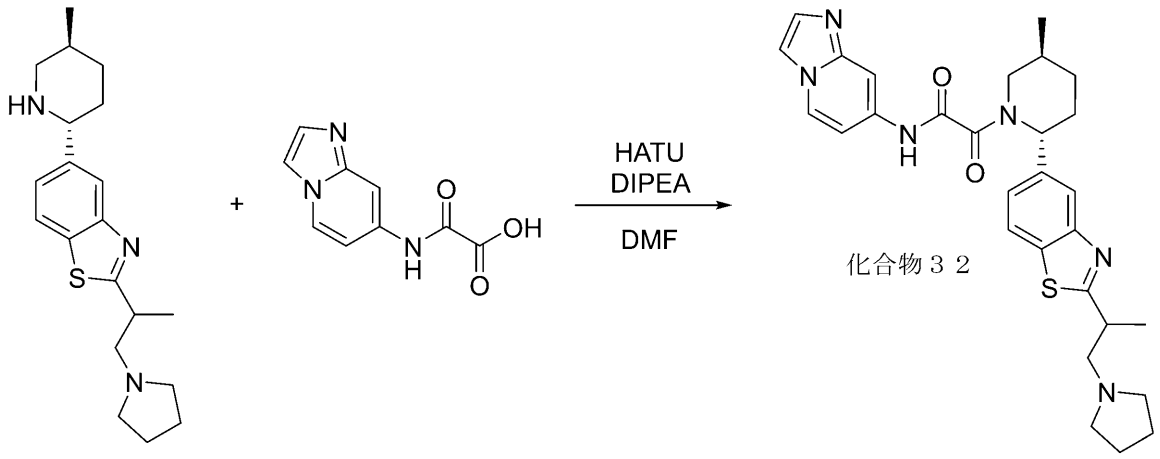
一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：３１．６ｍｇ（１３．６６％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　２０－６０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物９６：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　１．０２　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　－　２．１０　（ｍ，　６Ｈ），　２．１０　－　２．３６　（ｍ，　３Ｈ），　２．８８　－　３．３９　（ｍ，　３Ｈ），　３．４８　－　４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　４．７０　－　４．９８　（ｍ，　４Ｈ），　５．２９　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　７．００　－　７．１２　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．５１　（ｍ，　２Ｈ），　７．７９　－　７．８８　（ｍ，　１Ｈ），　７．８８　－　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．０４　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　－　８．１３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４０　－　８．５２　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０５　－　１１．２７　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５３２．２；実測値　５３３．２；Ｒｔ　＝　２．１１７分．

実施例８．Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３２）の合成

【化３１３】



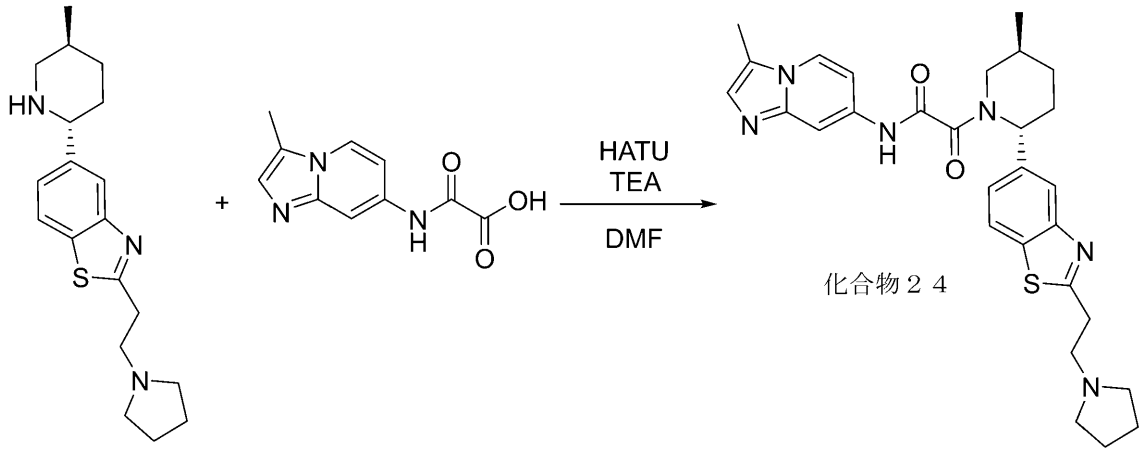

５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を実施例２２において得た。

５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール（１９８．８３ｍｇ、５７８．８０μｍｏｌ）、２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イルアミノ）－２－オキソ－酢酸（１１８．７５ｍｇ、５７８．８０μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２２４．４２ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、３０２．４５μＬ）をＤＭＦ（８ｍＬ）に溶解し、５分間撹拌した。次いで、ＨＡＴＵ（２８６．１０ｍｇ、７５２．４４μｍｏｌ）を反応混合物に加え、反応物を２５℃で１２時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　６０－６０－７５％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（８５．９ｍｇ、１６１．８７μｍｏｌ、２７．９６％）を得た。

化合物３２：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　５００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．３７　（ｍ，　４Ｈ），　１．６６　（ｍ，　５Ｈ），　１．８９　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　（ｍ，　３Ｈ），　２．５２　（ｍ，　３Ｈ），　２．７７　（ｍ，　３Ｈ），　３．５７　（ｍ，　２Ｈ），　５．５０　（ｄ，　１Ｈ），　７．０６　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．９６　（ｍ，　４Ｈ），　８．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１４　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３０．２；実測値　５３１．２；Ｒｔ　＝　２．１２０分．

実施例９．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２４）の合成

【化３１４】

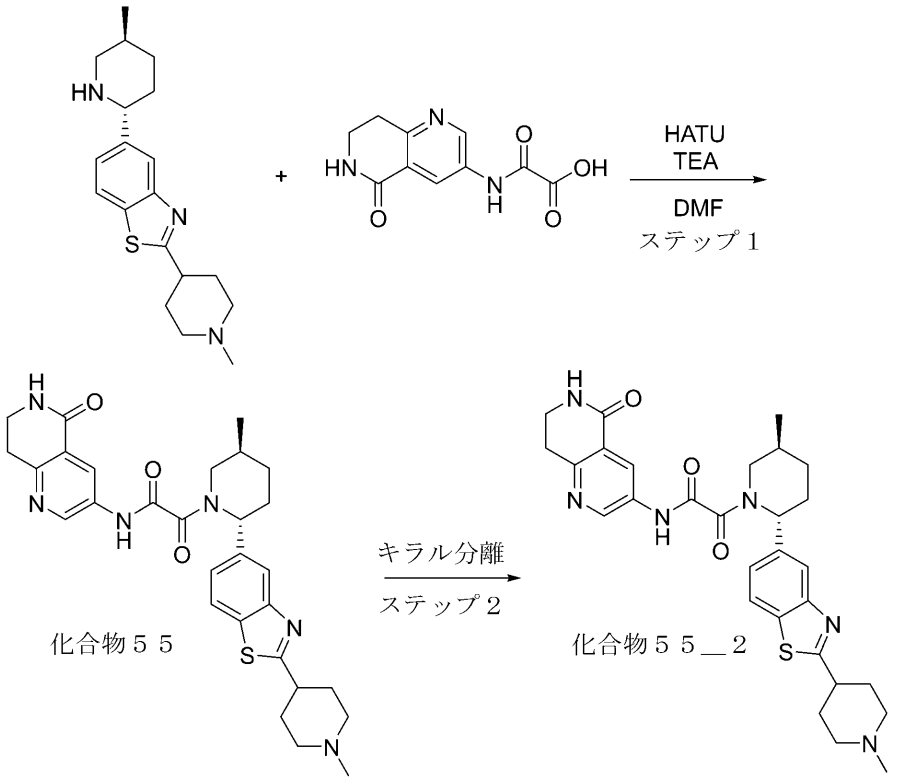



化合物２４

５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体２３において得た。一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：２６．６ｍｇ（１４．６８％）、中間体３４を使用。ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　４０－４０－６５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。化合物２４：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），１．６５　－　１．７５　（ｍ，　５Ｈ），　１．８１　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），２．０６　－　２．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２４　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），２．３７　－　２．４３　（ｍ，　３Ｈ），　２．５０　－　２．５４　（ｍ，　４Ｈ），２．７９　－　３．１２　（ｍ，　３Ｈ），　３．２２　－　３．２６　（ｍ，　２Ｈ），３．４９　－　４．０３　（ｍ，　１Ｈ），　５．２７　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），７．０５　－　７．２１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），７．３３　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．８８　（ｍ，　１Ｈ），７．８８　－　７．９９　（ｍ，　１Ｈ），　８．００　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），８．１３　－　８．２６　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９５　－　１１．２０　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３０．２；実測値　５３１．２；Ｒｔ　＝　１．６５４分．

実施例１０．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（化合物５５）の合成

【化３１５】



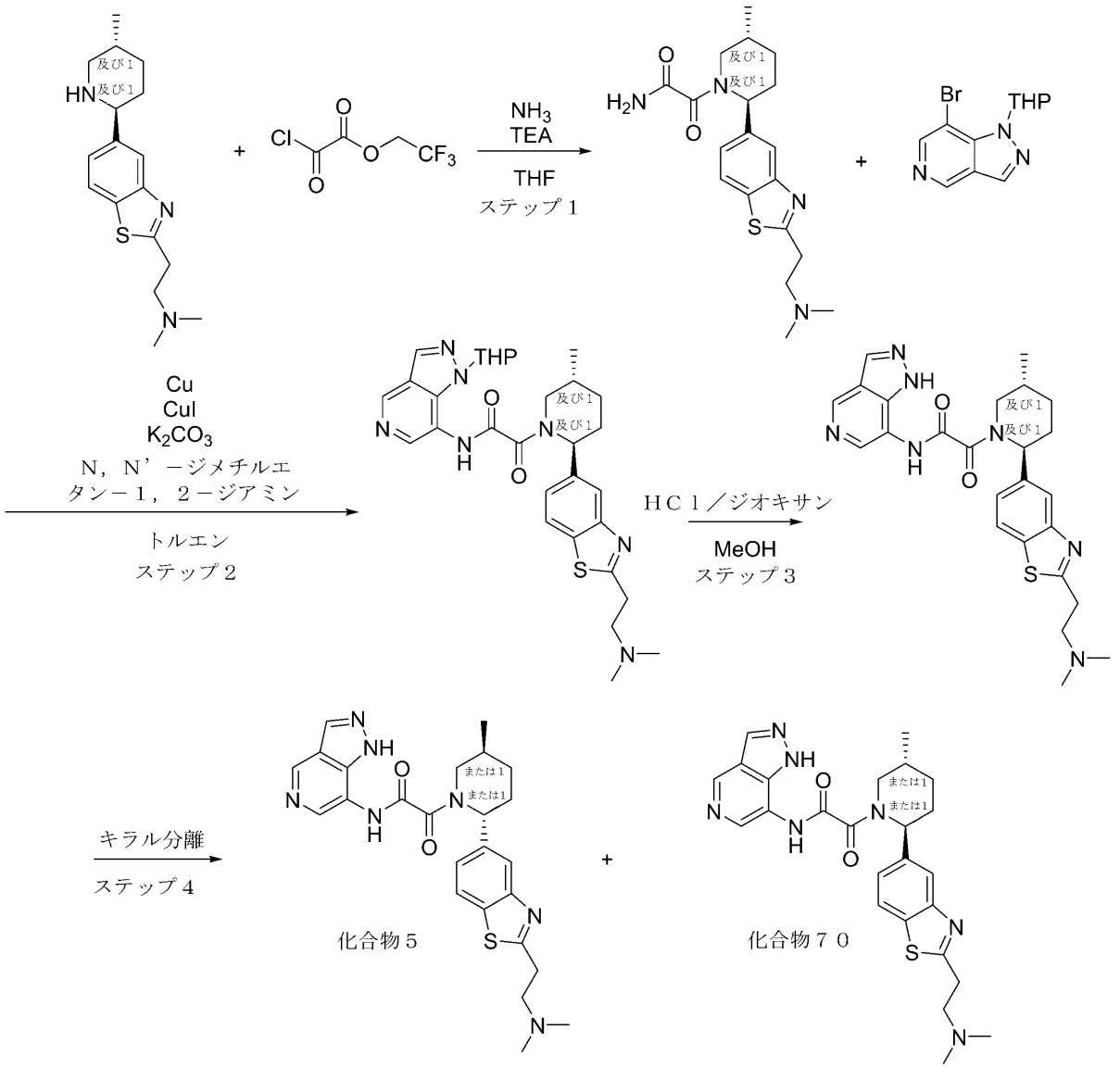

５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体２において得た。
ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：１００ｍｇ（５４．７９％）、中間体３６を使用。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　４５－４５－１００％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物５５：$^1H$ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ（ｐｐｍ）０．９９ － １．０７（ｍ，３Ｈ），１．３１ － １．４０（ｍ，１Ｈ），１．６９ － １．９４（ｍ，４Ｈ），１．９８ － ２．１５（ｍ，５Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｄ，１Ｈ），２．８３（ｄ，２Ｈ），２．９４ － ３．０２（ｍ，２Ｈ），３．０３ － ３．０８（ｍ，１Ｈ），３．３１ － ３．４６（ｍ，３Ｈ），３．４８ － ４．０５（ｍ，１Ｈ），５．２６ － ５．７３（ｍ，１Ｈ），７．３４ － ７．４４（ｍ，１Ｈ），７．８７ － ７．９１（ｍ，１Ｈ），８．０１ － ８．０９（ｍ，１Ｈ），８．０９ － ８．１７（ｍ，１Ｈ），８．３８ － ８．５２（ｍ，１Ｈ），８．７４ － ８．８５（ｍ，１Ｈ），１１．１０ － １１．３４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　５４６．２；実測値　５４７．２；Ｒｔ　＝　２．５９１分．
ステップ２：キラル分離（化合物５５）

２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（５－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（９０ｍｇ、１６４．６３μｍｏｌ）を、キラルＨＰＬＣ：（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＤ－Ｈ（２５０＊３０ｍｍ、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５．流量：２５ｍＬ／分）により精製して、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（５－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（７２ｍｇ、１３１．７０μｍｏｌ、８０．００％収率）を得た。分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物５５＿２のＲｅｌ時間は２１．４４分であった。

化合物５５＿２：保持時間：２１．４４分。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）１．０２－１．０５（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．９１（ｍ，４Ｈ），２．０７（ｍ，４Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｍ，２Ｈ），２．９４－３．０７（ｍ，３Ｈ），３．３９－４．０４（ｍ，４Ｈ），５．２８－５．７１（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．８８－７．９０（ｍ，１Ｈ），８．０３－８．１５（ｍ，２Ｈ），８．４０－８．５１（ｄ，１Ｈ），８．７６－８．８４（ｄ，１Ｈ），１１．１７－１１．２８（ｄ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５４６．２；実測値 ５４７．２；Ｒｔ＝ ２．２３１分．

実施例１１．２－（２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物７０及び化合物５）の合成

【化３１６】




ｒａｃ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成を中間体２４において得た。

ステップ１：ｒａｃ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ５ステップ１によって調製した。収率：０．７ｍｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７４．２；実測値　３７５．２；Ｒｔ＝０．７７７分．

ステップ２：ｒａｃ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

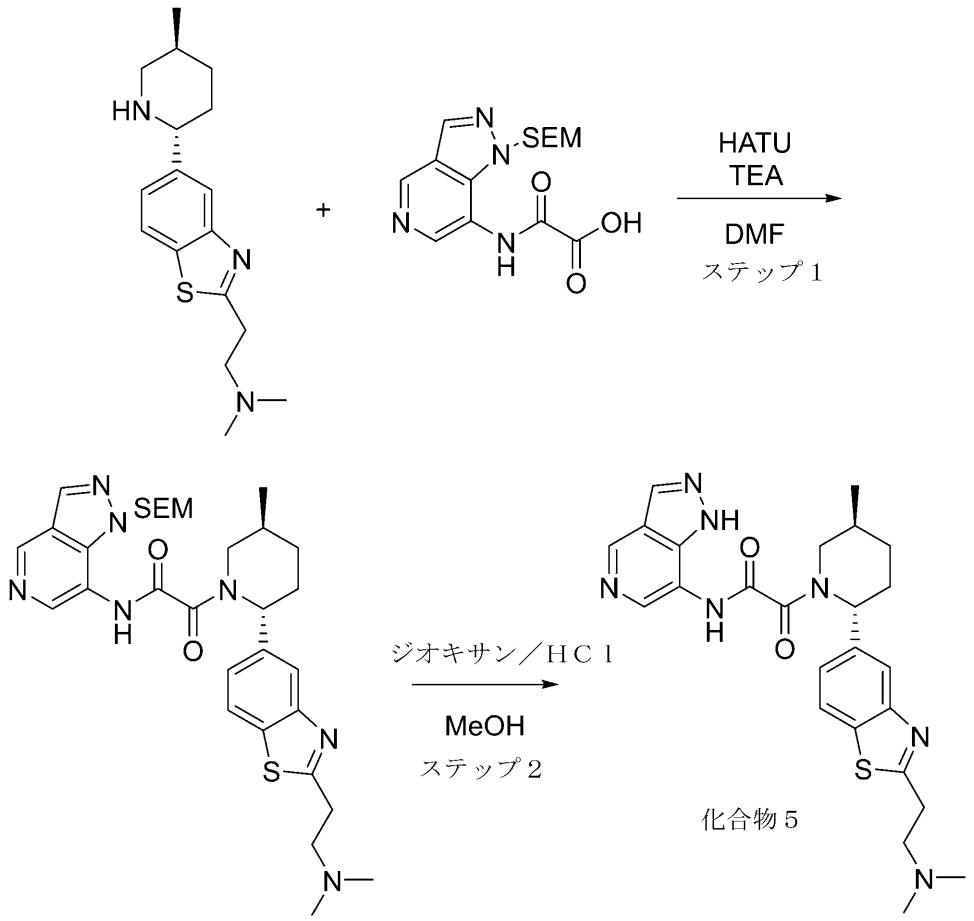
一般的な手順スキームＳ５ステップ２Ａによって調製した。収率：９０ｍｇ（２３．４２％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　２５－２５－６０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７５．２；実測値　５７６．２；Ｒｔ＝２．３５７分．
ステップ３：２－（２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
　ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２－［２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０９ｇ、１５６．３３μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を５時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（４０－４０－８０％　０－１－６分　Ｈ$_2$Ｏ／ＭｅＯＨ／０．１％　ＮＨ$_4$ＯＨ　流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ　５ｕｍ）に供して、２－［２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０５ｇ、１０１．７１μｍｏｌ、６５．０６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４９１．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ＝１．３８０分．
ステップ４：キラル分離（化合物７０及び化合物５）
　ラセミ２－［２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４７．２０ｍｇ、９６．０１μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：ＣｈｉｒａｌＡｒｔ　ＹＭＣ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０　流量：１０ｍＬ／分）して、ｒｅｌ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０５７７５ｇ、１２４．６０ｕｍｏｌ、５０．２２％収率）、及びｒｅｌ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０１９６６ｇ、３９．９９μｍｏｌ、４１．６５％収率）を得た。
　分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物７０のＲｅｌ時間は３３．６９分、化合物５については５０．９４分であった。
化合物７０：保持時間：３３．６９分。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　－　２．２１　（ｍ，　７Ｈ），　２．２３　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．６７　－　２．７０　（ｍ，　２Ｈ），　２．８７　－　３．２５　（ｍ，　３Ｈ），　３．７６　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　５．５５　－　５．８９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．２８　－　８．３７　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８７　－　８．９８　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１８　（ｓ，　１Ｈ），　１３．０６　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４９１．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ　＝　０．８０５分．
化合物５：保持時間：５０．９４分。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$

）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　－　２．２１　（ｍ，　７Ｈ），　２．２３　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．６７　－　２．７０　（ｍ，　２Ｈ），　２．８７　－　３．２５　（ｍ，　３Ｈ），　３．７６　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　５．５５　－　５．８９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．２８　－　８．３７　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８７　－　８．９８　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１８　（ｓ，　１Ｈ），　１３．０６　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４９１．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ　＝　０．８０７分．

**実施例１２．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物５）の代替え的な合成**

**【化３１７】**




**Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］エタンアミンの合成を中間体１において得た。**

**ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成**

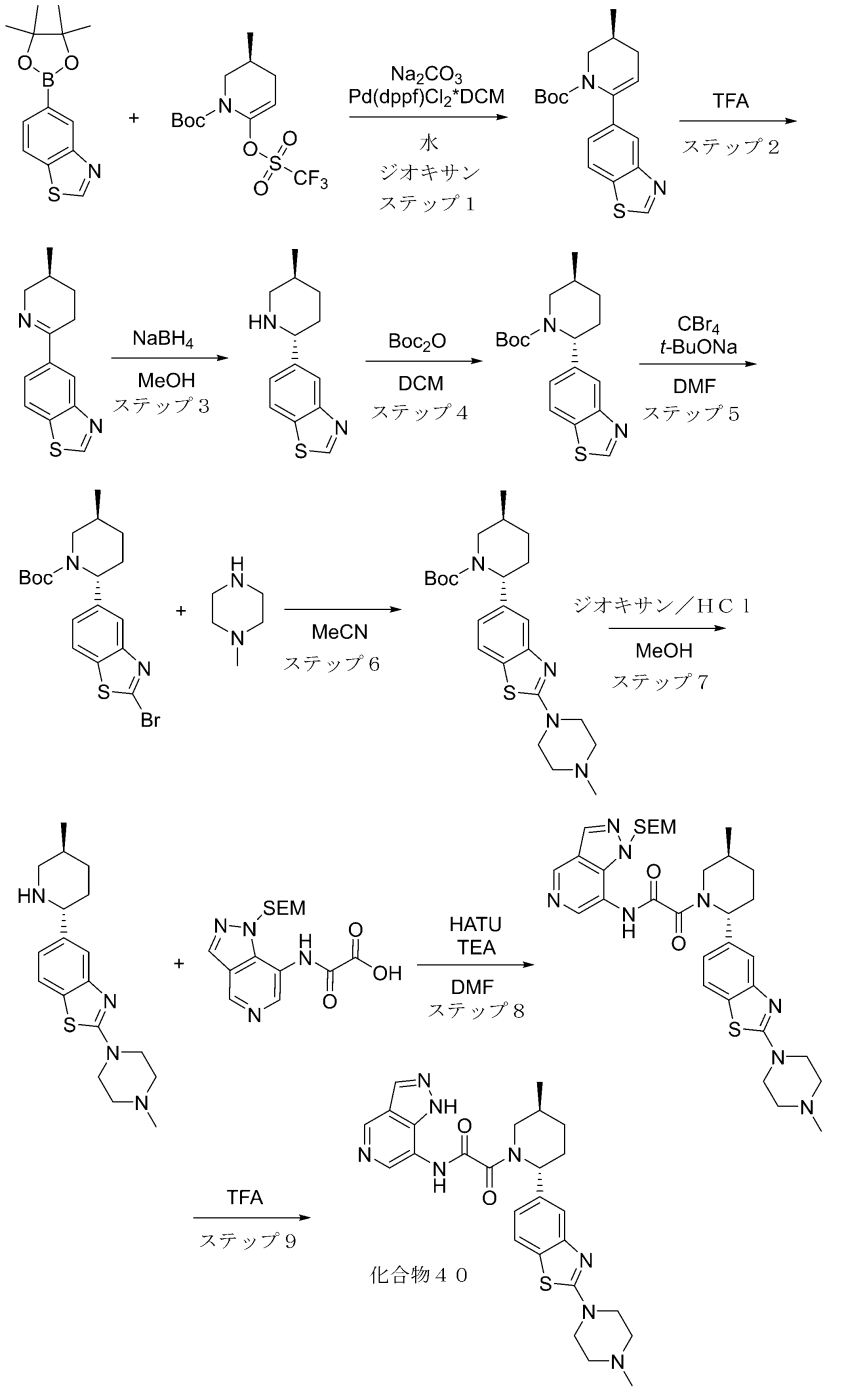
ＨＡＴＵ（５７６．３６ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０．０５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（４８７．７８ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］エタンアミン（４００ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（８００．２８ｍｇ、７．９１ｍｍｏｌ、１．１０ｍＬ）の懸濁液に室温で少しずつ加えた。透明な溶液を２０℃で１２時間撹拌し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；３５－７０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（４６０ｍｇ、７３９．７１μｍｏｌ、５６．１２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６２１．２；実測値　６２２．２；Ｒｔ＝３．３６７分．

ステップ２：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物５）の合成

メタノール（３ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（４６０ｍｇ、７３９．７１μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２．７０ｇ、７．４０ｍｍｏｌ、３．３７ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を３日間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；４０－９０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）により、次いでキラルＨＰＬＣ（Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（１００＊１９、５ｍｋｍ）、$H_2O$－ＭｅＣＮ－$NH_4HCO_3$（０．１％）、４５～６５、３０ｍｌ／分）により精製して、化合物５　２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７３ｍｇ、１４８．４９μｍｏｌ、２０．０７％収率）を得た。化合物５：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０２　－　１．１１（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．８２（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　２．１９（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　（ｓ，　６Ｈ），　２．２８　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．６５　－　２．７４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８５　－　３．２６　（ｍ，　３Ｈ），　３．７６　－　４．１９　（ｍ，　１Ｈ），　５．５６　－　５．８５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．１３　（ｍ，　１Ｈ），　８．２６　－　８．４１　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８６　－　９．０３　（ｍ，　１Ｈ），　１０．８５　－　１１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．７６　－　１３．４３（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４９１．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ　＝　２．７５４分．

実施例１３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物４０）の合成

【化３１８】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：３ｇ（４５．５６％）。ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてヘキサン／ＭＴＢＥを用いるシリカゲルによって精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝１．６３５分．
ステップ２：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：２ｇ（９５．７７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２２９．２；実測値　２３０．２；Ｒｔ＝０．７８３分．

ステップ３：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：２ｇ（９９．１３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２３１．２；実測値　２３２．２；Ｒｔ＝０．７９５分．

ステップ４：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４９３．１５ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ、５１８．５６μＬ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．５ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で一度に加えた。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、粗製）を褐色のガムとして得て、これを放置して結晶化させ、褐色の固体を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３２．２；実測値　３３３．２；Ｒｔ＝３．９９５分．

ステップ５：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５６３．６８ｍｇ、５．８７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（６５０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）及び四臭化炭素（７７８．０５ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、２２７．５０μＬ）の撹拌溶液に２５℃で一度に加えた（わずかな発熱反応）。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、次いで水（１５ｍｌ）で希釈し、ＭＴＢＥ（３×１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２＊５ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（７５０ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、９３．２５％収率）を褐色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４１１．２；実測値　４１２．２；Ｒｔ＝４．７３４分．

ステップ６：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

１－メチルピペラジン（８５２．２２ｍｇ、８．５１ｍｍｏｌ、９４３．７７μＬ）を、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（７００ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）の溶液に２５°Ｃで一度に加えた。得られた混合物を７０℃で８時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１まで塩基性化し、ＤＣＭ（２＊２５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７５０ｍｇ、粗製）を褐色の固体として得て、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４３０．２；実測値　４３１．２；Ｒｔ＝３．６３８分．

ステップ７：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール）の合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３１．５０ｇ、１２０．０９ｍｍｏｌ、３９

．３８ｍＬ、１３．９％純度）を、ＭｅＯＨ（２５．０１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７７５．２５ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて乾燥させ、粗製２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（９００ｍｇ、粗製、３ＨＣｌ）を褐色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計測３３０．２；実測値３３１．２；Ｒｔ＝０．５４４分。

ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

中間体３７を使用して一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：１５ｍｇ（３．８９％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分 ６０－６０－８０％ 水－ＭｅＯＨ＋０．１％ $NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ６４８．２；実測値 ６４９．２；Ｒｔ＝２．７７１分．

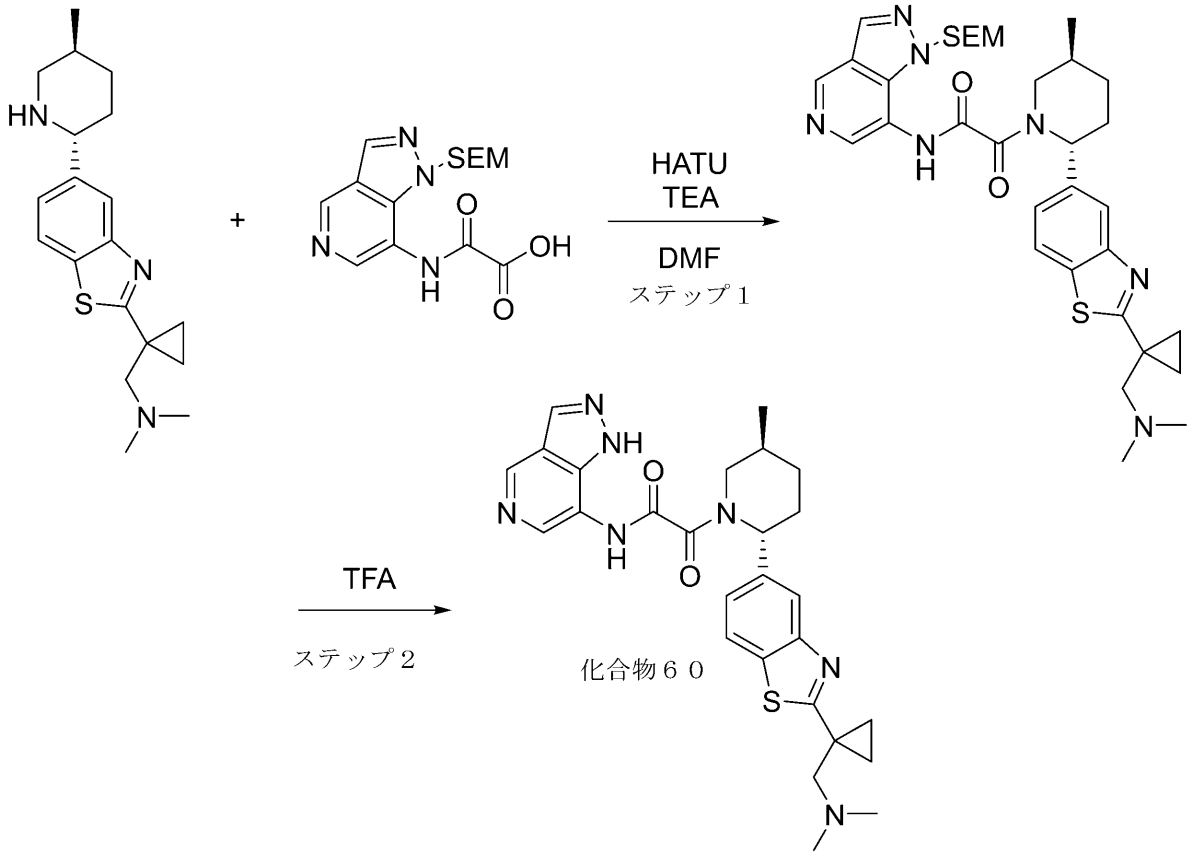
ステップ９：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物４０）の合成

ＴＦＡ（１ｇ、８．７７ｍｍｏｌ、６７５．６８μＬ）中の２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１５ｍｇ、２３．１２μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム ４０－９０％ ０－５分 $H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ） 標的質量５１８．６５ カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（３ｍｇ、５．７８μｍｏｌ、２５．０２％収率）を得た。

化合物４０：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ（ｐｐｍ）１．００－１．１２（ｍ，３Ｈ），１．２９－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．９６（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．３４（ｍ，６Ｈ），２．４０－２．４３（ｍ，４Ｈ），２．８１－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．７３－４．０９（ｍ，１Ｈ），５．４４－５．７１（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．８０（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．３６（ｍ，１Ｈ），８．４０－８．５５（ｍ，１Ｈ），８．８５－８．９５（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５１８．２；実測値 ５１９．２；Ｒｔ＝１．６０４分．

実施例１４．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミ

ド（化合物６０）の合成
【化３１９】



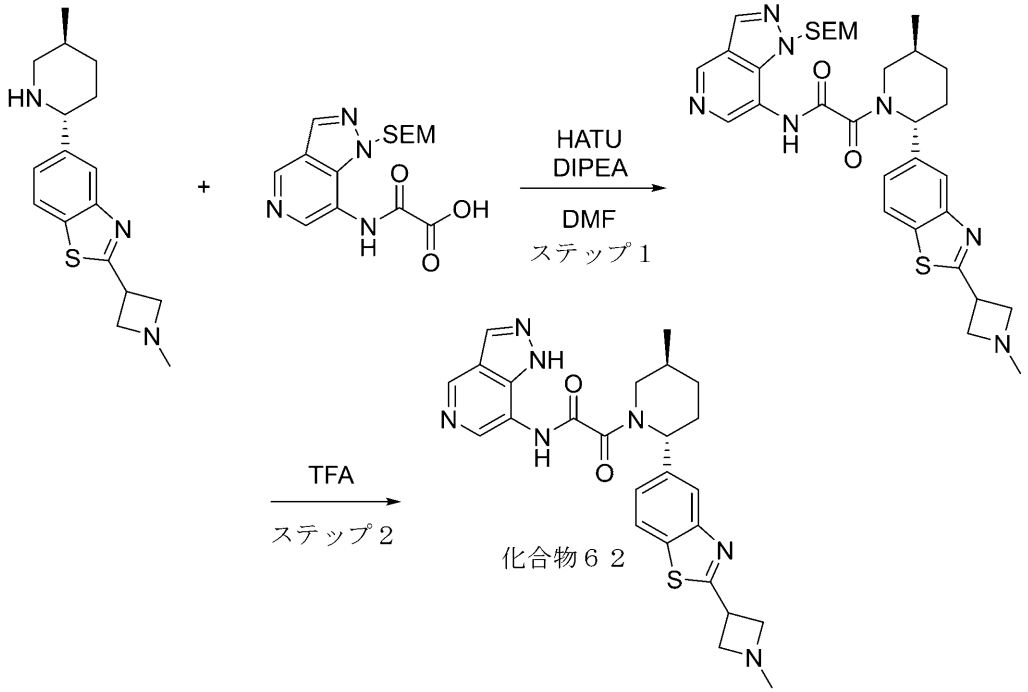

Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロピル）メタンアミンの合成を中間体５において得た。
ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成　中間体３７を使用して一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：２６８ｍｇ（２７．２６％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　６５－６５－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６４７．２；実測値　６４８．２；Ｒｔ＝３．７４２分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６０）の合成
ＴＦＡ（５．９２ｇ、５１．９２ｍｍｏｌ、４ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［１－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメ

チルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２６８ｍｇ、４１３．６４μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１５時間撹拌した。アリコートのＬＣＭＳは、完全なＳＥＭ脱保護を示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：４０－９０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ））により精製して、化合物６０　２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［１－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１４９ｍｇ、２８７．８４μｍｏｌ、６９．５９％収率）を明るい黄色の固体として得た。

化合物６０：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｍ，　４Ｈ），　１．４１　（ｍ，　４Ｈ），　１．７４　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　２．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０　（ｍ，　７Ｈ），　２．７５　（ｍ，　３Ｈ），　３．９４　（ｍ，　１Ｈ），　５．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　（ｍ，　１Ｈ），　８．３３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４７　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０３　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１７．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ　＝　１．７２１分．

実施例１５．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６２）の合成

【化３２０】

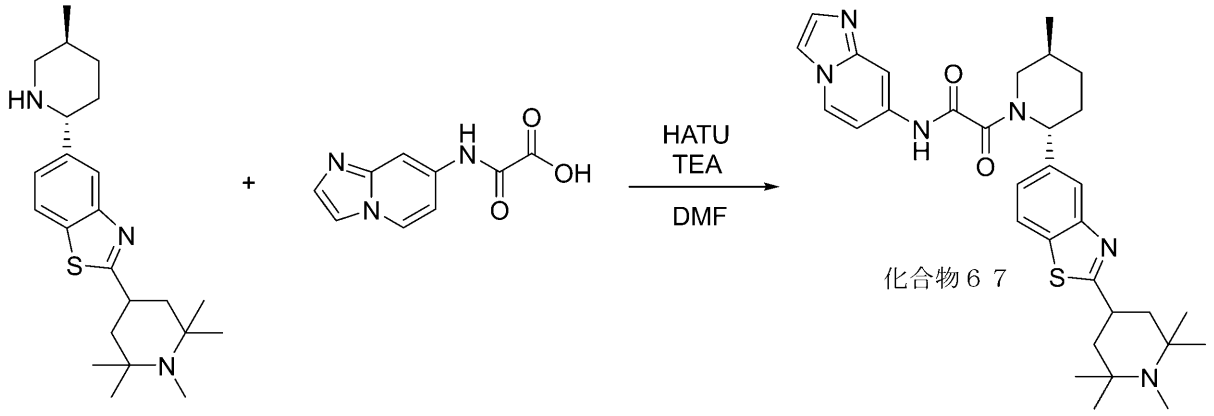



２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体６において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３

－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成　中間体３７を使用して一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ｂによって調製した。収率：４４０ｍｇ（６１．１４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　５０－８５％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６１９．２；実測値　６２０．２；Ｒｔ＝２．９７９分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６２）の合成
　２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．４６ｇ、７４２．１１μｍｏｌ）をＴＦＡ（２．５４ｇ、２２．２６ｍｍｏｌ、１．７２ｍＬ）に溶解し、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（０．５ｍＬ）でクエンチし、揮発性物質を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；移動相：２０－２０－７０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３２５ｇ、６６３．８２μｍｏｌ、８９．４５％収率）を得た。
化合物６２：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　（ｍ，　３Ｈ），　２．８０　（ｍ，　４Ｈ），　３．９７　（ｍ，　３Ｈ），　４．４０　（ｍ，　３Ｈ），　５．６９　（ｍ，　１Ｈ），　７．４９　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　（ｍ，　１Ｈ），　８．３７　（ｍ，　１Ｈ），　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．９４　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１８　（ｍ，　１Ｈ），　１３．１０　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４８９．２；実測値　４９０．２；Ｒｔ　＝　１．９５０分．
実施例１６．Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物６７）の合成

【化３２１】




５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体７において得た。

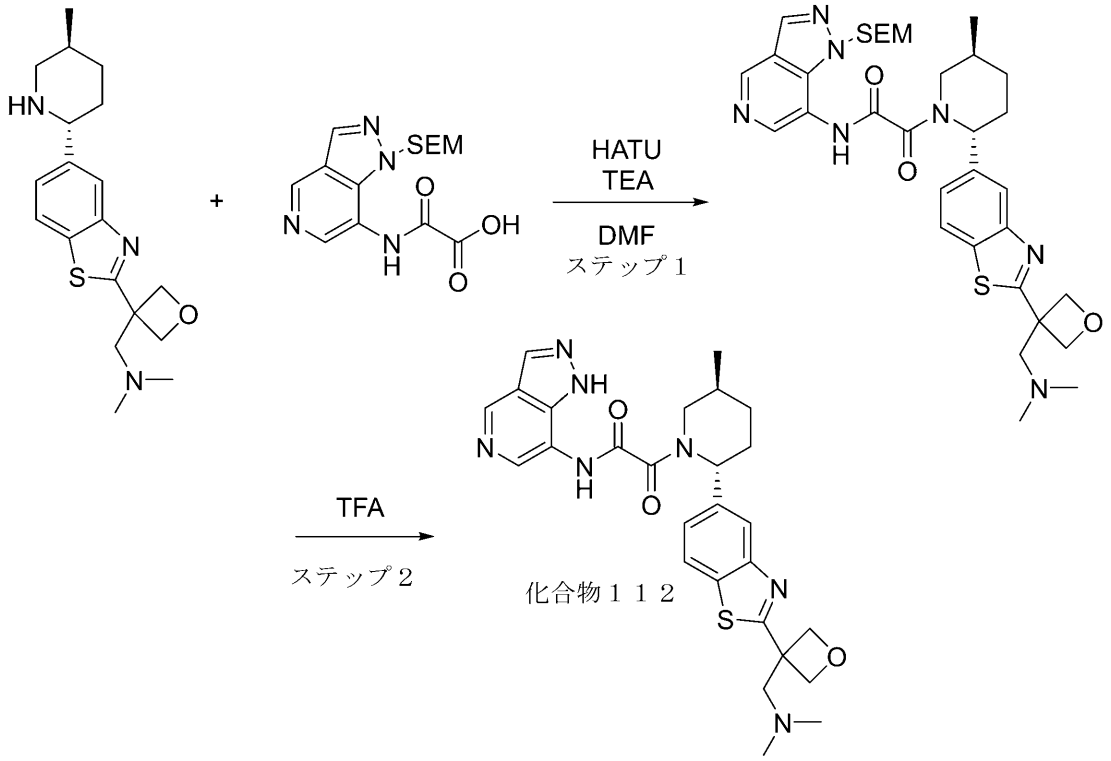
一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：６４．３ｍｇ（２８．８６％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　６０－６０－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物６７：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．０９　（ｍ，　６Ｈ），　１．１１　－　１．１４　（ｍ，　６Ｈ），　１．３０　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　－　１．６７　（ｍ，　２Ｈ），　１．６８　－　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９９　（ｍ，　３Ｈ），　２．０５　－　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　－　２．２３　（ｍ，　３Ｈ），　２．２８　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　－　２．９１　（ｍ，　０．３Ｈ），　３．３２　－　３．３４　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．４５　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　５．２４　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．８９　（ｍ，　２Ｈ），　７．８９　－　８．０２　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　－　８．１０　（ｍ，　１Ｈ），　８．３８　－　８．５１　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９４　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５７２．２；実測値　５７３．２；Ｒｔ　＝　２．０３７分．

実施例１７．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）オキセタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１１２）の合成

【化３２２】




Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル）メタンアミンの合成を中間体４において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）オキセタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

中間体３７を使用して一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：１７２ｍｇ（３５．８％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　６０－６０－１００％　水－ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６６３．２；実測値　６６４．２；Ｒｔ＝２．９６５分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）オキセタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１１２）の合成

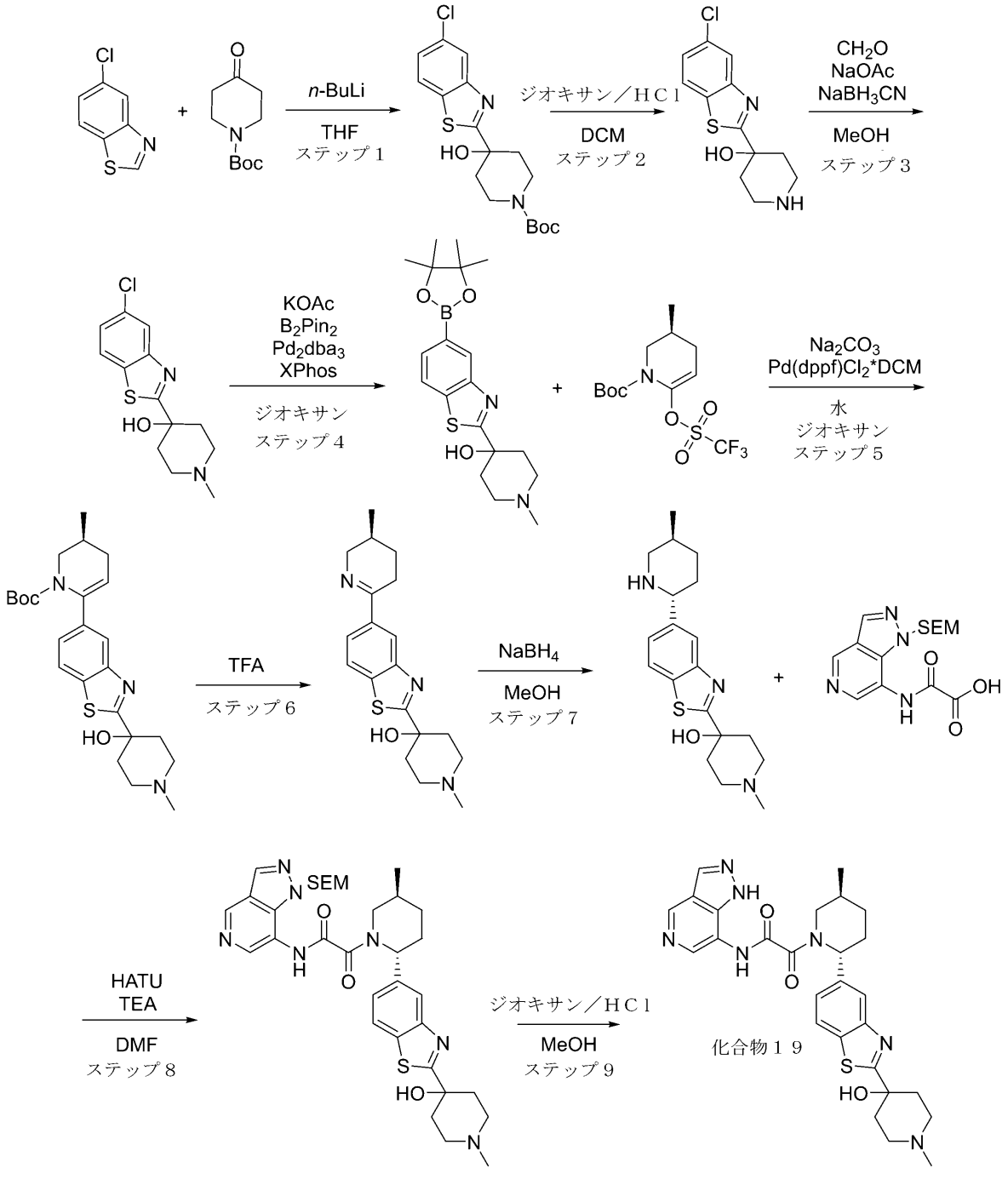
ＴＦＡ（４．４４ｇ、３８．９４ｍｍｏｌ、３ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－［（ジメチルアミノ）メチル］オキセタン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１５５ｍｇ、２３３．４７μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。ＬＣＭＳは、完全なＳＥＭ脱保護を示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍ

ｍ、５ｕｍ；移動相：１０－１０－５０％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ））により精製して、ＬＣＭＳにより８５％純度の６７ｍｇの粗生成物を得て、これを分取キラルＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＪ－Ｉ（２５０＊２０、５ｍｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０～２５－２５；流量：１２ｍｌ／分）により再精製して、化合物１１２　２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－［（ジメチルアミノ）メチル］オキセタン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６２ｍｇ、１１６．１８μｍｏｌ、４９．７６％収率）を白色の固体として得た（Ｒｅｔ時間＝１３．２６５分）。

化合物１１２：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　（ｓ，　６Ｈ），　２．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　３．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．３９　（ｍ，　１Ｈ），　４．０２　（ｍ，　１Ｈ），　４．７５　（ｍ，　２Ｈ），　４．９５　（ｍ，　２Ｈ），　５．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　８．０５　（ｍ，　２Ｈ），　８．３３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４８　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１４　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０４　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　$[M]^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３３．２；

実施例１８．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１９）の合成

【化３２３】




ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール（１０ｇ、５８．９５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｎ－ブチルリチウム溶液（１８．０６ｇ、６４．８５ｍｍｏｌ、２６．０６ｍＬ、２３％純度）の溶液にアルゴン下、－７８℃で滴下して加えた。２５分後、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール（１０ｇ、５８．９５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加え、得られた懸濁液を－７８℃で３時間撹拌した。反応混合物を一晩ゆっくりと２５℃まで加熱した。反応混合物を飽和$NH_4Cl$でクエンチした。水（５０ｍＬ）を加え、生成物をＭＴＢＥ（３＊２０ｍｌ）で

抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１６ｇ、４３．３７ｍｍｏｌ、７３．５８％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３６８．２；実測値　３６９．２；Ｒｔ＝１．３７３分．

ステップ２：４－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－４－オールの合成

ＤＣＭ（３９．６２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．１ｇ、８．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３０６．４１ｍｇ、８．４０ｍｍｏｌ、３８３．０２μＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で希釈した。固体を濾過し、ＭＴＢＥで洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）ピペリジン－４－オール（２．５ｇ、８．１９ｍｍｏｌ、９７．４６％収率、ＨＣｌ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２６８．２；実測値　２６９．２；Ｒｔ＝０．７９９分．

ステップ３：４－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－メチルピペリジン－４－オールの合成

ＭｅＯＨ（１２０ｍＬ）中の４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）ピペリジン－４－オール（３．１ｇ、１０．１６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の撹拌溶液に、７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１．２４ｇ、１５．２３ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ、３７％純度）、及び無水酢酸ナトリウム（１．６７ｇ、２０．３１ｍｍｏｌ、１．０９ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７６５．８８ｍｇ、１２．１９ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。メタノールを蒸発させた。残渣を水（５０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＤＣＭを真空中で蒸発させ、４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１－メチル－ピペリジン－４－オール（２ｇ、７．０７ｍｍｏｌ、６９．６３％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８２．２；実測値　２８３．２；Ｒｔ＝０．８２６分．

ステップ４：１－メチル－４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－４－オールの合成

４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１－メチル－ピペリジン－４－オール（２ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．９８ｇ、７．７８ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．３９ｇ、１４．１４ｍｍｏｌ、８８４．１９μＬ）をジオキサン（３５ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３２３．８２ｍｇ、３５３．６２μｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（３３７．１６ｍｇ、７０７．２４μｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１４時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン（２＊１０ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（５０ｍｌ）で希釈し、$NaHSO_4$水溶液（２０ｍｌ）で抽出した（３回繰り返した）。合わせた水層を１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０まで塩基性化し、１－メチル－４－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－４－オール（２．６ｇ、６．９５ｍｍｏｌ、９８．２２％収率）の水溶液を得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７４．２；実測値　３７５．２；Ｒｔ＝１．０９８分．

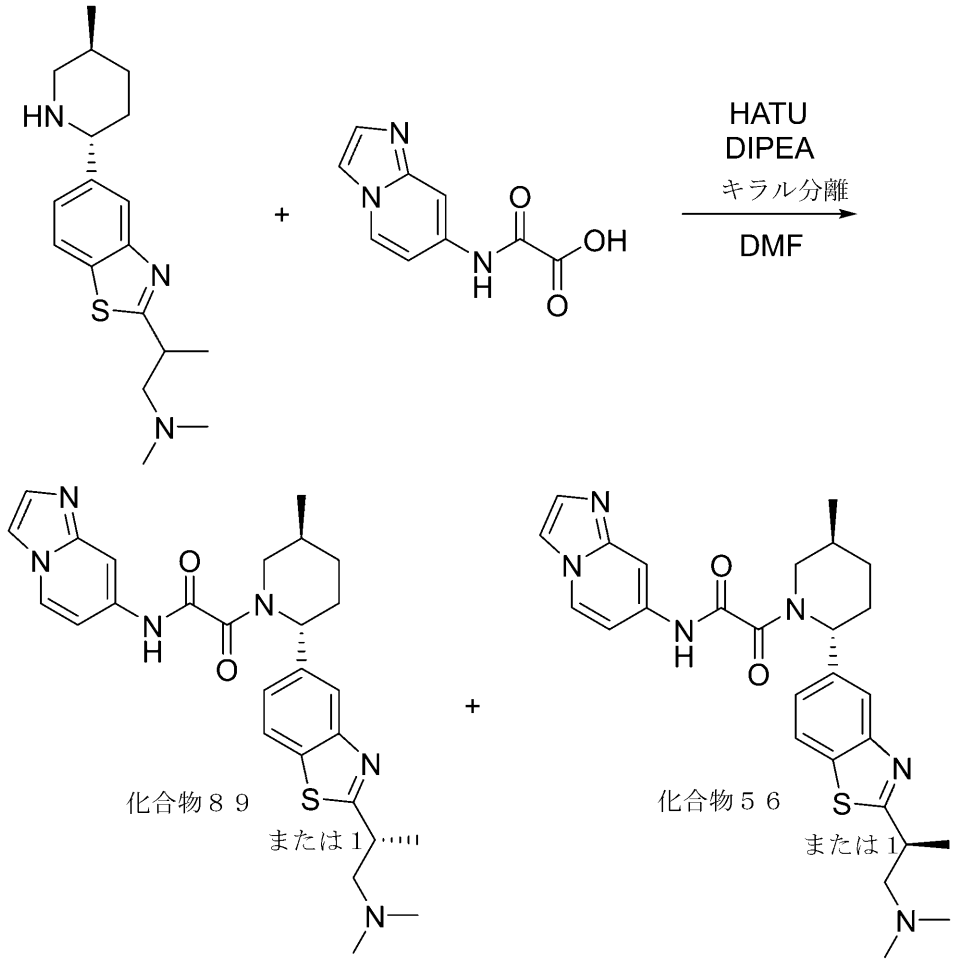
ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４３．２；実測値　４４４．２；Ｒｔ＝１．１８５分．
ステップ６：（Ｓ）－１－メチル－４－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－４－オールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：１．１ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．６６１分．
ステップ７：１－メチル－４－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－４－オールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１ｇ（９０．３８％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４５．２；実測値　３４６．２；Ｒｔ＝０．６７７分．
ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の１－メチル－４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－４－オール（０．３ｇ、８６８．３０μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（２９２．１１ｍｇ、８６８．３０μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２６３．５９ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、３６３．０７μＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３６３．１７ｍｇ、９５５．１３μｍｏｌ）を少しずつ加えた。混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３＊２５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３＊２５ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＥｔＯＡｃを真空中で蒸発させ、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（４－ヒドロキシ－１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．４５　ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６６３．２；実測値　６６４．２；Ｒｔ＝１．１０８分．
ステップ９：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１９）の合成
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（４－ヒドロキシ－１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．１５ｇ、２２５．９４μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（システム　１０－１０－５５％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量５３３　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ）により精製して、１０％のシス異性体を含む生成物（３１ｍｇ）を得た。得られた生成物をキラルＨＰＬＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ－ＩＩＩ（２

５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０～５０、１０ｍｌ／分）に供し、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（４－ヒドロキシ－１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２３ｍｇ、４３．１０μｍｏｌ、１９．０８％収率）を得た。

化合物１９：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，６００ ＭＨｚ）：δ （ｐｐｍ）１．０６（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｍ，３Ｈ），１．９２（ｄ，１Ｈ），２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｍ，４Ｈ），２．８８（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｍ，１Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｍ，１Ｈ），８．０６（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｍ，１Ｈ），８．４７（ｍ，１Ｈ），８．９３（ｍ，１Ｈ），１１．１４（ｍ，１Ｈ），１３．０６（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５３３．２；実測値 ５３４．２；Ｒｔ ＝ ０．６６３分．

実施例１９．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物５６及び化合物８９）の合成

【化３２４】




Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成を中間体８において得

た。

ＤＭＦ（８ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－２－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（０．１ｇ、３１４．９７μｍｏｌ）、２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イルアミノ）－２－オキソ－酢酸（０．０８ｇ、３８９．９２μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１４８．４０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、０．２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．１５ｇ、３９４．５０μｍｏｌ）を５～１０℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃で２４時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー（デバイス（移動相、カラム）：システム　４０－４０－８５％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）標的質量５０４　カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、粗生成物（５５ｍｇ）を得た。

得られた粗生成物をキラルカラムクロマトグラフィー（カラム：ＣｈｉｒａｌｐａｋＩＣ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５　流量：１５ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（$^1$Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２２ｍｇ、４３．５９μｍｏｌ、１３．８４％収率）、及びＮ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（$^1$Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２２ｍｇ、４３．５９μｍｏｌ、１３．８４％収率）を得た。

分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物５６のＲｅｌ時間は５８．７４分、及び化合物８９については４８．１７分であった。

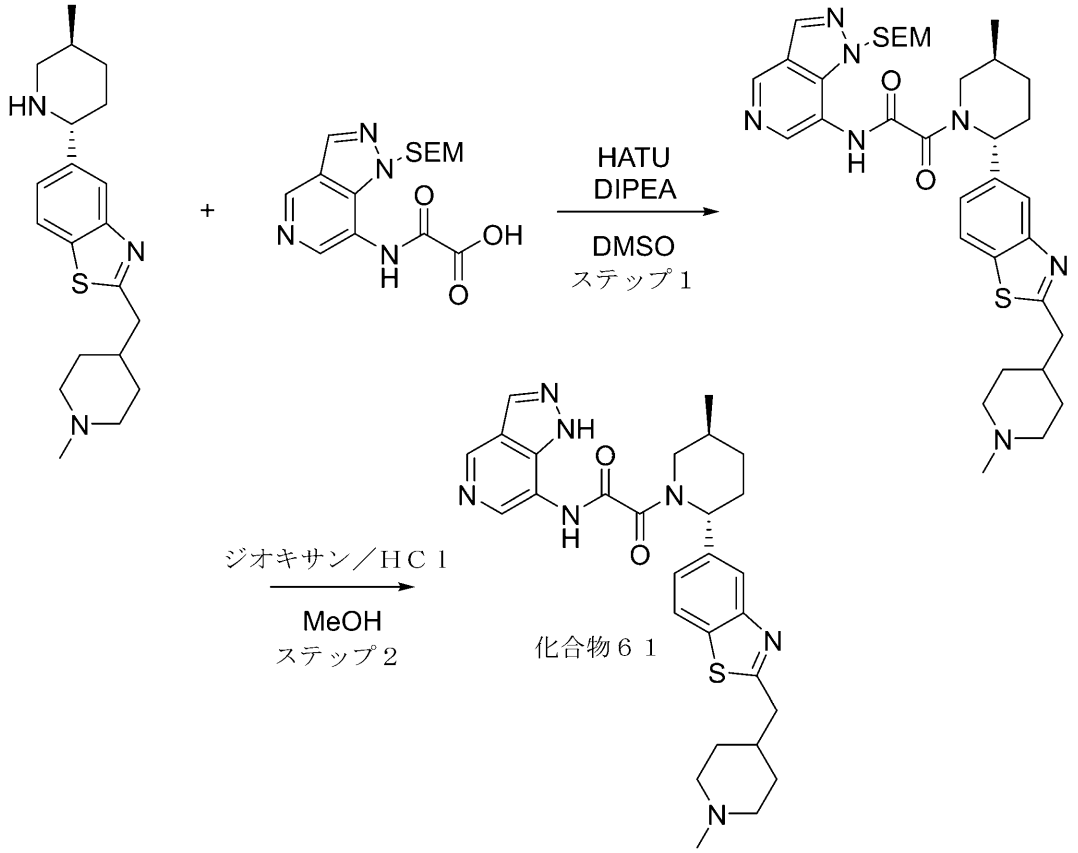
化合物５６：保持時間：５８．７４分．$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）δ　１．０３　－　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４２　（ｍ，　４Ｈ），　１．６７　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　２．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　２．２４　（ｍ，　６Ｈ），　２．３０　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．６１　－　２．６９　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４　－　３．１５　（ｍ，　１Ｈ），　３．３４　－　３．４７　（ｍ，　２Ｈ），　３．４８　－　４．０７　（ｍ，　１Ｈ），　５．２７　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　７．１３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　－　８．０９　（ｍ，　４Ｈ），　８．４０　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０４　－　１１．２３　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５０４．２；実測値５０５．２；Ｒｔ　＝　０．８３４分．

化合物８９：保持時間：４８．１７分。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）δ　１．０２　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４１　（ｍ，　４Ｈ），　１．６７　－　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０７　－　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　（ｓ，　６Ｈ），　２．２８　－　２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８５　－　３．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．３４　－　３．４７　（ｍ，　３Ｈ），　３．４８　－　４．０７　（ｍ，　１Ｈ），　５．２３　－　５．７４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８　－　７．１３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　－　８．０８　（ｍ，　４Ｈ），　８．３８　－　８．５４　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０４　－　１１．２３　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５０４．２；実測値　５０５．２；Ｒｔ　＝　０．８３６分．

実施例２０．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（１－メチルピペリジン

－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６１）の合成

【化３２５】




２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成を中間体９において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ｂによって調製した。収率：５８ｍｇ（３０．１％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　１０－４０％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋ＦＡ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６６１．２；実測値　６６２．２；Ｒｔ＝１．２９０分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６１）の合成

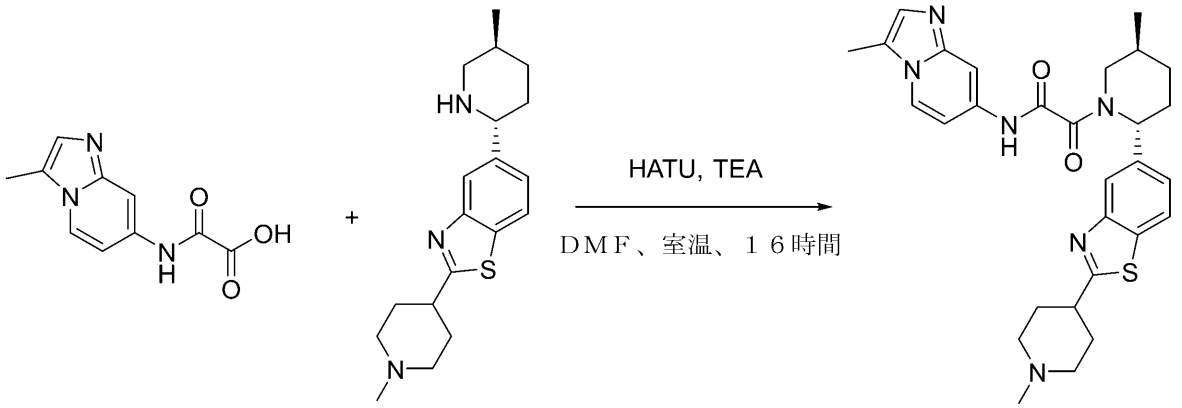
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－

ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．０５８ｇ、８７．３６μｍｏｌ）をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、ジオキサン中のＨＣｌ（８７．３６μｍｏｌ、３ｍＬ）をそれに加えた。次いで、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。それをＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；移動相：３５－５０％　２－１０分　$H_2O$／ＭｅＯＨ＋$NH_3$、流量：３０ｍｌ／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分ＭｅＯＨ＋$NH_3$）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１６ｇ、３０．０９μｍｏｌ、３４．４５％収率）を得た。

化合物６１：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９９　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．１５　－　１．４４　（ｍ，　４Ｈ），　１．６０　－　１．６７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　－　１．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．８１　－　１．９７　（ｍ，　３Ｈ），　２．１２　（ｓ，　３Ｈ），　２．１６　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．６９　－　２．７４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８９　－　３．０４　（ｍ，　３Ｈ），　３．７８　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　５．５８　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．２７　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．４０　－　８．５７　（ｍ，　１Ｈ），　８．８６　－　９．００　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０１　－　１１．３１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９０　－　１３．１９　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ　＝　２．４１９分．

実施例２１．Ｎ－（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物７４）の合成

【化３２６】




化合物７４

アミン５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体２において得た。

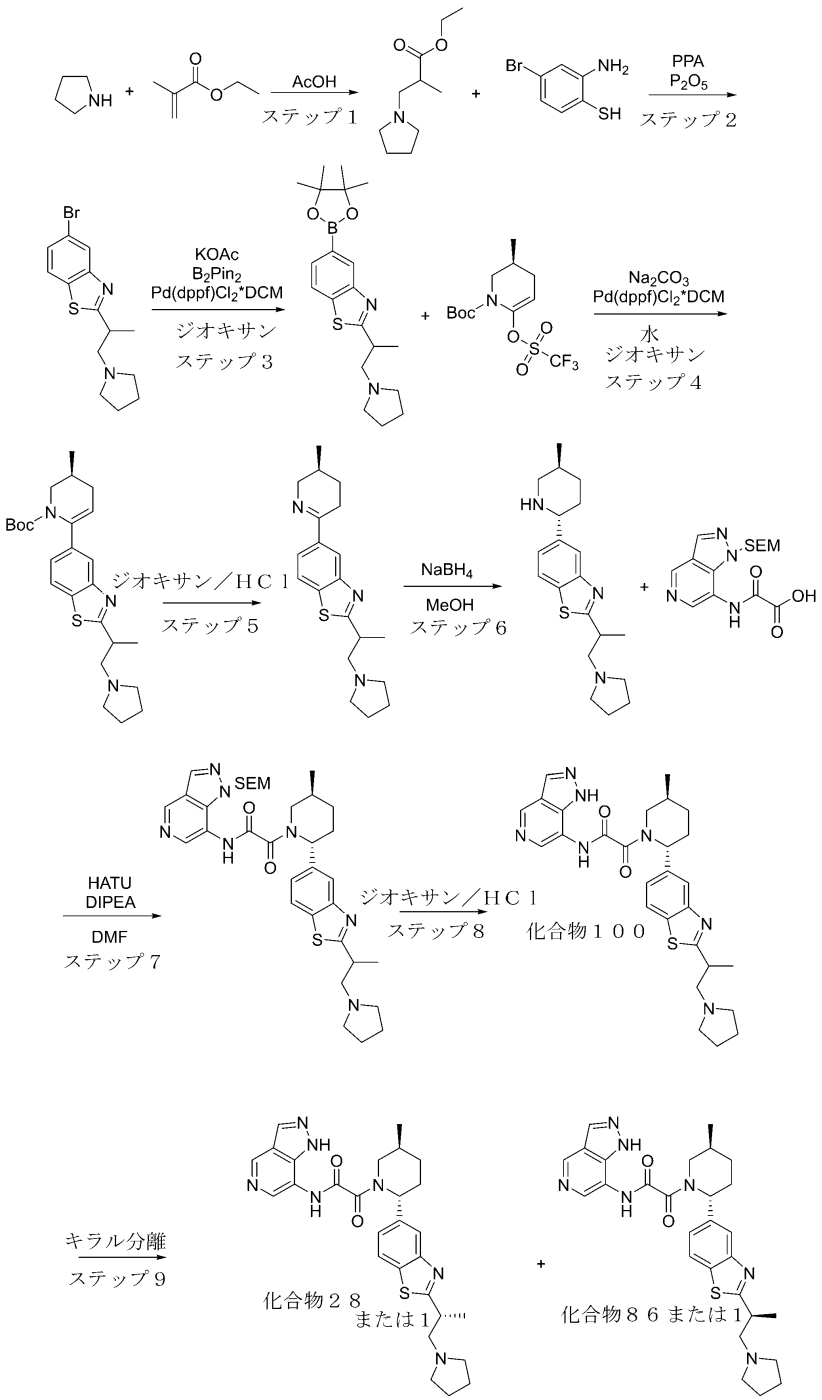
２－［（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）アミノ］－２－オキソ－酢酸の合成を中間体３４において得た。

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：３７．９ｍｇ（１１．７７％）。

ＨＰＬＣ条件：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　２０＊１００　５ｍｋｍカラム及び溶出液混合物としてのＭｅＯＨ
化合物７４：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７９　（ｍ，　４Ｈ），　２．０７　（ｍ，　５Ｈ），　２．１９　（ｍ，　３Ｈ），　２．４０　（ｍ，　５Ｈ），　２．８７　（ｍ，　２Ｈ），　３．０６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７７　（ｍ，　１Ｈ），　５．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　７．８７　（ｍ，　１Ｈ），　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　８．０６　（ｍ，　１Ｈ），　８．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１０　（ｍ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３１．４；Ｒｔ　＝　２．１７６分．

実施例２２．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１００、化合物２８、及び化合物８６）の合成

【化３２７】




**ステップ１：エチル２－メチル－３－（ピロリジン－１－イル）プロパノエートの合成**

**ピロリジン（７ｇ、９８．４２ｍｍｏｌ、８．１８ｍＬ）、及びエチル２－メチルプロパ－２－エノエート（１０．２１ｇ、８９．４８ｍｍｏｌ、１１．１４ｍＬ）を一緒に混合し、酢酸（５３７．３２ｍｇ、８．９５ｍｍｏｌ、５１２．２２μＬ）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で１７時間撹拌した。完了後、反応混合物をヘキサン（３０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$で洗浄した。この溶液をシリカパッドを通して濾過し、ヘキサン（３＊１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機溶液を減圧下で蒸発させ、エチル２－メチル－３－ピロリジン－１－イル－プロパノエート（１３ｇ、７０．１７ｍｍｏｌ、７８．４２％収率）を得た。$^1H$ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）**

（ｄ，　３Ｈ），　１．１９　（ｔ，　３Ｈ），　１．６７　（ｍ，　４Ｈ），　２．４３　（ｍ，　５Ｈ），　２．５８　（ｍ，　１Ｈ），　２．６９　（ｍ，　１Ｈ），　４．０９　（ｍ，　２Ｈ）．

ステップ２：５－ブロモ－２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：５ｇ（２８．４８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．７６０分．

ステップ３：２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：７．７ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．１５４分．

ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：９ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．２７３分．

ステップ５：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．９８ｇ、１１．２７ｍｍｏｌ）をジオキサン／ＨＣｌ（３０ｍＬ）に溶解し、得られた反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗製２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－５－［（３Ｓ）－３－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾールを得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．６７８分．

ステップ６：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．５８６分．

ステップ７：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール（０，１ｇ、２９１．１０μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（９７．９３ｍｇ、２９１．１０μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１１２．８７ｍｇ、８７３．２９μｍｏｌ、１５２．１１μＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、２５℃で５分間混合した。ＨＡＴＵ（１４３．８９ｍｇ、３７８．４３μｍｏｌ）をそれに加え、得られた反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和水性Ｎａ

Ｃｌ（４＊２５ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗製２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．４ｇ、６０４．２９μｍｏｌ、２０７．５９％収率）を得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　６６１．２；実測値　６６２．２；Ｒｔ＝１．４２５分．

ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１００）の合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．４ｇ、６０４．２９μｍｏｌ）をジオキサン／ＨＣｌ（５ｍＬ）に溶解し、この反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　５－５５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０３１ｇ、５８．３１μｍｏｌ、９．６５％収率）を得た。

化合物１００：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３８　（ｍ，　４Ｈ），　１．６７　（ｍ，　４Ｈ），　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９９　（ｍ，　２Ｈ），　２．３０　（ｍ，　２Ｈ），　２．５６　（ｍ，　２Ｈ），　２．７８　（ｍ，　３Ｈ），　３．４５　（ｍ，　２Ｈ），　３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．４０　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　１Ｈ），　８．０４　（ｍ，　１Ｈ），　８．３３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４８　（ｄ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０４　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ　＝　２．１８６分．

ステップ９：キラル分離（化合物２８及び化合物８６）

ラセミ２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（３１ｍｇ、５８．３１μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）、$CO_2$－ＭｅＯＨ、７０－３０、５０ｍｌ／分）して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（１Ｒ）－１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．００１４６ｇ、２．７５μｍｏｌ、４．７１％収率）（ＲＴ＝２２．６７分）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（１Ｓ）－１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．００３０７ｇ、５．７７μｍｏｌ、９．９０％収率）（ＲＴ＝１３．８分）を得た。

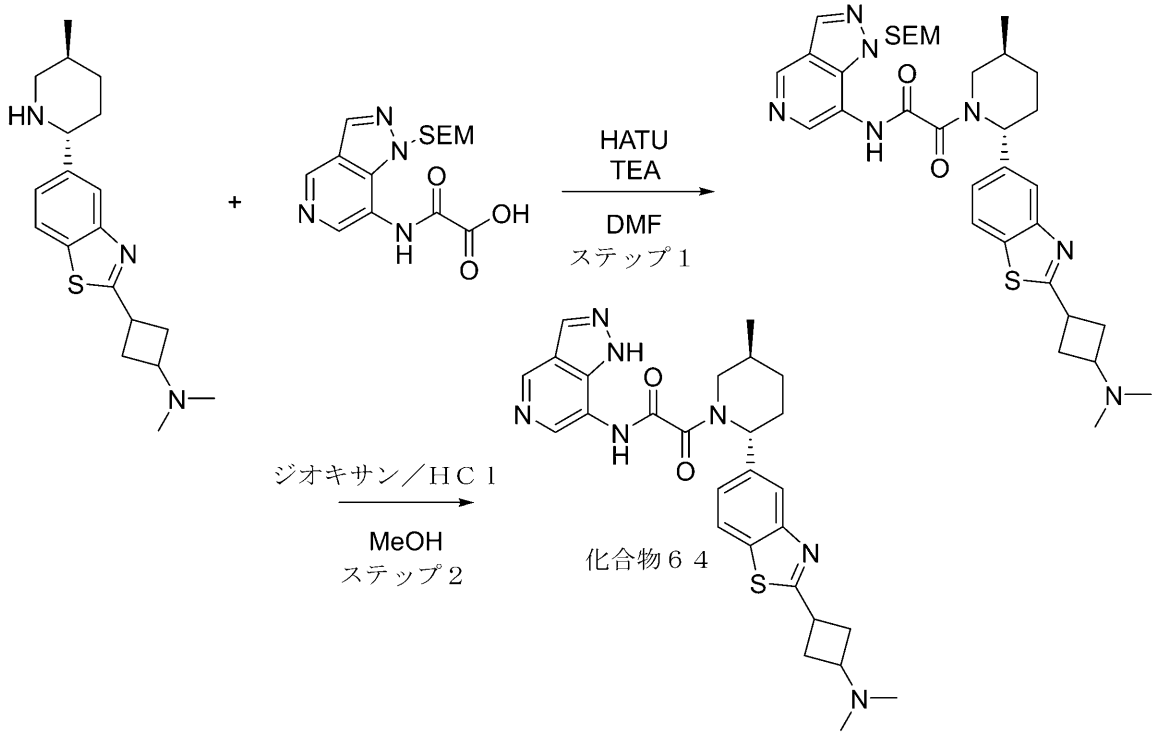
分析用条件（カラム：ＩＡ、移動相として$CO_2$－ＭｅＯＨ、７０－３０、３ｍｌ／分）における化合物２８のＲｅｌ時間は２４．５７分、化合物８６については１９．８１分であった。

化合物２８：保持時間：２４．５７分。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　Ｍ

Ｈｚ）：δ（ｐｐｍ）１．０７（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｍ，４Ｈ），１．６７（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｍ，３Ｈ），３．４５（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｍ，１Ｈ），８．４８（ｄ，１Ｈ），８．９３（ｍ，１Ｈ），１１．１２（ｍ，１Ｈ），１３．０４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ｍ／ｚ：計算値５３１．２；実測値５３２．２；Ｒｔ＝２．９６２分．化合物８６：保持時間：１９．８１分。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，６００ ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）１．０７（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｍ，４Ｈ），１．６７（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｍ，３Ｈ），３．４５（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｍ，１Ｈ），８．４８（ｄ，１Ｈ），８．９３（ｍ，１Ｈ），１１．１２（ｍ，１Ｈ），１３．０４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ｍ／ｚ：計算値５３１．２；実測値５３２．２；Ｒｔ＝２．９７７分．

実施例２３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６４）の合成

【化３２８】




Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成を中間体１０において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル

）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロブタンアミン（０．２７ｇ、８１９．４２μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（２７５．６７ｍｇ、８１９．４２μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３３１．６７ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、４５６．８４μＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３１１．５７ｍｇ、８１９．４２μｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３＊２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３＊２５ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＥｔＯＡｃを真空中で蒸発させ、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）シクロブチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（４－トリメチルシリルブチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．３５ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値６４５．２；実測値　６４６．２；Ｒｔ＝１．１４６分．

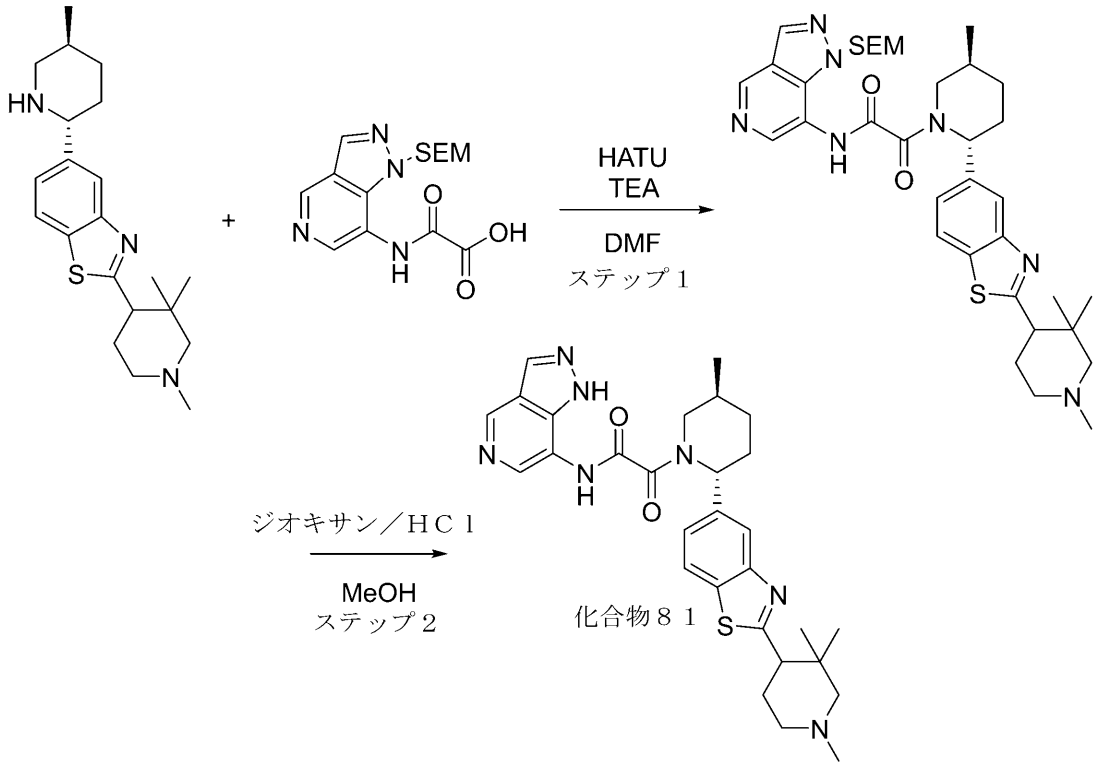
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６４）の合成

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）シクロブチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（４－トリメチルシリルブチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．１５ｇ、２３２．２２μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．２０ｇ、３２．９１ｍｍｏｌ、１．５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（システム　５－５－４０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量５１７　カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）シクロブチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４．９ｍｇ、９．４７μｍｏｌ、４．０８％収率）を得た。

化合物６４：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　（ｍ，　３Ｈ），　２．０５　（ｓ，　６Ｈ），　２．１２　（ｍ，　２Ｈ），　２．４０　（ｍ，　３Ｈ），　２．５５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７０　（ｍ，　１Ｈ），　２．９２　（ｍ，　１Ｈ），　３．７９　（ｍ，　２Ｈ），　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　８．００　（ｍ，　２Ｈ），　８．３３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４８　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１４　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０７　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１７．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ　＝　１．７６６分．

実施例２４．２－（（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物８１）の合成

【化３２９】




５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体１１において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

中間体３７を使用して一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：２８．１ｍｇの粗製物。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　６５－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６７５．２；実測値　６７６．２；Ｒｔ＝３．４８４分．

ステップ２：２－（（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物８１）の合成

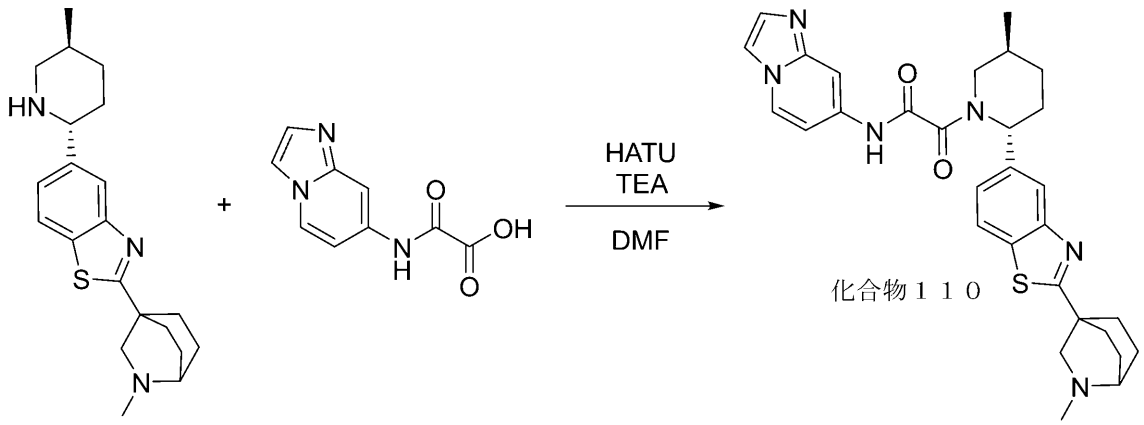
２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，３，３－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２８．１ｍｇ、４１．５７μｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（１ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた混合物を室温で１７時間撹拌した。反応が完了したら、得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得た。粗生成物をＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９

ｍｍ、５ｕｍ；移動相：５－３０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ））に供して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，３，３－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１３ｍｇ、２２．３３μｍｏｌ、５３．７２％収率、ＨＣｌ）を２回に分けて得た。

化合物８１：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９２　－　０．９６　（ｍ，　３Ｈ），　０．９７　－　１．０２　（ｍ，　３Ｈ），　１．０５　－　１．１２　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　－　１．８４　（ｍ，　３Ｈ），　１．８７　－　１．９６　（ｍ，　２Ｈ），　２．０９　－　２．１９　（ｍ，　５Ｈ），　２．１９　－　２．３６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８３　－　２．９４　（ｍ，　３Ｈ），　３．７８　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　５．５５　－　５．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９０　－　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　８．００　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），　８．２６　－　８．４１　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５４　（ｍ，　１Ｈ），　８．８６　－　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０６　－　１１．２４　（ｍ，　１Ｈ），　１３．００　－　１３．１５　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５４５．２；実測値　５４６．２；Ｒｔ　＝　２．２００分．

実施例２５．Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１１０）の合成

【化３３０】




化合物１１０

２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体１２において得た。

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：７４．６ｍｇ（３１．６６％）。

ＨＰＬＣ条件：

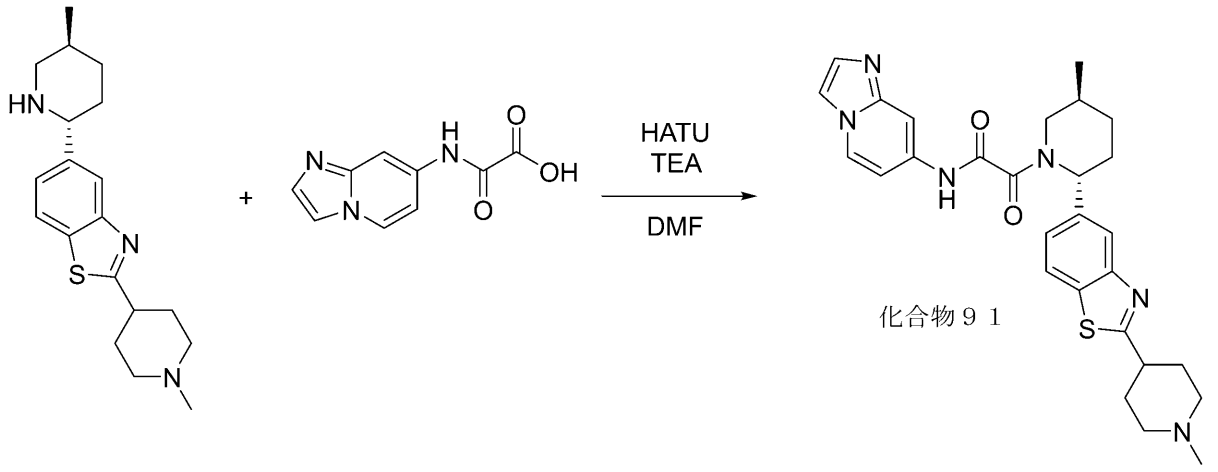
第１の実行：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

第２の実行：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　５－３０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物１１０：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ） δ １．００ － １．１０ （ｍ，３Ｈ），１．３１ － １．４１ （ｍ，１Ｈ），１．５９ － １．６７ （ｍ，２Ｈ），１．６７ － １．７５ （ｍ，１Ｈ），１．８４ － ２．０２ （ｍ，５Ｈ），２．０２ － ２．０８ （ｍ，２Ｈ），２．２６ － ２．３６ （ｍ，１Ｈ），２．３９ － ２．４２ （ｍ，３Ｈ），２．７１ － ２．７５ （ｍ，１Ｈ），２．８９ － ２．９１ （ｍ，０．３Ｈ），３．００ － ３．０５ （ｍ，２Ｈ），３．３１ － ３．３２ （ｍ，０．７Ｈ），３．５０ － ３．５０ （ｍ，０．７Ｈ），４．０１ － ４．０４ （ｍ，０．３Ｈ），５．２４ － ５．７４ （ｍ，１Ｈ），６．９７ － ７．１３ （ｍ，１Ｈ），７．３６ － ７．４４ （ｍ，１Ｈ），７．４４ － ７．５２ （ｍ，１Ｈ），７．７９ － ７．９０ （ｍ，２Ｈ），７．９０ － ８．０２ （ｍ，１Ｈ），８．０４ － ８．１２ （ｍ，１Ｈ），８．１７ （ｓ，２Ｈ），８．３８ － ８．５３ （ｍ，１Ｈ），１０．９９ － １１．２７ （ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ５４２．２；実測値 ５４３．２；Ｒｔ ＝ １．１２９分．

実施例２６．Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物９１）の合成

【化３３１】




化合物９１

５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体２において得た。

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：１０４ｍｇ（２５．５１％）。

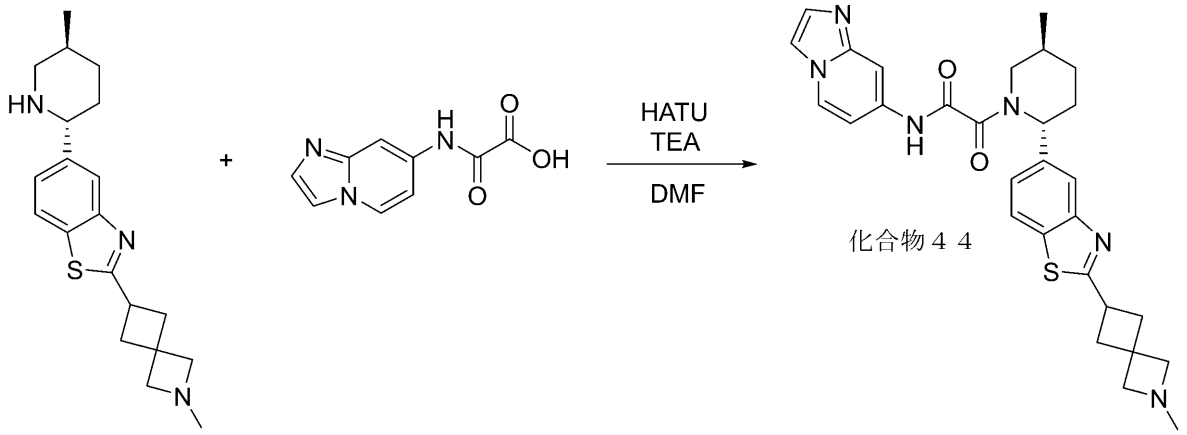
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ １００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分 ２０－２０－６０％ 水－ＭｅＣＮ＋０．１％ ＮＨ$_{4}$ＯＨ；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。

化合物９１：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） １．０３ － １．０６ （ｍ，３Ｈ），１．３３ － １．４０ （ｍ，１Ｈ），１．７１ － １．９１ （ｍ，４Ｈ），２．０１ － ２．１８ （ｍ，８Ｈ），２．３０ － ２．３７ （ｍ，１Ｈ），２．８２ － ２．９０ （ｍ，２Ｈ），３．０６ （ｍ，１Ｈ），３．４８ － ４．０４ （ｍ，２Ｈ），５．２８ － ５．７１ （ｍ，１Ｈ），７．００ － ７．１０ （ｄｄ，１Ｈ），７．３６ － ７．５０ （ｍ，２Ｈ），７．８１ － ８．０９ （ｍ，４Ｈ），８．４１

－８．５０（ｄｄ，１Ｈ），１１．０７－１１．２０（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ｍ／ｚ：計算値５１６．２；実測値５１７．２；Ｒｔ＝１．７３７分．

実施例２７．Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物４４）の合成

【化３３２】




化合物４４

２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体１３において得た。

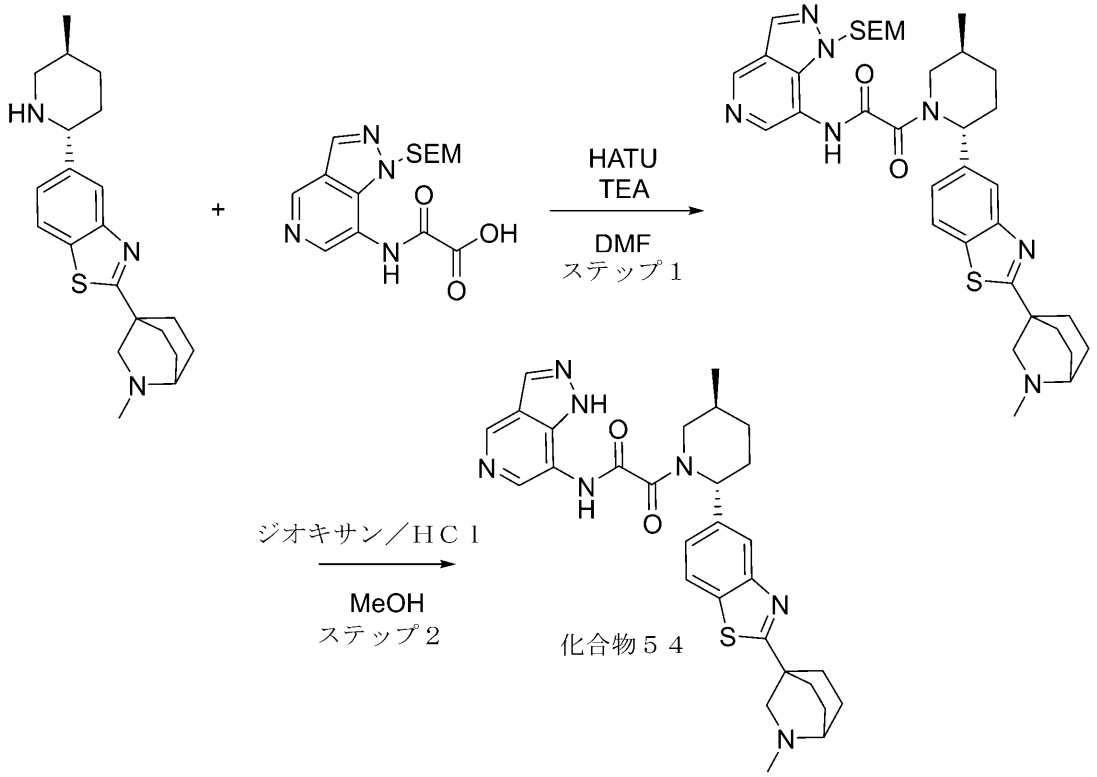
一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：６２ｍｇ（１６．０２％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　２０－６０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ　１．０１　－　１．０７（ｍ，３Ｈ），１．２９　－　１．４３（ｍ，１Ｈ），１．６５　－　１．７６（ｍ，１Ｈ），１．８２　－　１．９４（ｍ，１Ｈ），２．０５　－　２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．１９　－　２．３５（ｍ，２Ｈ），２．５５　－　２．６０（ｍ，２Ｈ），２．８４　－　３．０３（ｍ，１Ｈ），３．０４　－　３．１２（ｍ，２Ｈ），３．２０　－　３．２７（ｍ，３Ｈ），３．４５　－　４．０６（ｍ，２Ｈ），５．２５　－　５．７５（ｍ，１Ｈ），６．９８　－　７．１２（ｍ，１Ｈ），７．３３　－　７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４４　－　７．５３（ｍ，１Ｈ），７．８０　－　８．０７（ｍ，４Ｈ），８．４０　－　８．５３（ｍ，１Ｈ），１１．０４　－　１１．２８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ｍ／ｚ：計算値５２８．２；実測値５２９．２；Ｒｔ　＝　１．０３２分．

実施例２８．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物５４）の合成

【化３３３】




２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体１２において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

中間体３７を使用して一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：２０５ｍｇ（３６．６６％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　５０－５０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M]^+$　ｍ／ｚ：計算値　６７３．２；実測値　６７４．２；Ｒｔ＝１．０７８分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物５４）の合成

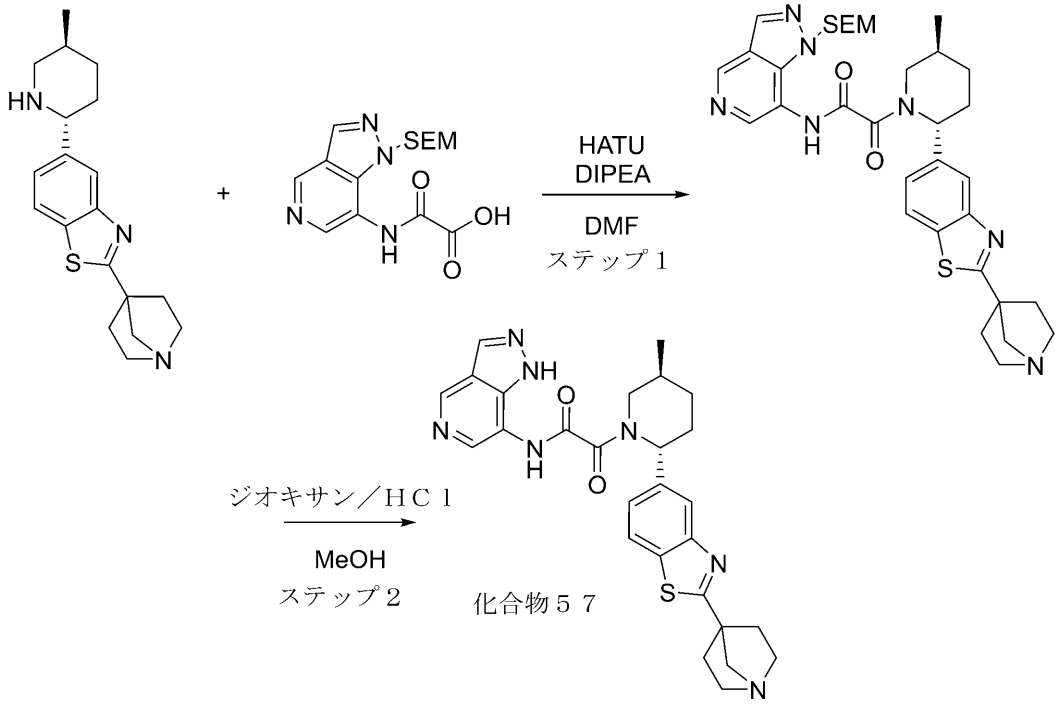
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．０１ｇ、３．３２ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１２％純度）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２０５ｍｇ）の溶液に加えた。得られた混合物を２８℃で７２時間撹拌し

た。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（３０－３０－８０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７０ｍｇ、１１３．５３μｍｏｌ、３６．５４％収率、２ＨＣｌ）を得た。

化合物５４：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　（ｍ，　８Ｈ），　２．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０　（ｍ，　３Ｈ），　２．５７　（ｍ，　１Ｈ），　２．９１　（ｍ，　３Ｈ），　３．９４　（ｍ，　１Ｈ），　５．７２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０６　（ｍ，　１Ｈ），　８．３３　（ｍ，　１Ｈ），　８．５２　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１４　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０７　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５４３．２；実測値　５４４．２；Ｒｔ　＝　２．０２３分．

実施例２９．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物５７）の合成

【化３３４】

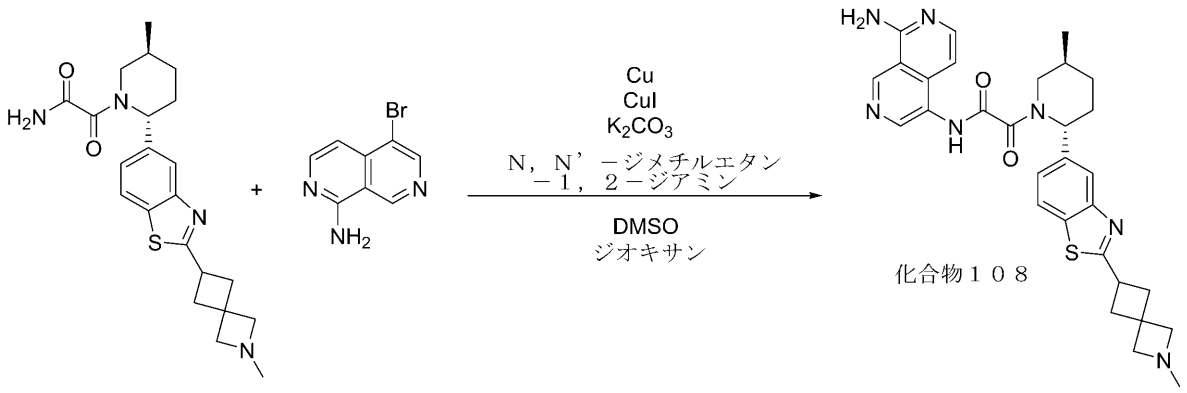



２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体１４において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ

－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
中間体３７を使用して一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ｂによって調製した。収率：３２８ｍｇ（３６．９６％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　５５－５５－７０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６４５．２；実測値　６４６．２；Ｒｔ＝２．５０４分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物５７）の合成
　ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（３２８ｍｇ、５０７．８３μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．８５ｇ、５．０８ｍｍｏｌ、２．３１ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を５日間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；１５－１５－６０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、化合物５７２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３２ｍｇ、６２．０６μｍｏｌ、１２．２２％収率）を得た。
化合物５７：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０３　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．７９　（ｍ，　３Ｈ），　１．８４　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．２１　（ｍ，　３Ｈ），　２．２４　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．６３　－　２．７０　（ｍ，　４Ｈ），　２．８９　－　３．１９　（ｍ，　３Ｈ），　３．７９　－　４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　５．５３　－　５．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　８．０１　－　８．１３　（ｍ，　１Ｈ），　８．２８　－　８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　８．４０　－　８．５６　（ｍ，　１Ｈ），　８．８３　－　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１１．００　－　１１．２８　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９２　－　１３．２８　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１５．２；実測値　５１６．２；Ｒｔ＝　２．２２１分．
実施例３０．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１０８）の合成

【化３３５】




２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体２６において得た。

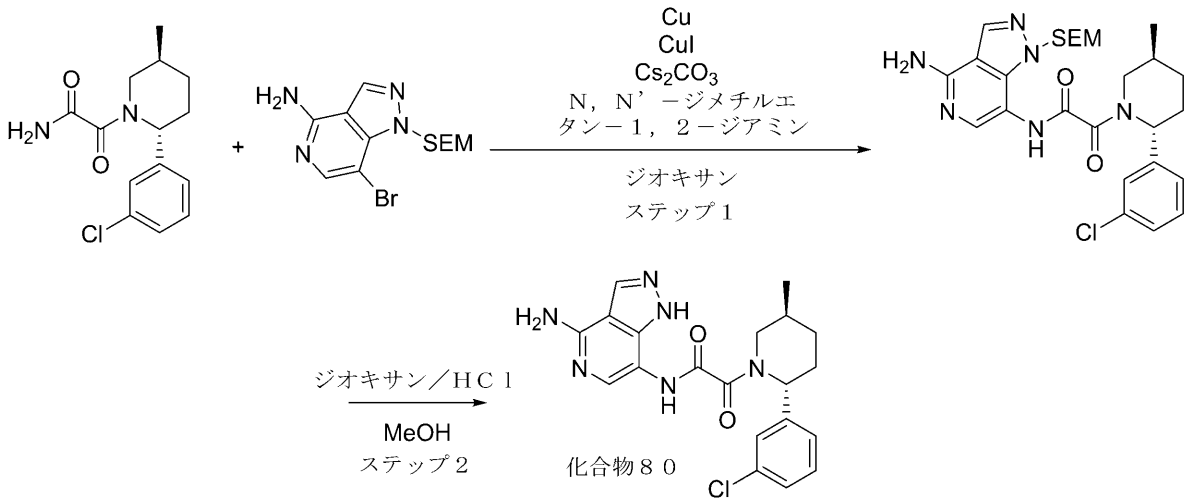
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２５０ｍｇ、６０５．９９μｍｏｌ）、５－ブロモ－２，７－ナフチリジン－１－アミン（１６２．９３ｍｇ、７２７．１９μｍｏｌ）、銅（７．７０ｍｇ、１２１．２０μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３４．６２ｍｇ、１８１．８０μｍｏｌ、６．１６μＬ）、（Ｓ，Ｓ）－（＋）－Ｎ，Ｎ′－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（２５．８６ｍｇ、１８１．８０μｍｏｌ、２８．６７μＬ）、及び炭酸カリウム（１６７．５１ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、７３．１５μＬ）を、ジオキサン（４ｍＬ）及びＤＭＳＯ（１ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコをアルゴンでパージし、得られた混合物を不活性雰囲気下、１０５℃で２０時間撹拌した。次いで、減圧下でジオキサンを除去し、残渣をＨＰＬＣ（第１の実行：３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；第２の実行：１０－３５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；第３の実行：５－５－３０％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）に供して、Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３３．７ｍｇ、５２．０３μｍｏｌ、８．５９％収率、２ＨＣＯＯＨ）を得た。

化合物１０８：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　（ｍ，　２Ｈ），　２．３４　（ｍ，　５Ｈ），　２．６３　（ｍ，　２Ｈ），　２．９１　（ｍ，　２Ｈ），　３．９０　（ｍ，　３Ｈ），　５．５１　（ｍ，　１Ｈ），　６．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　（ｍ，　３Ｈ），　７．８５　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　２Ｈ），　８．２０　（ｓ，　２Ｈ），　８．６９　（ｍ，　１Ｈ），　９．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９２　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５５５．２；実測値　５５６．２；Ｒｔ　＝　２．１０３分．

実施例３１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－

２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物８０）の合成

【化３３６】




２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成を中間体２７において得た。

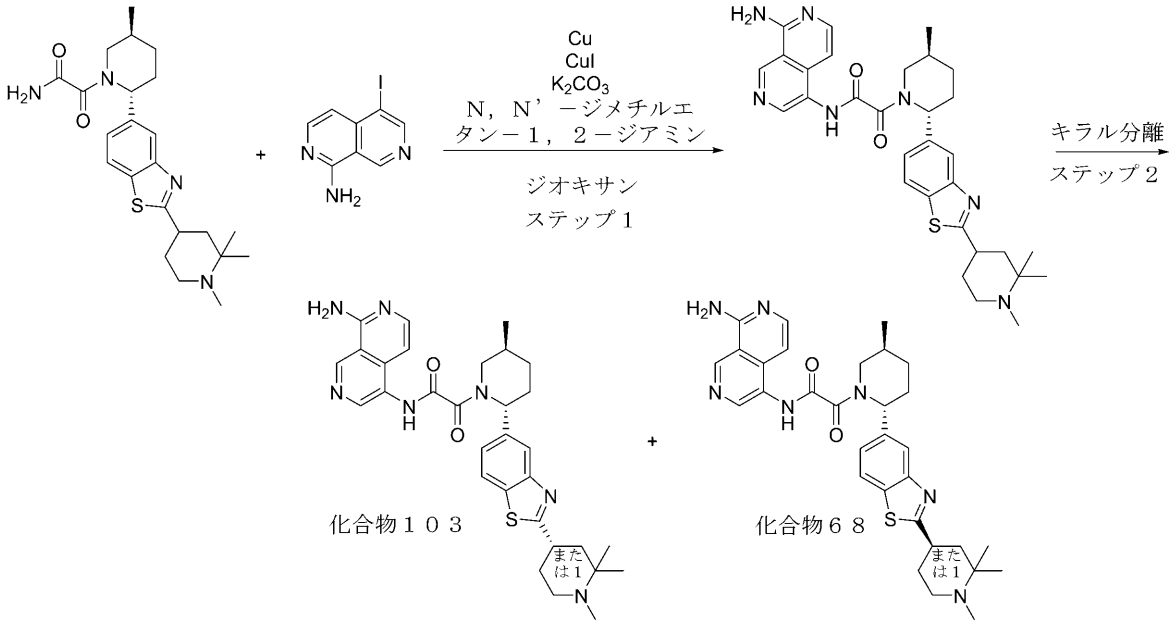
ステップ１：Ｎ－（４－アミノ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２１０ｍｇ、７４８．００μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５６．７８ｍｇ、７４８．００μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１４２．４６ｍｇ、７４８．００μｍｏｌ、２５．３５μＬ）、炭酸セシウム（４８７．４３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１５９．５９ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１６時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（システム　２－１０分　３０－６０％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭｅＯＨ）カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５０ｍｇ、９２．０６μｍｏｌ、１２．３１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５４３．２；実測値　５４４．２；Ｒｔ＝１．４５９分．

ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物８０）の合成

ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６４ｍｇ、１１７．８４μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１．００ｍＬ）を２５℃で加えた。得られた混合物を１４時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、次いで逆相ＨＰＬＣ

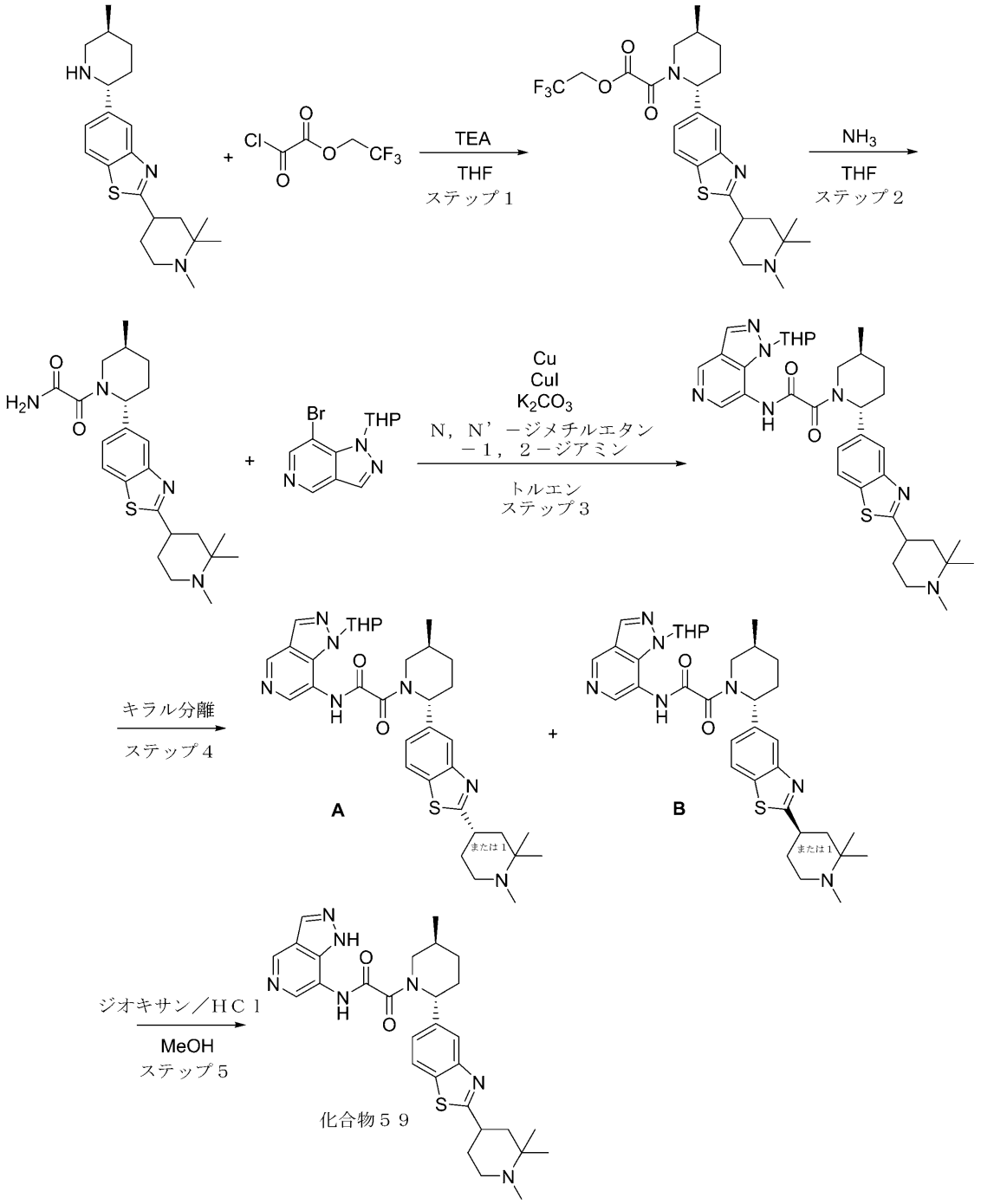
（システム　２－１０分　４５－６５％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭｅＯＨ）、カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１２．７ｍｇ、２７．６８μｍｏｌ、２３．４９％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。
化合物８０：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．２７　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５７　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１　－　２．２８　（ｍ，　２Ｈ），　２．６７　－　２．８７　（ｍ，　１Ｈ），　３．７５　－　４．１０　（ｍ，　１Ｈ），　５．００　－　５．７２　（ｍ，　１Ｈ），　６．６１　－　６．９３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７　－　７．４５　（ｍ，　４Ｈ），　７．４９　－　７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．２２　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４４　－　１０．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５９　－　１２．８１　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４１２．２；実測値　４１３．２；Ｒｔ　＝　０．９８８分．
実施例３２．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１０３及び化合物６８）の合成
【化３３７】




２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体３３において得た。
ステップ１：Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：３２．３ｍｇ（２４．２１％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロ

メートル；０－１－６分　３０－３０－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７１．２；実測値　５７２．２；Ｒｔ＝１．９１８分．
ステップ２：キラル分離（化合物１０３及び化合物６８）
　ラセミＮ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３２．３０ｍｇ、５６．４９μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ－ＩＩＩ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０　流量：１２ｍＬ／分）して、Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１０５ｇ、１８．３７μｍｏｌ、３２．５１％収率）、及びＮ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１３３７ｇ、２３．３８μｍｏｌ、４１．３９％収率）を得た。
　分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物１０３のＲｅｌ時間は１４．２７分、化合物６８については１５．７０分であった。
化合物１０３：保持時間：１４．２７分。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　（ｍ，　１１Ｈ），　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　（ｍ，　４Ｈ），　１．８７　（ｍ，　３Ｈ），　２．０３　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　（ｓ，　５Ｈ），　４．０１　（ｍ，　１Ｈ），　５．５１　（ｍ，　１Ｈ），　６．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　（ｍ，　３Ｈ），　７．９７　（ｍ，　３Ｈ），　８．７１　（ｍ，　１Ｈ），　９．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９６　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５７１．２；実測値　５７２．２；Ｒｔ　＝　２．１２８分．
化合物６８：保持時間：１５．７０分。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０８　（ｍ，　９Ｈ），　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　（ｍ，　３Ｈ），　１．９０　（ｍ，　２Ｈ），　２．１３　（ｍ，　５Ｈ），　２．８３　（ｍ，　２Ｈ），　４．２６　（ｍ，　４Ｈ），　５．５１　（ｍ，　１Ｈ），　６．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　（ｍ，　３Ｈ），　８．０１　（ｍ，　３Ｈ），　８．６９　（ｍ，　１Ｈ），　９．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９１　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５７１．２；実測値　５７２．２；Ｒｔ　＝　２．１３１分．
実施例３３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物５９）の合成

【化３３８】




５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体３３において得た。

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ１によって調製した。収率：０．４６ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５１１．２；実測値　５１２．２；Ｒｔ＝２．６２３分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ３ステップ２によって調製した。収率：０．１８ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２８．２；実測値　４２９．２；Ｒｔ＝２．２３５分．
ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
　７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（８５．５８ｍｇ、３０３．３２μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１ｇ、２３３．３２μｍｏｌ）、Ｃｕ（１．４８ｍｇ、２３．３３μｍｏｌ）、ＣｕＩ（４．４４ｍｇ、２３．３３μｍｏｌ、７．９１ｅ－１μＬ）、炭酸カリウム（６４．５０ｍｇ、４６６．６５μｍｏｌ、２８．１６μＬ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（６．６４ｍｇ、４６．６６μｍｏｌ）を、トルエン（１５ｍＬ）中で混合し、Ａｒで１５分間パージし、次いで密閉管中で１００℃で１２時間加熱した。最終混合物を濾過し、トルエンを真空中で蒸発させた。０．１５ｇの粗生成物をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；５５－５５－９０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０５４ｇ、８５．７４μｍｏｌ、３６．７５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６２９．２；実測値　６３０．２；Ｒｔ＝２．１５８分．
ステップ４：キラル分離
　ラセミ２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０７４ｇ、１１７．５０μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ－ＩＩＩ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５　流量：１２ｍＬ／分）して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０１８５３ｇ、２９．４２μｍｏｌ、２５．０４％収率）、及び２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０１４９７ｇ、２３．７７μｍｏｌ、２０．２３％収率）を得た。
　分析条件におけるＡのＲｅｌ時間（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、７０－１５－１５、０．６ｍｌ／分）、２２．８８分、及びＢについては２８．５１分。
Ａ：保持時間：２２．８８分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６２９．２；実測値　６３０．２；Ｒｔ＝１．０１７分．
Ｂ：保持時間：２８．５１分

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６２９．２；実測値　６３０．２；Ｒｔ＝１．０２１分．

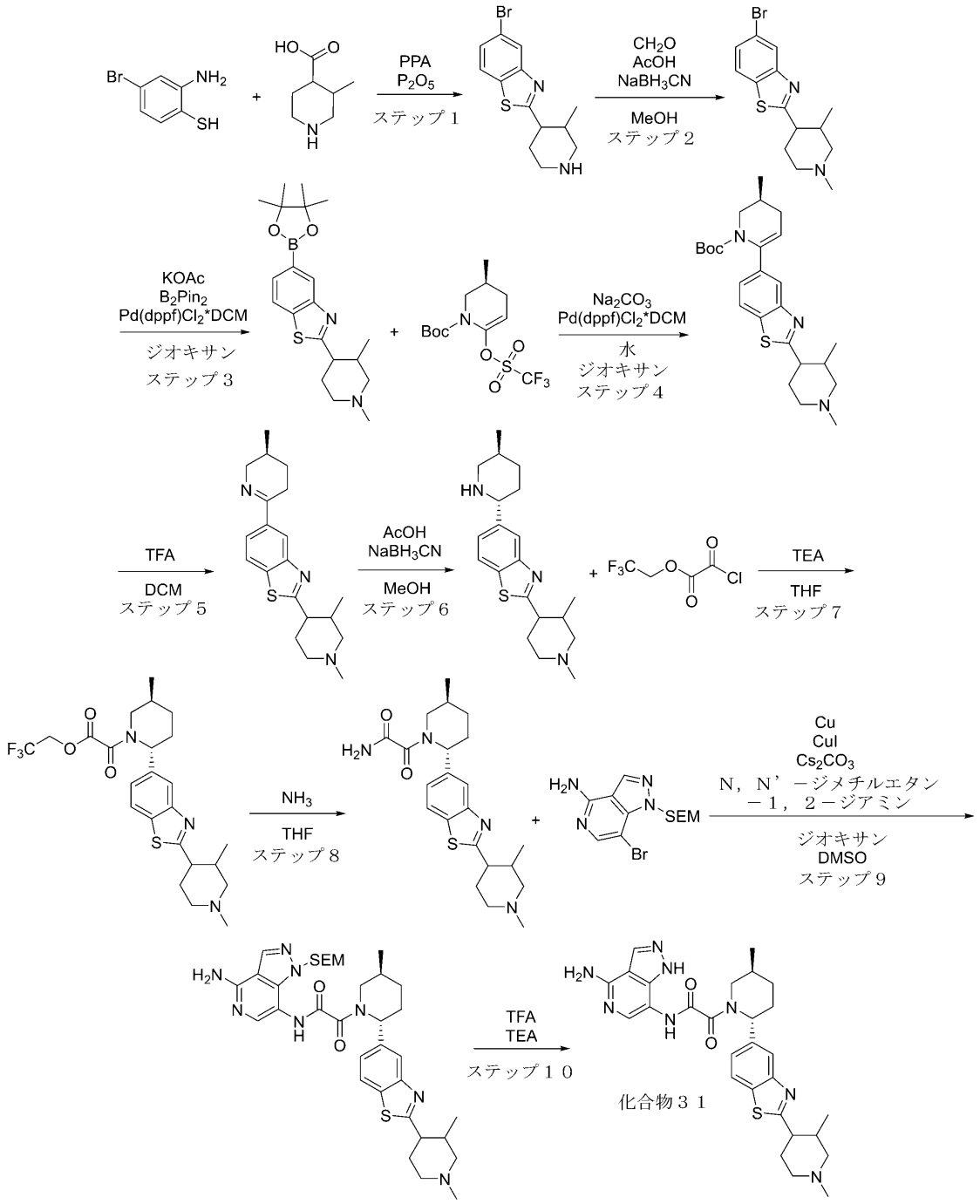
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物５９の合成　２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０１８５３ｇ、２９．４２μｍｏｌ）の溶液、及びＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０１４９７ｇ、２３．７７μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を７時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ　０－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％　$NH_4OH$　流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ　５ｕｍ）に供して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０００５７ｇ、１０．４５μｍｏｌ、３５．５０％収率）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０００７２ｇ、１１．６４μｍｏｌ、４８．９７％収率）を得た。

化合物をＨＣｌ脱保護ステップ中の完全なラセミ化の結果としてラセミ体として得た。

化合物５９：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５４５．２；実測値　５４６．２；Ｒｔ　＝　２．２５７分．

実施例３４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３１）の合成

【化３３９】




**ステップ１：５－ブロモ－２－（３－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**

**一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：５．３ｇ（９８．９７％）。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝２．４０６分．**

**ステップ２：５－ブロモ－２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**

**ホルムアルデヒド（２．８９ｇ、３５．６６ｍｍｏｌ、２．６７ｍＬ）（水中の３７％**

溶液）を、ＭｅＯＨ（２３．９９ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（３－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（１１．１ｇ、３５．６６ｍｍｏｌ）、及び酢酸（４．２８ｇ、７１．３３ｍｍｏｌ、４．０８ｍＬ）の撹拌溶液に加え、得られた混合物を２５℃で１時間撹拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．２４ｇ、３５．６６ｍｍｏｌ）を４回に分けて加え、２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＮａＯＨ（水中の１０％、４０ｍＬ）と混合し、ＭＴＢＥ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濃縮して、純粋な５－ブロモ－２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（９．５ｇ、２９．２１ｍｍｏｌ、８１．８９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝２．２００分．

ステップ３：２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：１．７ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝２．３９７分．

ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：２ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝３．４７０分．

ステップ５：２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：０．８ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝１．２４９分．

ステップ６：２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１４７．２１ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９．７３ｍＬ）中の２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．８ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）、及び酢酸（２８１．３５ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ、２６８．２１μＬ）の溶液に加え、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＮａＯＨ（２０％溶液、５ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗製２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．６ｇ、１．７５ｍｍｏｌ、７４．５６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝１．５７７分．

ステップ７：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

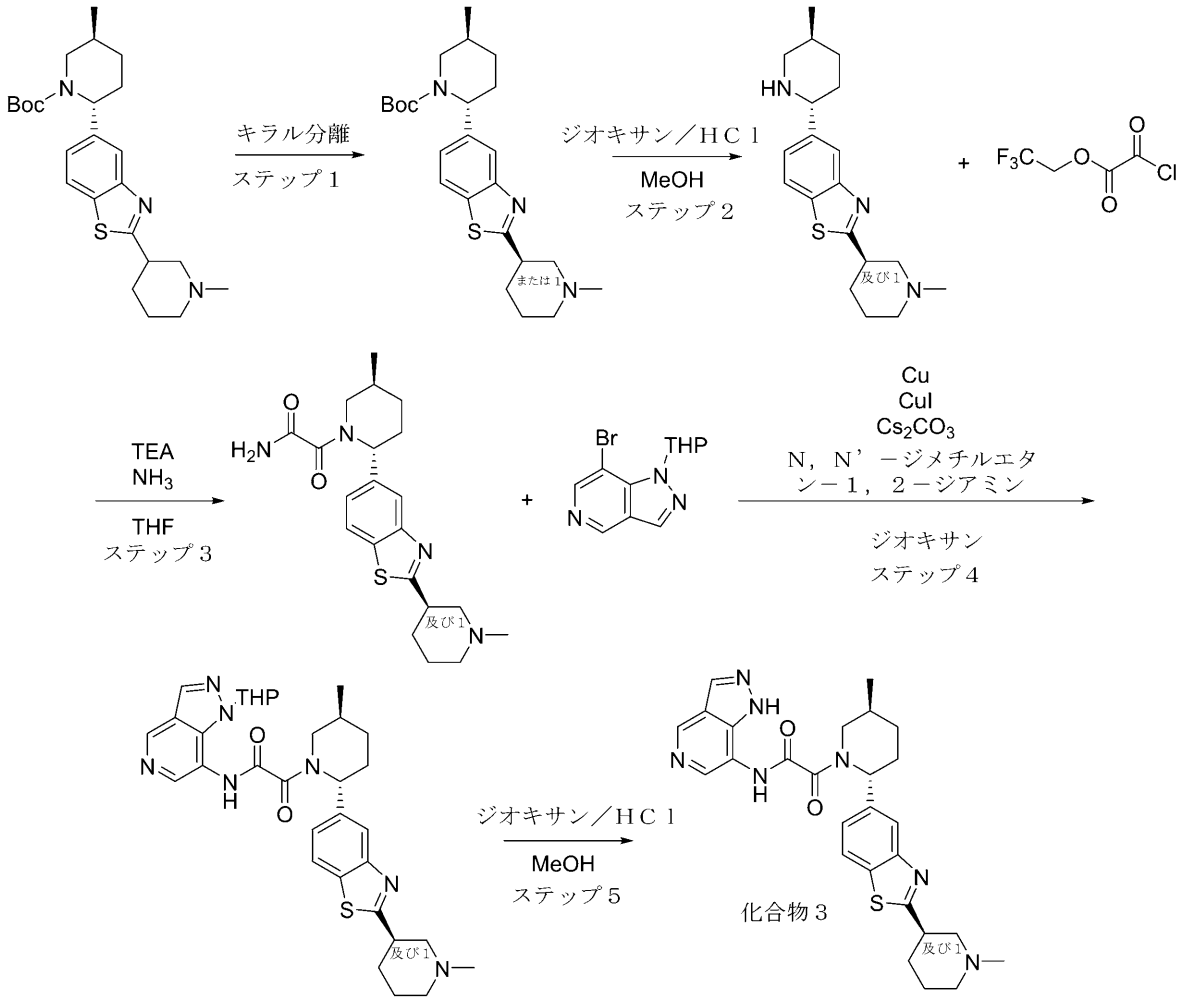
一般的な手順スキームＳ３ステップ１によって調製した。収率：０．８ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４９７．２；実測値　４９８．２；Ｒｔ＝３．０９８分．

ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ２によって調製した。収率：０．１６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１４．２；実測値　４１５．２；Ｒｔ＝２．２８０分．
ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
　ジオキサン（３．５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１３６．００ｍｇ、３２８．０６μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１２３．８８ｍｇ、３６０．８６μｍｏｌ）、銅（１５．６４ｍｇ、２４６．０４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３１．２４ｍｇ、１６４．０３μｍｏｌ、５．５６μＬ）、炭酸セシウム（３２０．６６ｍｇ、９８４．１７μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（９０．９９ｍｇ、６３９．７１μｍｏｌ）の混合物をアルゴン下、９５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾過して濃縮し、ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：４０－６５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）に供して、純粋なＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４６ｍｇ、６７．９５μｍｏｌ、２０．７１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６７６．２；実測値　６７７．２；Ｒｔ＝２．３９２分．
ステップ１０：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３１）の合成
　ＴＦＡ（７７４．７９ｍｇ、６．８０ｍｍｏｌ、５２３．５１μＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４６ｍｇ、６７．９５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。粗製物をＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相４０－９０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、純粋なＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３０．７ｍｇ、８２．６％）を得た。
化合物３１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５４６．２；実測値　５４７．２；Ｒｔ＝０．９４９分．
実施例３５．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物３）の合成

【化３４０】




（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成を中間体２０において得た。

ステップ１：キラル分離

ラセミｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９９ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ－ＩＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０、１２ｍｌ／分）して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３７３ｍｇ、８６８．２１μｍｏｌ、７５．３５％収率）を得た。

分析条件におけるこの異性体のＲｅｌ時間（カラム：ＡＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０、０．８ｍｌ／分）８．８８分。

保持時間：８．８８ ｍｉｎ ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４２９．２；実測値 ４３０．２；Ｒｔ＝１．２６６分．

ステップ２：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（ｒａｃ－（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＭｅＯＨ（３．６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［

２－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３７３ｍｇ、８６８．２１μｍｏｌ）の溶液、及びジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（６３３．１２ｍｇ、１７．３６ｍｍｏｌ、７９１．４０μＬ）を、２５℃で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３８１ｍｇ、８６８．１１μｍｏｌ、９９．９９％収率、３ＨＣｌ）を得た。

化合物をＨＣｌ脱保護ステップ中の完全なラセミ化の結果としてラセミ体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝０．７３２分．

ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（ｒａｃ－（ｒ）－１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１８０ｍｇ、４１０．１３μｍｏｌ、３ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（２４９．０１ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、３４２．９８μＬ）の撹拌溶液に０℃で、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１５６．２６ｍｇ、８２０．２６μｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１２時間撹拌した。溶液を通して、アンモニアを０℃で１０分間バブリングした。得られた混合物を１時間撹拌し、沈殿物を濾過した。溶媒を蒸発させ、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１６０ｍｇ、３９９．４６μｍｏｌ、９７．４０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４００．２；実測値　４０１．２；Ｒｔ＝０．９１５分．

ステップ４：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（ｒａｃ－（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

ジオキサン中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１６０ｍｇ、３９９．４６μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１３５．２４ｍｇ、４７９．３６μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（７６．０８ｍｇ、３９９．４６μｍｏｌ、１３．５４μＬ）、炭酸セシウム（２６０．３１ｍｇ、７９８．９３μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（８５．２３ｍｇ、５９９．２０μｍｏｌ）の混合物に、銅（５．０８ｍｇ、７９．８９μｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で４８時間加熱し、冷却した。無機沈殿物を濾過し、溶液をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　５５－１００％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）に供して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４７ｍｇ、７８．１０μｍｏｌ、１９．５５％収率を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６０１．２；実測値　６０２．２；Ｒｔ＝２．１８３分．

ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物３）の

合成

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４７ｍｇ、７８．１０μｍｏｌ）、及びジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２ｇ、５４．８５ｍｍｏｌ、２．５０ｍＬ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１１ｍｇ、２１．２５μｍｏｌ、２７．２１％収率）を得た。

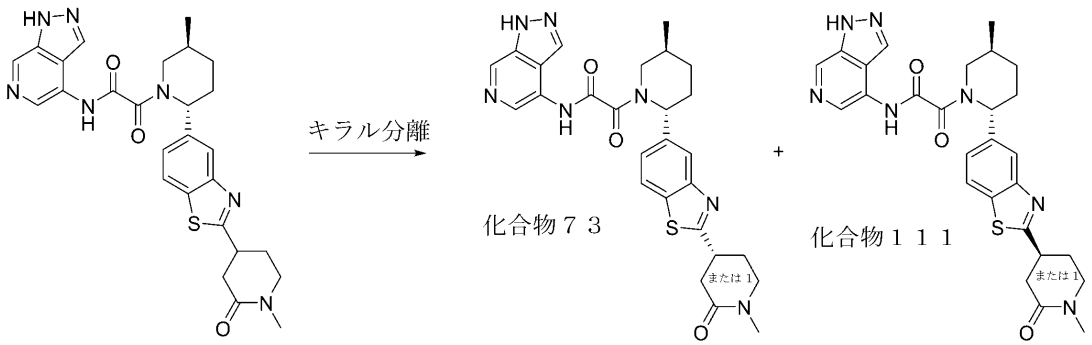
最終化合物のキラル分析は、ラセミ混合物を示した。ラセミ化をＴＨＰ－及びｂｏｃ－脱保護中に行った。

化合物３：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．５２　－　１．６５　（ｍ，　２Ｈ），　１．６９　－　１．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．８３　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　１．９９　－　２．２０　（ｍ，　３Ｈ），　２．２２　（ｓ，　３Ｈ），　２．２４　－　２．３７　（ｍ，　２Ｈ），　２．６１　－　２．６９　（ｍ，　２Ｈ），　２．８６　－　３．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．７９　－　４．１０　（ｍ，　１Ｈ），　５．５５　－　５．８３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　８．０１　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　８．２８　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．４２　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８７　－　９．００　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０１　－　１１．３１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８６　－　１３．２５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１７．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ　＝　２．１０５分．

実施例３６．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物１１１及び化合物７３）の合成

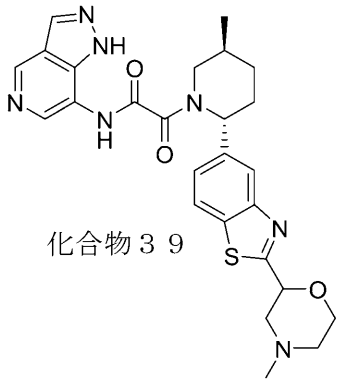
【化３４１】




化合物を、実施例４０に記載されるように調製した２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドから開始して、スキーム

Ｓ３の一般的な手順に従い、ステップ３Ａから開始して調製した。
キラル分離　ラセミ２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－２－オキソ－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１９８ｇ、３７．２４μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：ＣｈｉｒａｌｐａｋＩＡ－ＩＩＩ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０　流量：１２ｍＬ／分）して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｓ）－１－メチル－２－オキソ－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１４５５ｇ、２７．３７μｍｏｌ、７３．４８％収率）、及びＮ－（６－アミノ－３－ピリジル）－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－［２－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０５７７５ｇ、１２４．６０ｕｍｏｌ、５０．２２％収率）を得た。分析用条件（カラム：ＩＡ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物１１１のＲｅｌ時間は４４．８５分、化合物７３については３１．７３分であった。
化合物１１１：保持時間：４４．８５分。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０５　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０６　－　２．１７　（ｍ，　２Ｈ），　２．２６　－　２．３５　（ｍ，　２Ｈ），　２．６２　－　２．６７　（ｍ，　１Ｈ），　２．７０　－　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３　（ｓ，　３Ｈ），　２．９２　－　３．１０　（ｍ，　１Ｈ），　３．３６　－　４．１０　（ｍ，　３Ｈ），　５．２２　－　５．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９０　－　８．０１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　－　８．１３　（ｍ，　１Ｈ），　８．１６　－　８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　８．５２　－　８．６７　（ｍ，　１Ｈ），　８．７４　－　８．８７　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９２　－　１１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１３．６６　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ　＝　１．０８３分．
化合物７３：保持時間：３１．７３分。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０２　－　１．１７　（ｍ，　４Ｈ），　１．３４　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　２．００　（ｍ，　３Ｈ），　２．０５　－　２．１８　（ｍ，　２Ｈ），　２．２７　－　２．３５　（ｍ，　２Ｈ），　２．６１　－　２．６６　（ｍ，　１Ｈ），　２．７０　－　２．７５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７８　－　２．９２　（ｍ，　４Ｈ），　３．４０　－　４．０９　（ｍ，　３Ｈ），　５．２２　－　５．８０　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．８７　－　８．０１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　－　８．１４　（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　８．４８　－　８．６５　（ｍ，　１Ｈ），　８．６９　－　８．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１１．３９　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ　＝　１．０８４分．
実施例３７．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（４－メチルモルホリン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物３９）の合成

【化３４２】

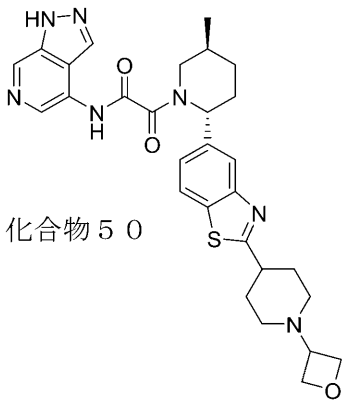


化合物３９

この化合物を、ステップ２及び３Ａから開始し、４－メチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）モルホリン（中間体１５）を使用して、スキームＳ３に従って調製した。
化合物３９：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） １．０３ － １．１０ （ｍ， ３Ｈ）， １．３１ － １．４７ （ｍ， １Ｈ）， １．７１ － １．７９ （ｍ， １Ｈ）， １．８６ － １．９８ （ｍ， １Ｈ）， ２．０７ － ２．１７ （ｍ， ３Ｈ）， ２．２４ （ｄ， ３Ｈ）， ２．２８ － ２．３５ （ｍ， １Ｈ）， ２．６４ － ２．９１ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１３ － ３．１９ （ｍ， １Ｈ）， ３．７６ － ４．１１ （ｍ， ３Ｈ）， ４．８８ － ４．９６ （ｍ， １Ｈ）， ５．５９ － ５．７９ （ｍ， １Ｈ）， ７．４１ － ７．４９ （ｍ， １Ｈ）， ７．９２ － ７．９８ （ｍ， １Ｈ）， ８．０６ － ８．１６ （ｍ， １Ｈ）， ８．２９ － ８．３８ （ｍ， １Ｈ）， ８．４０ － ８．５４ （ｍ， １Ｈ）， ８．８８ － ８．９８ （ｍ， １Ｈ）， １１．１６ （ｓ， １Ｈ）， １３．０６ （ｓ， １Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ５１９．２；実測値 ５２０．２；Ｒｔ ＝ ２．２９１分．

実施例３８．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物５０）の合成

【化３４３】



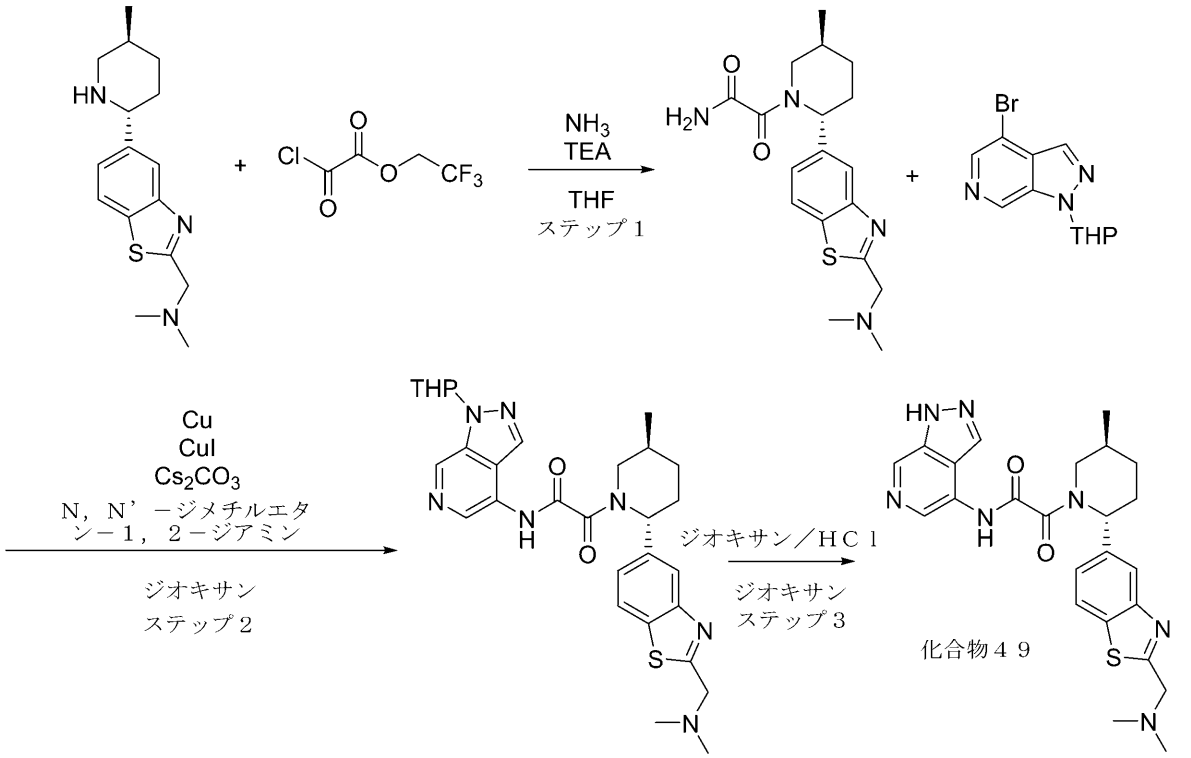
化合物５０

この化合物を、スキームＳ３に従い、ステップ３Ａから開始して、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２オキソアセトアミド（中間体１６）から調製した。

化合物５０：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） １．０４ － １．１１ （ｍ，３Ｈ），１．３３ － １．４２ （ｍ，１Ｈ），１．６８ － １．７７ （ｍ，１Ｈ），１．７７ － １．９０ （ｍ，３Ｈ），１．９３ － １．９８ （ｍ，２Ｈ），２．０７ － ２．１３ （ｍ，２Ｈ），２．１４ － ２．２８ （ｍ，１Ｈ），２．２９ － ２．３６ （ｍ，１Ｈ），２．７３ － ２．８１ （ｍ，２Ｈ），２．９０ － ２．９６ （ｍ，０．３Ｈ），３．０８ － ３．１６ （ｍ，１Ｈ），３．３３ － ３．３８ （ｍ，０．７Ｈ），３．４０ － ４．１１ （ｍ，２Ｈ），４．４０ － ４．４６ （ｍ，２Ｈ），４．５１ － ４．５６ （ｍ，２Ｈ），５．２２ － ５．８０ （ｍ，１Ｈ），７．３６ － ７．５０ （ｍ，１Ｈ），７．８２ － ７．９９ （ｍ，１Ｈ），７．９９ － ８．１２ （ｍ，１Ｈ），８．１６ － ８．４０ （ｍ，１Ｈ），８．５０ － ８．７０ （ｍ，１Ｈ），８．７４ － ８．９１ （ｍ，１Ｈ），１１．２２ － １１．４６ （ｍ，１Ｈ），１３．５８ － １３．８１ （ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５５９．２；実測値 ５６０．２；Ｒｔ ＝ ２．３８４分．

実施例３９．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物４９）の合成

【化３４４】

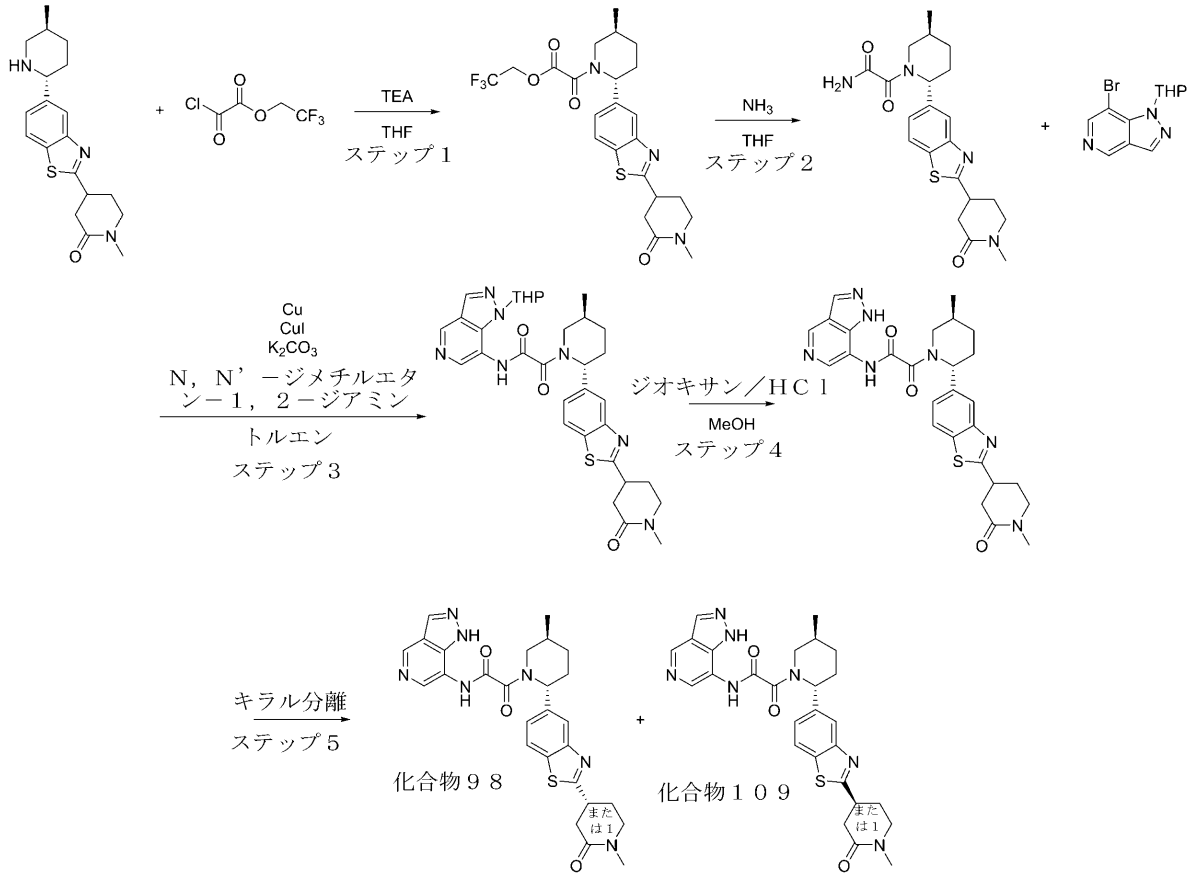



Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メタンアミンの合成を中間体１７において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾ［

ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
　ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－１－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］メタンアミン（０．３２ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２２３．７５ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、３０８．１９μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２１０．６２ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いでアンモニウム（３９８．９０ｍｇ、２２．１１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を２０℃で５時間撹拌した。次に、揮発性物質を減圧下で除去し、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（ジメチルアミノ）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．３８ｇ、１．０５ｍｍｏｌ、９５．３５％収率）を残した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６０．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝０．７１２分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：１５０ｍｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５６１．２；実測値　５６２．２；Ｒｔ＝１．０５０分．
ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミドの合成
　２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（ジメチルアミノ）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（０．１５ｇ、２６７．０５μｍｏｌ）を、ジオキサン（２ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（５ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（２－１０分、１０－５０％水／ＭｅＯＨ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分；ローディングポンプ４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋ＦＡ；カラムＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）により精製して、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（ジメチルアミノ）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（２．１０ｍｇ、４．４０μｍｏｌ、１．６５％収率）を得た。
化合物４９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４７７．２；実測値　４７８．２；Ｒｔ＝１．６７６分．
実施例４０．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物９８及び化合物１０９）の合成

【化３４５】




１－メチル－４－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－２－オンの合成を中間体１８において得た。

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ１によって調製した。収率：２ｇ（９２．０５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４９７．２；実測値　４９８．２；Ｒｔ＝１．２８０分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ２によって調製した。収率：１ｇ（７０．６０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１４．２；実測値　４１５．２；Ｒｔ＝２．４６４分．

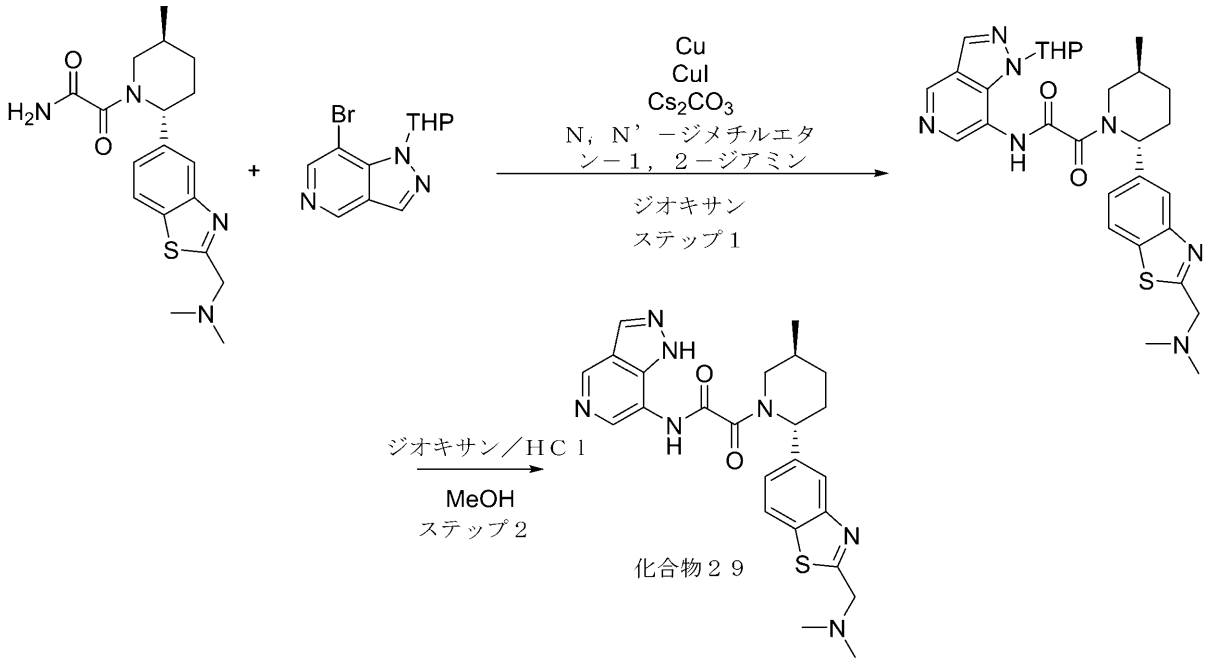
ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：８５ｍｇ（１９．０７％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　４０－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ

／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６１５．２；実測値　６１６．２；Ｒｔ＝２．６６７分．
ステップ４：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
　ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－２－オキソ－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０８５ｇ、１３８．０４μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を６時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（１０－１０－２５％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１，％　$NH_4OH$　流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＹＭＸ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍｘ５ｕｍ）に供して、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－２－オキソ－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０１７２ｇ、３２．３５μｍｏｌ、２３．４４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝２．４５２分．
ステップ５：キラル分離（化合物９８及び化合物１０９）
　ラセミ２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－２－オキソ－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０１７２ｇ、３２．３５μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０　流量：１０ｍＬ／分）して、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１－メチル－２－オキソ－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０５７７５ｇ、１２４．６０ｕｍｏｌ、５０．２２％収率）、及び２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１－メチル－２－オキソ－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（５．０６ｍｇ、９．５２μｍｏｌ、２９．４２％収率）を得た。
　分析用条件（カラム：ＡＤ－Ｈ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物９８のＲｅｌ時間は４１．０５分、化合物１０９については８２．４０分であった。
化合物９８：保持時間：４１．０５　ｍｉｎ．　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝０．８６８分．
化合物１０９：保持時間：８２．４０　ｍｉｎ．　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝０．８６９分．
実施例４１．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物２９）の合成

【化３４６】




２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を実施例３９において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：８．６ｍｇ（５．５２％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　１０－５０％　水－ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５６１．２；実測値　５６２．２；Ｒｔ＝０．８２５分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

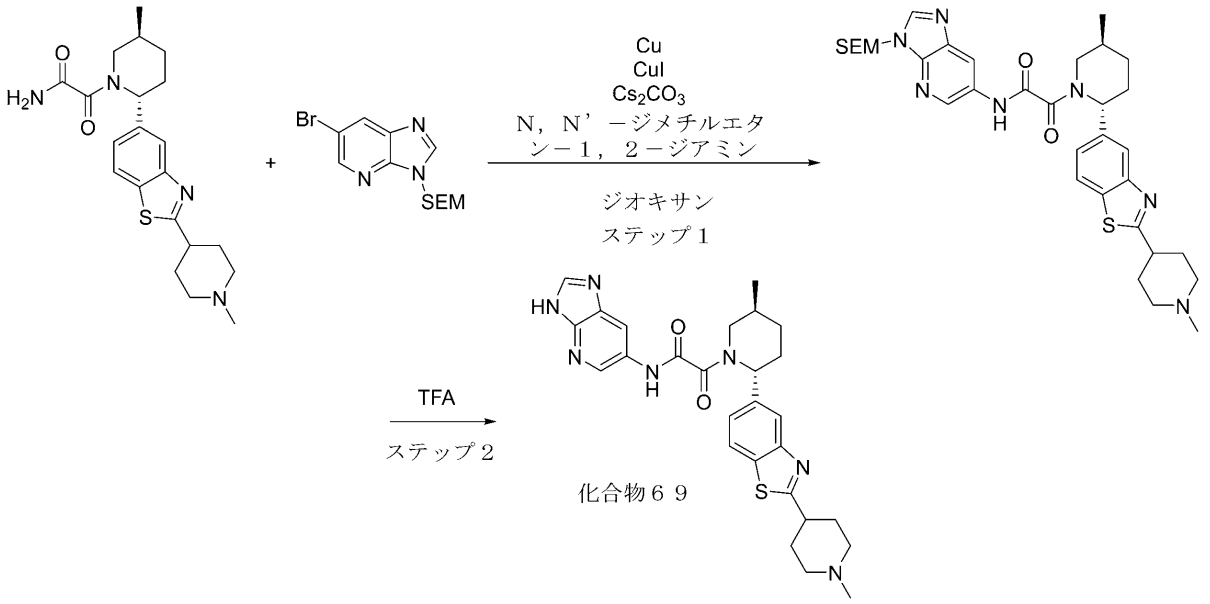
２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（ジメチルアミノ）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（８．６ｍｇ、１５．３１μｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ／ジオキサン（１ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（ジメチルアミノ）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．００７ｇ、１１．９３μｍｏｌ、７７．８９％収率、３ＨＣｌ）を得た。

化合物２９：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９７　－　１．１２　（ｍ，　３Ｈ），　１．３７　－　１．４９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．

７４（ｍ，１Ｈ），１．７８－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．９１（ｍ，６Ｈ），３．７６－４．１４（ｍ，２Ｈ），４．８１－４．８７（ｍ，２Ｈ），４．８７－５．９０（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．９８－８．０６（ｍ，１Ｈ），８．１６－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．４０－８．７６（ｍ，１Ｈ），８．７８－８．９４（ｍ，１Ｈ），９．２４－９．４３（ｍ，１Ｈ），１０．７１－１１．１４（ｍ，１Ｈ），１１．５９－１１．９５（ｍ，１Ｈ），１３．８８－１４．４５（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４７７．２；実測値　４７８．２；Ｒｔ　＝　１．８７５分．

実施例４２．Ｎ－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物６９）の合成

【化３４７】




２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体１９において得た。

２－［（６－ブロモイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シランの合成を中間体３８において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：１１３ｍｇ（１７．４６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６４７．２；実測値　６４８．２；Ｒｔ＝３．２４３分．

ステップ２：Ｎ－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チ

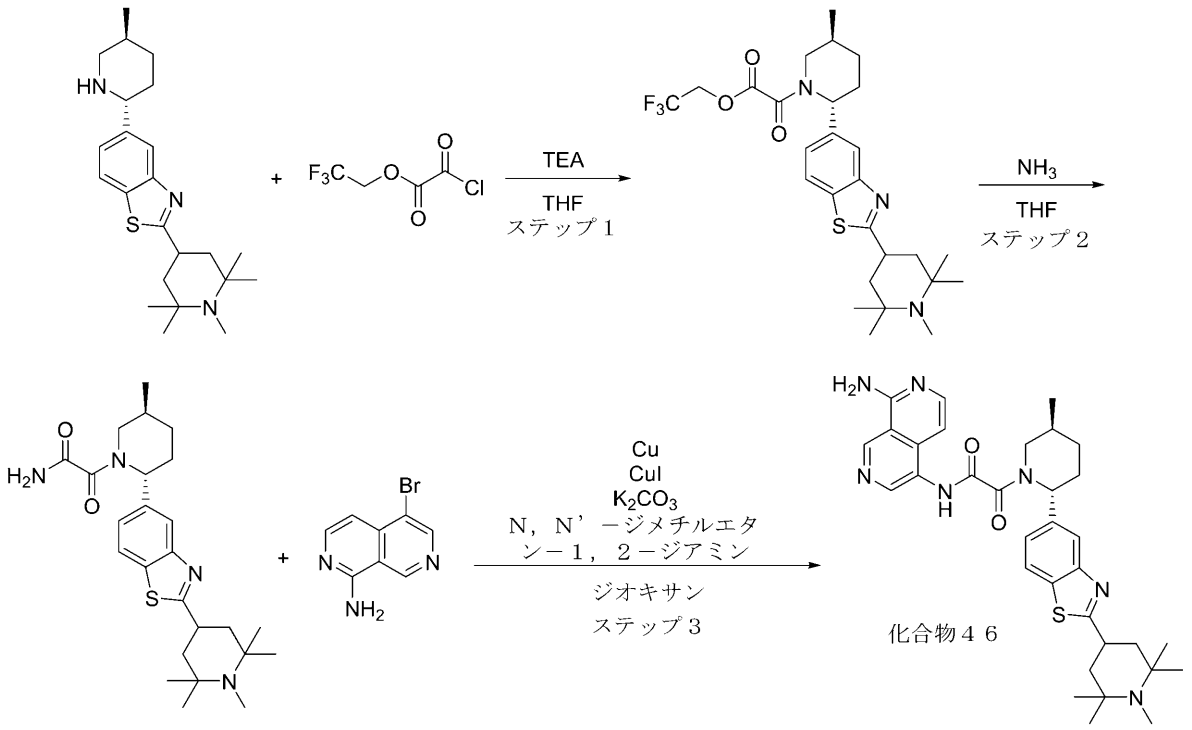
アゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物６９）の合成

２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル］アセトアミド（１１０ｍｇ、１６９．７８μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１．７８ｇ、１５．５８ｍｍｏｌ、１．２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＦＡを真空中で蒸発させた。残渣を逆相ＨＰＬＣ（システム　２０－７０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量５１７．６６　カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（４７ｍｇ、９０．８０μｍｏｌ、５３．４８％収率）を得た。

化合物６９：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７１　－　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．３０　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．９５　（ｍ，　４Ｈ），　１．９９　－　２．１６　（ｍ，　５Ｈ），　２．１８　（ｓ，　３Ｈ），　２．２８　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８１　－　２．８８　（ｍ，　２Ｈ），　３．００　－　３．１１　（ｍ，　１Ｈ），　３．３２　－　３．３７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４６　－　４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　５．２５　－　５．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．１０　（ｍ，　１Ｈ），　８．２０　－　８．４３　（ｍ，　２Ｈ），　８．４３　－　８．６０　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９０　－　１１．２７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．３６　－　１３．３８　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１７．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ＝　２．２５６分．

実施例４３．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物４６）の合成

【化３４８】




５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体７において得た

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ１によって調製した。収率：１．２ｇ（６１．２５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５３９．２；実測値　５４０．２；Ｒｔ＝２．９３８分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ２によって調製した。収率：１ｇ（９８．４８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４５６．２；実測値　４５７．２；Ｒｔ＝２．２９３分．

ステップ３：Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物４６）の合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：５．２ｍｇ（１．５８％）。

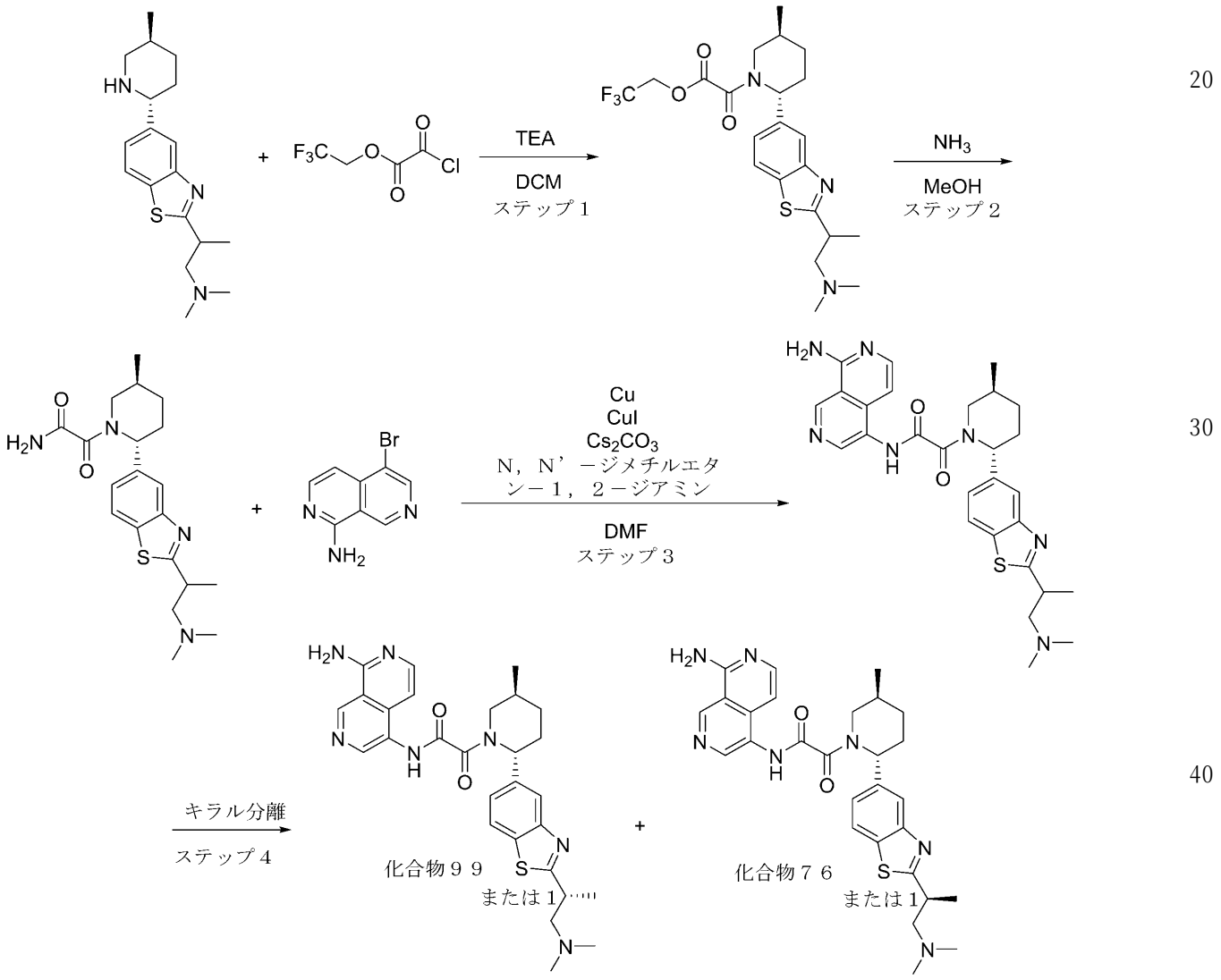
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　２０－６０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物４６：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１

．１０　（ｍ，　１４Ｈ），　１．３７　（ｍ，　２Ｈ），　１．６３　（ｍ，　３Ｈ），　１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５　（ｍ，　４Ｈ），　２．２１　（ｓ，　６Ｈ），　４．０５　（ｍ，　１Ｈ），　５．５２　（ｍ，　１Ｈ），　６．８２　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　（ｍ，　３Ｈ），　７．９５　（ｍ，　３Ｈ），　８．７１　（ｍ，　１Ｈ），　９．３４　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５９９．２；実測値　６００．２；Ｒｔ　＝　２．３８７分．

**実施例４４．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド、及びＮ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（Ｓ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物９９及び化合物７６）の合成**

**【化３４９】**




**Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成を中間体８において得た。**

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（０．２ｇ、６２９．９４μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（９５．６２ｍｇ、９４４．９１μｍｏｌ、１３１．７０μＬ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中で一緒に混合し、得られた溶液を氷浴中で５℃まで冷却した。２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１３２．０１ｍｇ、６９２．９３μｍｏｌ）を前の溶液に滴下して加え、得られた混合物を室温まで温め、４時間撹拌した。反応が完了したら、混合物をブライン（２＊２０ｍｌ）で洗浄し、有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．３ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４７１．２；実測値　４７２．２；Ｒｔ＝１．０２０分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．３ｇ、６３６．２２μｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を２５℃で１５時間撹拌した。完了したら、得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３８８．２；実測値　３８９．２；Ｒｔ＝０．８７３分．

ステップ３：Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１８５ｇ、４７６．１６μｍｏｌ）、５－ブロモ－２，７－ナフチリジン－１－アミン（１０６．６９ｍｇ、４７６．１６μｍｏｌ）、Ｃｕ（３０．２６ｍｇ、４７６．１６μｍｏｌ）、炭酸セシウム（３１０．２８ｍｇ、９５２．３２μｍｏｌ）、ＣｕＩ（９０．６８ｍｇ、４７６．１６μｍｏｌ、１６．１４μＬ）、及び（$^1$Ｓ，$^2$Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス－メチル－１，２－シクロヘキサン－ジアミン（１０１．５９ｍｇ、７１４．２４μｍｏｌ、１１２．６３μＬ）をアルゴン下、ＤＭＦ（３．８７ｍＬ）中で混合した。得られた混合物をバイアル中で１００℃で１５時間撹拌した。反応が完了したら、ジオキサンを蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：１０－３５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）に供して、Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１３．２ｍｇ、２４．８５μｍｏｌ、５．２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝２．１８６分．

ステップ４：キラル分離（化合物９９及び化合物７６）

ラセミＮ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１３．２ｍｇ、２４．８５ｕｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ－Ｉ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、７０－１５－１５、１２ｍ

ｌ／分）して、Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（ｒｅｌ－（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１．９１ｍｇ、５．９μｍｏｌ、１４．９４％収率）（ＲＴ＝１８．３３分）、及びＮ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（ｒｅｌ－（Ｓ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（２．６７ｍｇ、７．１７μｍｏｌ、２０．７％収率）（ＲＴ＝２５．２２分）を得た。

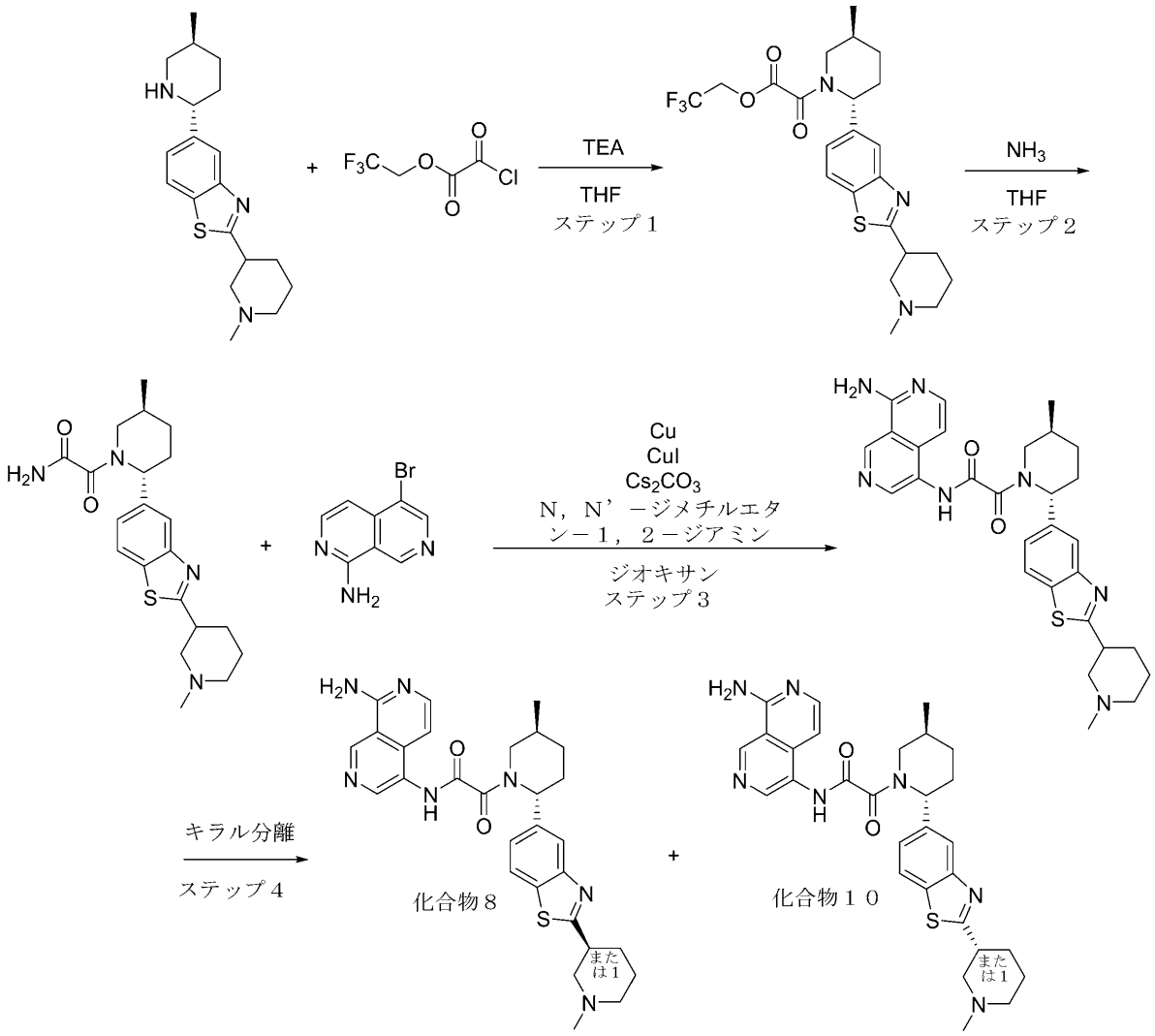
分析用条件（カラム：ＯＪ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５、０．６ｍｌ／分）における化合物９９のＲｅｌ時間は１６．５０分、化合物７６については２７．０２分であった。

化合物９９：保持時間：１６．５０　ｍｉｎ．　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝２．１１４分．

化合物７６：保持時間：２７．０２　ｍｉｎ．　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝２．１１１分．

実施例４５．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物８及び化合物１０）の合成

【化３５０】



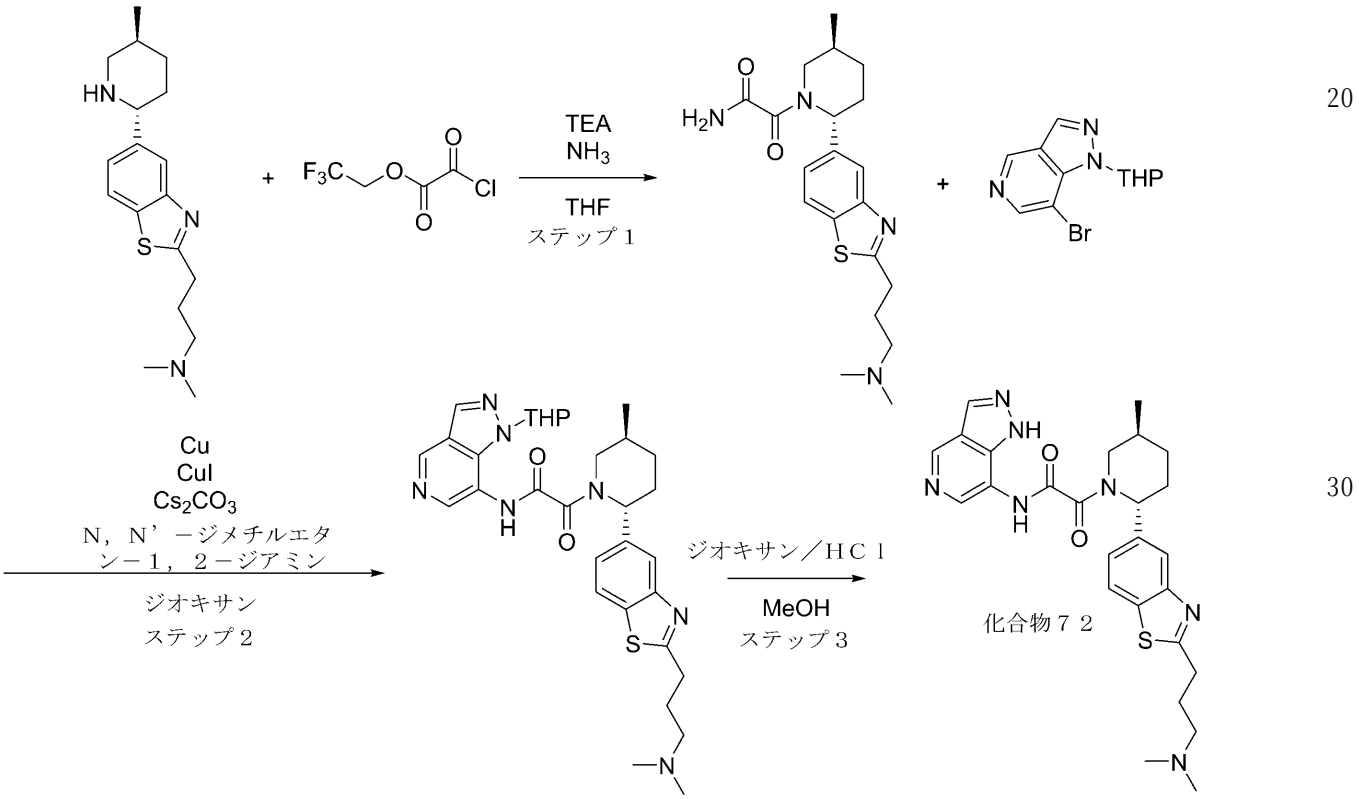

５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体２０において得た。
ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
一般的な手順スキームＳ３ステップ１によって調製した。収率：０．８５ｇ（９６．５４％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４８３．２；実測値　４８４．２；Ｒｔ＝１．１０７分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ３ステップ２によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４００．２；実測値　４０１．２；Ｒｔ＝０．８３７分．
ステップ３：Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾ

ール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、９９８．６６μｍｏｌ）、５－ブロモ－２，７－ナフチリジン－１－アミン（２２３．７６ｍｇ、９９８．６６μｍｏｌ）、銅（１２．６９ｍｇ、１９９．７３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１９０．１９ｍｇ、９９８．６６μｍｏｌ、３３．８４μＬ）、炭酸セシウム（６５０．７７ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２１３．０７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（６ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で３６時間加熱し、冷却した。無機沈殿物を濾過し、溶液をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　３０－７５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量５４４　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ）に供して、１１０ｍｇの粗生成物を得て、これを再精製して（デバイス（移動相、カラム）：システム　５－３５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）　標的質量５４４　カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）、Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６０ｍｇ、１１０．３６μｍｏｌ、１１．０５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４３．２；実測値　５４４．２；Ｒｔ＝２．０４２分．
ステップ４：キラル分離（化合物８及び化合物１０）
ラセミＮ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６０ｍｇ、１１０．３６μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０．流量：１２ｍＬ／分）して、Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１９ｍｇ、３４．９５μｍｏｌ、６３．３３％収率）、及びＮ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１７ｍｇ、３１．２７μｍｏｌ、５６．６７％収率）を得た。ＲＴ（異性体Ａ）＝５２．９７分；ＲＴ（異性体Ｂ）＝７７．２５分。
分析用条件（カラム：ＩＡ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物８のＲｅｌ時間は７３．４５分、化合物１０については５４．３６分であった。
化合物８：保持時間：７３．４５分。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．６１　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　（ｍ，　２Ｈ），　２．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　（ｓ，　３Ｈ），　２．３２　（ｍ，　１Ｈ），　２．６５　（ｍ，　１Ｈ），　３．０２　（ｍ，　２Ｈ），　３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　５．５２　（ｍ，　１Ｈ），　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　（ｍ，　３Ｈ），　７．８６　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　（ｍ，　２Ｈ），　８．６９　（ｍ，　１Ｈ），　９．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９１　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５４３．２；実測値　５４４．２；Ｒｔ　＝　１．７７６分．
化合物１０：保持時間：５４．３６分。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨ

ｚ）：δ（ｐｐｍ）１．０９（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，２Ｈ），２．１３（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，４Ｈ），２．３２（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｍ，１Ｈ），５．５２（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｍ，３Ｈ），７．８６（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｍ，２Ｈ），８．６９（ｍ，１Ｈ），９．３８（ｍ，１Ｈ），１０．９１（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５４３．２；実測値　５４４．２；Ｒｔ　＝　０．７６４分．

実施例４６．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物７２）の合成

【化３５１】




Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成を中間体２１において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（５４６．０３ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（７００ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５５７．７６ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ、７６８．２６μＬ）の撹拌溶液に２５℃でゆっくりと加え

た。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いでガス状アンモニアを２５℃で０．５～１時間反応混合物に通してバブリングした。得られた塩化アンモニウム沈殿物を濾過して廃棄し、濾液を真空中で濃縮して、粗製２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（８５０ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ、９９．２３％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８８．２；実測値　３８９．２；Ｒｔ＝２．０８９分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：１４０ｍｇ（３６．８９％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５８９．２；実測値　５９０．２；Ｒｔ＝１．８０６分．

ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物７２）の合成

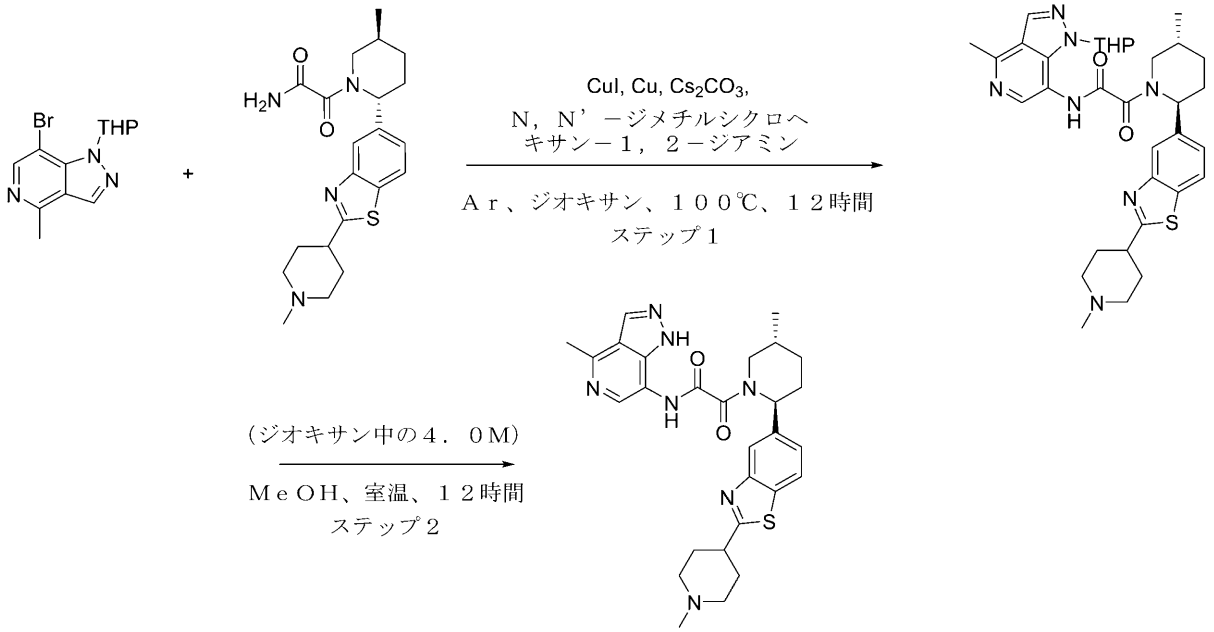
ジオキサン中の４Ｍの塩化水素、９９％（７８７．５０ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、０．７５ｍＬ、１３．９％純度）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（１４０ｍｇ、２３７．３９μｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で一度に加えた。得られた溶液を２５℃で５時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて乾燥させた。得られた明るい黄色の固体を逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相：４０－７０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ））に供して、化合物７２　２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７３ｍｇ、１４４．３７μｍｏｌ、６０．８２％収率）を明るい黄色の固体として得た。

化合物７２：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３３　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　－　１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８８　－　１．９７　（ｍ，　３Ｈ），　２．１１　－　２．１６　（ｍ，　７Ｈ），　２．２５　－　２．３４　（ｍ，　３Ｈ），　２．８７　－　３．１２　（ｍ，　３Ｈ），　３．７６　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　５．５２　－　５．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８８　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．２９　－　８．３７　（ｍ，　１Ｈ），　８．４２　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８８　－　８．９８　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０３　－　１１．２９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９９　－　１３．２５　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５０５．２；実測値　５０６．２；Ｒｔ　＝　２．０８３分．

実施例４７．Ｎ－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリ

ジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物９）の合成

【化３５２】




化合物９

２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体１９において得た。

７－ブロモ－４－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成を中間体３９において得た。

ステップ１：Ｎ－（４－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：８．１ｍｇ（１０．３１％）。

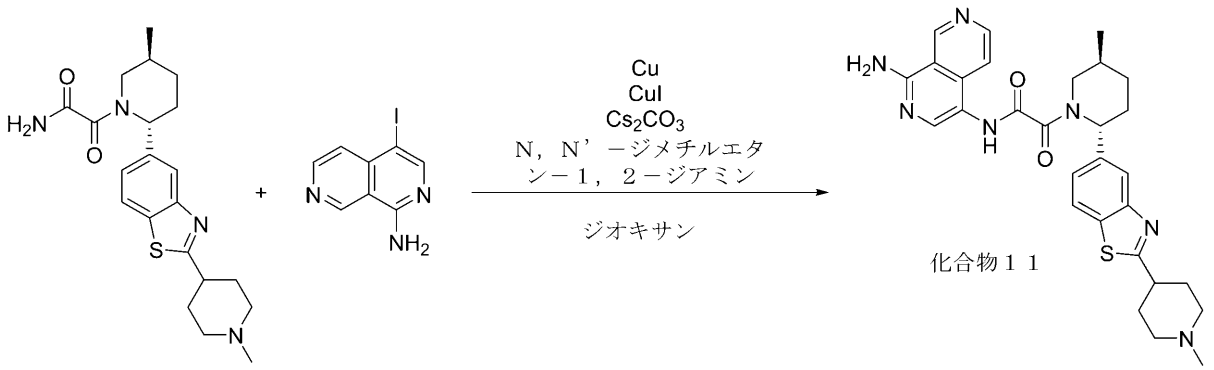
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　５０－７５％　水　ＮｅＣＮ＋ＦＡ　３０ｍＬ／分；ローディングポンプ　４　ｍＬ／分　ＡＣＮ；カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６１７．２；実測値　６１７．２；Ｒｔ＝０．９４３分

ステップ２：Ｎ－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物９）の合成

Ｎ－（４－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（８．１ｍｇ、１３．１５μｍｏｌ）の混合物を、ジオキサン／ＨＣｌ（０．５ｍＬ）及びメタノール（０．５ｍＬ）中で３５℃で１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、Ｎ－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オ

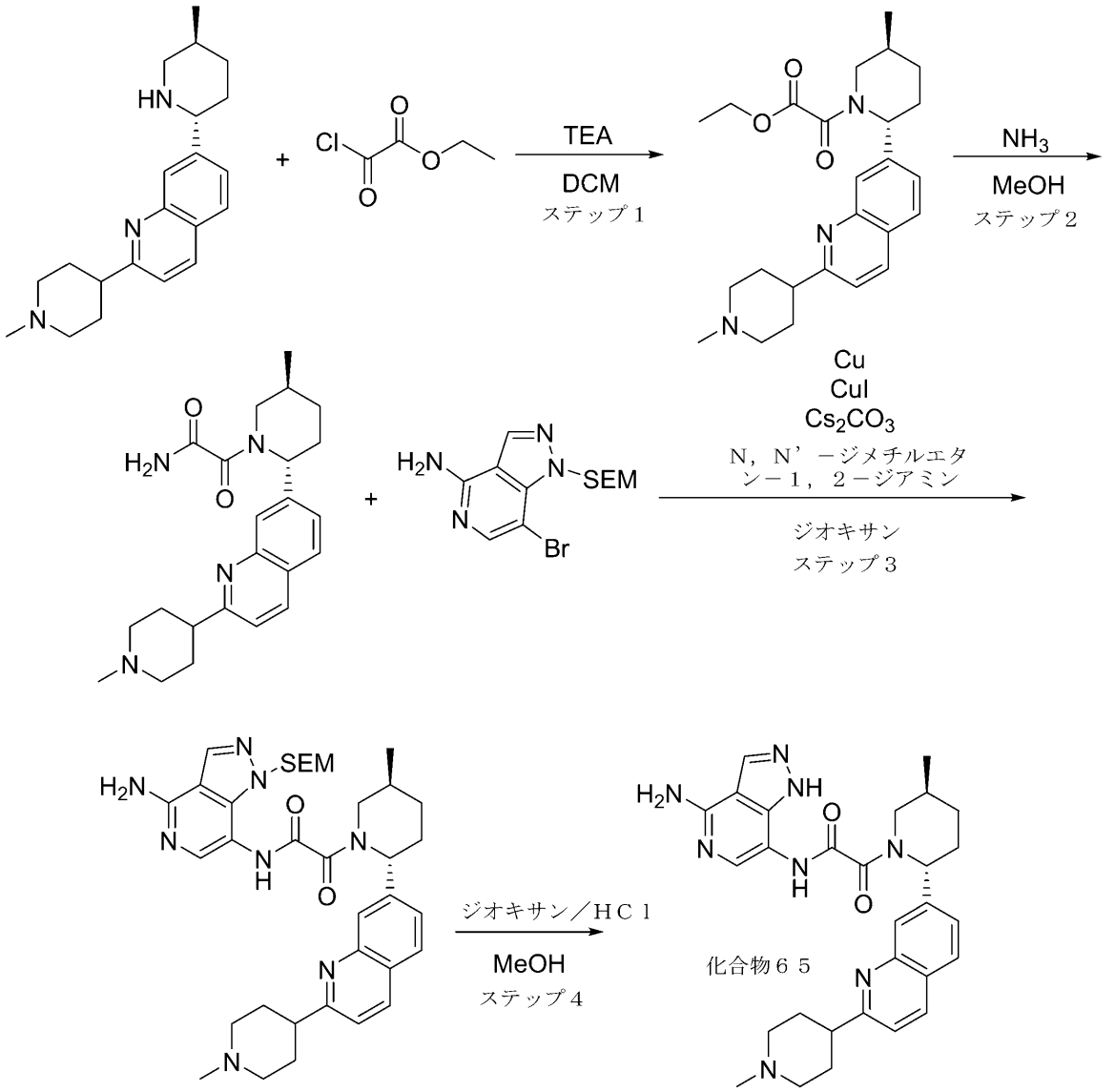
キソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７ｍｇ、粗製、２ＨＣｌ）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３２．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝２．１０８分．
実施例４８．Ｎ－（１－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１１）の合成
【化３５３】




２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体１９において得た。
４－ヨード－２，７－ナフチリジン－１－アミンの合成を中間体４０において得た。
２つの別個のロットを一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって同様に調製した。収率：６．３ｍｇ（３．６４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　２５－７５％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　ＮＨ$_4$ＯＨ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
生成物をキラルＨＰＬＣ（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＩＣ－ＩＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、１０ｍｌ／分）によって精製した。
化合物１１：保持時間：３７．９８　ｍｉｎ．$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０６　－　１．１２　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．７９　－　２．０１　（ｍ，　４Ｈ），　２．０９　－　２．１６　（ｍ，　３Ｈ），　２．１７　－　２．２９　（ｍ，　２Ｈ），　２．２９　－　２．３４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８９　－　３．１８　（ｍ，　４Ｈ），　３．５２　－　４．１１　（ｍ，　２Ｈ），　５．２５　－　５．８０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１４　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．４２　－　７．６３　（ｍ，　２Ｈ），　７．８９　－　７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９６　－　８．０５　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　８．３５　－　８．６９　（ｍ，　１Ｈ），　９．４５　－　９．５９　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４１　－　１０．６５　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５４３．２；実測値　５４４．２；Ｒｔ　＝　１．９１４分．
実施例４９．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物６５）の

合成

【化３５４】




２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリンの合成を中間体２２において得た。

ステップ１：エチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

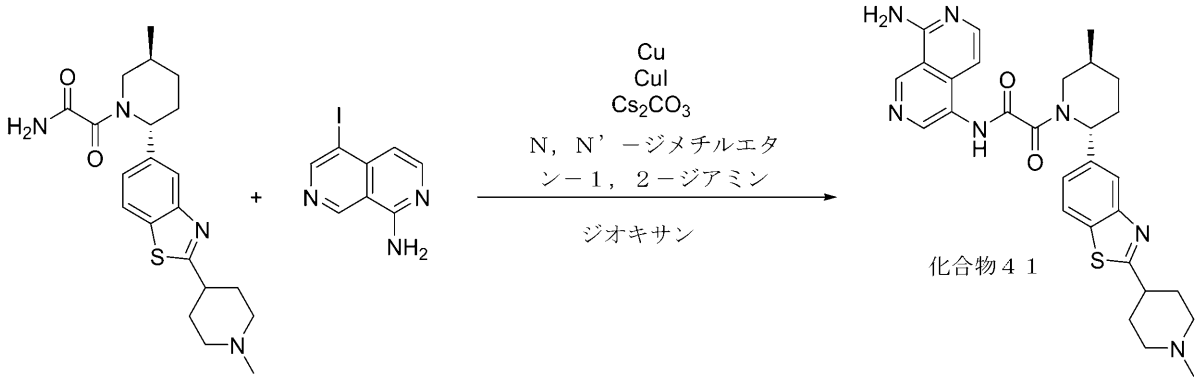
２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（２００ｍｇ、４３２．８０μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（８７．５９ｍｇ、８６５．６０μｍｏｌ、１２０．６５μＬ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、次いでエチル　２－クロロ－２－オキソ－アセテート（７６．８２ｍｇ、５６２．６４μｍｏｌ、６２．９７μＬ）を滴下して加えた。溶液を２５℃で一晩撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、エチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセテート（２４０ｍｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２３．２；実測値　４２４．２；

Ｒｔ＝１．０６０分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
エチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセテート（２４０ｍｇ、４８１．６５μｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液（１０重量％の$NH_3$）に溶解し、一晩撹拌した。ＲＭを真空中で濃縮し、次いでＤＣＭ（３０ｍｌ）に溶解し、水で洗浄した。有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０ｍｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３９４．２；実測値　３９５．２；Ｒｔ＝０．７３４分．
ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１２０ｍｇ、２５５．５１μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１０５．２６ｍｇ、３０６．６１μｍｏｌ）、Ｃｕ（１６．２４ｍｇ、２５５．５１μｍｏｌ）、炭酸セシウム（１６６．５０ｍｇ、５１１．０２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（４８．６６ｍｇ、２５５．５１μｍｏｌ、８．６６μＬ）、及びＮ，Ｎ’－ジメチルエタン－ジアミン（５４．５２ｍｇ、３８３．２６μｍｏｌ、６０．４４μＬ）をアルゴン下、ジオキサン（５．００ｍＬ）中で混合した。得られた混合物をバイアル中で１００℃で１２時間撹拌した。ＲＭを濾過し、真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（２－１０分１０－４０％　ＭｅＣＮ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍ　ＭｅＣＮ）カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）に供した。Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４８．５ｍｇ、７３．８３μｍｏｌ、２８．９０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　６５６．２；実測値　６５７．２；Ｒｔ＝１．１６３分．
ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物６５）の合成
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４７．５ｍｇ、６０．０２μｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、次に３ｍＬのＨＣｌ／ジオキサン（６０．０２μｍｏｌ、３ｍＬ）（１０重量％のＨＣｌ）を加え、一晩撹拌した。ＲＭを真空中で濃縮し、次いで１ｍｌのＤＭＳＯに溶解し、ＨＰＬＣ（２－１０分　２５－５０％　水　ＭｅＣＮ＋ＦＡ　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１０．３ｍｇ、１７．９９μｍｏｌ、２９．９７％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。
化合物６５：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７３　－　１．１

２（ｍ，３Ｈ），１．２７－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８８－２．０４（ｍ，５Ｈ），２．１２－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．９１－３．００（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．２２（ｍ，７Ｈ），３．８１－４．１９（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．８４（ｍ，１Ｈ），６．６１－７．０４（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．９９（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．２４－８．３２（ｍ，１Ｈ），９．５５－１０．６８（ｍ，１Ｈ），１２．５３－１３．３８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値５２６．２；実測値５２７．２；Ｒｔ＝１．７７７分．

実施例５０．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物４１）の合成

【化３５５】



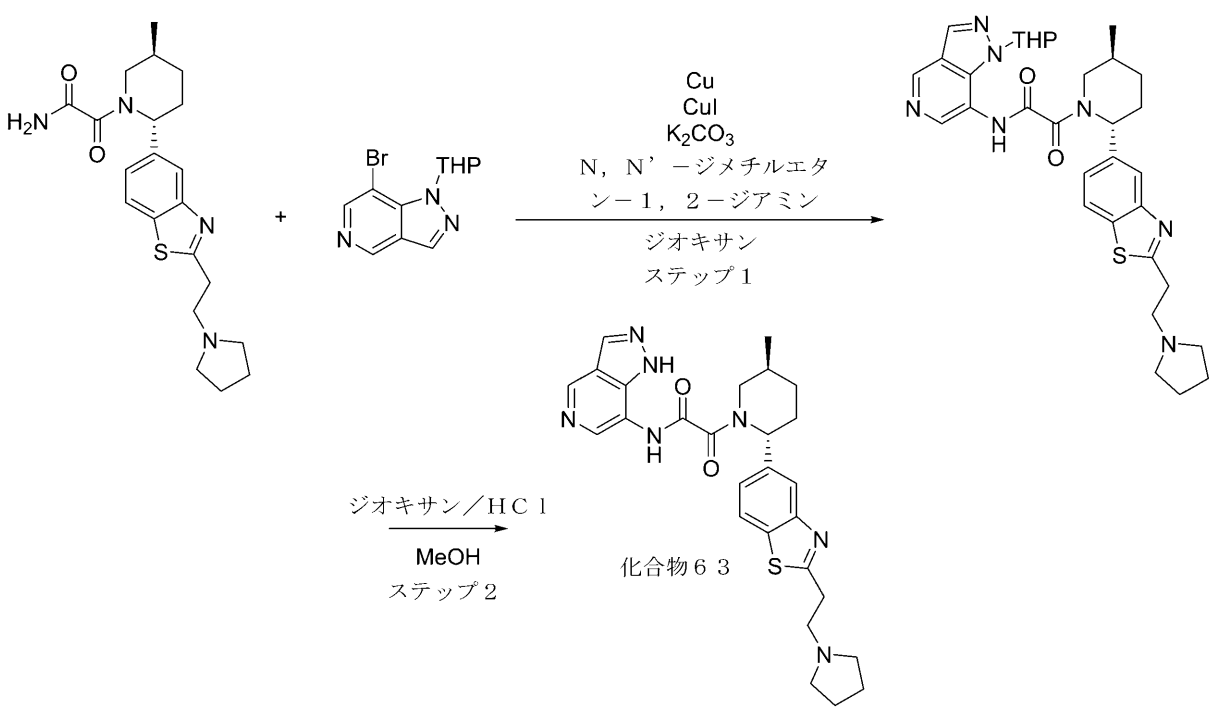

２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体１９において得た。

５－ヨード－２，７－ナフチリジン－１－アミンの合成を中間体４１において得た。一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：１１ｍｇ（６．３６％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　１０－３５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物４１：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ（ｐｐｍ）１．０７－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．３３－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．９７（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．１３（ｍ，５Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．８８（ｍ，２Ｈ），３．０４－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．５１－４．１４（ｍ，１Ｈ），５．２５－５．８０（ｍ，１Ｈ），６．６０－６．９８（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．８１－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０９（ｍ，２Ｈ），８．６０－８．８３（ｍ，１Ｈ），９．３１－９．４７（ｍ，１Ｈ），１０．７２－１１．０７（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値

５４３．２；実測値　５４４．２；Ｒｔ　＝　２．０６９分．
実施例５１．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６３）の合成
【化３５６】



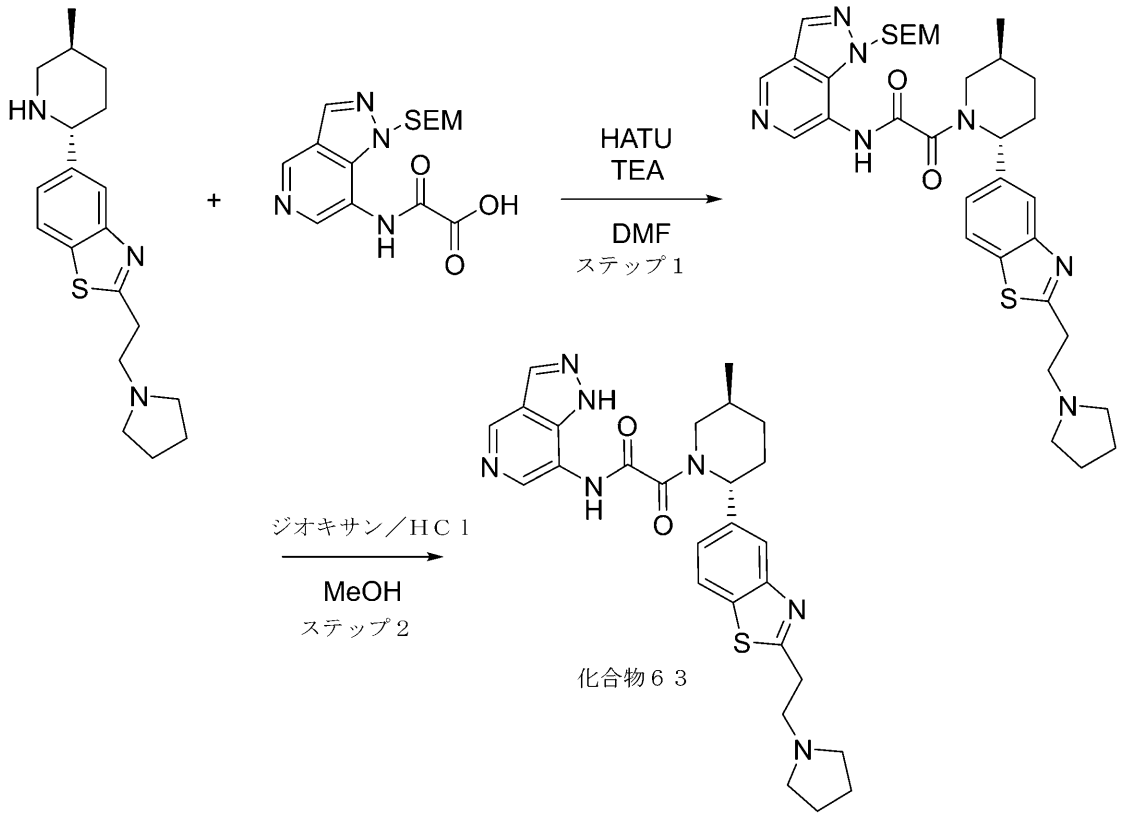

２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体２３において得た。
ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：５６ｍｇ（１８．６４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　５０－１００％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６０１．２；実測値　６０２．２；Ｒｔ＝１．８７７分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６３）の合成
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

－７－イル）アセトアミド（５６ｍｇ、９３．０６μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．３６ｇ、３７．２２ｍｍｏｌ、１．７０ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１５分間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（５－５－２０％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）に供して、化合物６３　２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（３８ｍｇ、６０．６０μｍｏｌ、６５．１２％収率、３ＨＣｌ）を得た。

化合物６３：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　δ　１．０３　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３３　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．８０　（ｍ，　６Ｈ），　１．８６　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１３　－　２．３４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８３　－　２．９１　（ｍ，　３Ｈ），　３．２２　－　３．２６　（ｍ，　５Ｈ），　３．７５　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　５．５６　－　５．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８７　－　７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．１７　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　－　８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８７　－　８．９９　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０９　－　１１．２６　（ｍ，　１Ｈ），　１３．００　－　１３．２１　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１７．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ＝　１．７８５分．

実施例５２．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６３）の代替え的な合成

【化３５７】




５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体２３において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：２２３ｍｇ（２０．１６％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４５－７０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６４７．２；実測値　６４８．２；Ｒｔ＝３．３６４分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６３）の合成

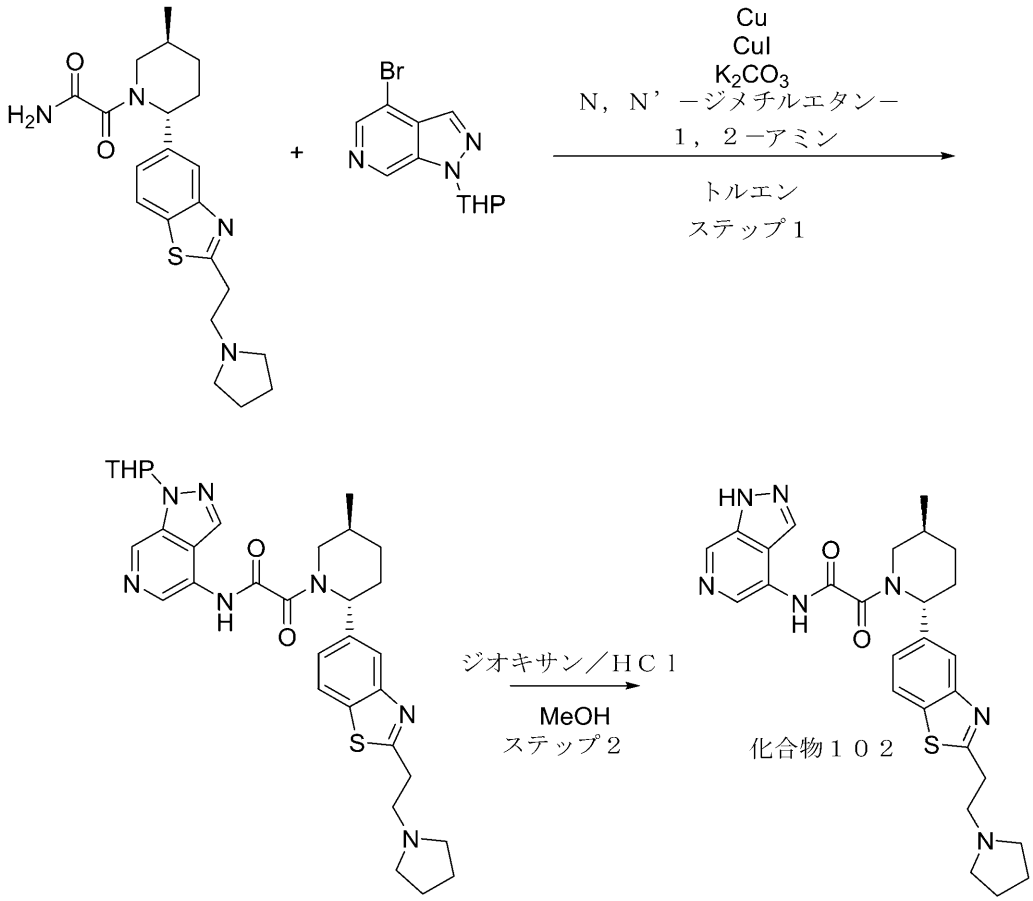
メタノール（３ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２２３ｍｇ、３４４．１９μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．８８ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、２．３５ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた

混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；５０－５０－８０％　０－１．５－６分　$Ｈ_{2}Ｏ$／ＭｅＯＨ／０．１％$ＮＨ_{4}ＯＨ$、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、化合物６３　２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（９７ｍｇ、１８７．３９μｍｏｌ、５４．４４％収率）を得た。

化合物６３：$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８３　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　－　１．７２　（ｍ，　４Ｈ），　１．７３　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　－　２．２６　（ｍ，　１Ｈ），　２．２９　－　２．３７　（ｍ，　１Ｈ），　２．５２　－　２．５５　（ｍ，　２Ｈ），　２．８５　－　２．９０　（ｍ，　２Ｈ），　３．２０　－　３．２９　（ｍ，　４Ｈ），　３．３６　－　３．３７　（ｍ，　１Ｈ），　３．７６　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　５．５８　－　５．９３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８７　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．２８　－　８．４０　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５８　（ｍ，　１Ｈ），　８．８４　－　９．０４　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０５　－　１１．２７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９４　－　１３．３４　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５１７．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ　＝　１．８７８分．

実施例５３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物１０２）の合成

【化３５８】



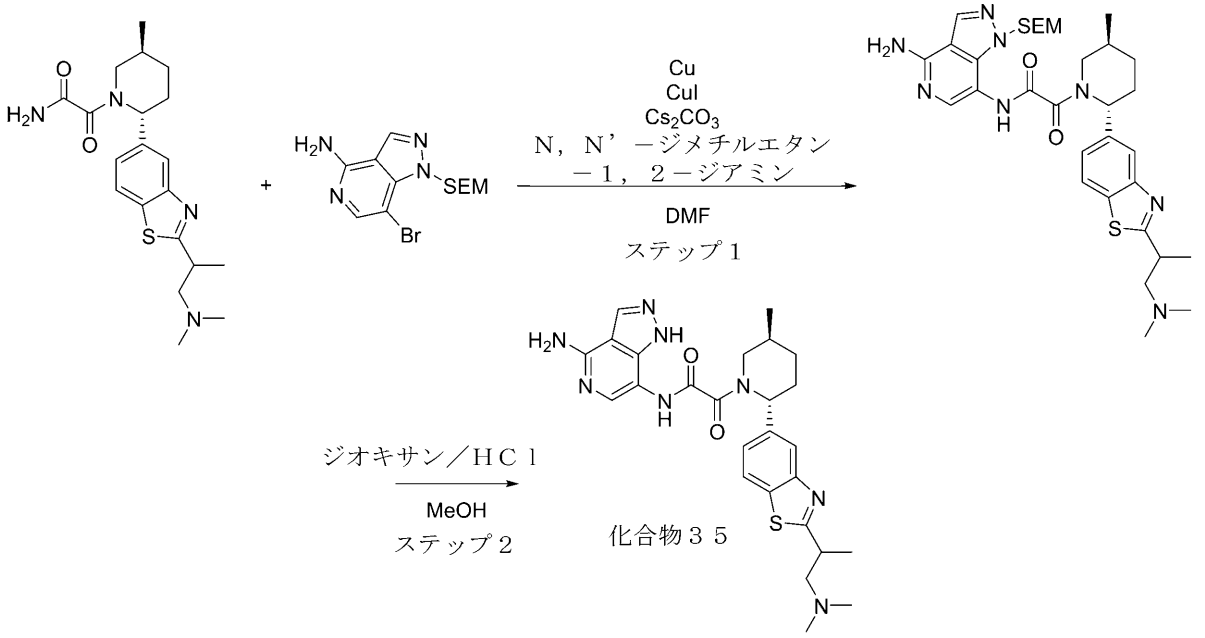

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミドの合成
中間体２３を使用して一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：３１ｍｇ（１７．１９％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　５０－５０－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６０１．２；実測値　６０２．２；Ｒｔ＝２．４８０分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物１０２）の合成
　ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（３１ｍｇ、５１．５２μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（７５１．３２ｍｇ、２０．６１ｍｍｏｌ、９３９．１５μＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１５分間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させ

て乾燥させ、ＨＰＬＣ（５－５－２０％　０－２－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１，％ＦＡ　流量：３０ｍｌ／分；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）に供して、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（１０．５ｍｇ、２０．２８μｍｏｌ、３９．３７％収率）を得た。

化合物１０２：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．７６　（ｍ，　５Ｈ），　１．８３　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１３　－　２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４　－　２．８９　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　－　３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　３．２４　－　３．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．３３　－　３．３４　（ｍ，　２Ｈ），　３．３６　－　３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　３．４４　－　４．０７　（ｍ，　１Ｈ），　５．２５　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．８５　－　７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．１０　－　８．３９　（ｍ，　２Ｈ），　８．５３　－　８．６８　（ｍ，　１Ｈ），　８．７６　－　８．８９　（ｍ，　１Ｈ），　１１．２０　－　１１．５８　（ｍ，　１Ｈ），　１３．６９　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１７．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ　＝　２．２６１分．

実施例５４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３５）の合成

【化３５９】

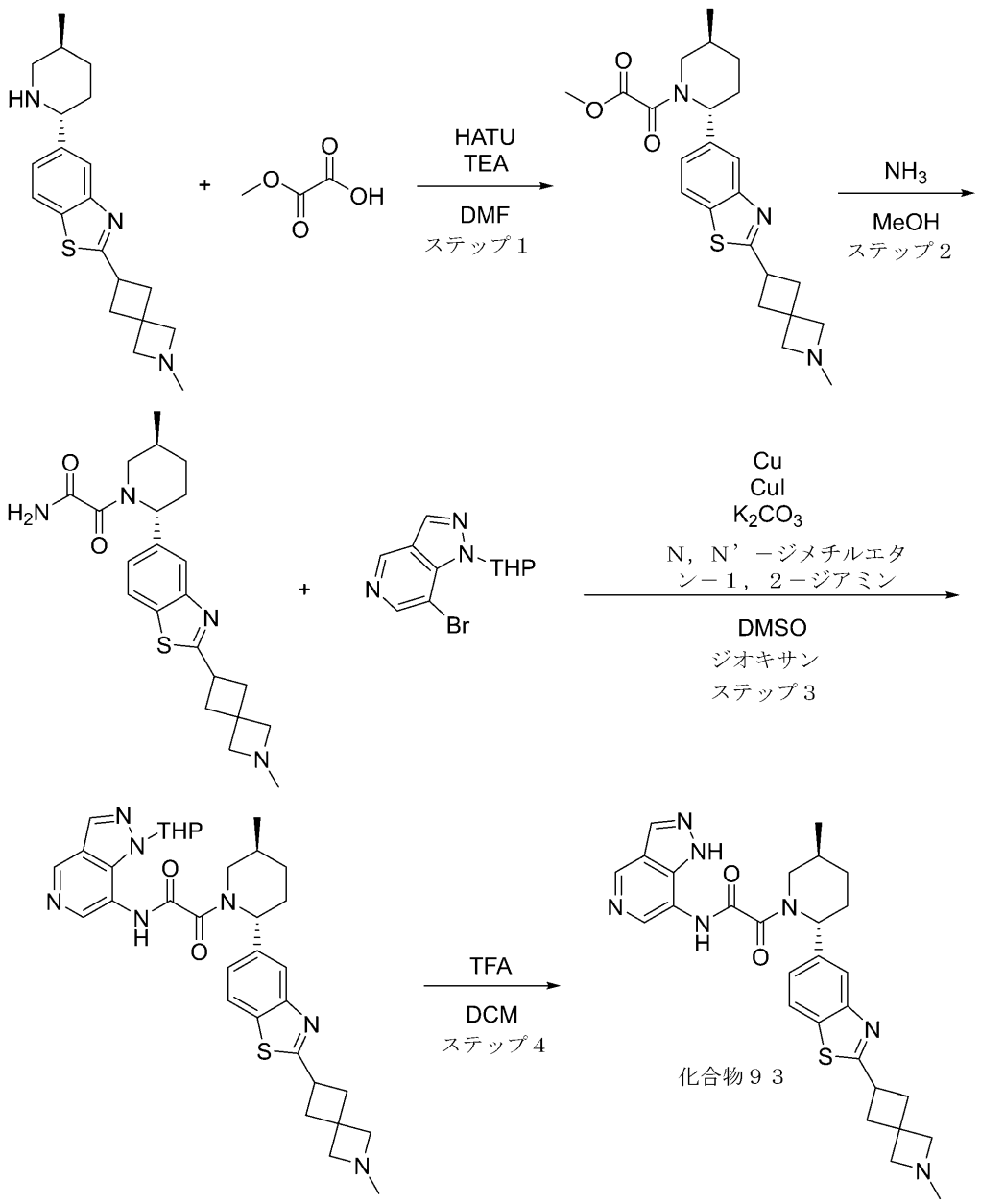



２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を実施例４４において得た。

ステップ１：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（

２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、５１４．７７μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１７６．７２ｍｇ、５１４．７７μｍｏｌ）、Ｃｕ（３２．７１ｍｇ、５１４．７７μｍｏｌ）、炭酸セシウム（３３５．４４ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（９８．０４ｍｇ、５１４．７７μｍｏｌ、１７．４４μＬ）、及びＮ，Ｎ’－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（１０９．８３ｍｇ、７７２．１５μｍｏｌ、１２１．７７μＬ）をアルゴン下、ＤＭＦ（４ｍＬ）中で混合した。得られた混合物をバイアル中で１００℃で１７時間撹拌した。反応が完了したら、ジオキサンを蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４０．４ｍｇ、６２．０７μｍｏｌ、１２．０６％収率）を２回に分けて得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６５０．２；実測値　６５１．２；Ｒｔ＝２．８９０分．
ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３５）の合成
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４０．４６ｍｇ、６２．１６μｍｏｌ）を、ジオキサン／ＨＣｌ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた混合物を室温で１７時間撹拌した。反応が完了したら、得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得た。粗生成物をＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ　１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：０－２５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％　ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５．３ｍｇ、２５．７８μｍｏｌ、４１．４７％収率、２ＨＣｌ）を得た。
化合物３５：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．４０　（ｍ，　４Ｈ），　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　（ｍ，　２Ｈ），　２．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　（ｍ，　２Ｈ），　２．５３　（ｍ，　６Ｈ），　２．８７　（ｍ，　２Ｈ），　３．７９　（ｍ，　４Ｈ），　５．６５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　（ｍ，　３Ｈ），　７．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１２　（ｍ，　２Ｈ），　８．２６　（ｍ，　１Ｈ），　１０．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０６　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１９．２；実測値　５２０．２；Ｒｔ　＝　２．１０６分．
実施例５５．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物９３）の合成

【化３６０】




２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体１３において得た。

ステップ１：メチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（９７５ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－２－オキソ－酢酸（４４５．６３ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．４４ｇ、１４．２７ｍｍｏｌ、１．９９ｍＬ）の撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（１．７４ｇ、４．５７ｍｍｏｌ、２．３９ｍＬ）を加えた。得られた反応混合物を２０℃で４時間撹拌した。次いで、それを水（４０ｍｌ）で

希釈し、酢酸エチル（７０ｍｌ）で抽出した。有機層を水（２×３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で連続的に洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、メチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１．２４ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４２７．２；実測値　４２８．２；Ｒｔ＝１．０５１分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

メチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１．２４ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を、アンモニア（ＭｅＯＨ中の７Ｎ）（１５．５８ｇ、１３９．９７ｍｍｏｌ、２０ｍＬ、１５．３％純度）に溶解した。得られた溶液を４５℃で１６時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１．２１ｇ、粗製）を残した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４１２．２；実測値　４１３．２；Ｒｔ＝０．８６２分．

ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（４９２．４０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、銅（１８．４９ｍｇ、２９０．８８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（８３．１０ｍｇ、４３６．３１μｍｏｌ、１４．７９μＬ）、Ｎ，Ｎ′－ジメチルエチレンジアミン（６２．０６ｍｇ、４３６．３１μｍｏｌ、６８．８０μＬ）、及び炭酸カリウム（４０２．０２ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、１７５．５５μＬ）を、ジオキサン（１５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（５ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコをアルゴンでパージし、得られた混合物を不活性雰囲気下、１０５℃で２０時間撹拌した。次いで、減圧下でジオキサンを除去し、残渣をＨＰＬＣ（４０－４０－９０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）に供して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２４０ｍｇ、３９１．０３μｍｏｌ、２６．８９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　６１３．２；実測値　６１４．２；Ｒｔ＝０．９９２分．

ステップ４：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物９３）の合成

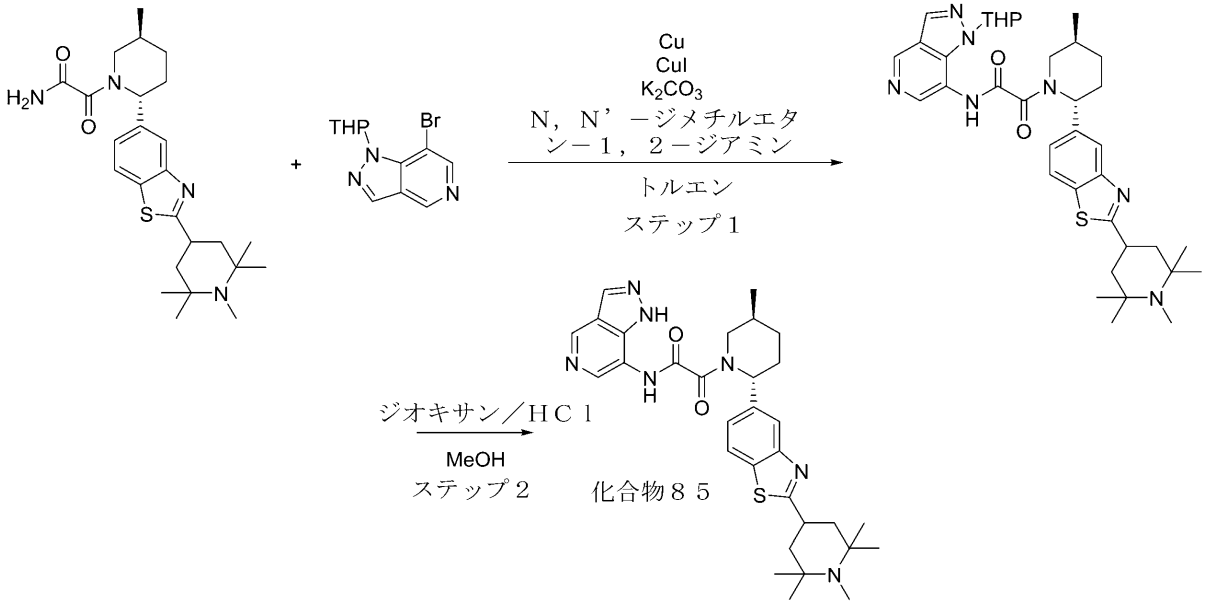
ＴＦＡ（１．４８ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２４０ｍｇ、３９１．０３μｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で６時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＨＰＬＣ

（第１の実行：５－５－４０％　０－２－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ　１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；第２の実行：４０－４０－８０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）に供して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（５８ｍｇ、１０９．５１μｍｏｌ、２８．００％収率）を得た。

化合物９３：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　２．３４　（ｍ，　５Ｈ），　２．４３　－　２．４６　（ｍ，　２Ｈ），　２．５７　－　２．９２　（ｍ，　３Ｈ），　３．０３　－　３．０８　（ｍ，　２Ｈ），　３．２０　－　３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　－　４．１３　（ｍ，　２Ｈ），　５．５２　－　５．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８８　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．２９　－　８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８７　－　８．９９　（ｍ，　１Ｈ），　１０．８８　－　１１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８３　－　１３．２９　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５２９．２；実測値　５３０．２；Ｒｔ　＝　２．１０８分．

実施例５６．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物８５）の合成

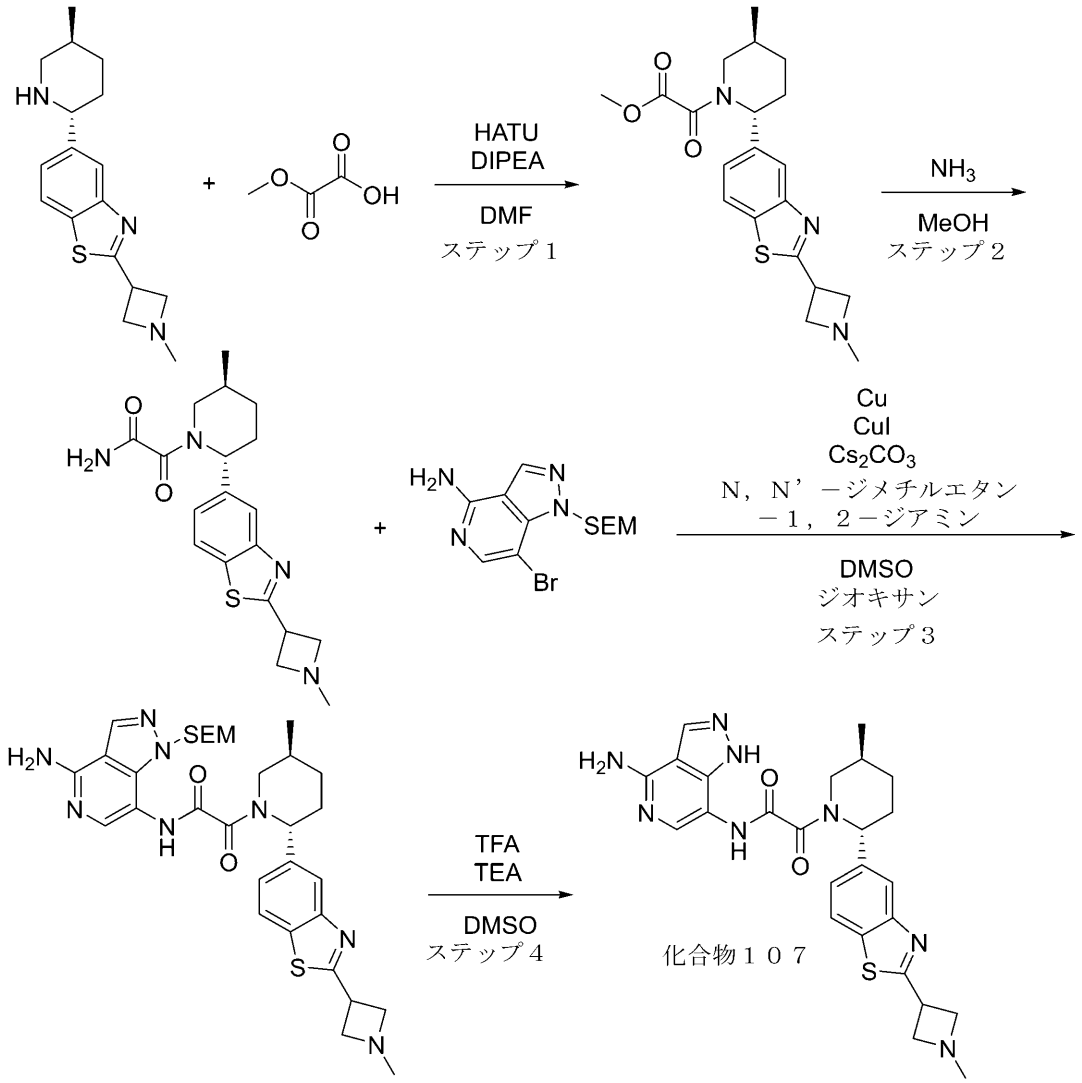
【化３６１】




５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体７において得た。オキサミドを当該技術分野で即知の手順に従って形成した（例えば、中間体２６及び中間体２８を参照されたい）。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：２１２０ｍｇ（４９％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　６０－６０－１００％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６５７．２；実測値　６５８．２；Ｒｔ＝１．７００分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物８５）の合成
　ＭｅＯＨ（９．９９ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．１２ｇ、１８２．４１μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．６０ｇ、４３．８８ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（２５－６０％　０－６分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１，％　$NH_4OH$　流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ　１８　１００ｘ２０ｍｍ　５ｕｍ）に供して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１６１ｇ、２８．０６μｍｏｌ、１５．３８％収率）を得た。
化合物８５：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０４　－　１．０８　（ｍ，　９Ｈ），　１．１１　－　１．１５　（ｍ，　６Ｈ），　１．１６　－　１．３２　（ｍ，　１Ｈ），　１．３２　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　－　１．６６　（ｍ，　２Ｈ），　１．６８　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　－　２．０４　（ｍ，　３Ｈ），　２．０９　－　２．１８　（ｍ，　１Ｈ），　２．２１　（ｓ，　３Ｈ），　２．７９　－　２．９０　（ｍ，　１Ｈ），　３．４９　－　３．５３　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　５．５５　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．８７　－　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．１０　（ｍ，　１Ｈ），　８．２３　－　８．３４　（ｍ，　１Ｈ），　８．３５　－　８．５１　（ｍ，　１Ｈ），　８．７８　－　８．９４　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５７３．２；実測値　５７４．２；Ｒｔ　＝　１．４６６分．
実施例５７．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１０７）の合成

【化３６２】




２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体６において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ酢酸の合成

ＨＡＴＵ（８３２．４９ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．５５ｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－２－オキソ－酢酸（２８４．７９ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（７０７．４２ｍｇ、５．４７ｍｍｏｌ、９５３．３９μＬ）の撹拌混合物に２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。揮発性物質を蒸発させ、残渣を水（２０ｍＬ）と混合し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させて、粗製２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ酢酸（０．５ｇ、１．３４ｍｍｏｌ、７３．３８％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３８７．２；実測値　３８８．２；Ｒｔ＝２．４６８分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

アンモニア（１１４．００ｍｇ、６．６９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（５１８．７８ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の溶液を通して０℃で０．５時間バブリングし、次いで反応混合物を密閉フラスコ中で３０℃で１４時間撹拌した。揮発性物質を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相　１５－３０％　０－６分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）に供して、純粋な２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０５ｇ、１３４．２３μｍｏｌ、１０．０３％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝２．１００分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ジオキサン（４．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（５０ｍｇ、１１４．１０μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４３．０９ｍｇ、１２５．５１μｍｏｌ）、銅（５．２６ｍｇ、８２．８２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１０．５３ｍｇ、５５．２７μｍｏｌ、１．８７μＬ）、炭酸セシウム（１１１．５３ｍｇ、３４２．３０μｍｏｌ）、及び$N^1$，$N^2$－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（３１．６５ｍｇ、２２２．４９μｍｏｌ）の混合物をアルゴン雰囲気下、９０℃で８０時間撹拌した。１２時間後、アリコートを採取し、３０％の変換を示した。ＤＭＳＯ（１ｍＬ）を反応混合物に加え、１００℃で８０時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン（２×１ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を濃縮して、粗製Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７２ｍｇ、１１３．４１μｍｏｌ、９９．４０％収率）（ＤＭＳＯ中の溶液（１ｍＬ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６３４．２；実測値　６３５．２；Ｒｔ＝２．８１０分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１０７）の合成

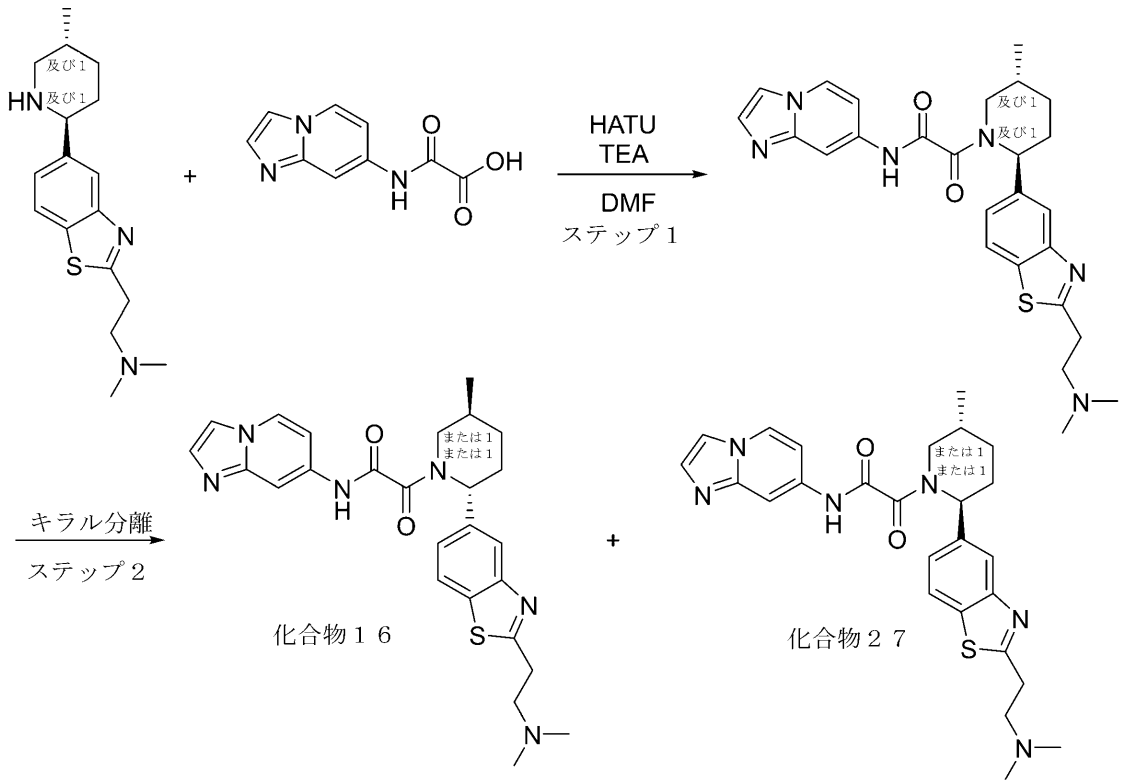
ＴＦＡ（１．２６ｇ、１１．０３ｍｍｏｌ、８４９．４５μＬ）を、ＤＭＳＯ（９２３．０９μＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７０ｍｇ、１１０．２６μｍｏｌ）の溶液に加え、２５℃で２４時間撹拌した。揮発性物質を蒸発させ、残渣を０℃まで冷却し、ＴＥＡ（５５．７９ｍｇ、５５１．３０μｍｏｌ、７６．８４μＬ）を加え、真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：２５－２５－７５％　０－１－８分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）に供して、粗生成物（２５ｍｇ、７６％）を得た。第２のＨＰＬＣ（カラム：

Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ １８ ＳＭＢ１００－５Ｔ １００ｘ１９ｍｍ ５ｕｍ；移動相：０－０－２５％ ０－１－５分 $H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）の後、純粋なＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１５ｍｇ、２７．２４μｍｏｌ、２４．７１％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

化合物１０７：$^1$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ ０．９３ － １．０７ （ｍ，３Ｈ），１．３２ － １．４３ （ｍ，１Ｈ），１．６７ － １．７９ （ｍ，１Ｈ），１．８５ － １．９５ （ｍ，１Ｈ），２．０９ － ２．２３ （ｍ，１Ｈ），２．３０ （ｓ，３Ｈ），２．７６ － ３．０７ （ｍ，３Ｈ），３．６８ － ３．７２ （ｍ，２Ｈ），３．７４ － ４．１３ （ｍ，３Ｈ），５．１２ － ５．８０ （ｍ，１Ｈ），６．６２ － ７．０１ （ｍ，２Ｈ），７．２９ － ７．４８ （ｍ，１Ｈ），７．６２ － ７．７９ （ｍ，１Ｈ），７．８９ － ７．９６ （ｍ，１Ｈ），７．９９ － ８．１０ （ｍ，１Ｈ），８．１４ － ８．２１ （ｍ，１Ｈ），１０．４８ － １０．６３ （ｍ，１Ｈ），１２．５５ － １３．４０ （ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５０４．２；実測値 ５０５．２；Ｒｔ ＝ １．９５２分．

実施例５８．２－（２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１６及び化合物２７）の合成

【化３６３】

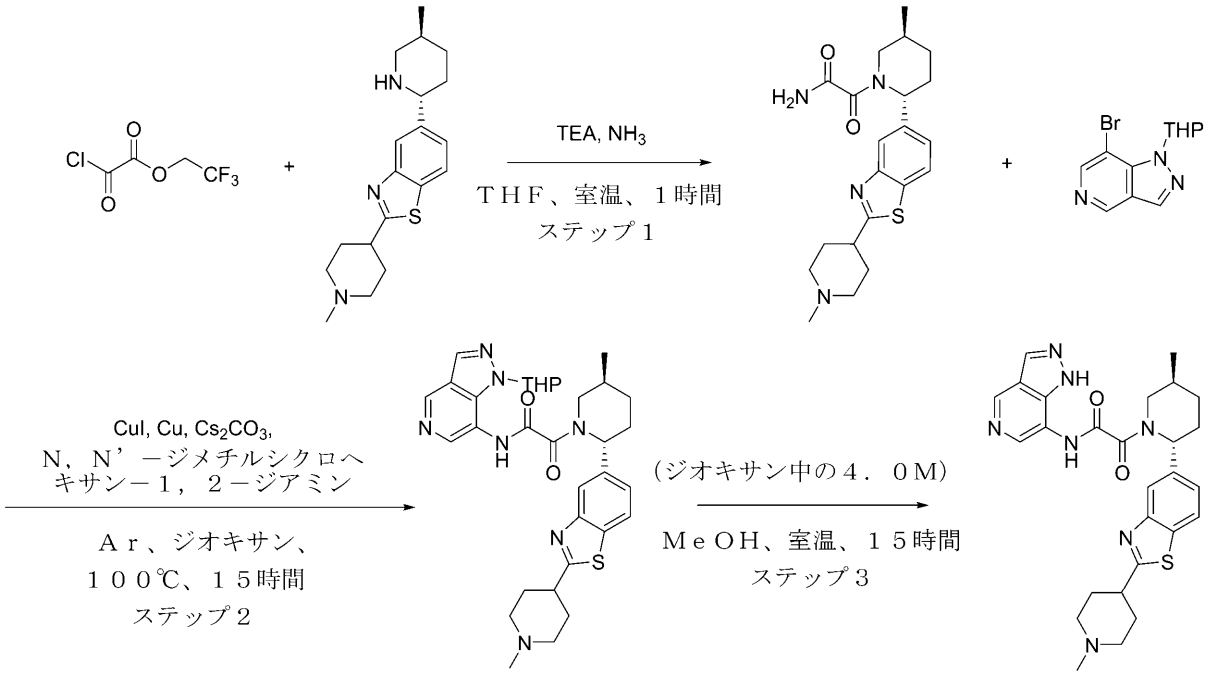



ｒａｃ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成を中間体２４において得た。

ステップ１：２－（２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ４ステップ６Ａによって調製した。収率：２４３ｍｇ（４０．６５％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　３５－７５％　水－ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４９０．２；実測値　４９１．２；Ｒｔ＝２．０９３分．
ステップ２：キラル分離（化合物１６及び化合物２７）
　ラセミ２－（２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（５７ｍｇ、１１８．６０ｕｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ－ＩＩ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）、ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－５０、１０ｍｌ／分）して、Ｎ－（６－アミノ－５－メチル－３－ピリジル）－２－［ｒｅｌ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（１８．７ｍｇ、３８．９１ｕｍｏｌ、６５．６１％収率）（ＲＴ＝３３．４７分）、及びＮ－（６－アミノ－５－メチル－３－ピリジル）－２－［ｒｅｌ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（２０ｍｇ、４１．６１ｕｍｏｌ、７０．１８％収率）（ＲＴ＝５７．９６分）を得た。
　分析用条件（カラム：ＯＪ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、６０－２０－２０、０．６ｍｌ／分）における化合物１６のＲｅｌ時間は１５．７１分、化合物２７については３７．５２分であった。
化合物１６：保持時間：１５．７１分。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　－１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３３　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．８７　－　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　－　２．３２　（ｍ，　８Ｈ），　２．７８　－　２．８９　（ｍ，　２Ｈ），　３．２３　－　３．２５　（ｍ，　２Ｈ），　３．４８　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　５．２９　－　５．７２　（ｍ，　１Ｈ），　７．０１　－　７．１０　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．４２　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．５０　（ｄ，　１Ｈ），　７．８１　－　７．８９　（ｍ，　２Ｈ），　８．０２　－　８．１２　（ｍ，　２Ｈ），　８．４１　－　８．５０　（ｄｄ，　１Ｈ），　１１．０８　－　１１．１９　（ｄ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４９０．２；実測値　４９１．２；Ｒｔ　＝　１．４３１分．
化合物２７：保持時間：３７．５２分。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３３　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．９３　（ｍ，　２Ｈ），　２．０９　－　２．３３　（ｍ，　８Ｈ），　２．７７　－　２．８９　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２　－　３．２５　（ｍ，　３Ｈ），　３．４８　－　４．０５　（ｍ，　１Ｈ），　５．２９　－　５．７１　（ｍ，　１Ｈ），　７．０１　－　７．１０　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．４２　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．５０　（ｄ，　１Ｈ），　７．８１　－　７．８９　（ｍ，　２Ｈ），　８．０２　－　８．０６　（ｍ，　２Ｈ），　８．４１　－　８．５０　（ｄｄ，　１Ｈ），　１１．０８　－　１１．１９　（ｄ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４９０．２；実測値　４９１．２；Ｒｔ　＝　１．４２２分．
実施例５９．２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－

（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物９４）の合成

【化３６４】




化合物９４

アミン５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体２において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ５ステップ１によって調製した。収率：１．５ｇ（９１．４１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４００．２；実測値　４０１．２；Ｒｔ＝０．８２３分．

ステップ２：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成　一般的な手順スキームＳ５ステップ２によって調製した。収率：８０．０ｍｇ（３１．３２％）。

ＨＰＬＣ条件：０－５分；２５－４５％　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＮＨ４ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　アセトニトリル）　標的質量６０１　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６０１．２；実測値　６０２．２；Ｒｔ＝２．０４５分．

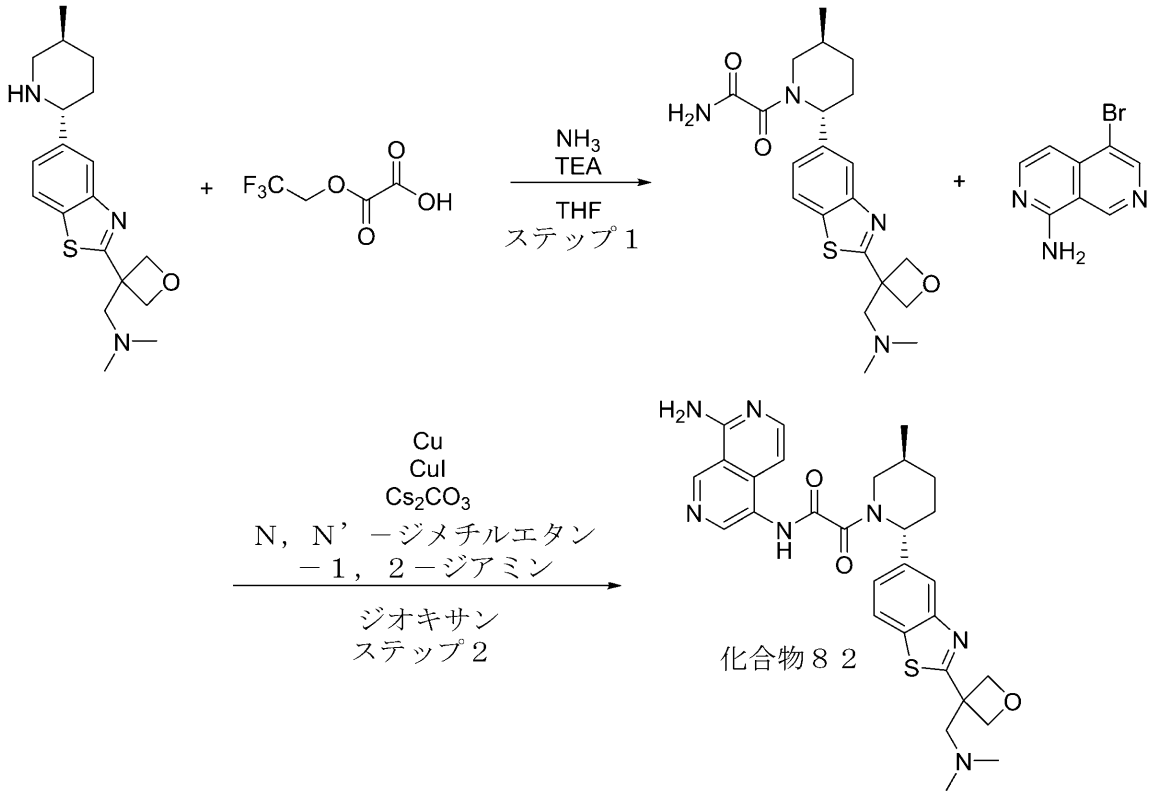
ステップ３：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物９４）の合成

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－

（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（８０ｍｇ、１３２．９４μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（４００．００ｍｇ、１０．９７ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＯＨ）　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３９ｍｇ、７５．３４μｍｏｌ、５６．６７％収率）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０５（ｍ，　３Ｈ），　１．３８　（ｄｄ，　１Ｈ），　１．８１　（ｍ，　５Ｈ），　２．０４　（ｍ，　５Ｈ），　２．１８　（ｓ，　３Ｈ），　２．８１　（ｍ，　２Ｈ），　３．００　（ｍ，　２Ｈ），　３．９４　（ｍ，　１Ｈ），　５．６７　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０５　（ｍ，　１Ｈ），　８．３３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４７　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０９　（ｓ，　１Ｈ），　１３．００　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　５１９．２；実測値　５１９．２；Ｒｔ　＝　１．８６５分．

実施例６０．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）オキセタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物８２）の合成

【化３６５】



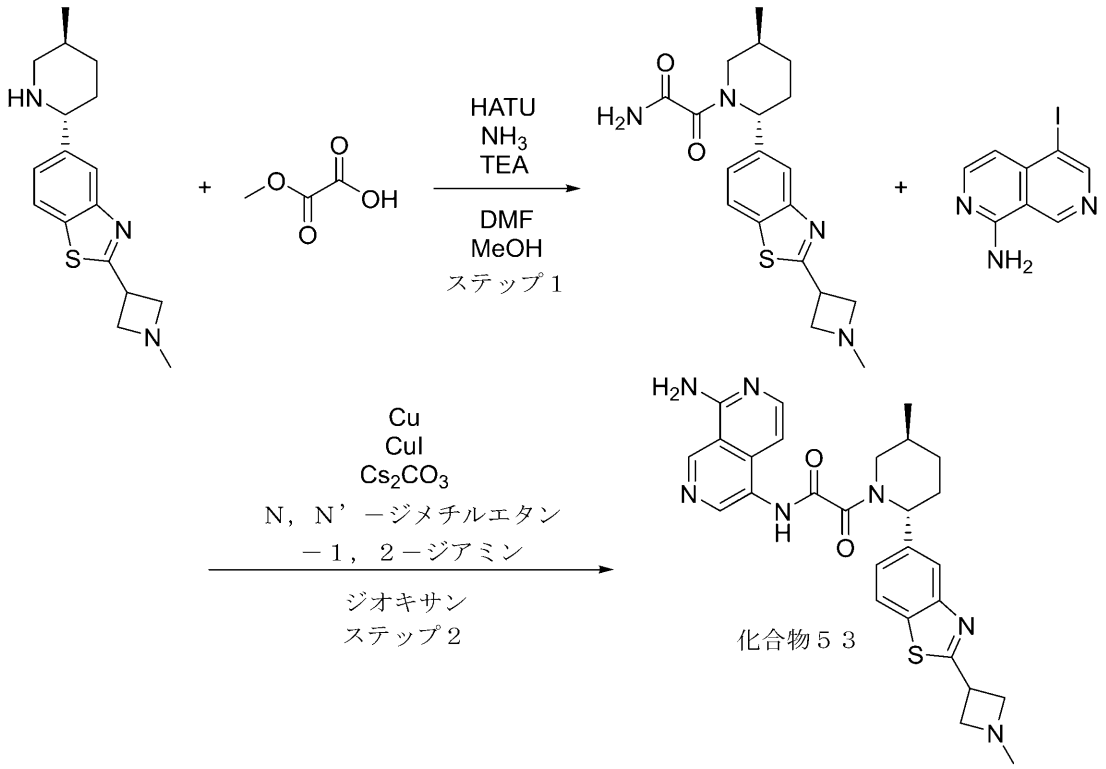

Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－

イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル）メタンアミンの合成を中間体４において得た。
ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）オキセタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１４３．３６ｍｇ、７５２．５３μｍｏｌ）を、－１０℃に冷却したＴＨＦ（１５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－１－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］オキセタン－３－イル］メタンアミン（２００ｍｇ、５７８．８７μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２９２．８８ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、４０３．４１μＬ）の溶液にゆっくりと加えた。得られた混合物を２５℃まで温め、２時間撹拌した。ガス状アンモニア（９．８６ｍｇ、５７８．８７μｍｏｌ）を、２５℃で１時間それを通して激しくバブリングした。得られた混合物を濾過して塩化アンモニウムを除去し、濾過ケーキをＴＨＦ（３＊５ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、粗製２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－［（ジメチルアミノ）メチル］オキセタン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４００ｍｇ、粗製）を黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１６．２；実測値　４１７．２；Ｒｔ＝２．０９９分．
ステップ２：Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）オキセタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物８２）の合成
ジオキサン（６ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－［（ジメチルアミノ）メチル］オキセタン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４００ｍｇ、８１６．２６μｍｏｌ）、５－ブロモ－２，７－ナフチリジン－１－アミン（２１９．４７ｍｇ、９７９．５１μｍｏｌ）、銅（１５ｍｇ、２３６．０３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３１．０９ｍｇ、１６３．２５μｍｏｌ、５．５３μＬ）、炭酸セシウム（６６４．８８ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（５８．０５ｍｇ、４０８．１３μｍｏｌ）の混合物をアルゴン下、１０５℃で７２時間撹拌し、次いで冷却し、ＤＭＳＯ（２ｍｌ）で希釈した。得られた混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相：４５－９０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分　（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）に供して、粗生成物（２画分、９６ｍｇ、ＬＣＭＳによる５８～６５％純度）を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相：１５－４０％　０－６分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ））によって再統合して、ＬＣＭＳによる８５％純度の粗生成物（３８　ｍｇ）を得て、これを分取キラルＨＰＬＣ（カラム：ＣｈｉｒａｌｐａｋＩＡ　ＩＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ，５０－２５－２５、流量：１２ｍｌ／分）によって再統合して、化合物８２（Ｒｅｔ時間＝５８．４８４分）を得た。Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－［（ジメチルアミノ）メチル］オキセタン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５ｍｇ、４４．６７μｍｏｌ、５．４７％収率）をベージュ色の固体として得た。
化合物８２：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２４　（ｍ，　６Ｈ），　２．９２　（ｍ，　２Ｈ），

３．８１（ｍ，３Ｈ），４．８０（ｍ，２Ｈ），４．９３（ｍ，２Ｈ），５．５４（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｍ，３Ｈ），７．９１（ｍ，１Ｈ），８．０６（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｍ，１Ｈ），８．７０（ｍ，１Ｈ），９．３８（ｍ，１Ｈ），１０．９４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値５５９．２；実測値５６０．２；Ｒｔ＝１．９５９分．

実施例６１．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物５３）の合成

【化３６６】




２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体６において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ＨＡＴＵ（４５４．０８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３００ｍｇ、９９５．１９μｍｏｌ）、２－メトキシ－２－オキソ－酢酸（１５５．３４ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５０３．５２ｍｇ、４．９８ｍｍｏｌ、６９３．５５μＬ）の撹拌混合物に２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望のアミドエステル生成物の形成を示した（反応混合物中で２３％）。反応混合物をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）で希釈し、ガス状アンモニアを３０分間激しくバブリングした。ＬＣＭＳは、反応混合物中で１％の所望の生成物のみを示した。反応混合物をしっかりと密閉し、２５℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、２４％の所望の生成物を示した。ＭｅＯＨを真空中で除去し、得られた

スラリーを逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相：２０－２０－４５％　０－１－４分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　アセトニトリル））に供して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（９５ｍｇ、２５５．０４μｍｏｌ、２５．６３％収率）を明るい褐色のガムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．８６２分．

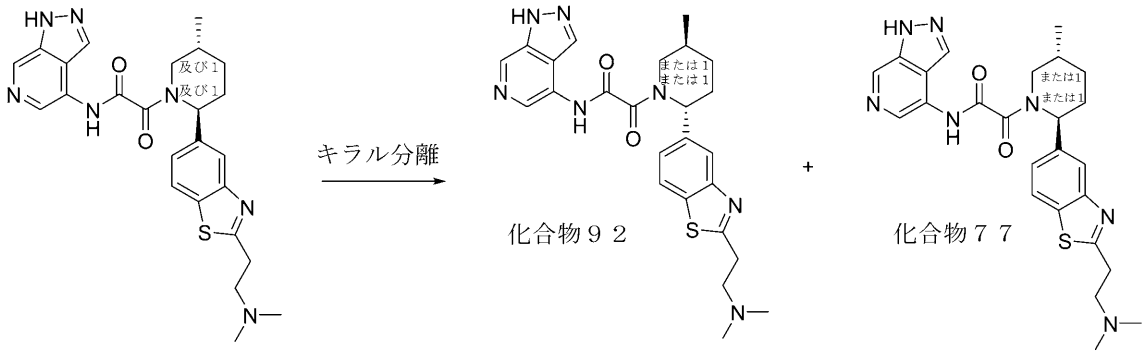
ステップ２：Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物５３）の合成

ジオキサン（４．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（９５ｍｇ、２１６．７９μｍｏｌ）、５－ヨード－２，７－ナフチリジン－１－アミン（６４．６４ｍｇ、２３８．４７μｍｏｌ）（中間体４１）、銅（１０ｍｇ、１５７．３６μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２０ｍｇ、１０５．０１μｍｏｌ、３．５６μＬ）、炭酸セシウム　（２１１．９０ｍｇ、６５０．３６μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（６０ｍｇ、４２１．８２μｍｏｌ）の混合物をアルゴン下、９５℃で２４時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン（２＊１ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：２０－７０％　０－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分　（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）に供して、粗生成物（９０ｍｇ、ＬＣＭＳによる８２％純度）を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：０－０－２５％　０－２－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ　；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ））により再精製して、純粋な化合物５３　Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４６．９ｍｇ、８３．５０μｍｏｌ、３８．５２％収率、ＨＣＯＯＨ）を黄色の固体として得た。

化合物５３：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０５　－　１．１３　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　－　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　２．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　（ｓ，　３Ｈ），　２．３１　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９０　－　２．９５　（ｍ，　１Ｈ），　３．６５　－　３．７０　（ｍ，　３Ｈ），　４．０１　－　４．１２　（ｍ，　２Ｈ），　５．２７　－　５．７９　（ｍ，　１Ｈ），　６．６１　－　７．００　（ｍ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３９　－　７．４９　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　－　７．９８　（ｍ，　１Ｈ），　８．０１　－　８．３６　（ｍ，　３Ｈ），　８．６１　－　８．７７　（ｍ，　１Ｈ），　９．３１　－　９．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１０．８０　－　１１．０２　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１５．２；実測値　５１６．２；Ｒｔ　＝　１．８９０分．

実施例６２．２－（２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物９２及び化合物７７）の合成

【化３６７】




化合物を、ｒａｃ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（実施例１１において得た合成）を使用して、ステップ２Ａから開始して、一般的なスキームＳ５に従って調製した。

キラル分離（化合物９２及び化合物７７）

ラセミ２－［２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（０．０４ｇ、８１．３７μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：ＣｈｉｒａｌＡｒｔ　ＹＭＣ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０　流量：１０ｍＬ／分）して、ｒｅｌ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（１５．１０ｍｇ、３０．７２μｍｏｌ、３７．７５％収率）、及びｒｅｌ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（０．０５７７５ｇ、１２４．６０ｕｍｏｌ、５０．２２％収率）を得た。

分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物９２のＲｅｌ時間は２９．７４分、化合物５については２２．５２分であった。

化合物９２：保持時間：２９．７４分。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１　－　２．２９　（ｍ，　８Ｈ），　２．２９　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．６７　－　２．７２　（ｍ，　２Ｈ），　２．８７　－　３．３８　（ｍ，　２Ｈ），　３．４３　－　４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　５．２４　－　５．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．１８　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．５３　－　８．６７　（ｍ，　１Ｈ），　８．７５　－　８．８７　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１７　－　１１．４８　（ｍ，　１Ｈ），　１３．７１　（ｓ，　１Ｈ）．

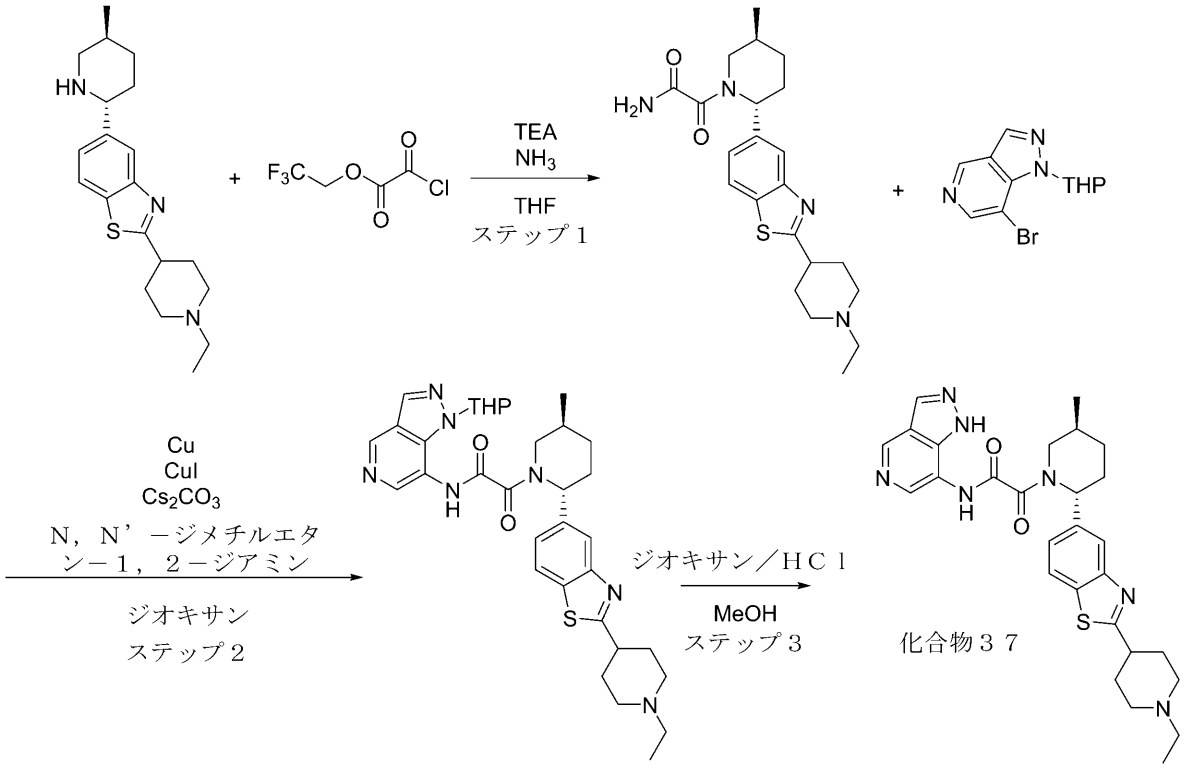
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４９１．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ　＝　１．６８８分．

化合物７７：保持時間：２２．５２分。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　－　１．１２　（ｍ，　３Ｈ），　１．３３　－　１

．４４（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８２－２．２９（ｍ，９Ｈ），２．３０－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．８７－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．４３－４．１０（ｍ，１Ｈ），５．２３－５．７７（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０９（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．５２－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．７５－８．８７（ｍ，１Ｈ），１１．１５－１１．４９（ｍ，１Ｈ），１３．７１（ｓ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４９１．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ＝１．６８９分．

実施例６３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－エチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物３７）の合成

【化３６８】




２－（１－エチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体２５において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－エチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２１６．２８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－（１－エチル－４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３００ｍｇ、８７３．２９μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２２０．９２ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ、３０４．３０μＬ）の撹拌溶液に２５℃でゆっくりと加えた。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いでガス状アンモニアを２５℃で１時間反応混合物に通してバブリングした。得られた塩化アンモニウム沈殿物を濾過して廃棄し、濾液を真空中で

濃縮して、粗製２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１－エチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５０ｍｇ、６０３．０４μｍｏｌ、６９．０５％収率）を明るい黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４１４．２；実測値　４１５．２；Ｒｔ＝２．０２１分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－エチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：７０ｍｇ（１８．８５％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６１５．２；実測値　６１６．２；Ｒｔ＝２．４４３分．

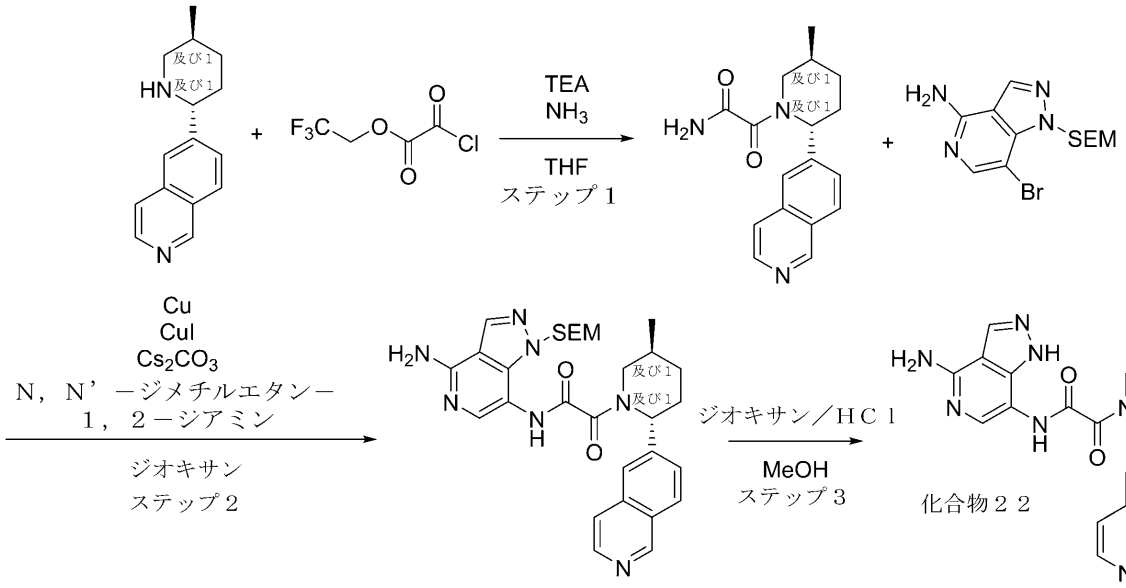
ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－エチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物３７）の合成

ジオキサン中の４Ｍの塩化水素、９９％（７８７．５０ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、０．７５ｍＬ、１３．９％純度）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１－エチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（７０ｍｇ、１１３．６８μｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で一度に加えた。得られた溶液を２５℃で３時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて乾燥させた。得られた明るい黄色の固体を逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相：３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ））に供して、化合物３７　２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１－エチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２２．９ｍｇ、４３．０７μｍｏｌ、３７．８９％収率）を明るい黄色の固体として得た。

化合物３７：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．００　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　（ｍ，　４Ｈ），　２．０７　（ｍ，　５Ｈ），　２．３４　（ｍ，　３Ｈ），　２．９３　（ｍ，　３Ｈ），　３．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０５　（ｍ，　１Ｈ），　８．３３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４７　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｄ，　１Ｈ），　１１．１３　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０７　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ　＝　２．１７４分．

実施例６４．ｒａｃ－Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（イソキノリン－６－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２２）の合成

【化３６９】




ステップ１：ｒａｃ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（イソキノリン－６－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ＴＨＦ（４．９０ｍＬ）中の６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］イソキノリン（０．２３ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２０５．６７ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、２８３．３０μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１９３．６１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１２９．０７μＬ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いでアンモニウム（３６６．６７ｍｇ、２１．５３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を２０℃で５時間撹拌した。次に、揮発性物質を減圧下で除去し、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－イソキノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５０ｍｇ、８４０．７６μｍｏｌ、８２．７３％収率）を残した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９７．２；実測値　２９８．２；Ｒｔ＝０．８１６分．

ステップ２：ｒａｃ－Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（イソキノリン－６－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

８ｍｌバイアルに２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－イソキノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１２０ｍｇ、４０３．５６μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１３８．５４ｍｇ、４０３．５６μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（７６．８６ｍｇ、４０３．５６μｍｏｌ、１３．６８μＬ）、炭酸セシウム（２６２．９８ｍｇ、８０７．１３μｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（８６．１０ｍｇ、６０５．３５μｍｏｌ）、銅（２５．６５ｍｇ、４０３．５６μｍｏｌ）、及びジオキサン（５．００ｍＬ）を充填した。バイアルをアルゴンでパージし、密閉し、９０℃（油浴）で一晩加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗製Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－イソキノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３

６．４ｍｇ、６５．０３μｍｏｌ、１６．１１％収率）を得て、これをＨＰＬＣ（２－１０分１０－４０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍ　ＭｅＣＮ）　カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５５９．２；実測値　５６０．２；Ｒｔ＝１．１６０分．

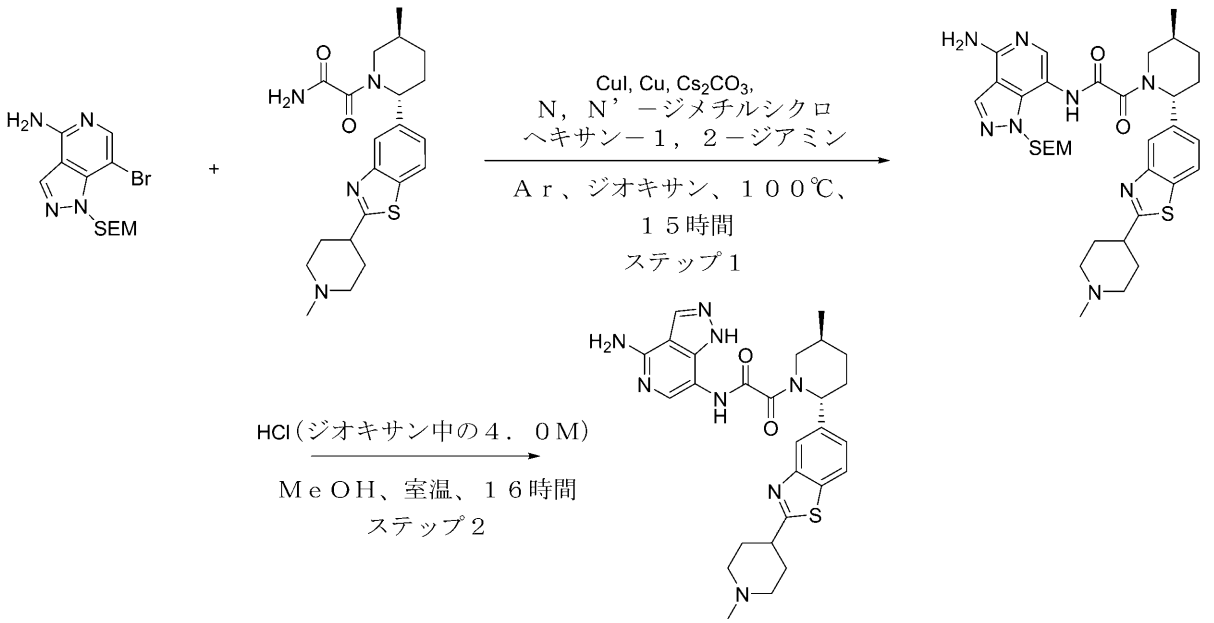
ステップ２：ｒａｃ－Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（イソキノリン－６－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２２）の合成

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－イソキノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３６．４ｍｇ、６５．０３μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２３．７１ｍｇ、６５０．３１μｍｏｌ、２９．６４μＬ）を２５℃で加えた。得られた混合物を１２時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、次いで逆相ＨＰＬＣ（２－１０分　３５－５０％　ＭｅＯＨ＋$NH_3$　流量　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）、カラム　Ｓｕｎ　Ｆｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－イソキノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１３ｍｇ、２２．６０μｍｏｌ、３４．７５％収率、４ＨＣｌ）を得た。

化合物２２：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９６　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．２７　－　１．４７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　２．００　（ｍ，　１Ｈ），　２．１３　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７４　－　３．０６　（ｍ，　１Ｈ），　３．４９　－　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　５．１８　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　６．５６　－　７．０９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．９６　（ｍ，　４Ｈ），　８．０５　－　８．２５　（ｍ，　２Ｈ），　８．４１　－　８．５３　（ｍ，　１Ｈ），　９．１３　－　９．３３　（ｍ，　１Ｈ），　９．６２　－　１０．６７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６３　－　１３．４０　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４２９．２；実測値　４３０．２；Ｒｔ　＝　０．５８５分．

実施例６５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１０５）の合成

【化３７０】




化合物１０５

２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体１９において得た。

ステップ１：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：２３．０ｍｇ（３．３３％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：３０－５５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＡＣＮ）　標的質量６６２．９４　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+1]^+$　ｍ／ｚ：計算値　６６３．２；実測値　６６３．２；Ｒｔ＝２．４８９分．

ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１０５）の合成：

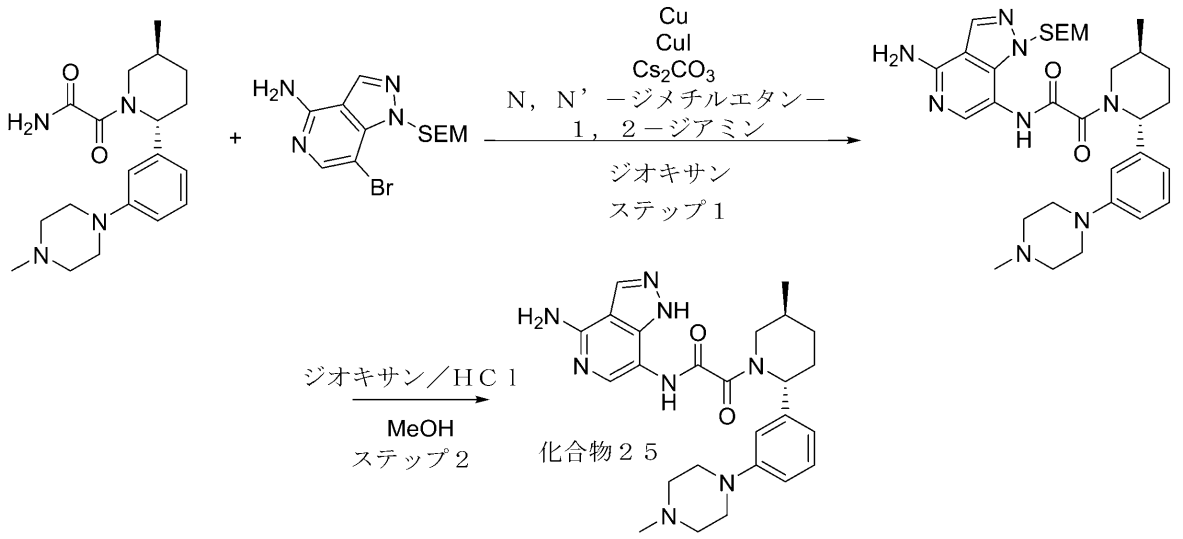
ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２３ｍｇ、３４．７０μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（４００．００ｍｇ、１０．９７ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で３．５時間撹拌した。ＬＣＭＳ分析は、５５％の出発物質を示した。次いで、反応混合物を２５℃でさらに１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで逆相ＨＰＬＣ（システム　４０－４０－９０％　０－１－５分　Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ／０．１％ＮＨ４ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ロ

ーディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）　標的質量５３２　カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３ｍｇ、５．６３μｍｏｌ、１６．２３％収率）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９９　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３３　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．７５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　２．１５　（ｍ，　２Ｈ），　２．２６　－　２．３４　（ｍ，　３Ｈ），　２．７１　－　２．９１　（ｍ，　４Ｈ），　３．０５　－　３．１５　（ｍ，　２Ｈ），　３．４２　－　４．１１　（ｍ，　５Ｈ），　５．４１　－　５．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．８９　－　８．０２　（ｍ，　２Ｈ），　８．０５　－　８．１３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４８　－　１０．４８　（ｍ，　３Ｈ），　１０．９０　－　１１．２３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．２２　－　１４．１５　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋１］$^-$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３１．２；Ｒｔ　＝　２．１５５分．

実施例６６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２５）の合成

【化３７１】




２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体２８において得た。

ステップ１：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１７０ｍｇ、４９３．５４μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１６９．４３ｍｇ、４９３．５４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（

Ｉ）（９３．９９ｍｇ、４９３．５４μｍｏｌ、１６．７３μＬ）、炭酸セシウム（３２１．６１ｍｇ、９８７．０８μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１０５．３０ｍｇ、７４０．３１μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１６時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（システム　２－１０分　２５－５０％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ　流量　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）、カラム　Ｓｕｎ　Ｆｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６９ｍｇ、１１３．７１μｍｏｌ、２３．０４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６０６．２；実測値　６０７．２；Ｒｔ＝０．８０５分．

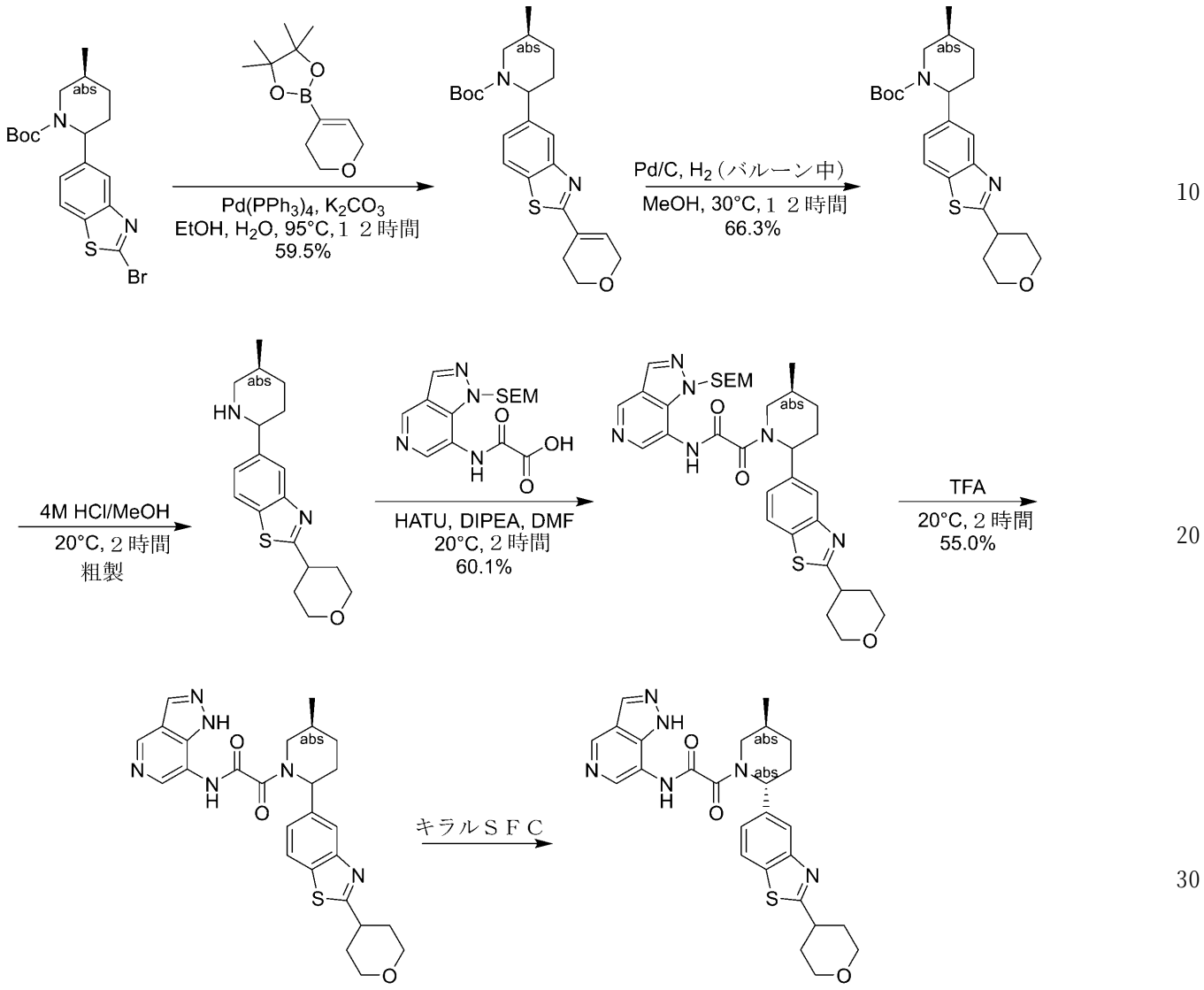
ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２５）の合成

ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６９ｍｇ、１１３．７１μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１．００ｍＬ）を２６℃で加えた。得られた混合物を１４時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、次いで逆相ＨＰＬＣ（システム　２－１０分　０－１００％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭｅＯＨ）、カラム：ｓｕｎ　ｆｉｒｅ　ｃ１８）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２３．７ｍｇ、４２．３９μｍｏｌ、３７．２８％収率、ＨＣｌ－ＨＣＯＯＨ）を得た。

化合物２５：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　－　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．２７　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．６１　－　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７８　－　２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　２．１４　－　２．２８　（ｍ，　５Ｈ），　２．７３　－　２．８１　（ｍ，　１Ｈ），　３．０３　－　３．０９　（ｍ，　３Ｈ），　３．１０　－　３．１５　（ｍ，　４Ｈ），　３．７０　－　４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　４．９０　－　５．６１　（ｍ，　１Ｈ），　６．６１　－　６．７０　（ｍ，　２Ｈ），　６．７３　－　６．８５　（ｍ，　３Ｈ），　７．１４　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４８　－　７．７５　（ｍ，　１Ｈ），　８．１６　－　８．２４　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４１　－　１０．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６１　－　１２．７９　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４７６．２；実測値　４７７．２；Ｒｔ　＝　０．７２３分．

実施例６７．２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物９７）の合成

【化３７２】




化合物９７

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３５０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、$K_2CO_3$（５００ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）、パラジウム；トリフェニルホスファン（１５０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）、及び$H_2O$（３ｍＬ）の混合物を、９５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（１０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（１０ｍＬ＊２）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２４ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～４０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量：３０ｍＬ／分）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブ

チル（５Ｓ）－２－［２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、５９．５％収率）を黄色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　ｐｐｍ　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．７８　－　７．８６　（ｍ，　１　Ｈ），　７．３１　－　７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　６．８５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　３．０，　１．５　Ｈｚ，　１　Ｈ），　５．４０（ｔ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　４．３８　（ｑ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　２　Ｈ），　３．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２　Ｈ），　３．７９　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１３．５　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．１４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．５，　３．９　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．７３　－　２．８２　（ｍ，　２　Ｈ），　２．１３　－　２．２７　（ｍ，　２　Ｈ），　１．７８　－　１．９７　（ｍ，　２　Ｈ），　１．４１　－　１．５４　（ｍ，　９　Ｈ），　１．３３　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３　Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４１５．２；実測値　４１５．２．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、５０％の水を含む１０％のＰｄ、ｗｔ％）、及びＭｅＯＨ（５ｍＬ）をＨ$_{2}$雰囲気下（バルーン中）、３０℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、６６．３％収率）を黄色の固体として得た。

ステップ３：５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール）の合成

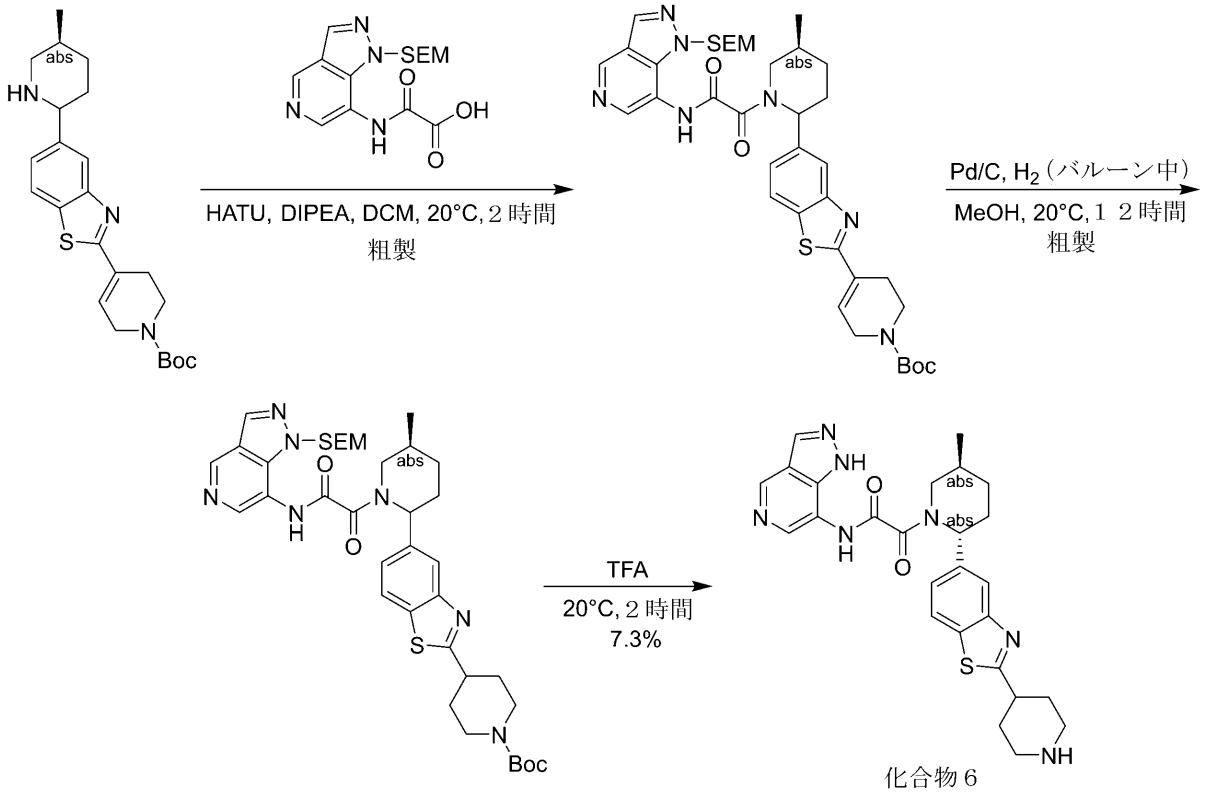
ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ）、４Ｍ　ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール（１５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

ステップ４：２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（１５０ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）、及び５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール（１６０ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（２１０ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．８７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（１０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ＊２）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１７０ｍｇ、６０．１％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ｍ／ｚ：計算値　６３５．３；実測値　６３５．３．
ステップ５：２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１６０ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（３ｍＬ、３８．９ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣に$NH_3-H_2O$（２ｍｌ）を加え、フラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ　Ｃ１８、２５ｇ、４０～６０μｍ、１２０Å；０～５０％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．５％$NH_3-H_2O$）、２５ｍＬ／分、２２０ｎｍ）により精製して、２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（７０ｍｇ、５５．０％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$　ｍ／ｚ：計算値　５０５．２，　実測値　５０５．２．
ステップ６：２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物９７）の合成
２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（７０ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣ（機器：Ｂｅｒｇｅｒ、Ｍｕｌｔｉｇｒ　ＡＭ－ＩＩ；カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ×１０μｍ；移動相：超臨界$CO_2$／ＥｔＯＨ（０．１％$NH_3-H_2O$、ｖ％）＝６０／４０；流量：８０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製して、化合物９７を得た。
化合物９７：２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４２ｍｇ、トランス相対化学での単一の既知のエナンチオマー、ピーク２、保持時間＝１．６９９分、白色の固体）。$^1H$ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ｐｐｍ ８．７５－８．９４（ｍ，１Ｈ），８．１３－８．３９（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３８－５．８２（ｍ，１Ｈ），３．８１－４．０５（ｍ，３Ｈ），３．５１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．４２（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），１．７６－２．０３（ｍ，６Ｈ），１．３９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．０７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５０５．２，　実測値　５０５．２；ＨＰＬＣ：９９．０８％@２２０ｎｍ，　１００％@２５４ｎｍ；１００％ｅｅ．
実施例６８．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物６）の合成

【化３７３】




化合物６

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（５Ｓ）－５－メチル－１－［２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］アセチル］－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（２００ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２４８ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（２７２ｍｇ、０．７１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．３１ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～６５％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（５Ｓ）－５－メチル－１－［２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］アセチル］－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、粗製）を黒色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　７３２．３；実測値　７３２．４．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（５Ｓ）－５－メチル－１－［２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］アセチル］－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（５Ｓ）－５－メチル－１－

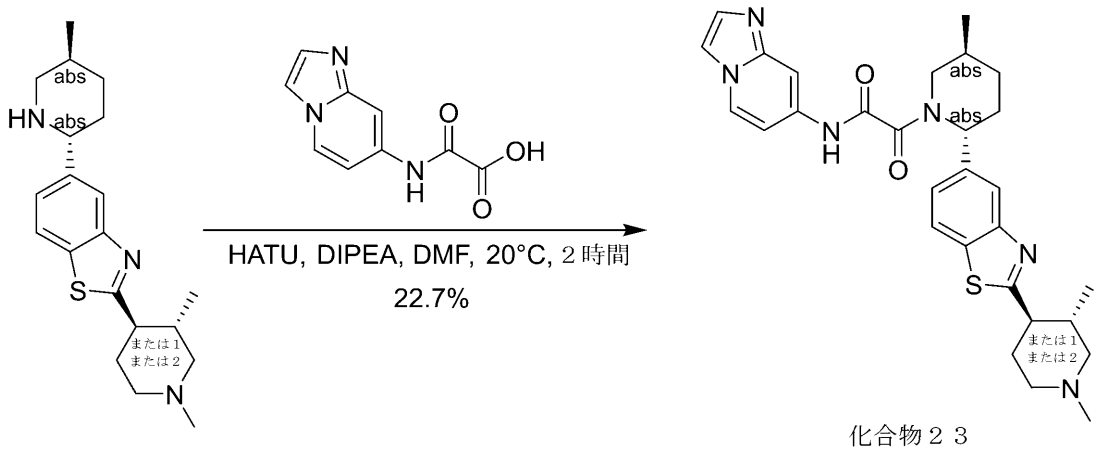
［２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］アセチル］－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ）の溶液に、$N_2$雰囲気下でＰｄ－Ｃ（４００ｍｇ、５０％の水を含む１０％のＰｄ、ｗｔ％）を加えた。懸濁液を脱気し、水素で３回パージした。混合物を水素下（バルーン中）、２０℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（５Ｓ）－５－メチル－１－［２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］アセチル］－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、粗製）を褐色の油として得て、これをさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ７３４．３；実測値 ７３４．３．

ステップ３：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物６）の合成

ＴＦＡ（３ｍＬ、３８．９ｍｍｏｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（５Ｓ）－５－メチル－１－［２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］アセチル］－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．５４５ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を$H_2O$（２０ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭ（１５ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ ８０×４０ｍｍ×３μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ $NH_4HCO_3$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で２２％～５２％のＢ、２分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２０ｍｇ、７．３％収率）を白色の乾燥粉末として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ｐｐｍ ８．８５ － ９．０６（ｍ，１Ｈ），８．２１ － ８．５０（ｍ，２Ｈ），７．８７ － ８．０４（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６３ － ５．９９（ｍ，１Ｈ），３．９２ － ４．２０（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ ＝ １４．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ ＝ １２．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ ＝ １１．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｓ，２Ｈ），２．１６ － ２．２７（ｍ，２Ｈ），１．８４ － ２．００（ｍ，４Ｈ），１．２６ － １．５４（ｍ，２Ｈ），１．１１ － １．２１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ５０４．２；実測値 ５０４．３；ＨＰＬＣ：９０．３０％@２２０ｎｍ，９５．３６％@２５４ｎｍ；９４．８％ｅｅ．

実施例６９．Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３）の合成

【化３７４】




化合物２３

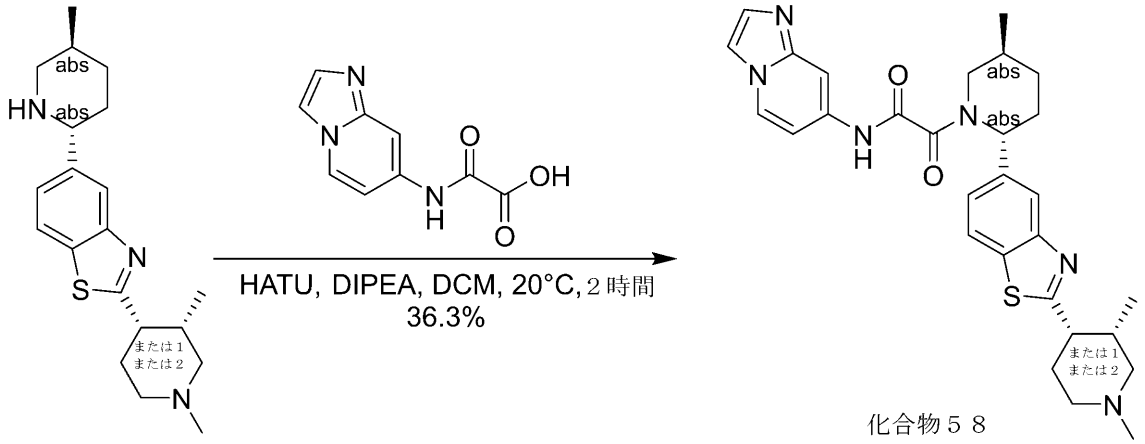
ステップ１：Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（７０ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イルアミノ）－２－オキソ－酢酸（５０ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（９６ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１１２ｍＬ、０．６４３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を$NH_3$－$H_2O$（１２Ｎ）でｐＨ＝８に調整し、次いで混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：２＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ $C_{18}$ ７５＊４０ｍｍ＊３ｕｍ；移動相Ａ：０．０５％$NH_3$－$H_2O$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で３５％～６５％のＢ、２分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２４．５ｍｇ、トランス相対化学での単一の未知のエナンチオマー、白色の固体）を得た。

化合物２３：$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ｐｐｍ ８．２５ － ８．４７ （ｍ， １Ｈ），７．８９ － ８．１６ （ｍ， ３Ｈ），７．７１ － ７．８５ （ｍ， １Ｈ），７．４３ － ７．５５ （ｍ， ２Ｈ），６．９９ － ７．２０ （ｍ， １Ｈ），５．４４ － ５．８６ （ｍ， １Ｈ），３．７５ － ４．０５ （ｍ， １Ｈ），３．４７ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １３．１ Ｈｚ， １Ｈ），２．９５ － ３．１０ （ｍ， ２Ｈ），２．６９ － ２．８５ （ｍ， １Ｈ），２．３５ （ｂｒ ｓ， ５Ｈ），１．８０ － ２．２３ （ｍ，７Ｈ），１．４１ － １．５３ （ｍ， １Ｈ），１．４１ － １．５３ （ｍ，１Ｈ），１．５０ （ｂｒ ｓ， １Ｈ），１．１５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ），０．７７ － ０．９１ （ｍ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ５３１．３， 実測値 ５３１．２；ＨＰＬＣ：１００％@２５４ｎｍ；ＳＦＣ：１００％ｅｅ．

実施例７０．Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物５８）の合成

【化３７５】



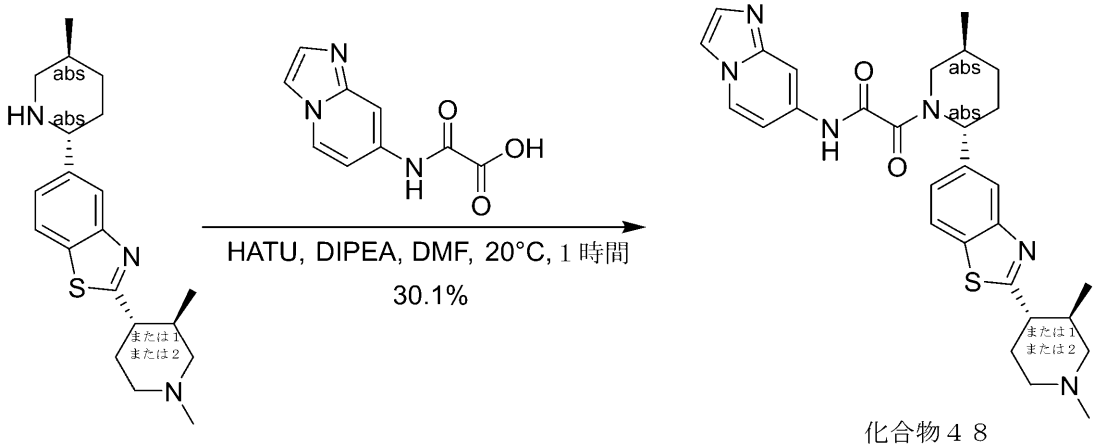

化合物５８

ステップ１：Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物５８）の合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（５０ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）、２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イルアミノ）－２－オキソ－酢酸（３５ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（８０μＬ、０．４５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　－ＮＸ　７５×４０ｍｍ×３ｍ；移動相Ａ：１０ｍｍ$NH_4HCO_3$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：７．８分間で４３％～７３％のＢ、１分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２８ｍｇ、３６．３％収率）を白色の固体として得た。

化合物５８：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－$d_4$）　δ　ｐｐｍ　８．２４　－　８．５１　（ｍ，　１　Ｈ），　７．８６　－　８．１９　（ｍ，　３　Ｈ），　７．６８　－　７．８３　（ｍ，　１　Ｈ），　７．４０　－　７．６１　（ｍ，　２　Ｈ），　６．９１　－　７．３８　（ｍ，　１　Ｈ），　５．４３　－　５．９４　（ｍ，　１　Ｈ），　３．７２　－　４．０９　（ｍ，　１　Ｈ），　３．３９　－　３．５５　（ｍ，　１　Ｈ），　２．８０　－　３．２１　（ｍ，　２　Ｈ），　１．７９　－　２．６９　（ｍ，　１２　Ｈ），　１．２０　－　１．６０　（ｍ，　２　Ｈ），　１．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３　Ｈ），　０．８２　－　０．９８　（ｍ，　３　Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２，　実測値　５３

１．３；ＨＰＬＣ：１００％@２５４ｎｍ；ＳＦＣ：１００％ｅｅ．
実施例７１．Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物４８）の合成
【化３７６】



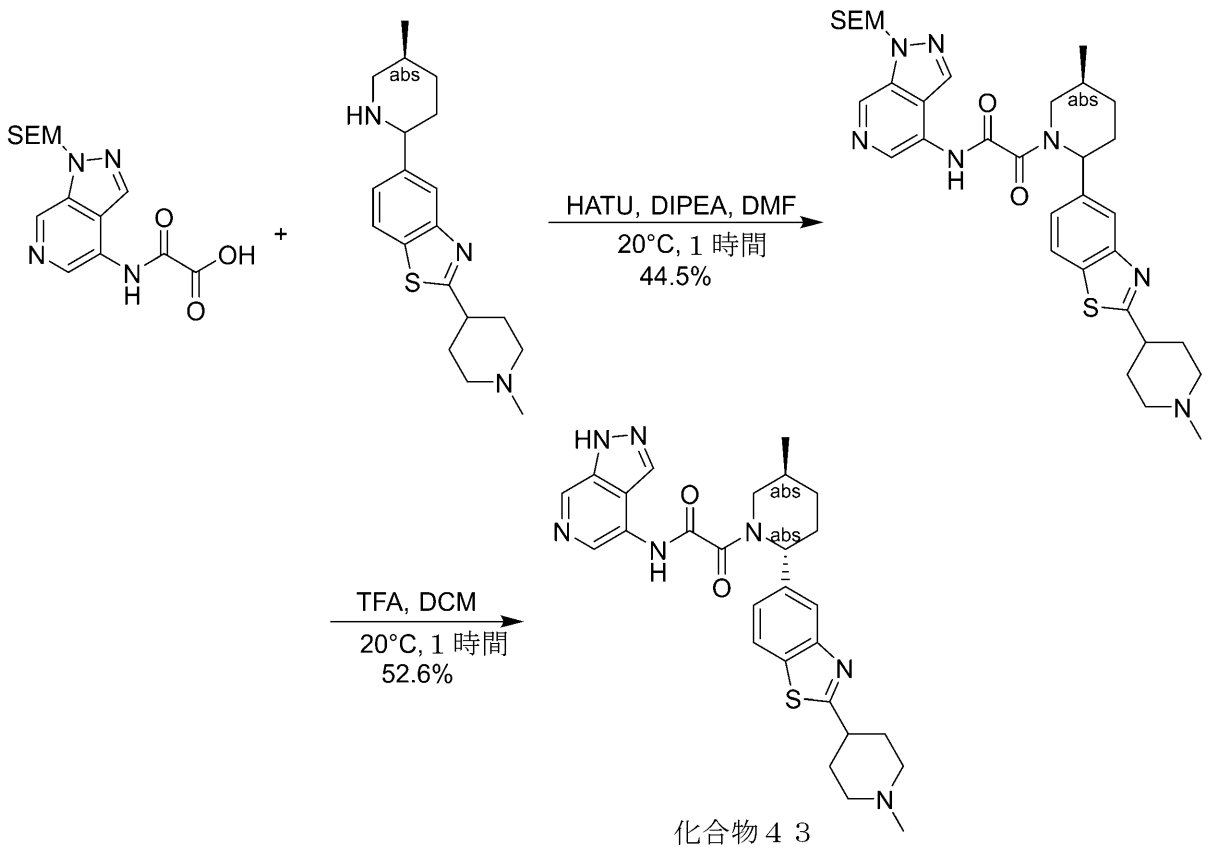

化合物４８

ステップ１：Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物４８）の合成
ＤＭＦ（５．００ｍＬ）中の２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（５０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イルアミノ）－２－オキソ－酢酸（３０ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（７５ｍｇ、１９８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１００μＬ、０．５７４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　８０＊４０ｍｍ＊３μｍ；移動相Ａ：０．０５％$NH_3$－$H_2O$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：７．８分間で４０％～７０％のＢ、１分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２１ｍｇ、３０．１％収率、トランス相対化学での単一の未知のエナンチオマー、白色の固体）を得た。
化合物４８：$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ　ｐｐｍ　８．２７　－　８．４９（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８９　－　８．０７（ｍ，２Ｈ），７．６８　－　７．８６（ｍ，１Ｈ），７．４４　－　７．６０（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｂｒｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），５．８６（ｂｒｓ，１Ｈ），５．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０６（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１９　－　３

．２９（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｂｒｓ，２Ｈ），２．６７－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｂｒｓ，５Ｈ），１．７７－２．２４（ｍ，７Ｈ），１．５１（ｂｒｓ，１Ｈ），１．２７－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），０．７７－０．９６（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値５３１．３，実測値５３１．２；ＨＰＬＣ：９６．１３％@２５４ｎｍ；ＳＦＣ：９４．２％ｅｅ．

実施例７２．－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物４３）の合成

【化３７７】




化合物４３

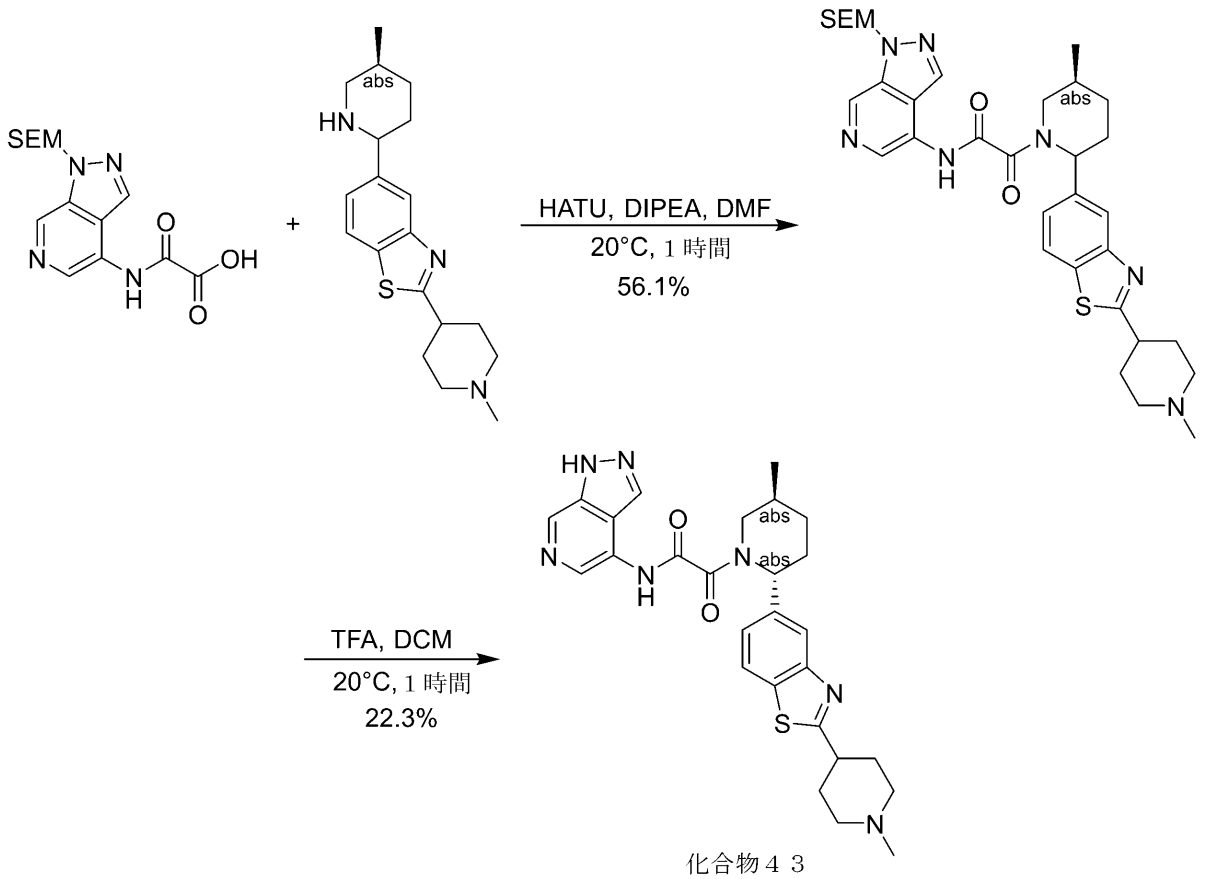
ステップ１：２－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－ピラジンの合成

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アミノ］酢酸　７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及び２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（中間体３２）（８２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１０２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、及びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（１４８ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈシリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アセトアミド（６

０ｍｇ、４４．５％収率）を明るい黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ６４８．３， 実測値 ３２４．６ （Ｍ／２＋Ｈ 分解質量）．ステップ２：－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物４３）の合成 ＴＦＡ（２．９６ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アセトアミド（５５ｍｇ、８４．９μｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ精製（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍＭ $NH_4HCO_3$）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で２３％～５３％のＢ、２．０分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（２３．１ｍｇ、５２．６％収率）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－$d_4$） δ ｐｐｍ ８．７２ － ８．９１ （ｍ， １Ｈ）， ８．４６ － ８．７０ （ｍ， １Ｈ）， ８．１２ － ８．４３ （ｍ， １Ｈ）， ７．８７ － ８．０６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４４ － ７．５８ （ｍ， １Ｈ）， ５．４５ － ５．９８ （ｍ， １Ｈ）， ３．７４ － ４．１５ （ｍ， １Ｈ）， ３．４１ － ３．５９ （ｍ， １Ｈ）， ３．０５ － ３．２７ （ｍ， ３Ｈ）， ２．４４ （ｓ， ９Ｈ）， １．９０ － ２．１４ （ｍ， ４Ｈ）， １．４５ － １．５７ （ｍ， １Ｈ）， １．１６ － １．２８ （ｍ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ５１８．２， 実測値 ５１８．１；ＨＰＬＣ：１００％@２２０ｎｍ， １００％@２５４ｎｍ；１００％ｅｅ．

実施例７３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物４３）の合成

【化３７８】




化合物４３

ステップ１：２－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－ピラジンの合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）及びＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アミノ］酢酸（２５０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、及び２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（中間体３２）（３００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（３７０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、及びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（４４５ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ＊３）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；４０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈシリカフラッシュカラム、０～１０％のＥｔＯＡｃを含む石油ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アセトアミド（２７０ｍｇ、５６．１％収率）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$ｍ／ｚ：計算値　６４８．１，　実測値　６４８．２．

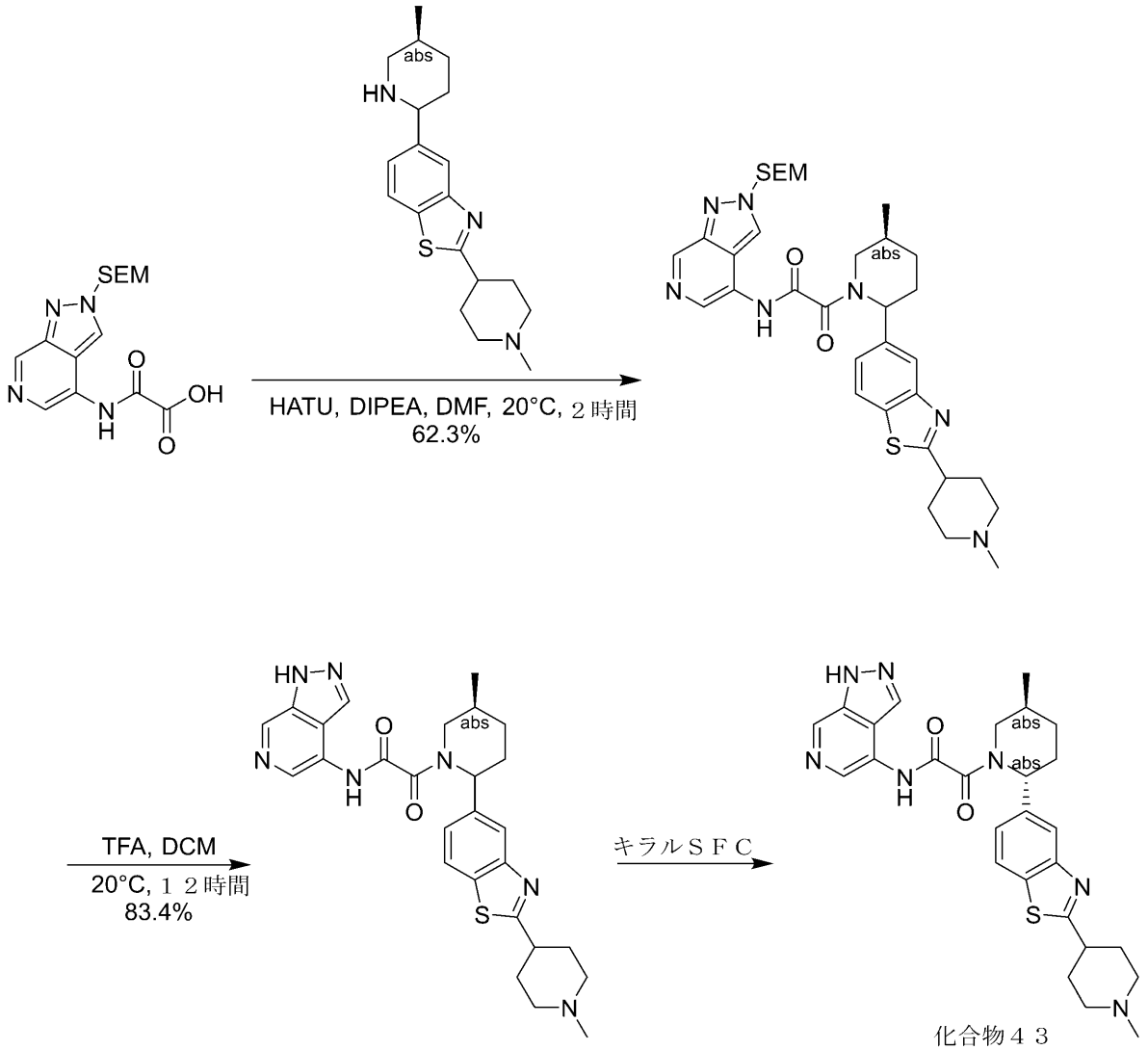
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物４３）の合成

ＴＦＡ（５ｍＬ、６４．９ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－［（５Ｓ）－５－

メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アセトアミド（２５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相Ａ：０．０５％$NH_3$－$H_2O$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で２４％～５４％のＢ、２．０分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）に供して、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（４４．５ｍｇ、２２．３％収率）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－$d_4$）　δ　ｐｐｍ　８．８７　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　８．７５　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　８．６６　（ｓ，　１　Ｈ），　８．４９　－　８．５３　（ｍ，　１　Ｈ），　８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　８．１２　－　８．４４　（ｍ，　１　Ｈ），　８．１１　－　８．１６　（ｍ，　１　Ｈ），　７．９１　－　８．０６　（ｍ，　２　Ｈ），　７．４８　－　７．５４　（ｍ，　１　Ｈ），　５．４５　－　５．９４　（ｍ，　１　Ｈ），　５．４５　－　５．９３　（ｍ，　１　Ｈ），　５．４０　－　５．５３　（ｍ，　１　Ｈ），　４．８０　－　４．８４　（ｍ，　１　Ｈ），　３．７９　－　３．８６　（ｍ，　１　Ｈ），　３．７４　－　４．１１　（ｍ，　１　Ｈ），　３．３８　－　３．５７　（ｍ，　１　Ｈ），　３．０５　－　３．２５　（ｍ，　３　Ｈ），　２．３５　－　２．４６　（ｍ，　６　Ｈ），　２．１３　－　２．３４　（ｍ，　３　Ｈ），　１．９４　－　２．１０　（ｍ，　４　Ｈ），　１．４７　－　１．５５　（ｍ，　１　Ｈ），　１．３０　－　１．３８　（ｍ，　１　Ｈ），　１．２１　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　３　Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１８．２，　実測値　５１８．３；ＨＰＬＣ：１００％@２２０ｎｍ，　１００％@２５４ｎｍ；１００％ｅｅ．

実施例７４．２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物４３）の合成

【化３７９】




化合物４３

ステップ１：２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［２－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アセトアミドの合成

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の２－オキソ－２－［［２－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アミノ］酢酸（中間体４２）（２５０ｍｇ、０．７４３ｍｍｏｌ）、及び２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（中間体３２）（２９０ｍｇ、０．８８０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（３５０ｍｇ、０．９２１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．６５ｍＬ、３．７３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（５０ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－［（５Ｓ

）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［２－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アセトアミド（３００ｍｇ、６２．３％収率）を黄色の固体として得た。

ステップ２：２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［２－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（３００ｍｇ、０．４６３ｍｍｏｌ）、２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２５０ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）、及びＴＦＡ（５ｍＬ、６４．９ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ ８０＊４０ｍｍ＊３ μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ $NH_4HCO_3$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：７．８分間で２３％～５３％のＢ、１分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２００ｍｇ、８３．４％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） $[M+H]^+$ ｍ／ｚ：計算値５１８．２，実測値 ５１８．３；ＨＰＬＣ：９８．５５％@２２０ｎｍ，９８．７７％@２５４ｎｍ．

ステップ３：２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（化合物４３）の合成

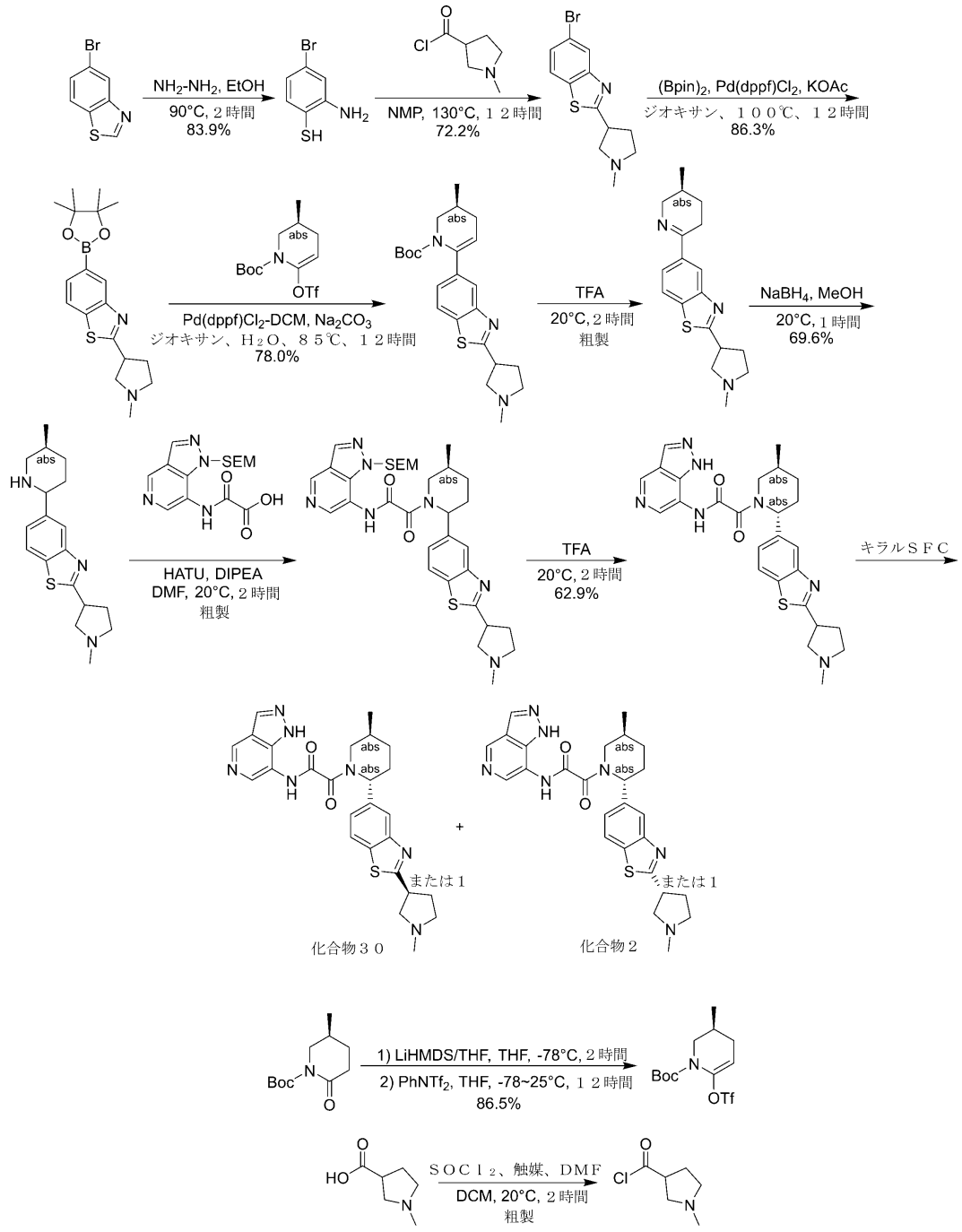
２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（２００ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣ（機器：Ｂｅｒｇｅｒ、Ｍｕｌｔｉｇｒ ＡＭ－ＩＩ；カラム：ＤａｉｃｅｌＣｈｉｒａｌｐａｋ ＩＧ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ＊１０μｍ）；移動相：超臨界$CO_2$／ＩＰＡ（０．１％$NH_3$－$H_2O$、ｖ％）＝６０／４０；流量：８０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製した。画分を減圧下で濃縮し、次いで一晩凍結乾燥して、化合物４３を得た。

化合物４３：２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）アセトアミド（１６６．５ｍｇ、トランス相対化学での単一の既知のエナンチオマー、ピーク２、保持時間：４．２２７分、白色の固体）。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$） δ ｐｐｍ ８．６９ － ８．９２ （ｍ，１Ｈ），８．４５ － ８．６７ （ｍ，１Ｈ），８．０９ － ８．４２ （ｍ，１Ｈ），７．８２ － ８．０４ （ｍ，１Ｈ），７．４７ （ｓ，１Ｈ），５．３７ － ５．９５ （ｍ，１Ｈ），３．７９ （ｄ，Ｊ ＝ １３．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０ （ｄ，Ｊ ＝ １４．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．００ （ｄ，Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ，３Ｈ），２．３３ （ｓ，

５Ｈ），２．１１－２．２９（ｍ，４Ｈ），１．７９－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋ｍ／ｚ：計算値５１８．２，実測値５１８．３；ＨＰＬＣ：１００％＠２２０ｎｍ，１００％＠２５４ｎｍ；１００％ｅｅ．

実施例７５．２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物３０）、及び２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物２）の合成

【化３８０】




**ステップ１：２－アミノ－４－ブロモ－ベンゼンチオールの合成**

５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（４ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）、ヒドラジン；ハイドレート（１０ｍＬ、０．１７４ｍｏｌ、８５％純度）の混合物を、９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（１００ｍＬ＊２）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－アミノ－４－ブロモ－ベンゼンチオール（３．２ｇ、８３．９％収率）を黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ$_4$） δ ｐｐｍ ７．１３ － ７．１４ （ｍ， １ Ｈ），７．１４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．

３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　６．９２　－　６．９６　（ｍ，　１　Ｈ），　６．６０　－　６．７２　（ｍ，　１　Ｈ）．

ステップ２：５－ブロモ－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾールの合成

１－メチルピロリジン－３－カルボニルクロリド（１．１ｇ、７．４５ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－ブロモ－ベンゼンチオール（１．６ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）、及びＮＭＰ（１０ｍＬ）の混合物を、１３０℃で１２時間撹拌した。混合物をフラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ　Ｃ１８、２５ｇ、４０～６０μｍ、１２０Å；０～５５％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．５％ＮＨ３－Ｈ２Ｏ）、２５ｍＬ／分、２２０ｎｍ）により精製して、５－ブロモ－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．６ｇ、７２．２％収率）を黄色の油として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　ｐｐｍ　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．４３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．７９　－　３．８９　（ｍ，　１　Ｈ），　３．０４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．８，　７．９　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．８４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．８，　６．６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．６６　－　２．７５　（ｍ，　２　Ｈ），　２．３２　－　２．４７　（ｍ，　４　Ｈ），　２．１１　－　２．１９　（ｍ，　１　Ｈ）．

ステップ３：２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾールの合成

５－ブロモ－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．５ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２．８６ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．９５ｇ、７．７０ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（４００ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（２０ｍＬ）の混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．５ｇ、８６．３％収率）を褐色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　ｐｐｍ　８．２７　－　８．３７　（ｍ，　１　Ｈ），　７．９２　－　８．０３　（ｍ，　１　Ｈ），　７．７２　－　７．８１　（ｍ，　１　Ｈ），　４．０７　－　４．２２　（ｍ，　１　Ｈ），　３．４７　－　３．６４　（ｍ，　２　Ｈ），　３．２１　－　３．２９　（ｍ，　２　Ｈ），　２．７９　－　２．８３　（ｍ，　３　Ｈ），　２．６４　（ｂｒ　ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　６．７　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．３６　－　２．４４　（ｍ，　１　Ｈ），　１．４０　（ｓ，　７　Ｈ），　１．２２　（ｓ，　５　Ｈ）．ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３４５．２，　実測値　３４５．２．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ジオキサン（２０ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）中の２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．６ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、８．６９ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ

（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$－ＤＣＭ（４８０ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ）、及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（１．６０ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を密閉し、真空下で脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いでＮ$_2$雰囲気下、８５℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％のＭｅＯＨを含むＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、７８．０％収率）を黄色の油として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　ｐｐｍ　７．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．３８　（ｄｄ，Ｊ　＝　８．４，　１．６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　５．４８　（ｔ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　４．０２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．２，　３．１　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．１０　－　３．１７　（ｍ，　２　Ｈ），　２．９３　－　３．０３　（ｍ，　２Ｈ），　２．５８　（ｓ，　２　Ｈ），　２．４４　－　２．５５　（ｍ，　１　Ｈ），　２．２５　－　２．３６　（ｍ，　２　Ｈ），　１．８０　－　２．１８　（ｍ，　４　Ｈ），　１．０１　－　１．０８　（ｍ，　１２　Ｈ）．

ステップ５：２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．５０ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（１０ｍＬ、０．１３０ｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．２ｇ、粗製）を黄色の油として得た。

ステップ６：５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾールの合成

２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（１ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（２０ｍＬ）の混合物に、ＮａＢＨ$_4$（３００ｍｇ、７．９３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を（カラム：ＳｅｐＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ　Ｃ１８、２５ｇ、４０～６０μｍ、１２０Å；０～５０％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．５％ＮＨ$_3$－Ｈ$_2$Ｏ）、２５ｍＬ／分、２２０ｎｍ）により精製して、５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（７００ｍｇ、６９．６％収率）を黄色の油として得た。

ステップ７：２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（２６０ｍｇ、０．７７３ｍｍｏｌ）、５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２２０ｍｇ、０．６９７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３５０ｍｇ、０．９２０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２ｍＬ、１１．５ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（４ｍＬ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－［（５Ｓ）－５－メチル

－２－［２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（５００ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

ステップ８：２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（４００ｍｇ、０．６３１ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（３ｍＬ、３８．９ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相Ａ：０．０５％$NH_3$－$H_2O$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で２３％～５３％のＢ、２．５分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２００ｍｇ、６３．０％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） $[M+H]^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５０４．２；実測値 ５０４．２．

ステップ９：２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物３０）、及び２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物２）の合成

２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４０ｍｇ、０．０７９４ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣ（機器：Ｔｈａｒ ８００Ｑ；Ｄａｉｃｅｌ ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＧ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ＊１０μｍ）；移動相：超臨界$CO_2$／ＥｔＯＨ（０．１％$NH_3$－$H_2O$、ｖ％）＝６０／４０；流量：８０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製して、化合物３０及び化合物２を得た。

化合物３０：２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２０ｍｇ、単一の未知のエナンチオマー、ピーク１、保持時間＝５．０８６分、白色の固体）。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$） δ ｐｐｍ ８．７１ － ８．９６ （ｍ，１Ｈ），８．１０ － ８．３９ （ｍ，２Ｈ），７．６８ － ７．９４ （ｍ，２Ｈ），７．３７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．４３ － ５．９５ （ｍ，１Ｈ），３．７６ － ４．０９ （ｍ，２Ｈ），３．３５ － ３．４８ （ｍ，１Ｈ），３．１４ （ｄ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．８４ － ２．９７ （ｍ，１Ｈ），２．６９ － ２．８３ （ｍ，２Ｈ），２．４１ （ｓ，４Ｈ），２．０９ － ２．３１ （ｍ，３Ｈ），１．７８ － １．９８ （ｍ，２Ｈ），１．３９ （ｄ，Ｊ ＝ １２．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ

，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値５０４．２，実測値５０４．２；ＨＰＬＣ：９７．２８％@２２０ｎｍ，１００％@２５４ｎｍ，９７．０％ｅｅ．

化合物２：２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２０ｍｇ、単一の未知のエナンチオマー、ピーク２、保持時間＝５．９２８分、白色の固体）。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ｐｐｍ ８．７６－９．１５（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．５３（ｍ，２Ｈ），７．８６－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），５．４９－６．００（ｍ，１Ｈ），３．９１－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｓ，１Ｈ），２．９７－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，４Ｈ），２．２０－２．４４（ｍ，３Ｈ），１．８７－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値５０４．２，実測値５０４．２；ＨＰＬＣ：９７．８２％@２２０ｎｍ，１００％@２５４ｎｍ，９５．９％ｅｅ．

ステップ１０：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

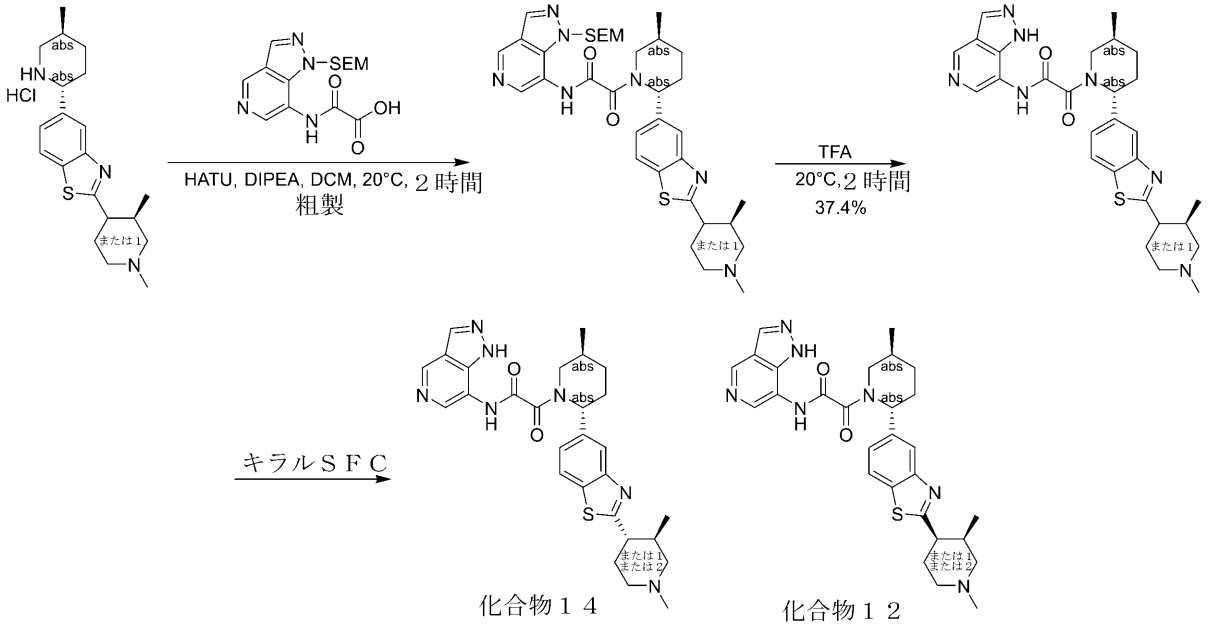
ＴＨＦ（９０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）の混合物を密閉し、真空下で脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで１Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ（４４．０ｍＬ、４４．０ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加えた。混合物を－７８℃で２時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（４５ｍＬ）中のＰｈＮＴｆ$_2$（１３ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝６０ｍＬ／分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、８６．５％収率）を明るい黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値２９０．１；実測値２９０．０（ｔ－Ｂｕ分解質量）．

ステップ１１：１－メチルピロリジン－３－カルボニルクロリドの合成

１－メチルピロリジン－３－カルボン酸（１ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）、ＳＯＣｌ$_2$（９ｇ、７５．６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）、及びＤＭＦ（５０ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）の混合物を、３０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、１－メチルピロリジン－３－カルボニルクロリド（１．２ｇ、粗製）を黄色の油として得た。

実施例７６．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１４）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１２）の合成

【化３８１】




ステップ１：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（２００ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（２１０ｍｇ、０．６２４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８０ｍｇ、０．７３６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（４００μＬ、２．３０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ６６２．３， 実測値 ６６２．３

ステップ２：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２００ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（２ｍＬ、０．０２５９ｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬ

Ｃ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　８０×４０ｍｍ×３μｍ；移動相Ａ：０．０５％ＮＨ$_3$－Ｈ$_2$Ｏを含むＨ$_2$Ｏ（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：７．８分間で４２％～７２％のＢ、１分間で１００％のＢを保持；流量：３０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６０ｍｇ、３７．４％収率）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　ｐｐｍ　８．８５　－　９．０９　（ｍ，１　Ｈ），　８．２１　－　８．５９　（ｍ，　３　Ｈ），　７．９１　－　８．０８　（ｍ，　２　Ｈ），　７．５１　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　５．６２　－　５．９８　（ｍ，　１　Ｈ），　３．８７　－　４．２２　（ｍ，　１　Ｈ），　３．４４　－　３．７９　（ｍ，　３　Ｈ），　２．７０　－　３．１１　（ｍ，　４　Ｈ），　２．１１　－　２．６３　（ｍ，　５　Ｈ），　１．８４　－　２．０８　（ｍ，　２　Ｈ），　１．４９　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１１．３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　１．１８　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３　Ｈ），　０．９５　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３　Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３２．２，　実測値　５３２．１

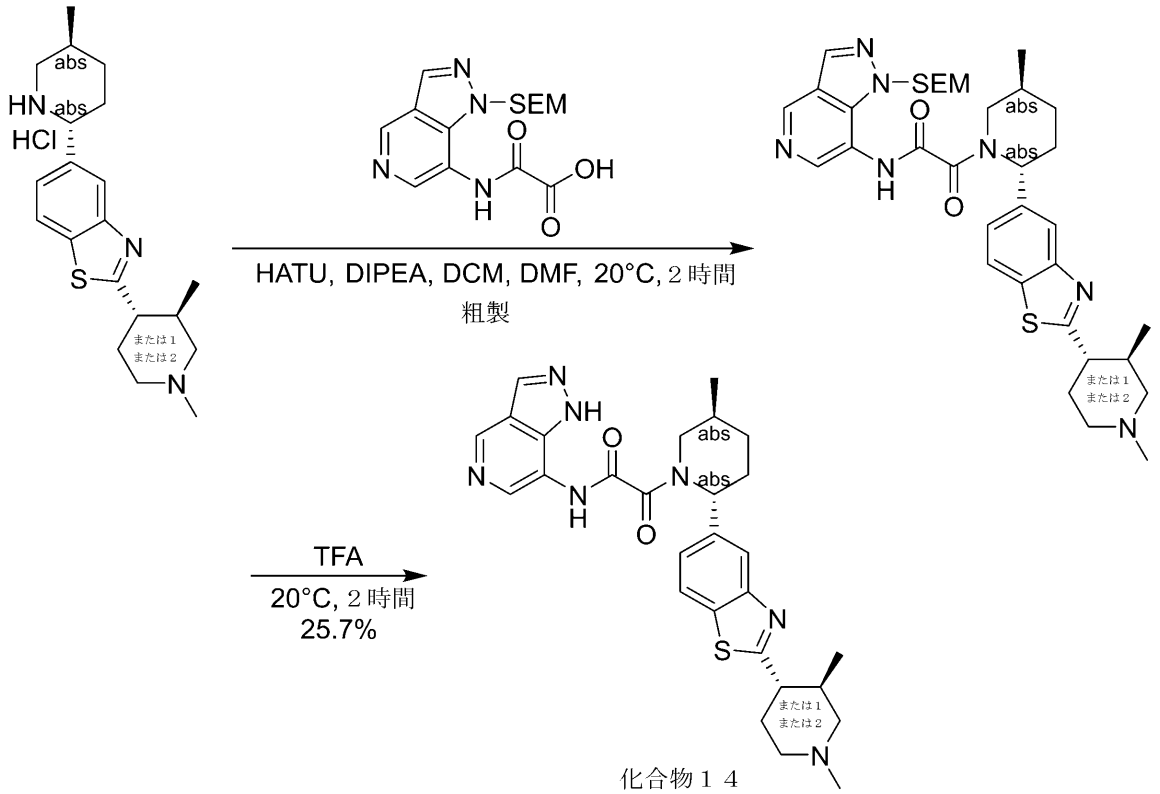
ステップ３：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１４）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１２）の合成

２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（５０ｍｇ、０．０９４１ｍｍｏｌ）を、キラルＳＦＣ（機器：Ｂｅｒｇｅｒ、ＭＵＬＴＩＧＲＡＭ－ＩＩ；カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳ　２５０×３０ｍｍ　Ｉ．Ｄ．１０μｍ；移動相：超臨界ＣＯ$_2$／ＥｔＯＨ（０．１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ、ｖ％）＝３０／３０；流量：８０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製して、化合物１４及び化合物１２を得た。

化合物１４：

２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１２ｍｇ、ピーク１、保持時間＝２．９４８分、トランス相対化学での単一の未知のエナンチオマー、白色の固体）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　ｐｐｍ　８．８２　－　９．０９　（ｍ，　１　Ｈ），　８．２７　－　８．５６　（ｍ，　２　Ｈ），　７．９０　－　８．１０　（ｍ，　２　Ｈ），　７．５０　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　５．６５　－　６．００　（ｍ，　１　Ｈ），　３．４３　－　４．２４　（ｍ，　１　Ｈ），　３．１１　（ｂｒ　ｔ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．８４　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　１．８６　－　２．５４　（ｍ，　１３　Ｈ），　１．５１　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　１．２５　－　１．３６　（ｍ，　１　Ｈ），　１．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３　Ｈ），　０．８１　－　０．９２　（ｍ，　３　Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３２．２，　実測値　５３２．１；ＨＰＬＣ：９７．６５％@２５４ｎｍ；９７．

２％ｅｅ．
化合物１２：
２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３０ｍｇ、ピーク２、保持時間＝３．３５０分、トランス相対化学での単一の未知のエナンチオマー、白色の固体）。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ$_{4}$）δ ｐｐｍ ８．８４ － ９．１０ （ｍ， １ Ｈ）， ８．２５ － ８．６１ （ｍ， ２ Ｈ）， ７．９３ － ８．０９ （ｍ， ２ Ｈ）， ７．５０ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， １ Ｈ）， ５．６４ － ６．０４ （ｍ， １ Ｈ）， ３．９１ － ４．２５ （ｍ， １ Ｈ）， ３．３８ － ３．７１ （ｍ， ３ Ｈ）， ２．４５ － ３．０７ （ｍ， ６ Ｈ）， １．９３ － ２．４４ （ｍ， ６ Ｈ）， １．５０ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １１．３ Ｈｚ， １ Ｈ）， １．１５ － １．３３ （ｍ， ４ Ｈ）， ０．８３ － １．０４ （ｍ， ３ Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ５３２．２， 実測値 ５３２．１；ＨＰＬＣ：１００．００％@２５４ｎｍ；９７．８％ｅｅ．
実施例７７．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１４）の合成
【化３８２】




化合物１４

ステップ１：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成

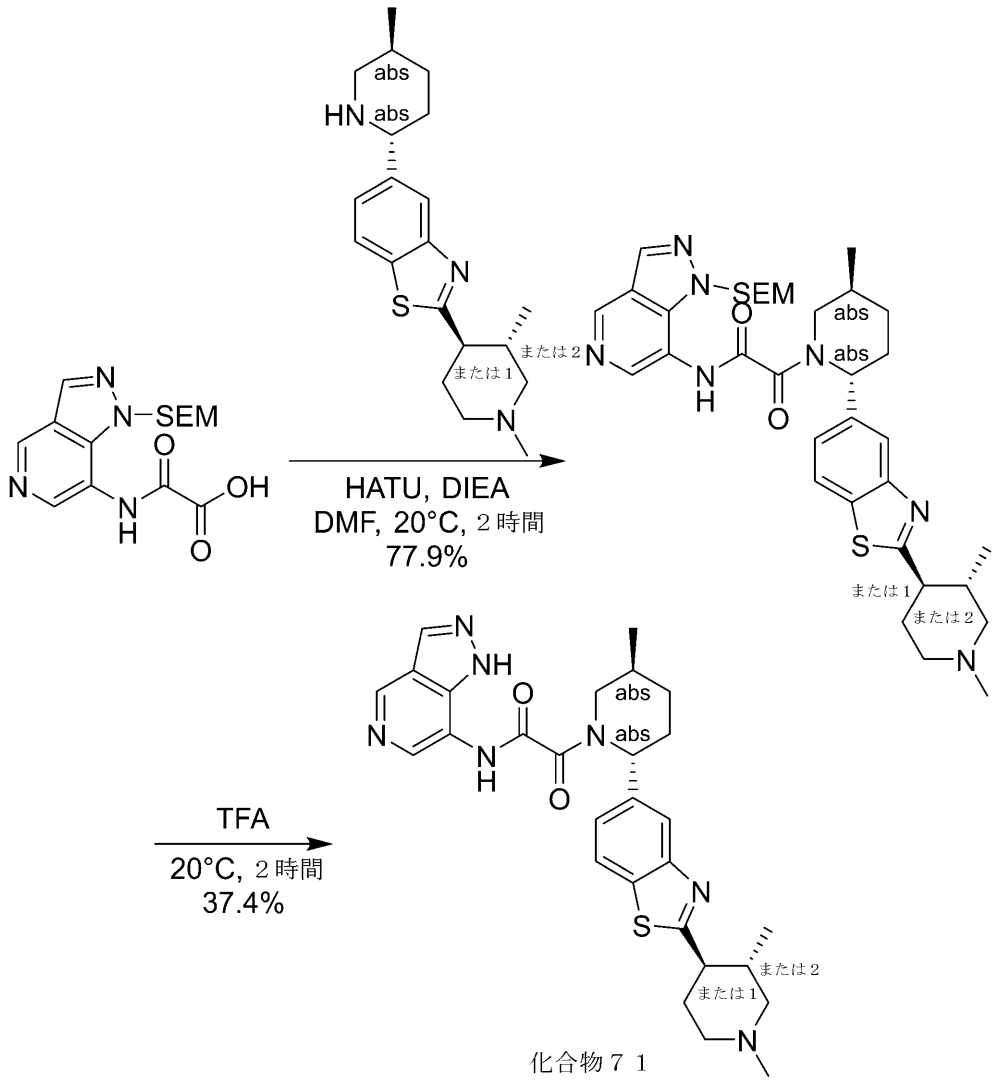
ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（１７６ｍｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）、及び２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１８０ｍｇ、０．４７４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（２１６ｍｇ、０．５６８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を飽和$NH_4Cl$水溶液（２０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（３２０ｍｇ、粗製）を褐色油として得、これをさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　６６２．３；実測値　６６２．３．

ステップ２：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１４）の合成

ＴＦＡ（２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（３２０ｍｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　８０×４０ｍｍ×３μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍｏｌ　$NH_4HCO_3$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：７．８分間で３５％～６５％のＢ、２分間で１００％のＢを保持；流量：３０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６６ｍｇ、２５．７％収率）を白色の乾燥粉末として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ　ｐｐｍ　８．８２　－　９．０７（ｍ，１Ｈ），８．１８　－　８．５３（ｍ，２Ｈ），７．９１　－　８．０３（ｍ，２Ｈ），７．４３　－　７．５４（ｍ，１Ｈ），５．６３　－　５．９６（ｍ，１Ｈ），３．９０　－　４．２２（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ　＝　１１．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．１３　－　３．２６（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，２Ｈ），２．６２　－　２．８５（ｍ，１Ｈ），２．２６　－　２．４６（ｍ，５Ｈ），１．８０　－　２．２４（ｍ，７Ｈ），１．３１　－　１．５４（ｍ，１Ｈ），０．９８　－　１．２２（ｍ，３Ｈ），０．７９　－　０．８９（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　５３２．２；実測値　５３２．２；ＨＰＬＣ：９４．７０％@２２０ｎｍ，９５．６０％@２５４ｎｍ；１００％ｅｅ．

実施例７８．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物７１）の合成

【化３８３】




化合物７１

ステップ１：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（４０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（４７ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌの溶液に、ＨＡＴＵ（５５ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）、及びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（０．０６ｍＬ、０．３４４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１５％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピ

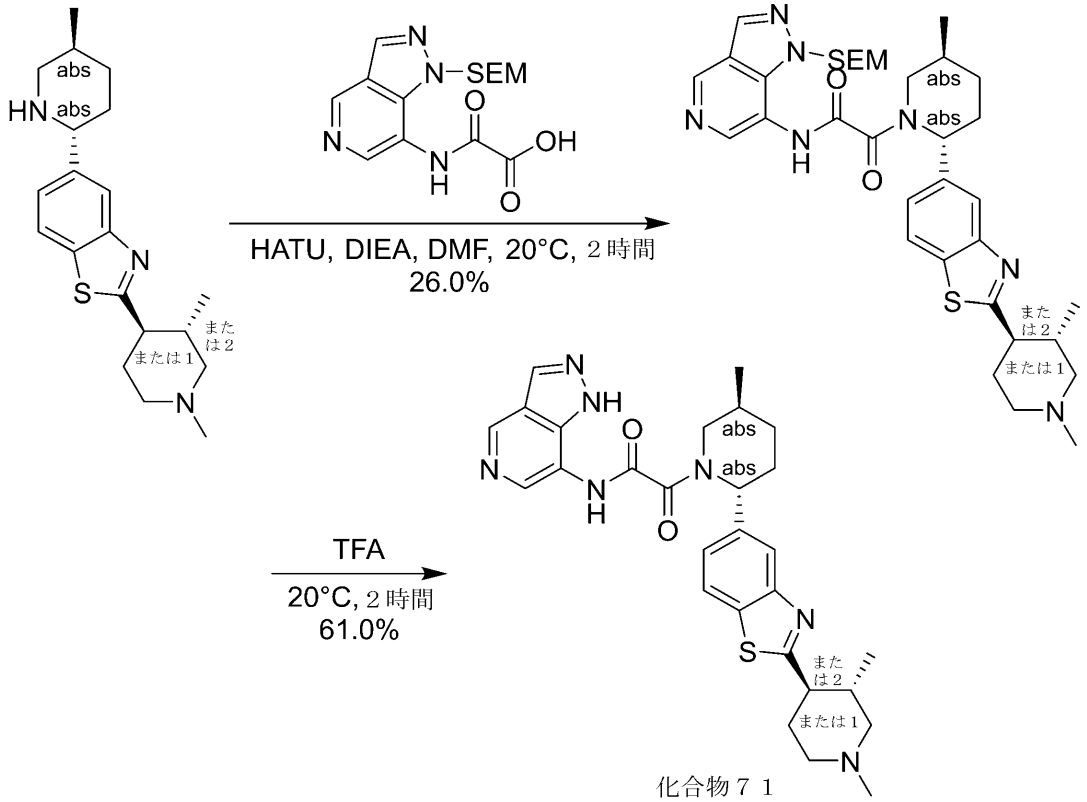
リジン－７－イル］アセトアミド（６０ｍｇ、７７．９％収率）を明るい黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ６６２．３， 実測値 ６６２．３．

ステップ２：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物７１）の合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（６０ｍｇ、０．０９０６ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（３ｍＬ、３８．９ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｃ１８ ８０＊４０ｍｍ＊３μｍ；移動相Ａ：０．０５％$NH_3$－$H_2O$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で２５％～５５％のＢ、２分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１８ｍｇ、３７．４％収率、単一の未知のエナンチオマー、白色の固体）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$） δ ｐｐｍ ８．８７ － ９．０３ （ｍ， １Ｈ）， ８．２５ － ８．５４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．９２ － ８．０３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４４ － ７．５４ （ｍ， １Ｈ）， ５．６７ － ５．９４ （ｍ， １Ｈ）， ３．９５ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝１３．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．５０ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝１４．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．０１ － ３．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８０ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝６．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．３９ （ｓ， ５ Ｈ）， ２．２２ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝１１．０ Ｈｚ， １Ｈ）， １．９１ － ２．１６ （ｍ， ６Ｈ）， １．５０ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， １．１７ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ３Ｈ）， ０．７９ － ０．９１ （ｍ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ５３２．２， 実測値 ５３２．２；ＨＰＬＣ：９９．３８％@２５４ｎｍ， １００％@２５４ｎｍ；９１．６％ｅｅ．

実施例７９．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物７１）の合成

【化３８４】




化合物７１

ステップ１：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成

ＤＭＦ（４．９ｍＬ）中の２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（２００ｍｇ、０．５８２ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（２５０ｍｇ、０．７４３ｍｍｏｌの溶液に、ＨＡＴＵ（２７５ｍｇ、０．７２３ｍｍｏｌ）、及びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（０．３１ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１２％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１００ｍｇ、２６．０％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６６２．３，実測値　６６２．３．

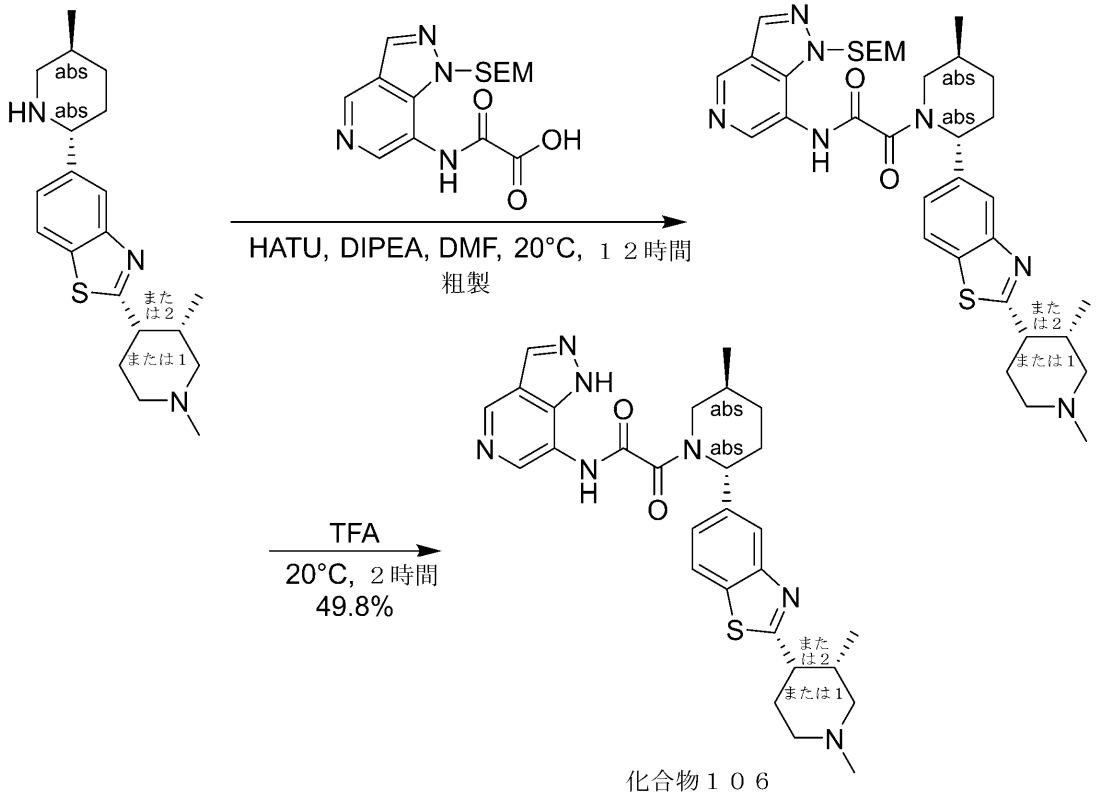
ステップ２：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物７１）の合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ

）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１００ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（３ｍＬ、０．０２６０ｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　８０＊４０ｍｍ＊３μｍ；移動相Ａ：$NH_4HCO_3$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で３０％～６０％のＢ、１分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４９ｍｇ、６１．０％収率）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－$d_4$）　δ　ｐｐｍ　８．８３　－　９．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．２５　－　８．５３　（ｍ，　２Ｈ），　７．９２　－　８．０６　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３　－　７．５６　（ｍ，　１Ｈ），　５．６５　－　５．９２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９０　－　４．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．５１　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１４．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０１　－　３．２４　（ｍ，　２Ｈ），　２．７５　－　２．８７　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　－　２．４８　（ｍ，　５Ｈ），　１．８８　－　２．２１　（ｍ，　７Ｈ），　１．５０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　１．１７　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７９　－　０．９３　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　[Ｍ＋Ｈ]$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３２．２，　実測値　５３２．２；ＨＰＬＣ：９８．３４％@２２０ｎｍ，　９８．５７％@２５４ｎｍ；９４．６％ｅｅ．

実施例８０．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１０６）の合成

【化３８５】




化合物１０６

ステップ１：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（４０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（４５ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（０．０６ｍＬ、０．３４４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（６０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６６２．３，　実測値　６６２．３．

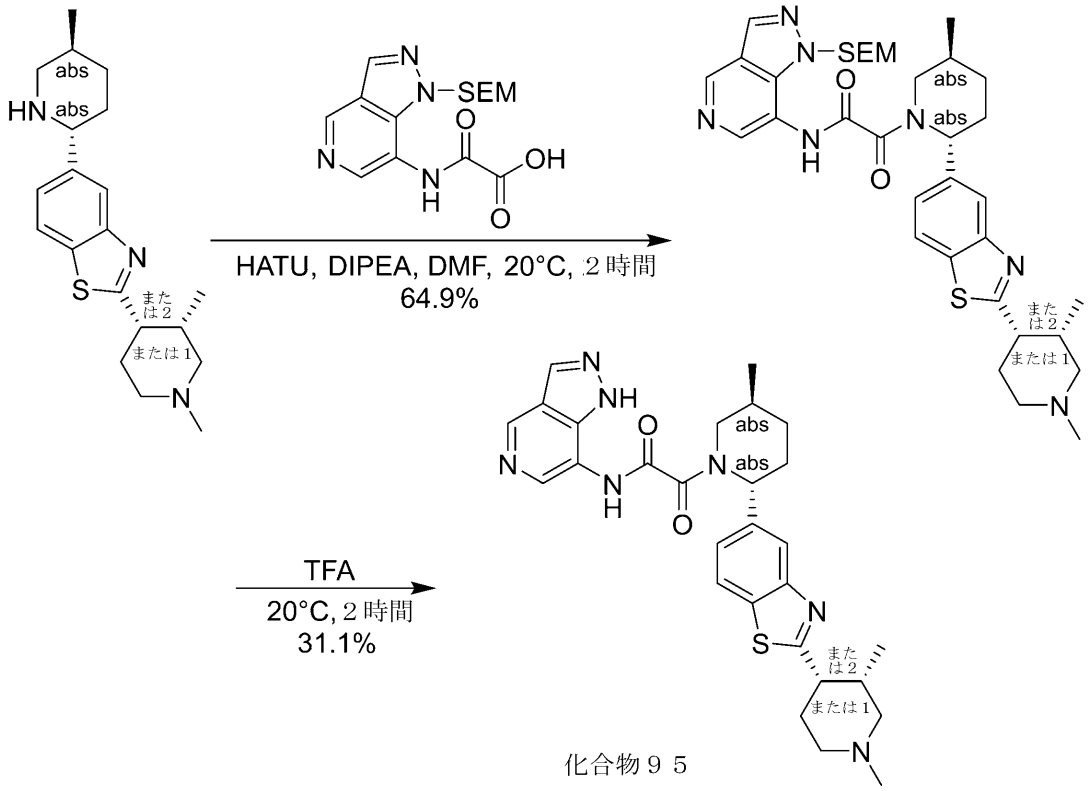
ステップ２：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１０６）の合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ

）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（５０ｍｇ、０．０７５５ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（２ｍＬ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）、カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ　Ｃ１８、４０ｇ、４０～６０μｍ、１２０Å；０～３５％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．０５％$NH_3$－$H_2O$）、３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２０ｍｇ、４９．８％収率）を白色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－$d_4$）　δ　ｐｐｍ　８．８４　－　９．０８　（ｍ，　１　Ｈ），　８．３５　－　８．５３　（ｍ，　１　Ｈ），　８．２８　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１４．６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．８９　－　８．０６　（ｍ，　２　Ｈ），　７．４８　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　５．６２　－　５．９７　（ｍ，　１　Ｈ），　３．９２　－　４．２０　（ｍ，　１　Ｈ），　３．３７　－　３．５８　（ｍ，　１　Ｈ），　２．９３　－　３．０９　（ｍ，　１　Ｈ），　２．８３　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　２．１８　－　２．５６　（ｍ，　９　Ｈ），　１．９１　－　２．１１　（ｍ，　３　Ｈ），　１．５１　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　１．１１　－　１．３６　（ｍ，　４　Ｈ），　０．７９　－　１．００　（ｍ，　３　Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ：　計算値　５３２．２，　実測値　５３２．３；ＨＰＬＣ：９９．５４％@２２０ｎｍ，　１００％@２５４ｎｍ．

実施例８１．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物９５）の合成

【化３８６】




化合物９５

ステップ１：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（２００ｍｇ、０．５８２ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（２４０ｍｇ、０．７１３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３００ｍｇ、０．７８９μｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（３００μＬ、１．７２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２５０ｍｇ、６４．９％収率）を黄色の固体として得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ｐｐｍ ９．０１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．５８（ｍ，２Ｈ），７．９４－８．１２（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．７８－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．７１（ｍ，５Ｈ），３．１２－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．９１－３．０４（

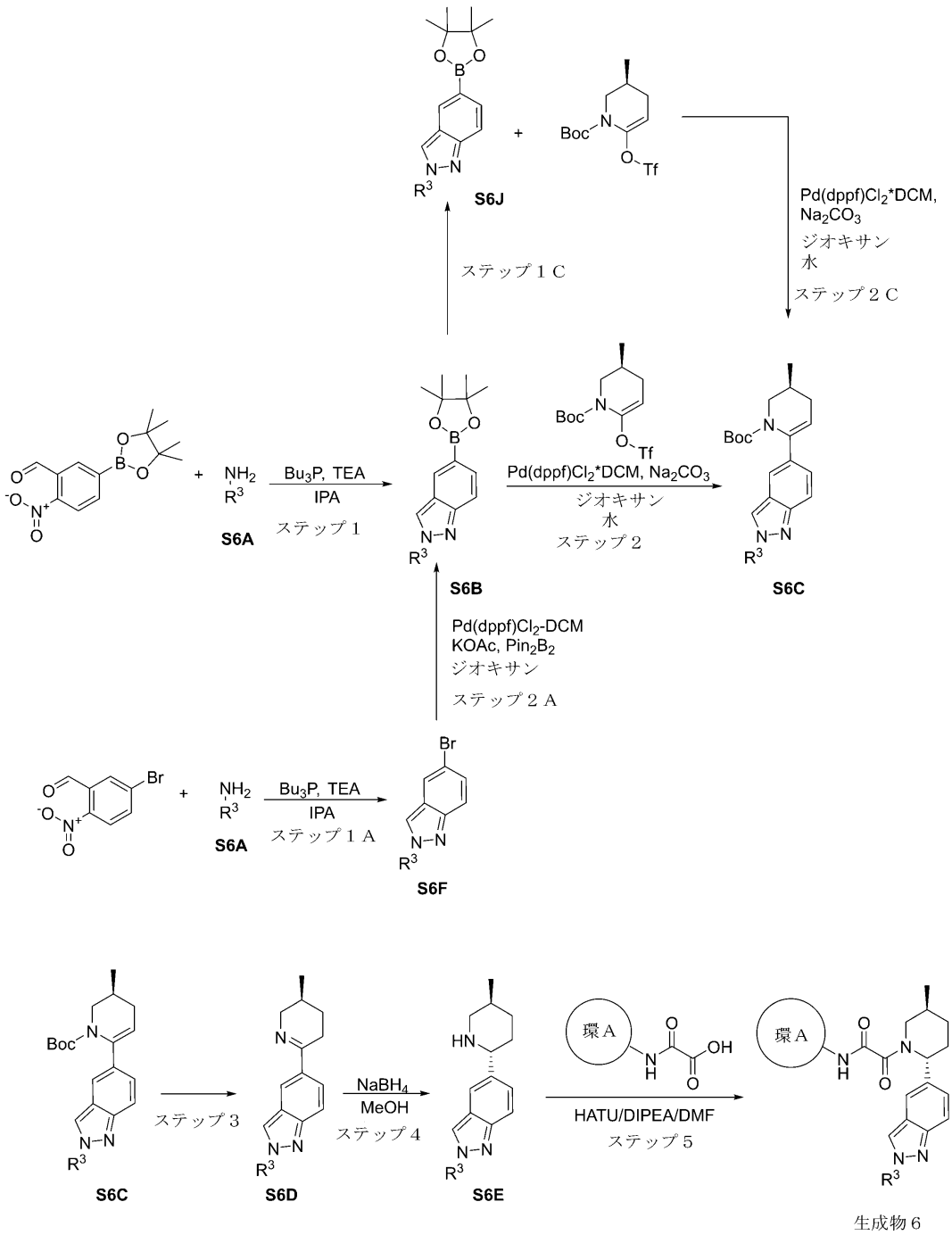
ｍ，２Ｈ），２．１５－２．７０（ｍ，４Ｈ），１．８４－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．４１（ｍ，１０Ｈ），１．２０（ｂｒｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），０．７４－１．１０（ｍ，４Ｈ），－０．１８－－０．０９（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｍ／ｚ：計算値６６２．３，実測値６６２．３．

ステップ２：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物９５）の合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２００ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（４ｍＬ、０．０５１９ｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　８０×４０ｍｍ×３μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍ　$NH_4HCO_3$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：７．８分間で３６％～６６％のＢ、１分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（５０ｍｇ、３１．１％収率）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ　ｐｐｍ　８．８３－９．０８（ｍ，１Ｈ），８．２２－８．５２（ｍ，２Ｈ），７．８８－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｂｒｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．９５（ｍ，１Ｈ），３．９１－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），２．１８－２．６５（ｍ，１０Ｈ），１．９０－２．１６（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｂｒｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），０．８６－０．９９（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｍ／ｚ：計算値５３２．３，実測値５３２．３；ＨＰＬＣ：１００％@２５４ｎｍ；９５．６％ｅｅ．

一般的なスキームＳ６

【化３８７】




**ステップ１：Ｓ６Ｂの一般的な手順**

**２－ニトロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアルデヒド（１．０当量）、及びＳ６Ａ（１．０当量、またはその塩）を、ｉ－ＰｒＯＨ（１４０ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌し、続いてトリ－ｎ－ブチルホスフィン（$Bu_3P$、３．０当量）を加えた。反応混合物を還流下で２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去した。残渣をＤＣＭに溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｓ６Ｂを得た。**

**ステップ１Ａ：Ｓ６Ｆの一般的な手順**

５－ブロモ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（１．０当量）、及びＳ６Ａ（１．０当量）を、ｉ－ＰｒＯＨ（４００．０ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌し、続いてトリ－ｎ－ブチルホスフィン（３．０当量）を加えた。反応混合物をさらに１６時間還流した。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｓ６Ｆを得た。

ステップ１Ｃ：Ｓ６Ｊの一般的な手順

炭酸カリウム、無水物、９９％（３．０当量）、及びヨードメタン（１．７当量）を、ＭｅＣＮ（約４５．０ｍＬ）中のＳ６Ｂ（１．０当量）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（４０．０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をＤＣＭで抽出して、Ｓ６Ｊとした。

ステップ２：Ｓ６Ｃの一般的な手順

Ｓ６Ｂ（１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．０１当量）、炭酸ナトリウム（３．０当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$ ＤＣＭ（０．０５当量）を、１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）の混合物中、不活性雰囲気下、８５℃で１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を冷却し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、Ｓ６Ｃを得た。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ２Ａ：Ｓ６Ｂの一般的な手順

Ｓ６Ｆ（１．０当量）、$B_2Pin_2$（１．１当量）、及び酢酸カリウム（２．０当量）を、１．４－ジオキサン（約２０．０ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）$_2Cl_2$ ＤＣＭ（９９３．０１ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、９０℃で１４時間撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、揮発性物質を真空中で除去して、Ｓ６Ｂを得た。

ステップ２Ｃ：Ｓ６の一般的な手順

炭酸ナトリウム（２．０当量）を、水（約１５．０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（約５０．０ｍＬ）中のＳ６Ｊ（１．０当量）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１当量）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・$CH_2Cl_2$（０．０５当量）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下、９０℃で１５時間撹拌した。反応が完了したら、水（約５０．０ｍＬ）を加えた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３＊２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、Ｓ６Ｃを得た。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ３：Ｓ６Ｄの一般的な手順

方法Ａ：

Ｓ６Ｃ（１．０当量）を、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）及びＤＣＭ（１．０ｍＬ）の混合物に溶解した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、Ｓ６Ｄとした。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

方法Ｂ：

Ｓ６Ｃ（１．０当量）を、ＨＣｌ（ジオキサン中の４．０Ｍ溶液、１．０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）の混合物に溶解した。反応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て、Ｓ６Ｄとした。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ４：Ｓ６Ｅの一般的な手順

水素化ホウ素ナトリウム（２．０当量）を、ＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）中のＳ６Ｄ（１．０当量）の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温で１７時間撹拌した。次いで、混合物をＨＣｌ（ジオキサン中の４．０Ｍ溶液）でｐＨ５に酸性化し、揮発性物質を真空中で

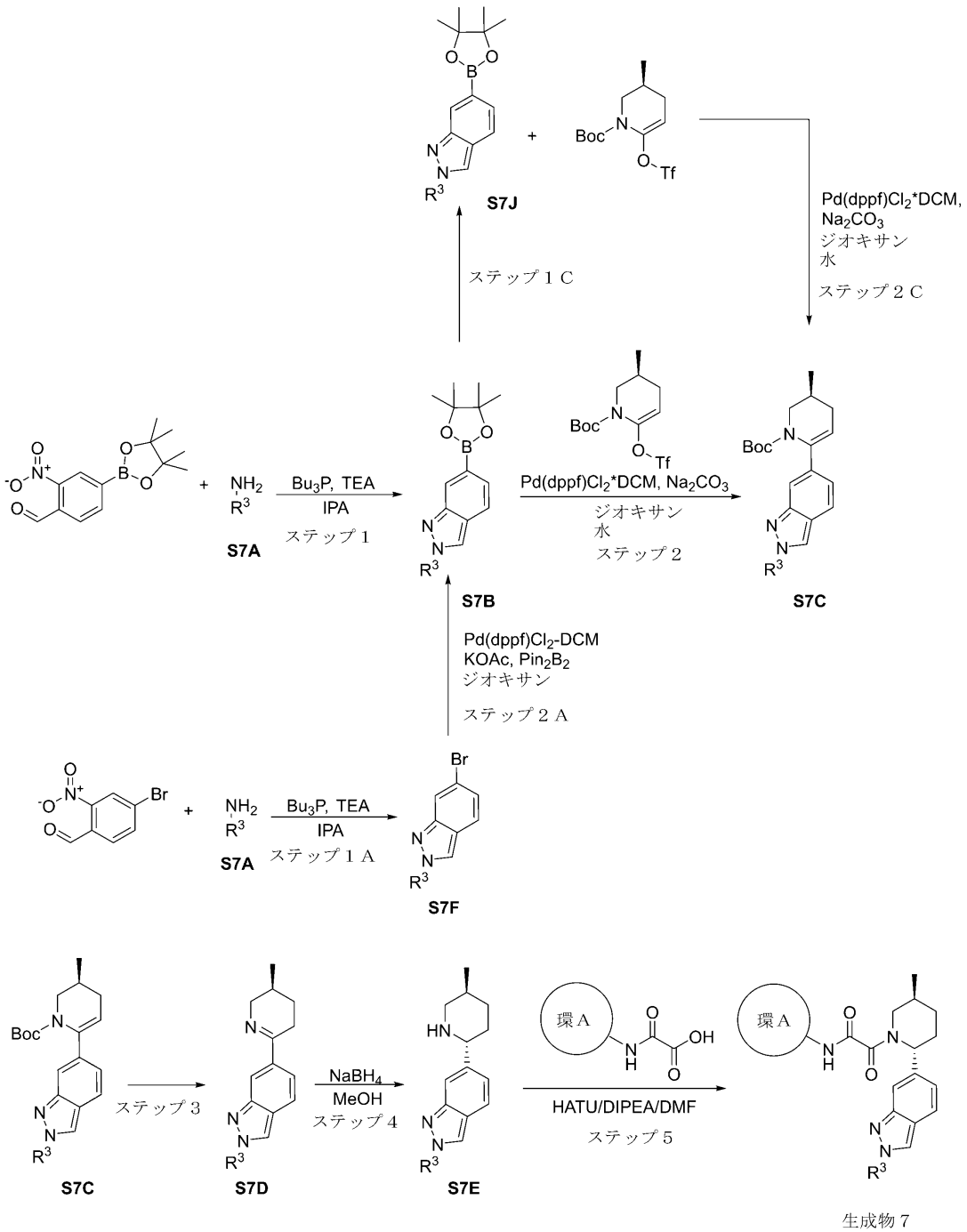
除去して、Ｓ６Ｅを得た。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ５：生成物６の一般的な手順

ＨＡＴＵ（１．４当量）を、ＤＭＳＯ（約６．０ｍＬ）中のＳ６Ｅ（１．０当量）、対応する酸（１．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（１０．０当量）の撹拌溶液に加えた。得られた反応混合物を２５℃で４時間撹拌した。完了したら、反応混合物を逆相ＨＰＬＣに供して、生成物６を得た。

一般的なスキームＳ７

【化３８８】




生成物７

ステップ１：Ｓ７Ｂの一般的な手順

２－ニトロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアルデヒド（１．０当量）、及びＳ７Ａ（１．０当量、またはその塩）を、ｉ－ＰｒＯＨ（１４０ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌し、続いてトリ－ｎ－ブチルホスフィン（$Bu_3P$、３．０当量）を加えた。反応混合物を還流下で２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去した。残渣をＤＣＭに溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｓ７Ｂを得た。

ステップ１Ａ：Ｓ７Ｆの一般的な手順

５－ブロモ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（１．０当量）、及びＳ７Ａ（１．０当量）を、ｉ－ＰｒＯＨ（４００．０ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌し、続いてトリ－ｎ－ブチルホスフィン（３．０当量）を加えた。反応混合物をさらに１６時間還流した。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｓ７Ｆを得た。

ステップ１Ｃ：Ｓ７Ｊの一般的な手順

炭酸カリウム、無水物、９９％（３．０当量）、及びヨードメタン（１．７当量）を、ＭｅＣＮ（約４５．０ｍＬ）中のＳ７Ｂ（１．０当量）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（４０．０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をＤＣＭで抽出して、Ｓ７Ｊとした。

ステップ２：Ｓ７Ｃの一般的な手順

Ｓ７Ｂ（１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．０１当量）、炭酸ナトリウム（３．０当量）、及び$Pd(dppf)Cl_2$ ＤＣＭ（０．０５当量）を、１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）の混合物中、不活性雰囲気下、８５℃で１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を冷却し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、Ｓ７Ｃを得た。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ２Ａ：Ｓ７Ｂの一般的な手順

Ｓ７Ｆ（１．０当量）、$B_2Pin_2$（１．１当量）、及び酢酸カリウム（２．０当量）を、１．４－ジオキサン（約２０．０ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いで$Pd(dppf)_2Cl_2$ ＤＣＭ（９９３．０１ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、９０℃で１４時間撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、揮発性物質を真空中で除去して、Ｓ７Ｂを得た。

ステップ２Ｃ：Ｓ７Ｃの一般的な手順

炭酸ナトリウム（２．０当量）を、水（約１５．０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（約５０．０ｍＬ）中のＳ７Ｊ（１．０当量）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１当量）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$（０．０５当量）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下、９０℃で１５時間撹拌した。反応が完了したら、水（約５０．０ｍＬ）を加えた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３＊２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、Ｓ７Ｃを得た。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ３：Ｓ７Ｄの一般的な手順

方法Ａ：

Ｓ７Ｃ（１．０当量）を、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）及びＤＣＭ（１．０ｍＬ）の混合物に溶解した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、Ｓ７Ｄとした。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

方法Ｂ：

Ｓ７Ｃ（１．０当量）を、ＨＣｌ（ジオキサン中の４．０Ｍ溶液、１．０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）の混合物に溶解した。反応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て、Ｓ７Ｄとした。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ４：Ｓ７Ｅの一般的な手順

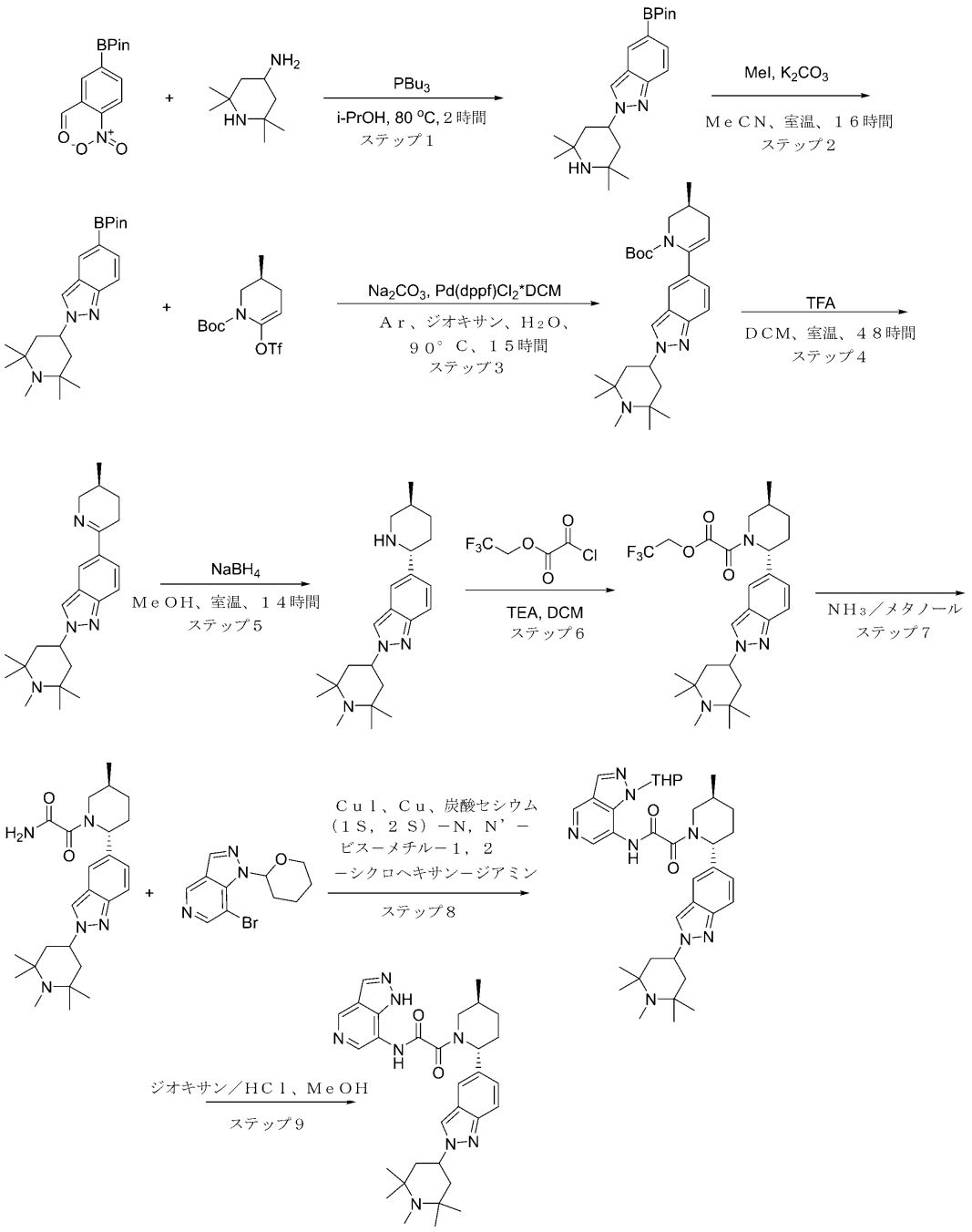
水素化ホウ素ナトリウム（２．０当量）を、ＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）中のＳ７Ｄ（１．０当量）の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温で１７時間撹拌した。次いで、混合物をＨＣｌ（ジオキサン中の４．０Ｍ溶液）でｐＨ５に酸性化し、揮発性物質を真空中で除去して、Ｓ７Ｅを得た。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ５：生成物７の一般的な手順

ＨＡＴＵ（１．４当量）を、ＤＭＳＯ（約６．０ｍＬ）中のＳ７Ｅ（１．０当量）、対応する酸（１．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（１０．０当量）の撹拌溶液に加えた。得られた反応混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣに供して、生成物７を得た。

実施例８２．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物４７）の合成

【化３８９】




化合物４７

**ステップ１：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（２，２，６，６－テトラメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ１によって調製した**
**収率：２．８ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８４．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．１３３分．**
**ステップ２：２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ１Ｃによって調製した。**

収率：３．０ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３９８．２；実測値　３９８．１；Ｒｔ＝１．１５２分．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ２Ｃによって調製した。
収率：３．５ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４６７．２；実測値　４６７．２；Ｒｔ＝１．２３２分．
ステップ４：２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ３（方法Ａ）によって調製した
収率：１．１ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６７．２；実測値　３６７．２；Ｒｔ＝０．７２５分．
ステップ５：２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ４によって調製した
収率：１．３ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６９．２；実測値　３６９．２；Ｒｔ＝０．７５６分．
ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテートの合成
２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（４６０．００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１８９．４４ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ、２６０．９４μＬ）を、ＤＣＭ（１５．０２ｍＬ）中で一緒に混合し、得られた溶液を氷浴中で５℃まで冷却した。２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２６１．５５ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を前の溶液に滴下して加え、得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応が完了したら、混合物をブライン（２＊２０ｍｌ）で洗浄し、有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（０．５ｇ、粗製）を得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２２．３；実測値　５２３．４；Ｒｔ＝１．１９０分．
ステップ６：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（５００．００ｍｇ、９５６．７５μｍｏｌ）を、ＮＨ３／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を２５℃で１８時間撹拌した。完了したら、得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４３９．３；実測値　４４０．４；Ｒｔ＝０．９４２分．
ステップ７：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトア

ミド（２００．００ｍｇ、４５４．９７μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１２８．３６ｍｇ、４５４．９７μｍｏｌ）、Ｃｕ（２８．９１ｍｇ、４５４．９７μｍｏｌ）、ＣｕＩ（８６．６５ｍｇ、４５４．９７μｍｏｌ、１５．４２μＬ）、炭酸セシウム（２９６．４７ｍｇ、９０９．９３μｍｏｌ）、及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス－メチル－１，２－シクロヘキサン－ジアミン（９７．０７ｍｇ、６８２．４５μｍｏｌ、１０７．６２μＬ）を、アルゴン下でジオキサン（４ｍＬ）中で混合した。得られた混合物をバイアル中で１００℃で１５時間撹拌した。反応が完了したら、ジオキサンを蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：２０－６５％ ０－６分Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ／０．１％ＮＨ４ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 メタノール）に供して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４２．４ｍｇ、６６．１７μｍｏｌ、１４．５４％収率）を２回に分けて得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ６４０．８；実測値 ６４０．１）；Ｒｔ＝１．８４０分．

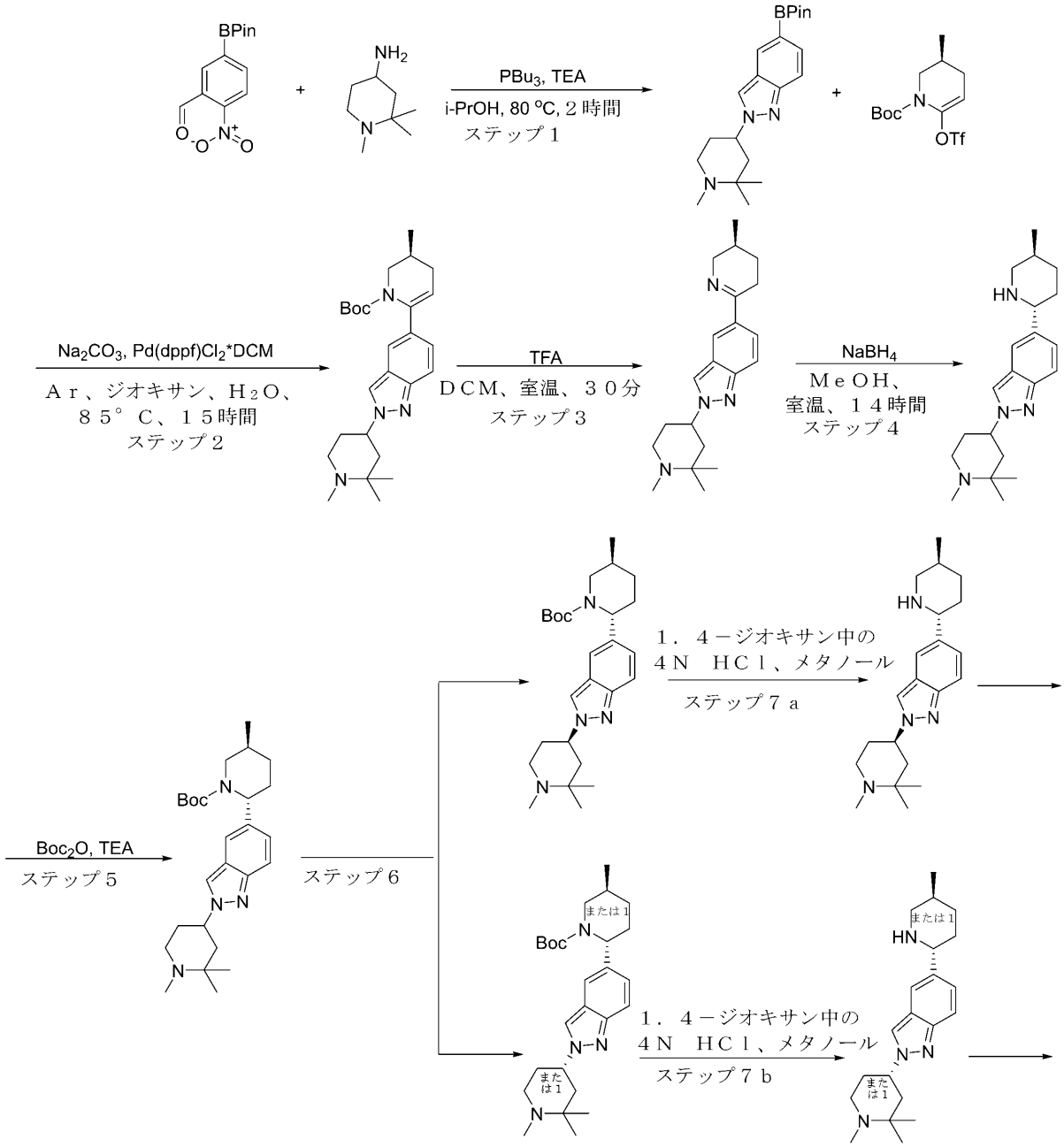
ステップ８：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物４７）の合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４２．４０ｍｇ、６６．１７μｍｏｌ）を、ジオキサン／ＨＣｌ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。その後、溶媒を蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得て、次いで粗生成物をＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ １８ ＳＭＢ１００－５Ｔ １００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：０－０－３０％ ０－１－６分 Ｈ２Ｏ／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭＥＣＮ）に供して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１８．６ｍｇ、２９．５４μｍｏｌ、４４．６５％収率、２ＨＣｌ）を得た。

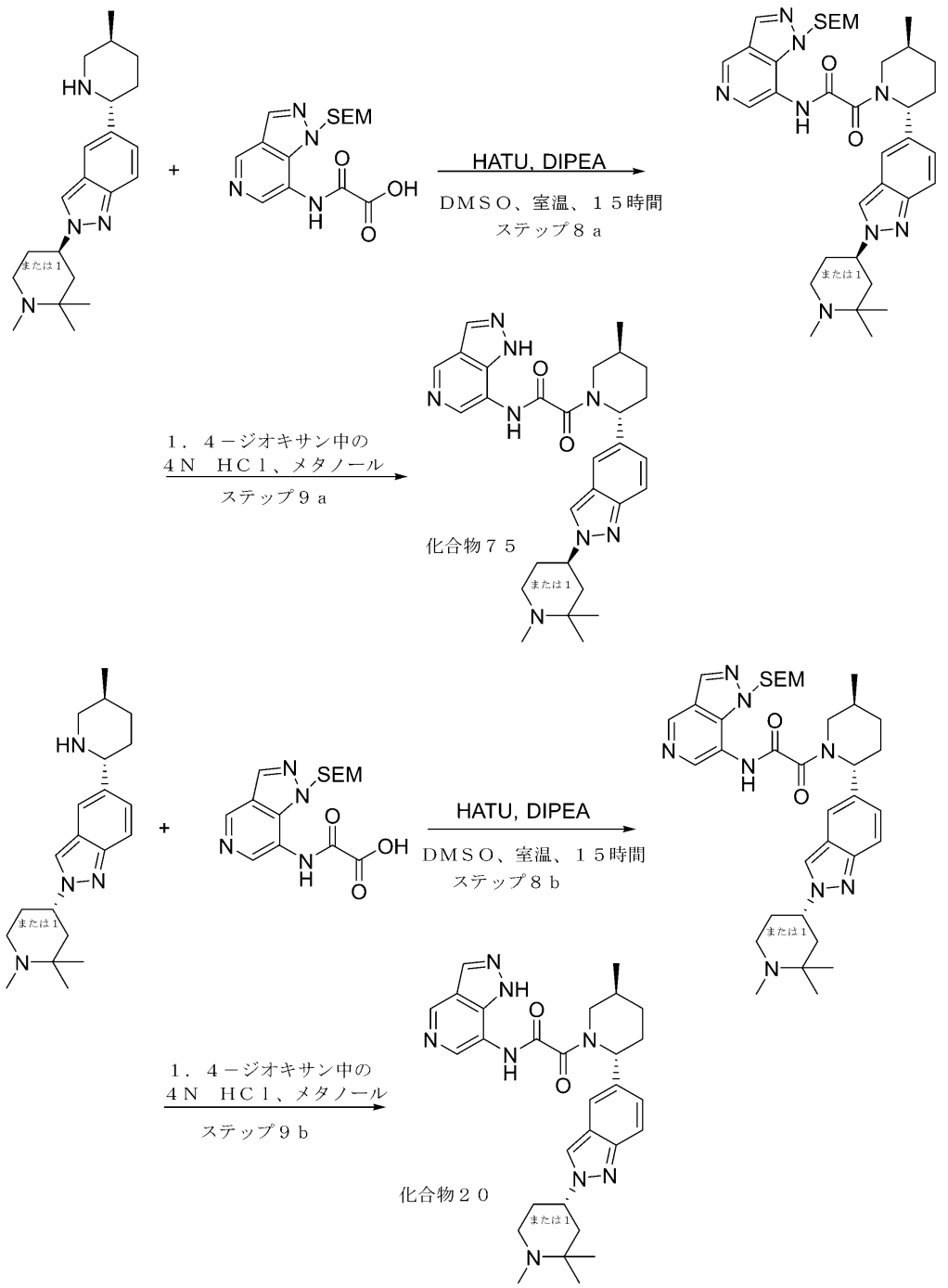
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ） δ １．０１ － １．０９ （ｍ，３Ｈ），１．１１ － １．１８ （ｍ，１２Ｈ），１．３１ － １．４２ （ｍ，１Ｈ），１．７８ － ２．００ （ｍ，６Ｈ），２．０９ － ２．３３ （ｍ，５Ｈ），２．８３ － ２．９３ （ｍ，１Ｈ），３．７１ － ４．１０ （ｍ，１Ｈ），４．７８ － ４．９２ （ｍ，１Ｈ），５．４３ － ５．７５ （ｍ，１Ｈ），７．１６ － ７．３０ （ｍ，１Ｈ），７．５４ － ７．６６ （ｍ，２Ｈ），８．２２ （ｓ，１Ｈ），８．２７ － ８．４４ （ｍ，２Ｈ），８．４５ － ８．６３ （ｍ，１Ｈ），８．７０ － ９．１６ （ｍ，２Ｈ），１１．０８ － １１．３７ （ｍ，１Ｈ），１３．１２ － １３．３８ （ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ５５６．４；実測値 ５５７．６；Ｒｔ ＝ １．８２８分．

実施例８３．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトア

ミド（化合物７５）の合成
【化３９０－１】



【化３９０－２】




**ステップ１：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ１Ａによって調製した（粗生成物をＦＣＣ（０％～１００％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨにより精製した。）**
**収率：４．６ｇ（４７．８８％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｍ／ｚ：計算値３６９．２；実測値　３７０．２；Ｒｔ＝１．０８９分．**
**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル－（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

一般的な手順スキームＳ６ステップ２によって調製した
得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。
収率：７．３ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４３８．３；実測値　４３９．４；Ｒｔ＝１．０３２分．
ステップ３：５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ３（方法Ａ）によって調製した
得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。
収率：７ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３８．２；実測値　３３９．２；Ｒｔ＝０．６９８分．
ステップ４：５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ４によって調製した
収率：５．７ｇ（８０．９５％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝０．７１６分．
ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３．６５ｇ、１６．７４ｍｍｏｌ、３．８４ｍＬ）を、ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の５－［－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（５．７０ｇ、１６．７４ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２．０３ｇ、２０．０９ｍｍｏｌ、２．８０ｍＬ）の溶液に滴下して加えた。添加が完了した後、得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗生成物をＦＣＣ（０％～１００％のｍｔｂｅ中のメタノール）によって精製した。反応は成功した。ｔｅｒｔ－ブチル－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．７５ｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１０．１７％収率）を褐色ガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４０．３；実測値　４４１．４；Ｒｔ＝１．２８１分．
ステップ６：（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート、及び（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
キラル分解を以下の条件：
Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　ＩＩＩ　（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０、１２ｍｌ／分で行って、以下を得た：
第１の異性体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４４ｇ、９９８．５９μｍｏｌ、５８．６７％収率）、保持時間＝１７．４６４分（分析用）、１５．６４６分（調製用）。ＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０＊４，６ｍｍ、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０、０．６ｍｌ／分）＝１７．２８４分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４０．３；実測値　４４１．４；Ｒｔ＝１．２６９分．
第２の異性体として（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．２５５ｇ、５７８．７３μｍｏｌ、３４．００％収率）、保持時間＝２７．５１分（分析用）、２６．５８６分（調製用）。

ＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０＊４，６ｍｍ、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０、０．６ｍｌ／分）＝２６．９０９分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４０．３；実測値　４４１．４；Ｒｔ＝１．２６９分
ステップ７：５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール、及び５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾールの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒまたは４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．２５５ｇ、５７８．７３μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及びジオキサン（ＨＣｌ）（５ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた透明な溶液を２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。反応は成功した。５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［ｒｅｌ－（４Ｒまたは４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール（０．２５ｇ、５５５．７０μｍｏｌ、９６．０２％収率、３ＨＣｌ）を明るい黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝０．６６分　第１の異性体からの５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝０．６５分　第２の異性体からの５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール
ステップ８：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド、及びＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　５５－７０％　メタノール＋ｎｈ３　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）、カラム　Ｓｕｎ　Ｆｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ。
収率：０．０４１ｇ、（３４．６９％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６５８．９；実測値　６６０．４；Ｒｔ＝１．２２９分．　第１の異性体からのＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド
収率：０．１２５ｇ、（５６．９０％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６５８．９；実測値　６６０．４；Ｒｔ＝１．２３２分．　第２の異性体からのＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド
ステップ９ａ：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物７５）の合成
　２－オキソ－２－［－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－

１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．０９７ｇ、１４７．２１μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（５０３．５７ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、３４０．２５μＬ）に溶解し、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　４０－６０％　メタノール＋ｎｈ３　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）、カラム　Ｓｕｎ　Ｆｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ）に供した。反応は成功した。２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０３９ｇ、７３．７７μｍｏｌ、５０．１１％収率）を明るい黄色の固体として得た。

第１の異性体から得た

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　５００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０６　（ｍ，　９Ｈ），　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　（ｍ，　３Ｈ），　２．０８　（ｍ，　３Ｈ），　２．１９　（ｓ，　３Ｈ），　２．２９　（ｍ，　１Ｈ），　２．６８　（ｍ，　３Ｈ），　３．９９　（ｍ，　１Ｈ），　４．６６　（ｍ，　１Ｈ），　５．６１　（ｍ，　１Ｈ），　７．０３　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｍ，　１Ｈ），　８．３１　（ｍ，　２Ｈ），　８．４９　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１３．１０　（ｍ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５２８．６；実測値　５３０．２；Ｒｔ　＝　１．７１５分．

ステップ９ｂ：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０）の合成

２－オキソ－２－［－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．１２５ｇ、１８９．７１μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（６４８．９３ｍｇ、５．６９ｍｍｏｌ、４３８．４７μＬ）に溶解し、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　４０－６０％　メタノール＋ｎｈ３　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）、カラム　Ｓｕｎ　Ｆｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ）に供した。反応は成功した。２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０５３ｇ、１００．２６μｍｏｌ、５２．８５％収率）を明るい黄色の固体として得た。

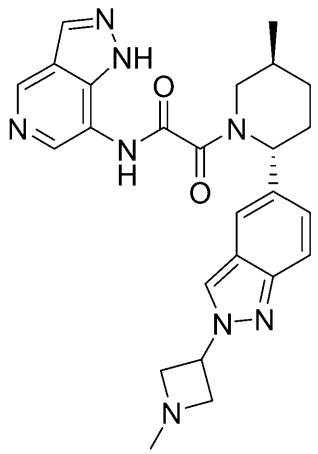
第２の異性体から得た

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　５００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｍ，　９Ｈ），　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　（ｍ，　３Ｈ），　２．０７　（ｍ，　３Ｈ），　２．１８　（ｓ，　３Ｈ），　２．２９　（ｍ，　１Ｈ），　２．７１　（ｍ，　４Ｈ），　３．９３　（ｍ，　１Ｈ），　４．６６　（ｍ，　１Ｈ），　５．６１　（ｍ，　１Ｈ），　７．０３　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｍ，　１Ｈ），　８．３４　（ｍ，　２Ｈ），　８．４９　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１３．１０　（ｍ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５２８．６；実測値　５２９．２；Ｒｔ　＝　１．７０７分．

実施例８４．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物６６）の

合成

【化３９１】



化合物６６

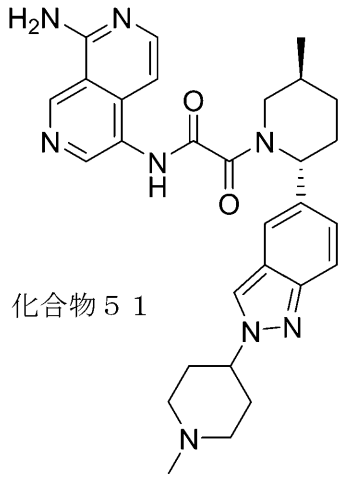
化合物を、一般的なスキームＳ６（中間体３７を使用するステップ１、ステップ２、ステップ３、方法Ａ、ステップ４、ステップ５を含む）に従って調製した。

化合物６６ $^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ） δ ０．８４ － １．０７ （ｍ，３Ｈ），１．２３ － １．４４ （ｍ，１Ｈ），１．６９ － １．９９ （ｍ，２Ｈ），２．０６ － ２．１８ （ｍ，１Ｈ），２．２１ － ２．３１ （ｍ，１Ｈ），２．３１ － ２．３７ （ｍ，３Ｈ），２．８４ － ３．０８ （ｍ，１Ｈ），３．４４ － ３．５５ （ｍ，２．７Ｈ），３．７４ － ３．８１ （ｍ，２Ｈ），４．０４ － ４．１０ （ｍ，０．３Ｈ），５．１３ － ５．３７ （ｍ，１Ｈ），５．４３ － ５．８１ （ｍ，１Ｈ），７．１８ － ７．３２ （ｍ，１Ｈ），７．５５ － ７．７４ （ｍ，２Ｈ），８．２８ － ８．３９ （ｍ，１Ｈ），８．３９ － ８．６７ （ｍ，２Ｈ），８．８５ － ８．９８ （ｍ，１Ｈ），１０．８７ － １１．３１ （ｍ，１Ｈ），１３．０９ （ｂｒ ｓ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ４７２．５；実測値 ４７３．２；Ｒｔ ＝ １．４２０分．

実施例８５．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物５１の合成

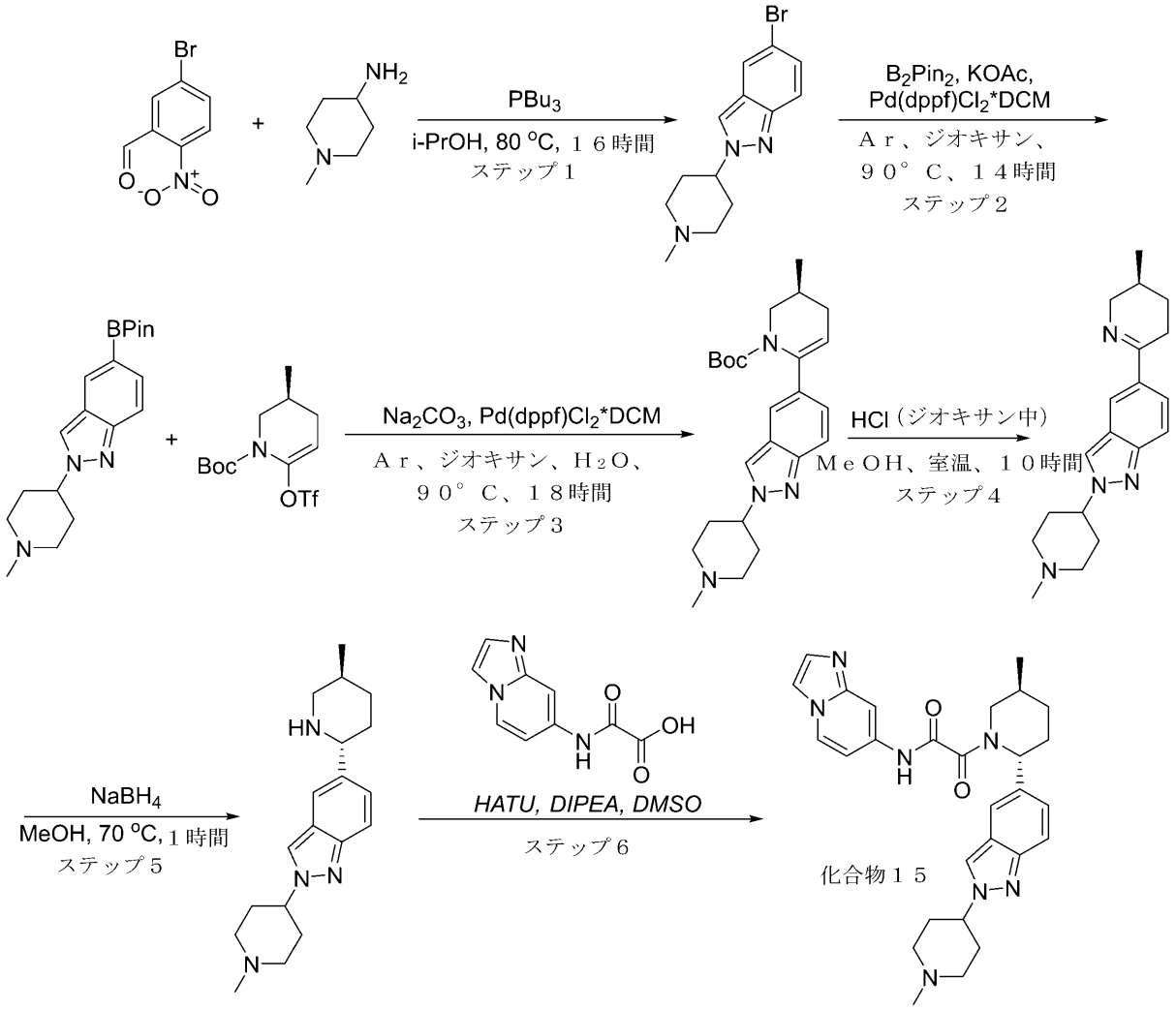
【化３９２】



化合物５１

化合物を、中間体４２を使用して、一般的なスキームＳ６（ステップ１Ａ、ステップ１、ステップ２、ステップ３、方法Ｂ、ステップ４を含む）に従って調製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２６．６；実測値　５２７．４；Ｒｔ＝１．９２３分．
実施例８６．Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１５）の合成

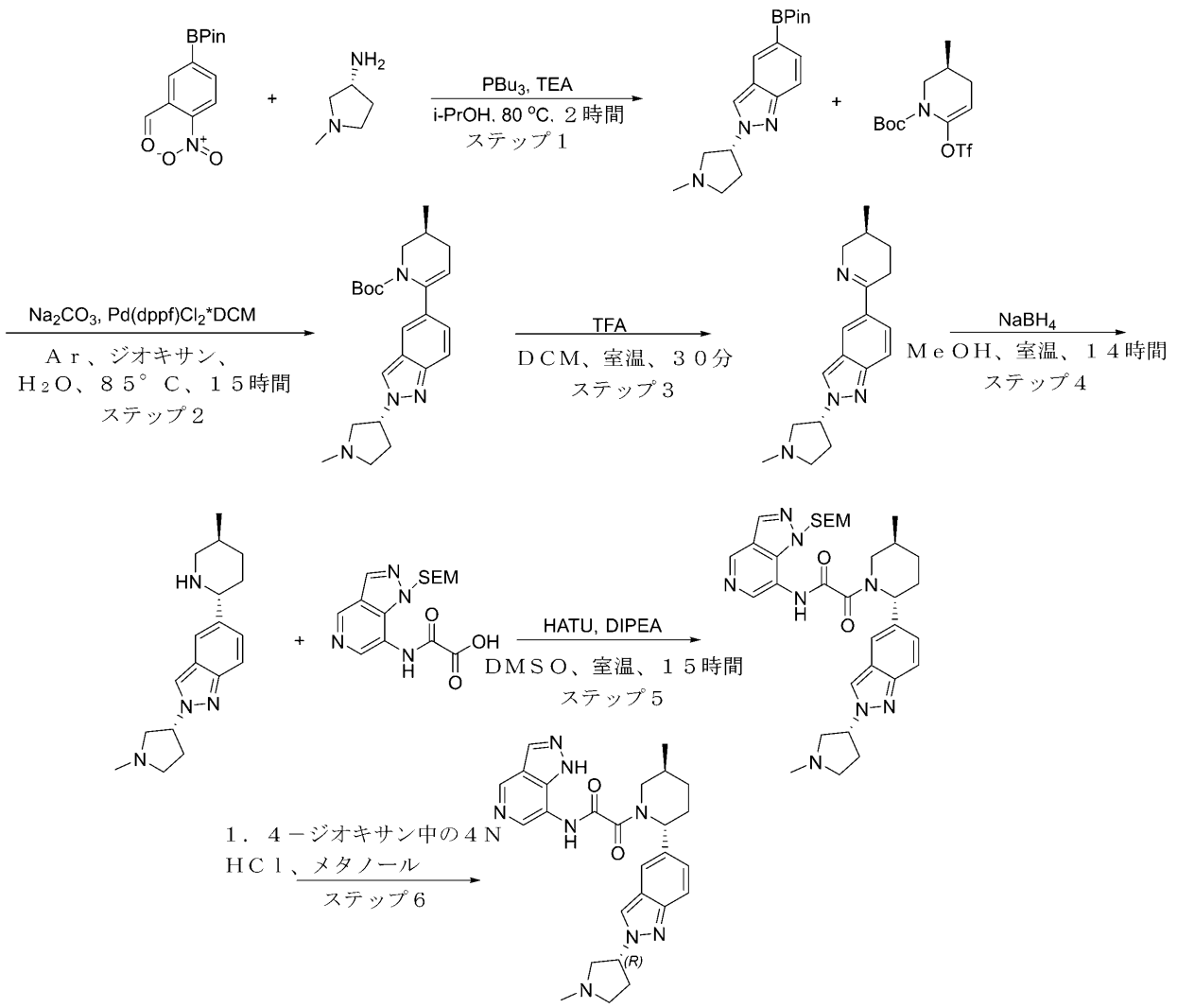
【化３９３】




**ステップ１：５－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ１Ａによって調製した。**
**収率：２０ｇ（７８．１９％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値２９５．０；実測値　２９５．０；Ｒｔ＝０．７８５分．**
**ステップ２：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ１によって調製した**
**ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；３３０ｇ　$SiO_2$、ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ　０～１００％、流量＝１００ｍＬ／分、ｃｖ＝９．４**
**収率：９．０ｇ（７７．５９％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値３４２．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．７９９分．**
**ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ２によって調製した**
**ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　$SiO_2$、ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ　０～１００％、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１５．３**
**収率：６．０ｇ（５５．４１％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値**

４１１．２；実測値　４１１．５；Ｒｔ＝１．０１９分．
ステップ４：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ３（方法Ｂ）によって調製した
収率：１．２ｇ（７９．３５％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値３１１．２；実測値　３１１．２；Ｒｔ＝０．７６９分．
ステップ５：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ４によって調製した
収率：３．２ｇ（７９．４８％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値３１３．２；実測値　３１３．２；Ｒｔ＝０．６６４分．
ステップ６：Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１５）の合成
　２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（２２０．４１ｍｇ、４０９．３２μｍｏｌ、２ＴＦＡ）、２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イルアミノ）－２－オキソ－酢酸（８３．９８ｍｇ、４０９．３２μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１７１．２０ｍｇ、４５０．２５μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２１１．６０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、２８５．１８μＬ）をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に溶解し、２５℃で１２時間撹拌した。ＤＭＳＯ中の溶液をＨＰＬＣ（（２－１０分　４０－１００％　メタノール＋ｎｈ３　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ４ｍｌ／分、メタノール）、カラム　Ｓｕｎ　Ｆｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ）に供した。精製後、Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０４７ｇ、９４．０７μｍｏｌ、２２．９８％収率）を得た
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９９　－　１．０５　（ｍ，３Ｈ），　１．２９　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　－　１．９４　（ｍ，２Ｈ），　１．９９　－　２．１５　（ｍ，　７Ｈ），　２．２０　－　２．３１　（ｍ，４Ｈ），　２．８５　－　２．９０　（ｍ，　２Ｈ），　３．４０　－　４．４７　（ｍ，３Ｈ），　５．１７　－　５．７１　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　７．１１　（ｍ，１Ｈ），　７．１４　－　７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５１　（ｍ，１Ｈ），　７．５６　－　７．６７　（ｍ，　２Ｈ），　７．７８　－　７．８６　（ｍ，１Ｈ），　７．８７　－　８．０３　（ｍ，　１Ｈ），　８．３３　－　８．５０　（ｍ，２Ｈ），　１１．０５　（ｓ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４９９．６；実測値　５００．２；Ｒｔ　＝　１．３５９分．
実施例８７．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物３６）の合成

【化３９４】

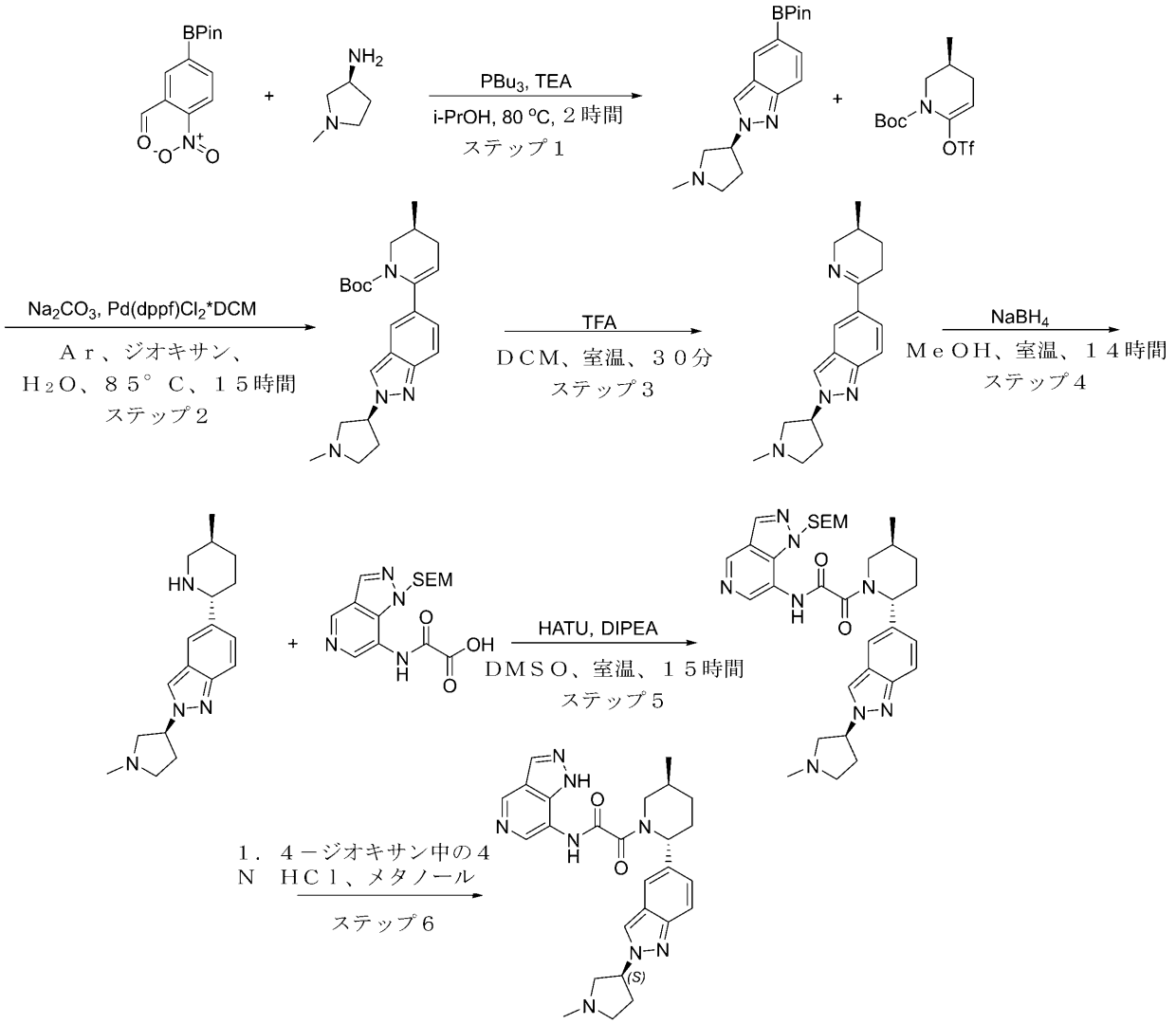



化合物３６

**ステップ１：２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ１によって調製した**
**ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　ＳｉＯ$_2$、ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ　０～１００％、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１３．７**
**収率：３．６ｇ（４３．５５％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２８．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．８９７分．**
**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ２によって調製した**
**収率：３．５ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３９７．２；実測値　３９７．４；Ｒｔ＝１．０１０分．**
**ステップ３：２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ３（方法Ａ）によって調製した**

収率：２．０ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９７．２；実測値　２９７．１；Ｒｔ＝０．３８０分．
ステップ４：５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ４によって調製した
収率：１．９ｇ（粗製、２　ＨＣｌ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９９．２；実測値　２９９．０；Ｒｔ＝０．６７５分．
ステップ５：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成
中間体３７を使用して一般的な手順スキームＳ６ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　２５－５０％　水　ＡＣＮ＋ＦＡ　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＡＣＮ　カラム、ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ
収率：０．１０７ｇ、（２１．４７％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６１６．８；実測値　６１７．８；Ｒｔ＝１．２７６分．
ステップ６：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物３６）の合成
　２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．１０７ｇ、１７３．４７μｍｏｌ）を、ＨＣｌ－ジオキサン溶液（４ｍＬ）及びメタノール（０．５ｍＬ）の混合物中で０．４時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（２－１０分、３０－５５％　メタノール＋$NH_3$　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　メタノール）、カラム：ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８）に供し、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１４ｇ、２８．７７μｍｏｌ、１６．５９％収率）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　（ｍ，　２Ｈ），　２．０３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　（ｍ，　２Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　２．５７　（ｍ，　１Ｈ），　２．９１　（ｍ，　４Ｈ），　３．９７　（ｍ，　１Ｈ），　５．２０　（ｍ，　１Ｈ），　５．６０　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　７．６３　（ｍ，　２Ｈ），　８．２６　（ｍ，　２Ｈ），　８．４７　（ｍ，　２Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０７　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０３　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４８６．６；実測値　４８７．２；　Ｒｔ　＝　２．０４６分．
実施例８８．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１０４）の合成

【化３９５】

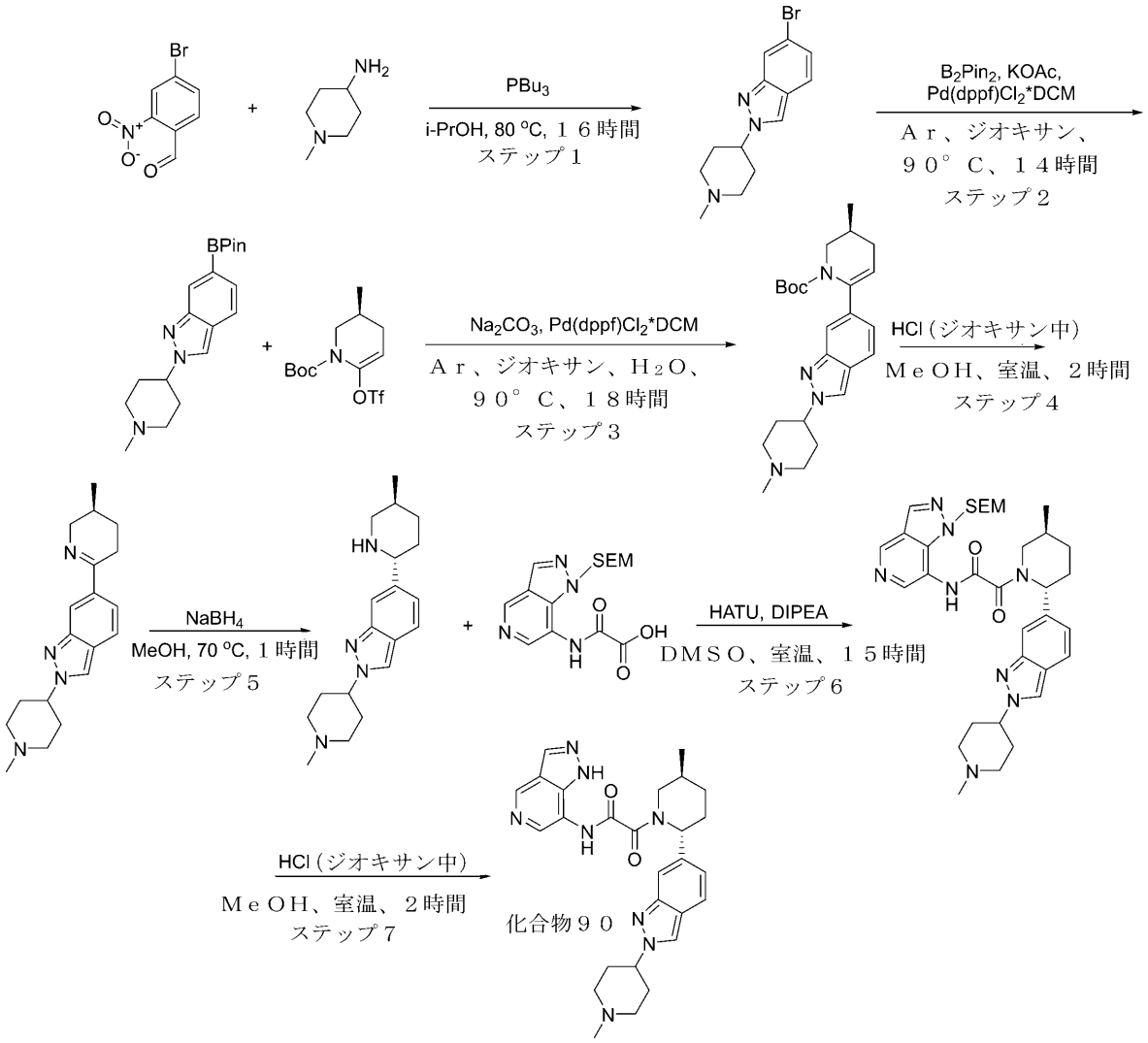



化合物１０４

**ステップ１：２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ１によって調製した**
**ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１３．９**
**収率：２．６ｇ（３１．４５％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２８．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．９０４分．**
**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成 一般的な手順スキームＳ６ステップ２によって調製した**
**収率：２．０ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３９７．２；実測値　３９７．２；Ｒｔ＝１．１８９分．**
**ステップ３：２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ６ステップ３（方法Ａ）によって調製した**

収率：１．５５ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９７．２；実測値　２９７．２；Ｒｔ＝０．６６８分．
ステップ４：５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ４によって調製した
収率：１．５ｇ（粗製、２ＨＣｌ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９９．２；実測値　２９９．２；Ｒｔ＝０．６８０分．
ステップ５：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成
中間体３７を使用して一般的な手順スキームＳ６ステップ５によって調製した。
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　２５－５０％　水　ＡＣＮ＋ＦＡ　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＡＣＮ　カラム、ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ
収率：０．０７ｇ、（１４．０５％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６１６．８；実測値　６１７．８；Ｒｔ＝１．２７６分．
ステップ６：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１０４）の合成
　２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．０７ｇ、１１３．４８μｍｏｌ）を、ＨＣｌ－ジオキサン溶液（４ｍＬ）及びメタノール（０．５ｍＬ）の混合物中で０．４時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（２－１０分、３０－５５％　メタノール＋$NH_3$　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　メタノール）、カラム：ｓｕｎ　ｆｉｒｅ　Ｃ１８）に供し、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１２ｇ、２４．６６μｍｏｌ、２１．７３％収率）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０１　－　１．１２　（ｍ，３Ｈ），　１．３１　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７８　－　１．９７　（ｍ，２Ｈ），　２．０４　－　２．３０　（ｍ，　３Ｈ），　２．３２　－　２．３７　（ｍ，３Ｈ），　２．５４　－　２．５９　（ｍ，　２Ｈ），　２．８１　－　３．０９　（ｍ，４Ｈ），　３．７６　－　４．１０　（ｍ，　１Ｈ），　５．０９　－　５．３０　（ｍ，１Ｈ），　５．４４　－　５．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．１６　－　７．３２　（ｍ，１Ｈ），　７．５３　－　７．７１　（ｍ，　２Ｈ），　８．２６　－　８．６１　（ｍ，３Ｈ），　８．８５　－　９．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９２　－　１１．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８６　－　１３．１２　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４８６．６；実測値　４８８．２；Ｒｔ　＝　０．８６５分．
実施例８９．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物９０）の合成

【化３９６】



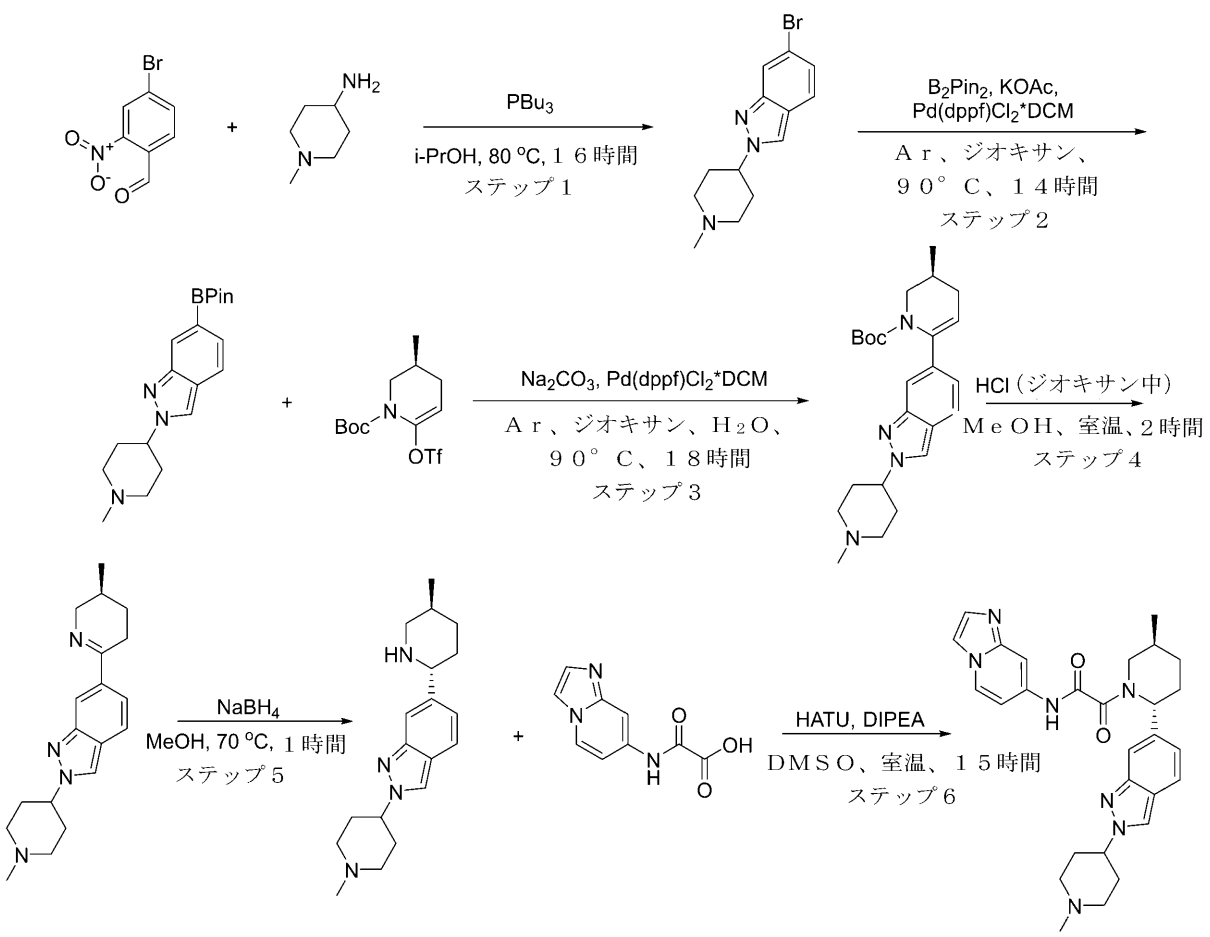

**ステップ１：６－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ７ステップ１Ａによって調製した**
**ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；３３０ｇ　ＳｉＯ２、ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ　０～１００％、流量＝１００ｍＬ／分、ｃｖ＝１０**
**収率：３８．０ｇ（７４．２８％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］＋　ｍ／ｚ：計算値　２９６．２；実測値　２９６．２；Ｒｔ＝０．８０８分．**
**ステップ２：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ７ステップ２Ａによって調製した**
**ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　ＳｉＯ２、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝７**
**収率：２１．０ｇ（４７．６４％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｍ／ｚ：計算値　３４２．２；実測値　３４２．０；Ｒｔ＝１．０４５分．**
**ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**
**一般的な手順スキームＳ７ステップ２によって調製した**

ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１１
収率：９．０ｇ（７４．８１％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４１１．２；実測値　４１１．４；Ｒｔ＝１．１６５分．
ステップ４：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ３（方法Ｂ）によって調製した
収率：６．０ｇ（７１．４０％、２ＨＣｌ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１１．２；Ｒｔ＝０．５７８分．
ステップ５：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ４によって調製した
収率：４．９ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１３．２；実測値　３１３．２；Ｒｔ＝０．５４３分．
ステップ６：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：デバイス（移動相、カラム）：システム　２－１０分　５０－１００％　メタノール　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）、カラム：ｓｕｎ　ｆｉｒｅ　Ｃ１８
収率：０．３５ｇ（５９．７５％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６３０．４；実測値　６３１．４；Ｒｔ＝１．２１１分．
ステップ７：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物９０）の合成
　２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．３５ｇ、５５４．８０μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、ジオキサン（５５４．８０μｍｏｌ、３ｍＬ）中のＨＣｌをそれに加えた。次いで、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。それをＨＰＬＣにより精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１１ｇ、２１９．７４μｍｏｌ、３９．６１％収率）を得た。
クロマトグラフィーデータ：デバイス（移動相、カラム）：システム　２－１０分　３０－６０％　ＡＣＮ＋ＮＨ３　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＡＣＮ）　カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９７　－　１．１４　（ｍ，　３Ｈ），　１．２８　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．８４　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　２．１８　（ｍ，　７Ｈ），　２．２１　（ｓ，　３Ｈ），　２．２６　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３　－　３．１６　（ｍ，　３Ｈ），　３．７３　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　４．３４　－　４．４７　（ｍ，　１Ｈ），　５．４７　－　５．７４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９０　－　７．１２　（ｍ，　１Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．７５　（ｍ，　１Ｈ），　８．２７　－　８．４２　（ｍ，　２Ｈ），　８．４２　－　８．６１　（ｍ，　１Ｈ），　８．８５　－　８．９９　（ｍ，　１Ｈ），　１０．６８　－　１１．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４１　－　１３．６８　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣ

ＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５００．３；実測値　５０１．４；Ｒｔ　＝　１．８６５分．

実施例９０．Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物８８）の合成

【化３９７】




化合物８８

ステップ１：６－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ１Ａによって調製した

ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；３３０ｇ　ＳｉＯ$_2$、ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ　０～１００％、流量＝１００ｍＬ／分、ｃｖ＝１０

収率：３８．０ｇ（７４．２８％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９６．２；実測値　２９６．２；Ｒｔ＝０．８０８分．

ステップ２：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール）の合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ２Ａによって調製した

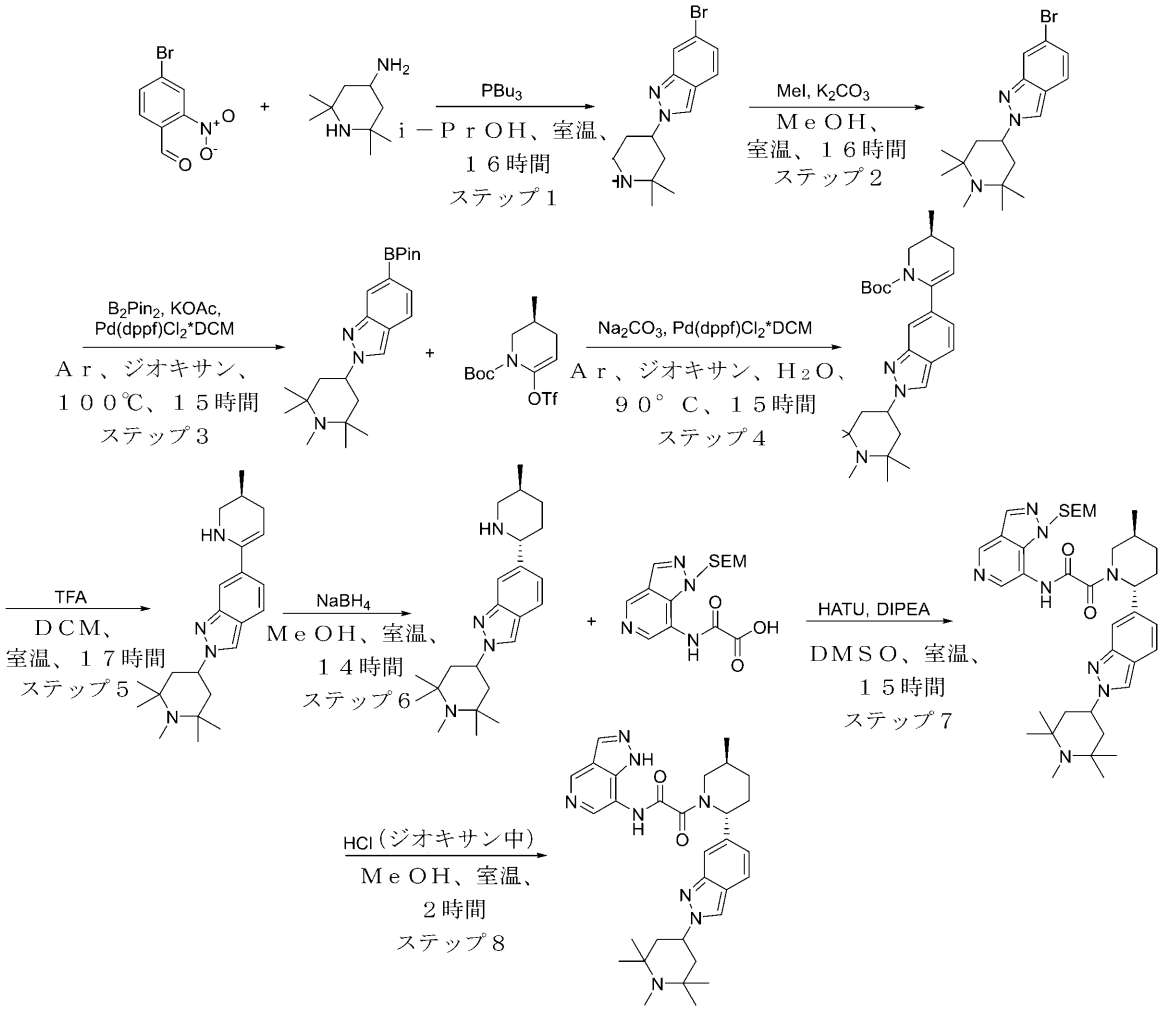
ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝７

収率：２１．０ｇ（４７．６４％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４２．２；実測値　３４２．０；Ｒｔ＝１．０４５分．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピ

ペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ２によって調製した
ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１１
収率：９．０ｇ（７４．８１％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４１１．２；実測値　４１１．４；Ｒｔ＝１．１６５分．
ステップ４：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ３（方法Ｂ）によって調製した
収率：６．０ｇ（７１．４０％、２ＨＣｌ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１１．２；Ｒｔ＝０．５７８分．
ステップ５：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ４によって調製した
収率：４．９ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１３．２；実測値　３１３．２；Ｒｔ＝０．５４３分．
ステップ６：Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物８８）の合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　４０－５０％　Ｒ１＋ＮＨ３　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４　ｍｌ　Ｒ１）　カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル
収率：０．１３ｇ（１６．２６％）
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９８　－　１．１１　（ｍ，３Ｈ），　１．２９　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．８２　（ｍ，１Ｈ），　１．８４　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１　－　２．１７　（ｍ，７Ｈ），　２．２１　（ｓ，　３Ｈ），　２．２５　－　２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　－　３．１９　（ｍ，　３Ｈ），　３．４７　－　４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　４．３６　－　４．４７　（ｍ，　１Ｈ），　５．１８　－　５．７２　（ｍ，　１Ｈ），　６．９３　－　７．０４　（ｍ，　１Ｈ），　７．０５　－　７．１２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　－　７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．５８　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．７３　（ｍ，　１Ｈ），　７．７６　－　７．８６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　８．０５　（ｍ，　１Ｈ），　８．３３　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．３９　－　８．５０　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９８　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４９９．３；実測値　５００．２；Ｒｔ　＝　１．９５１分．
実施例９１．Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物４５）の合成

【化３９８】




化合物４５

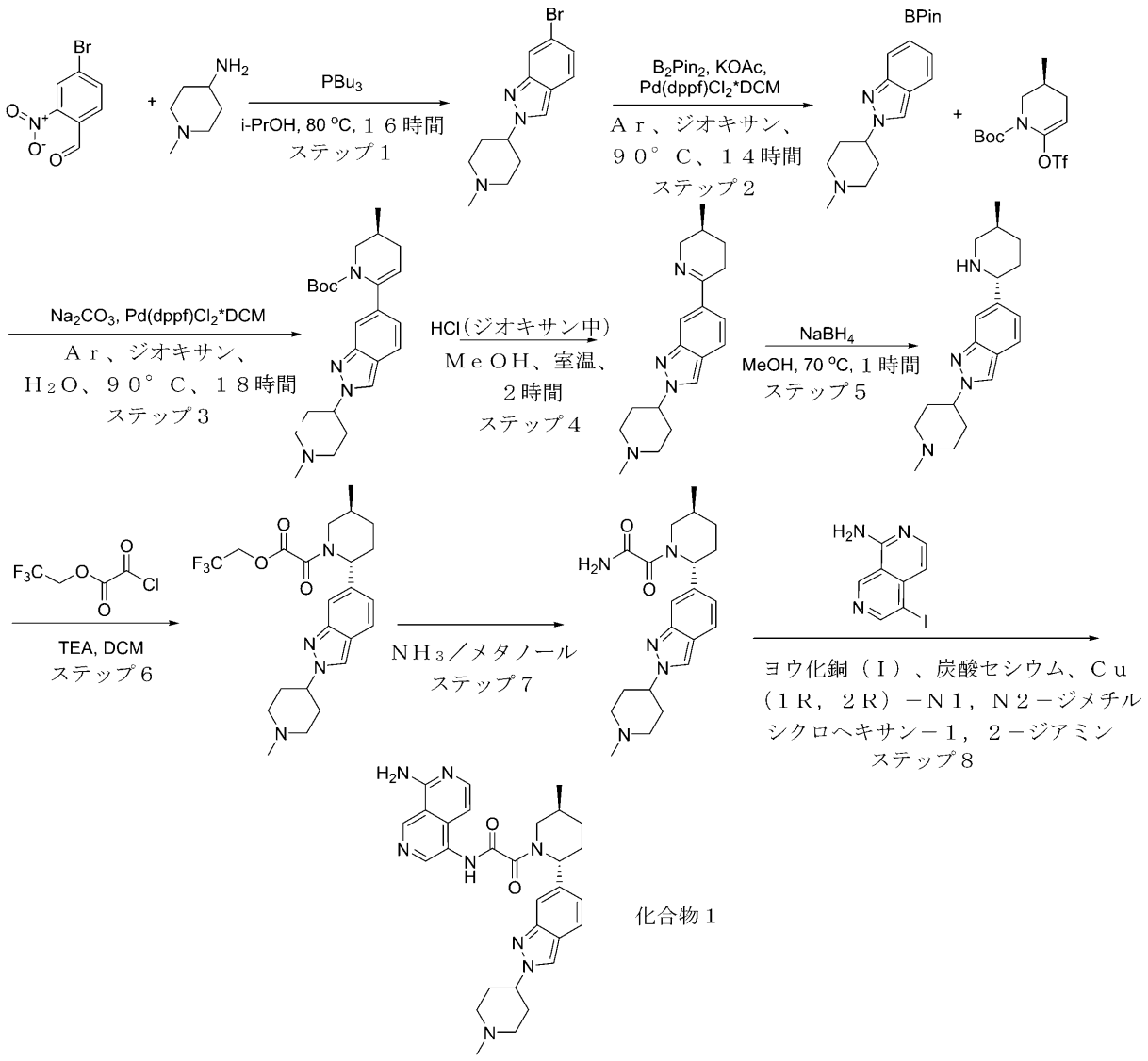
**ステップ１：６－ブロモ－２－（２，２，６，６－テトラメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ７ステップ１Ａによって調製した**
**収率：３．６ｇ（８２．０８％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値３３６．２；実測値　３３６．２；Ｒｔ＝１．０６１分．**
**ステップ２：６－ブロモ－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ７ステップ１Ｃによって調製した。**
**収率：２．７ｇ（７２．０％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値３５２．２；実測値　３５０．２；Ｒｔ＝１．０１５分．**
**ステップ３：２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ７ステップ２Ａによって調製した**
**収率：１．８ｇ（５８．７７％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値３９８．２；実測値　３９８．０；Ｒｔ＝１．１１８分．**
**ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１，２，２，６，６**

－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ２によって調製した
収率：２．０ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４６７．２；実測値　４６７．４；Ｒｔ＝１．２７６分．
ステップ５：２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－６－［（３Ｓ）－３－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ３（方法Ａ）によって調製した
収率：０．９ｇ（５７．２９％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６７．２；実測値　３６７．２；Ｒｔ＝０．７２７分．
ステップ６：２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ４によって調製した
収率：０．８ｇ（９３．６０％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６９．２；実測値　３６９．２；Ｒｔ＝０．７６７分．
ステップ７：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：４０－９０％　０－６分　Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ／０．１％ＮＨ４ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール））
収率：９６．５ｍｇ（２５．８９％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６８６．４；実測値　６８７．２；Ｒｔ＝３．０１７分．
ステップ８：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物４５）の合成
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（９６．５ｍｇ、１４０．４７μｍｏｌ）を、ジオキサン／ＨＣｌ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。その後、溶媒を蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得た。粗生成物をＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：０－４０％　０－５分　Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）に供して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（５２．６ｍｇ、８３．５４μｍｏｌ、５９．４７％収率、２ＨＣｌ）を２回に分けて得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０４　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．１７　－　１．３０　（ｍ，　１２Ｈ），　１．３４　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　－　２．３５　（ｍ，　１０Ｈ），　２．３８　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８６　－　３．０９　（ｍ，　１Ｈ），　３．７２　－　４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　４．８９　－　５．０６　（ｍ，　１Ｈ），　５．５１　－　５．７４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．７５　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　－　８．５９　（ｍ，　４

Ｈ），８．８７－８．９９（ｍ，１Ｈ），１１．０２－１１．２１（ｍ，１Ｈ），１２．９３－１３．１８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値５５６．４；実測値５５７．６；Ｒｔ＝１．７６１分．

実施例９２．Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１）の合成

【化３９９】




ステップ１：６－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ１Ａによって調製した

ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；３３０ｇ　ＳｉＯ$_2$、ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ　０～１００％、流量＝１００ｍＬ／分、ｃｖ＝１０

収率：３８．０ｇ（７４．２８％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２９６．２；実測値　２９６．２；Ｒｔ＝０．８０８分．

ステップ２：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ２Ａによって調製した

ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－Ｍｅ

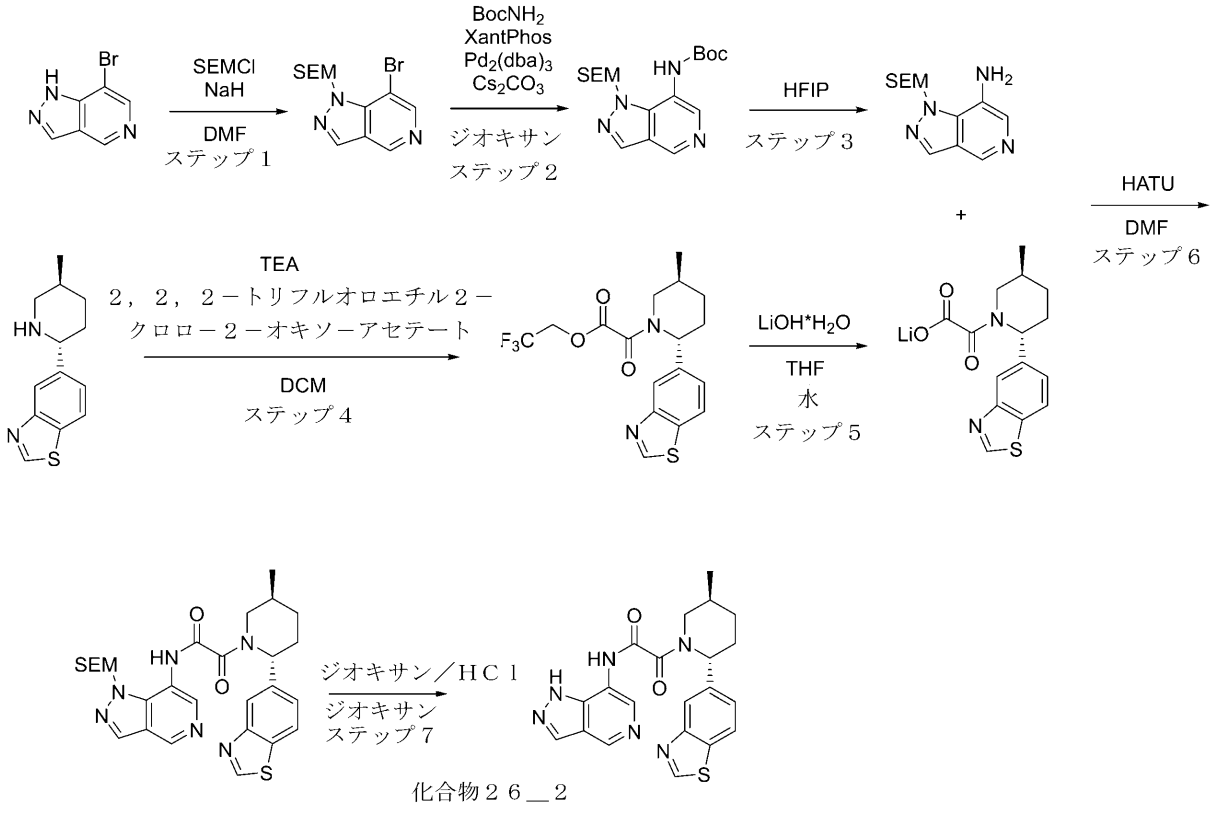
ＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝７
収率：２１．０ｇ（４７．６４％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４２．２；実測値　３４２．０；Ｒｔ＝１．０４５分．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ２によって調製した
ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　$SiO_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１１
収率：９．０ｇ（７４．８１％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１１．２；実測値　４１１．４；Ｒｔ＝１．１６５分．
ステップ４：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ３（方法Ｂ）によって調製した
収率：６．０ｇ（７１．４０％、２ＨＣｌ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１１．２；Ｒｔ＝０．５７８分．
ステップ５：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ４によって調製した
収率：４．９ｇ（粗製）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１３．２；実測値　３１３．２；Ｒｔ＝０．５４３分．
ステップ６：Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
　２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（２ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５８２．９５ｍｇ、５．７６ｍｍｏｌ、８０２．９５μＬ）を、ＤＣＭ（３９．６７ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、次いで２０ｍｌのＤＣＭ中のエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（８２５．８８ｍｇ、６．０５ｍｍｏｌ、６７６．９５μＬ）を１０分間で滴下して加えた。溶液を一晩撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ３の水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、エチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、２．９１ｍｍｏｌ、５０．４９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１２．２；実測値　４１３．２；Ｒｔ＝１．０２５分．
ステップ７：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
　エチル２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）を、ＮＨ３／メタノール（３０ｍＬ）溶液（１０重量％）に溶解し、一晩撹拌し、次いで真空中で濃縮して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．７ｇ、１．８３ｍｍｏｌ、６２．７５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８３．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝０．７８０分．
ステップ７：Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１）の合成
　５－ヨード－２，７－ナフチリジン－１－アミン（１３４．３０ｍｇ、４９５．４５μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１９

ｇ、４９５．４５μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（９４．３６ｍｇ、４９５．４５μｍｏｌ、１６．７９μＬ）、炭酸セシウム（３２２．８６ｍｇ、９９０．９１μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１０５．７１ｍｇ、７４３．１８μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（７．９９ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１２時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで蒸発させた。粗生成物を２ｍｌのＤＭＳＯに溶解し、ＨＰＬＣに供して、Ｎ－（８－アミノ－２，７－ナフチリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７ｍｇ、１３．２９μｍｏｌ、２．６８％）を得た

クロマトグラフィーデータ：デバイス（移動相、カラム）：システム　２－１０分　４５－６０％　メタノール＋ｎｈ３　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　メタノール）、カラム：ｓｕｎ　ｆｉｒｅ　ｃ１８

実施例９３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物２６）の合成

【化４００】




化合物２６＿２

ステップ１：７－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成

水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（２１２．８５ｍｇ、５．５５ｍｍｏｌ、６０％純度）を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で少しずつ加えた。$Ｈ_2$の発生が停止したら、２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（８８４．０４ｍｇ、５．３０ｍｍｏｌ、９３８．４７ｕＬ）を滴下して加えた。得られた混合物を０℃で３時間撹拌した。次いで、それを水（６０ｍｌ）で希釈し、ＭＴＢＥ（５０ｍｌ）で抽出した。有機層を水（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で連続的に洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$

上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１．６ｇ、４．８７ｍｍｏｌ、９６．５１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２８．２；実測値　３２９．２；Ｒｔ＝１．４５８分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）カルバメートの合成

２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２．２ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（１．１８ｇ、１０．０５ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（３．２８ｇ、１０．０５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（４０ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、$Pd_2(dba)_3$（１５３．４２ｍｇ、１６７．５４ｕｍｏｌ）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１９３．８８ｍｇ、３３５．０８ｕｍｏｌ）をＡｒ気流下で加えた。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。次いで、それを冷却し、ＭＴＢＥ（５０ｍｌ）で希釈し、シリカゲルの短いパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］カルバメート（３．１ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６４．２；実測値　３６５．２；Ｒｔ＝１．３７４分．

ステップ３：１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－アミンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］カルバメート（３．１ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）を、ＨＦＩＰ（２４．００ｇ、１４２．８２ｍｍｏｌ、１５ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を５８℃で９６時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去して、１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－アミン（２．７ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２６４．２；実測値　２６５．２；Ｒｔ＝１．０９３分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（３０１．０８ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３６０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２３５．１８ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、３２３．９４ｕＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１時間撹拌した。次いで、それを水（２０ｍｌ）でクエンチした。５分間撹拌した後、有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（５９０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、９８．５５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝１．４１２分．

ステップ５：リチウム２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（５．０５ｇ、１３．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物、９８％（５４８．４５ｍｇ、１３．０７ｍｍｏｌ、３６３．２１ｕＬ）を水（１０ｍＬ）中の溶液として加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌し続けた。次いで、得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、水に溶解し、ＤＣＭで３回洗浄した。水をｐＨ＝１に酸性化し、ＥｔＯＡｃで２回抽出し、有機物をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、

蒸発させた。リチウム２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（４．４７ｇ、粗製）を、さらに精製することなく次のステップでリチウム塩として使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０４．２；実測値　３０５．２；Ｒｔ＝１．３４７分．

ステップ６：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－アミン（０．２７ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４０７．７０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を、室温で乾燥ＤＭＦ（５ｍＬ）中で混合し、得られた混合物を１５分間撹拌した。リチウム－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（３１６．８７ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）をそれに加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで３回抽出し、合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、蒸発させた。残渣をＨＰＬＣ（０．５－６．５分、７３％　水－ＭｅＯＨ、３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭｅＯＨ）；カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）に供した。２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１０５．４ｍｇ、１９１．３８ｕｍｏｌ、１８．７４％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５５０．２；実測値　５５１．２；Ｒｔ＝４．１００分．

ステップ７：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物２６）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中の２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１０５．４ｍｇ、１９１．３８ｕｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．８４ｇ、５０．５５ｍｍｏｌ、２．３０ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を７２時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（０．５－６．５分、２０－４５％水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$、３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／ＭｅＣＮ）、カラム：ＹＭＣ－ＡＣＴＵＳ　ＴＲＩＡＲＴ　Ｃ１８　１００＊２０５マイクロメートル）に供した。残渣をキラルカラムでさらに精製した。

分析用：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０＊４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）、ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分　－　ＲＴ＝５０．７３６分。

調製用：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－５０、１０ｍｌ／分　－　ＲＴ＝５３．９６８分。

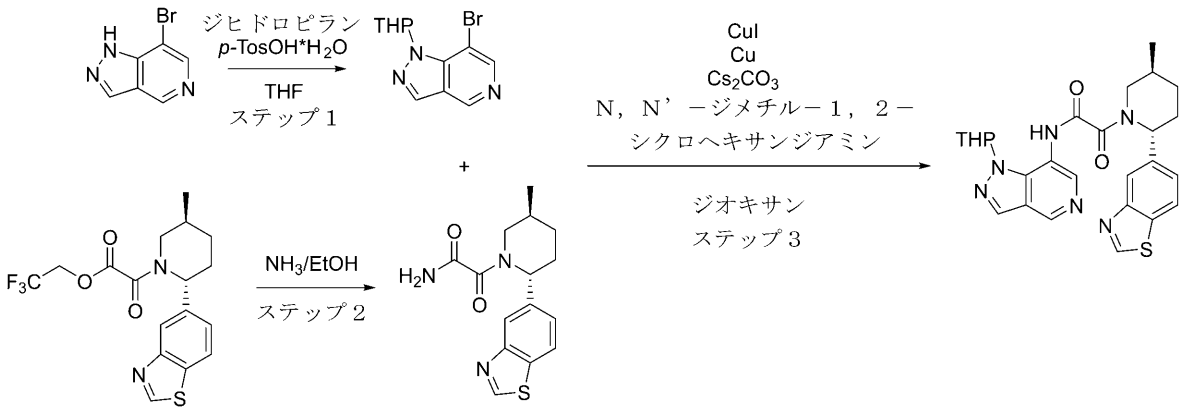
２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２３．４１ｍｇ、５５．６７ｕｍｏｌ、２９．０９％収率）をベージュ色の固体として得た。

化合物２６：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　－　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８８　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　－　２．２７　（ｍ，　１Ｈ），　２．２７　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　－　３．０５　（ｍ，　１Ｈ），　３．７５　－　４．２０　（ｍ，　１Ｈ），　５．５８　－　５．８５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．１２　－　８．２２　（ｍ，　１Ｈ），

８．３５－８．４５（ｍ，１Ｈ），８．４５－８．６２（ｍ，１Ｈ），８．９３－９．０８（ｍ，１Ｈ），９．３５－９．４６（ｍ，１Ｈ），１１．０９－１１．２９（ｍ，１Ｈ），１３．０７－１３．３１（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２０．２；実測値　４２１．２；Ｒｔ　＝　２．３８８分．

実施例９４．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物２６）の合成

【化４０１】




化合物２６

ステップ１：７－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（５ｇ、２５．２５ｍｍｏｌ）、ジヒドロピラン（６．３７ｇ、７５．７５ｍｍｏｌ、６．８８ｍＬ）、及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（４８０．３１ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ、３８７．３４ｕＬ）の溶液を、６５℃で３６時間撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣（１１ｇ）を勾配クロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$－ＭｅＣＮ）により精製して、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（４．５ｇ、１５．９５ｍｍｏｌ、６３．１７％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２８２．２；実測値　２８３．２；Ｒｔ＝０．７１４分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（実施例９３）（５９０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を、アンモニア、ＥｔＯＨ中の２Ｍに溶解した（７．８５ｇ、１９．９６ｍｍｏｌ、１０ｍＬ、４．３３％純度）。得られた溶液を２５℃で１５時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２

－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（４３７ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、９４．３３％収率）を残した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０３．２；実測値　３０４．２；Ｒｔ＝１．１０４分．

ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（１６５．００ｍｇ、５４３．８７ｕｍｏｌ）を、ジオキサン（１５ｍＬ）中の７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（０．１５ｇ、５３１．６６ｕｍｏｌ）、銅（１６．８９ｍｇ、２６５．８３ｕｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１０．１３ｍｇ、５３．１７ｕｍｏｌ、１．８０ｕＬ）、及び炭酸セシウム（３４６．４５ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５０４．２；実測値　５０５．２；Ｒｔ＝２．７８１分．

ステップ４：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物２６）の合成

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２５０ｍｇ、４９５．４４μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２．４０ｇ、６５．８２ｍｍｏｌ、３ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１５分間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（１０－４００．５－６．５分　水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$；流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）；カラムＸＢｒｉｄｇｅ　１００×１９ｍｍ　５ｕｍ（Ｒ））に供した。４１．９ｍｇの８４．０６％純度が得られた。残渣をキラルカラム（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０＊３０、１０ｍｋｍ）、ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、２５ｍｌ／分）でさらに精製した。

分析用：化合物２６のＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　（２５０＊４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）、ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．５　ｍｌ／分）－５７．６６６分。

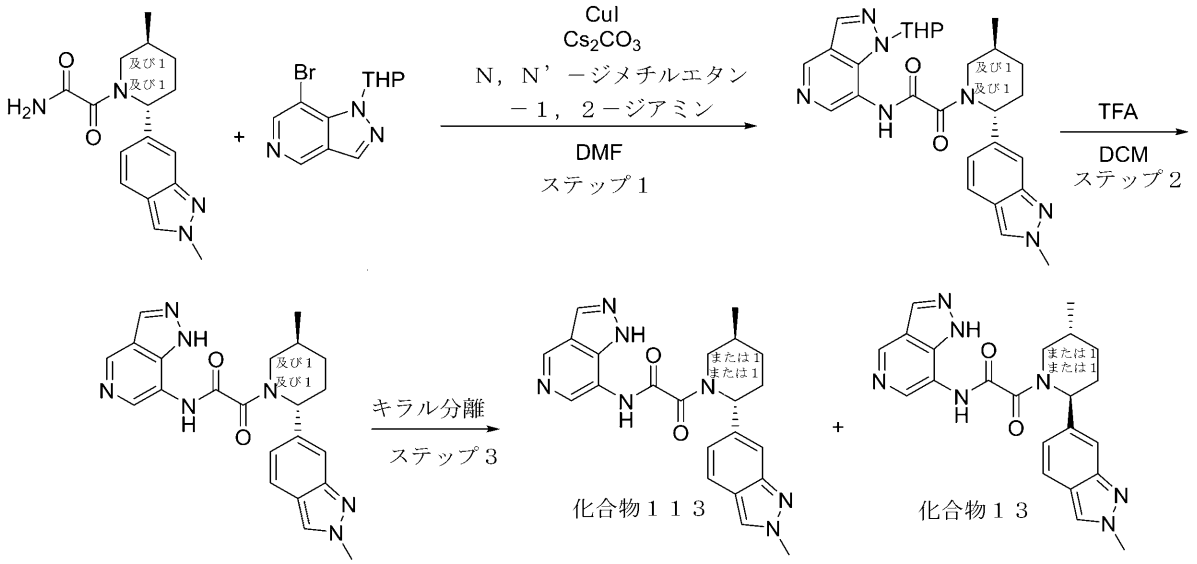
調製用：化合物２６のＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０＊３０、１０ｍｋｍ）、ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、２５ｍｌ／分）－５０．４０３分。

旋光性＝＋１４３．８６°、＋１４３．７７°（０．０７５ｇ／１００ｍｌ、ＭｅＯＨ、２１°Ｃ）

化合物２６：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　－　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８８　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　－　２．２７　（ｍ，　１Ｈ），　２．２７　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　－　３．０５　（ｍ，　１Ｈ），　３．７５　－　４．２０　（ｍ，　１Ｈ），　５．５８　－　５．８５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．１２　－　８．２２　（ｍ，　１Ｈ），　８．３５　－　８．４５　（ｍ，　１Ｈ），　８．４５　－　８．６２　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　－　９．０８　（ｍ，　１Ｈ），　９．３５　－　９．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０９　－　１１．２９　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０７　－　１３．３１　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４２０．２；実測値　４２１．２；Ｒｔ　＝　２．３８８分．

実施例９５．２－（５－メチル－２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７

－イル）アセトアミド　化合物１１３及び化合物１３）の合成
【化４０２】




出発２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成は、中間体２９に記載した。
ステップ１：ｒａｃ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（２１２．９１ｍｇ、７０８．８８ｕｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２７．００ｍｇ、１４１．７８ｕｍｏｌ、４．８０ｕＬ）、炭酸セシウム（４６１．９３ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ’－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（１２．５０ｍｇ、１４１．７８ｕｍｏｌ、１５．２８ｕＬ）の混合物に、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（０．２ｇ、７０８．８８ｕｍｏｌ）を一度に加えた。得られた混合物を１３０℃で３０時間撹拌した。反応の完了時に、混合物をＨＰＬＣに２回供して、２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０５２ｇ、１０３．６７ｕｍｏｌ、１４．６２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５０１．２；実測値　５０２．２；Ｒｔ＝２．７９３分．
ステップ２：ｒａｃ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
ＤＣＭ（１ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物に、２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０５２ｇ、１０３．６７ｕｍｏｌ）を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了したら、得られた混合物を氷水に注ぎ、１０分間撹拌し、ＤＣＭ（３＊１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、蒸発させて、２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－

１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０４ｇ、９５．８２ｕｍｏｌ、９２．４２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４１７．２；実測値　４１８．２；Ｒｔ＝０．７７３分．

ステップ３：キラル分離（化合物１１３及び化合物１３）

ラセミ２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．０４ｇ、９５．８２ｕｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５、１４ｍｌ／分）して、２－［ｒｅｌ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．００８６３ｇ、２０．６７ｕｍｏｌ、２１．５８％収率）（ＲＴ＝１４．０９分）、及び２－［ｒｅｌ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．００７６２ｇ、１８．２５ｕｍｏｌ、１９．０５％収率）（ＲＴ＝１８．５２分）を得た。

分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物１１３のＲｅｌ時間は１９．６３分、化合物１３については１６．２０分であった。

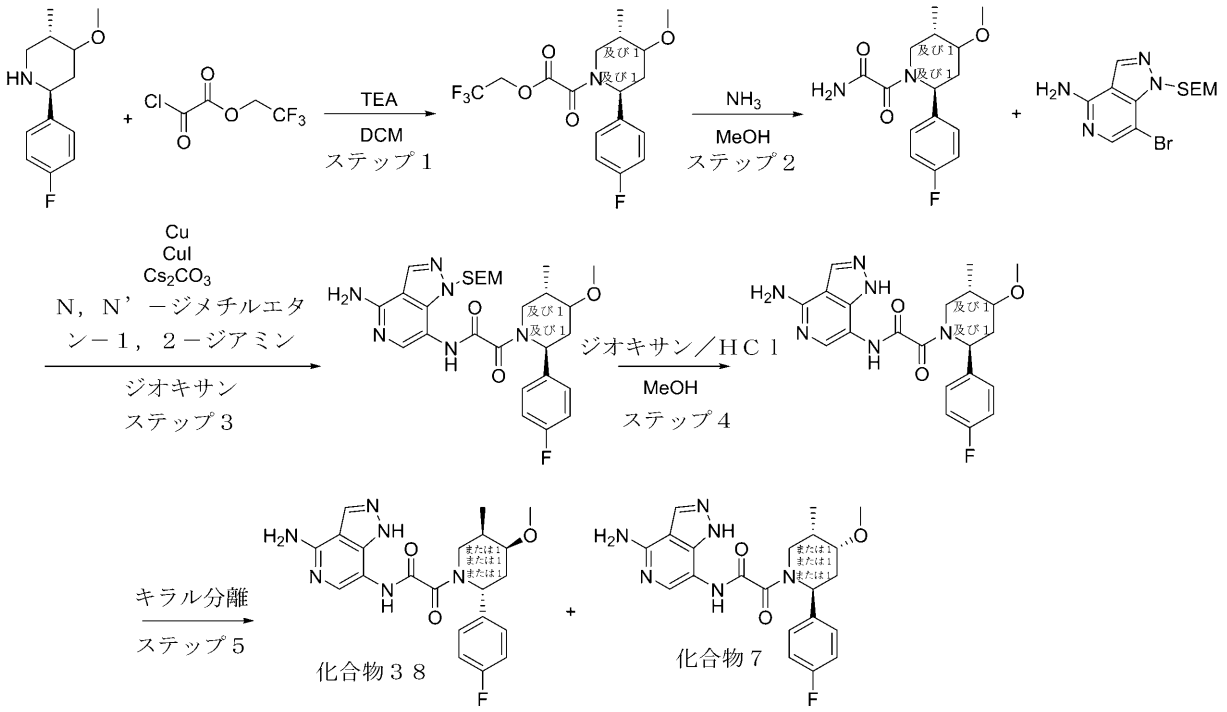
化合物１１３：保持時間：１９．６３分。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　－　１．８３　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　－　２．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２６　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８５　－　３．２６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７６　－　４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　４．１２　－　４．２０　（ｍ，　３Ｈ），　５．４５　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８　－　７．０９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　８．２２　－　８．３７　（ｍ，　２Ｈ），　８．４３　－　８．５８　（ｍ，　１Ｈ），　８．８８　－　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９２　－　１１．２５　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８７　－　１３．１９　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４１７．２；実測値　４１８．２；Ｒｔ　＝　２．１０６分．

化合物１３：保持時間：３０．２９分。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．８６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　２．００　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２３　－　２．３２　（ｍ，　１Ｈ），　２．８５　－　３．２６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７４　－　４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　４．１１　－　４．２０　（ｍ，　３Ｈ），　５．４４　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　６．９３　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．７９　（ｍ，　１Ｈ），　８．２１　－　８．３９　（ｍ，　２Ｈ），　８．４１　－　８．６０　（ｍ，　１Ｈ），　８．８６　－　９．００　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９１　－　１１．２７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８７　－　１３．２０　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４１７．２；実測値　４１８．２；Ｒｔ　＝　２．１１５分．

立体化学はアッセイ活性に基づいて割り当てた。

実施例９６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３８及び化合物７）の合成

【化４０３】




ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－ピペリジンの合成は、中間体３０に記載した。

ステップ１：ｒａｃ－２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．００ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２５．００ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－ピペリジン（１．３０ｇ、５．００ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（１．５２ｇ、１５．０１ｍｍｏｌ、２．０９ｍＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１６時間撹拌した。次いで、それを水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．７ｇ、粗製）を得て、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。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７７．２；実測値　３７８．２；Ｒｔ＝１．４６３分．

ステップ２：ｒａｃ－２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ＭｅＯＨ／$NH_3$（５Ｎ）（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．７０ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．２８ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２９４．２；実測値　２９５．２；Ｒｔ＝１．０８８分．

ステップ３：ｒａｃ－Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）

メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１１５．００ｍｇ、３９０．７３μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１３４．１４ｍｇ、３９０．７３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（７４．４１ｍｇ、３９０．７３μｍｏｌ、１３．２４μＬ）、炭酸セシウム（２５４．６２ｍｇ、７８１．４６μｍｏｌ）、及びＮ１，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（８３．３７ｍｇ、５８６．１０μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（６ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１５時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（２－１０分　０－５０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ；カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５４．５ｍｇ、９０．４２μｍｏｌ、２３．１４％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５５６．２；実測値　５５７．２；Ｒｔ＝１．３４７分．

ステップ４：ｒａｃ－Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

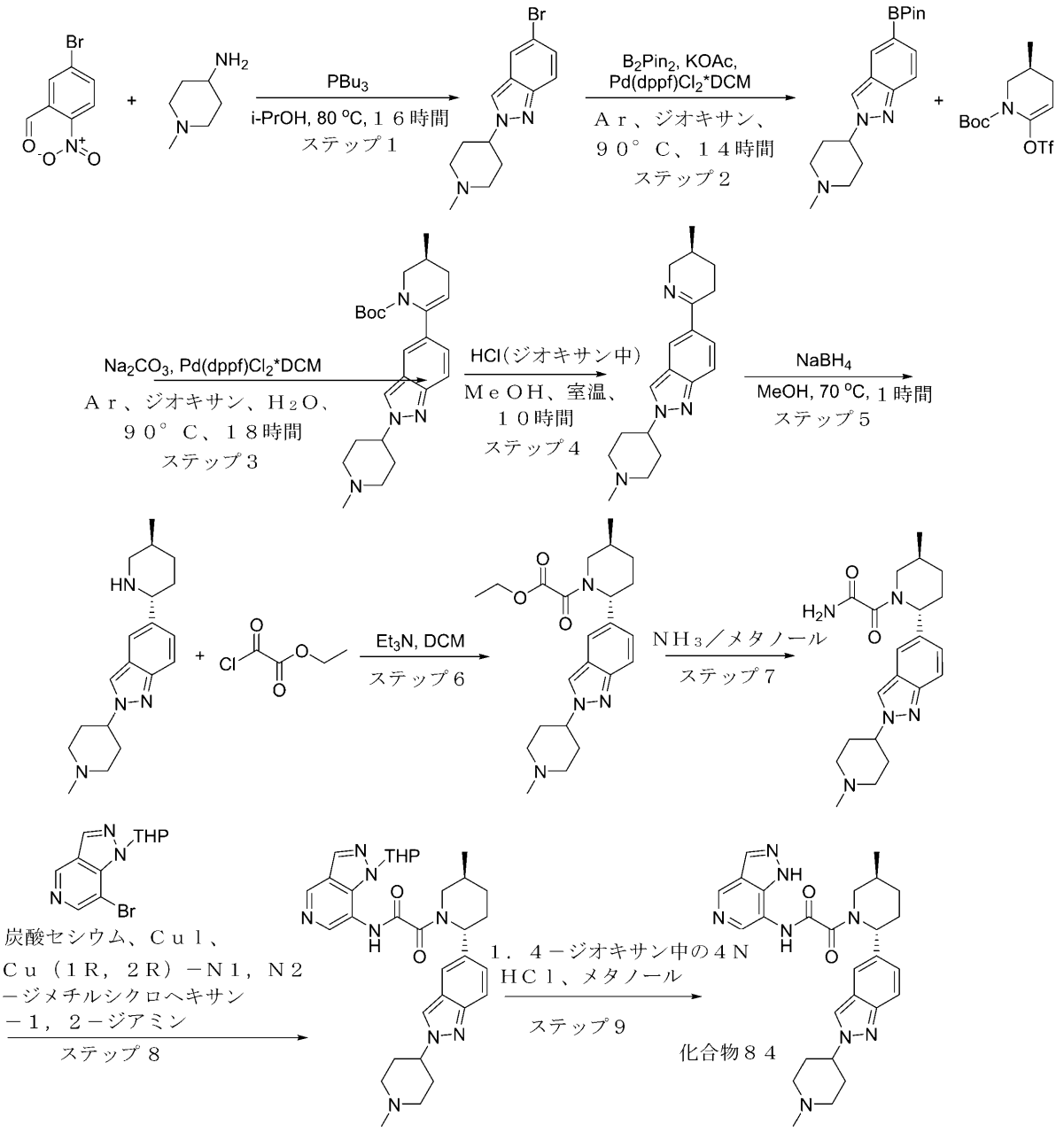
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５４．５０ｍｇ、９７．９０μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２６℃で加えた。得られた混合物を１４時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、次いで逆相ＨＰＬＣ（システム　２－１０分　０－６０％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭｅＯＨ）、カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２１ｍｇ、４４．４５μｍｏｌ、４５．４０％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ＝１．０１６分．

ステップ５：キラル分離（化合物３８及び化合物７）

ラセミＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１０ｍｇ、２１．１７μｍｏｌ、ＨＣＯＯＨ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）；ヘキサン－　ＩＰＡ－ＭｅＯＨ；５０－２５－２５；１２ｍｌ／分）して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３．４ｍｇ、７．２０μｍｏｌ、３４．００％収率、ＨＣＯＯＨ）（ＲＴ＝１０．８２分）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３．１ｍｇ、６．５６μｍｏｌ、３１．００％収率、ＨＣＯＯＨ）（ＲＴ＝１６．９７分）を得た。

分析用条件（カラム：ＯＪ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２

５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物３８のＲｅｌ時間は１７．４０分、化合物７については１０．９６分であった。
化合物３８：保持時間：１７．４０分。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ＝１．２３１分．
化合物７：保持時間：１０．９６分．　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ＝１．２３０分．
実施例９７．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物８４）の合成
【化４０４】

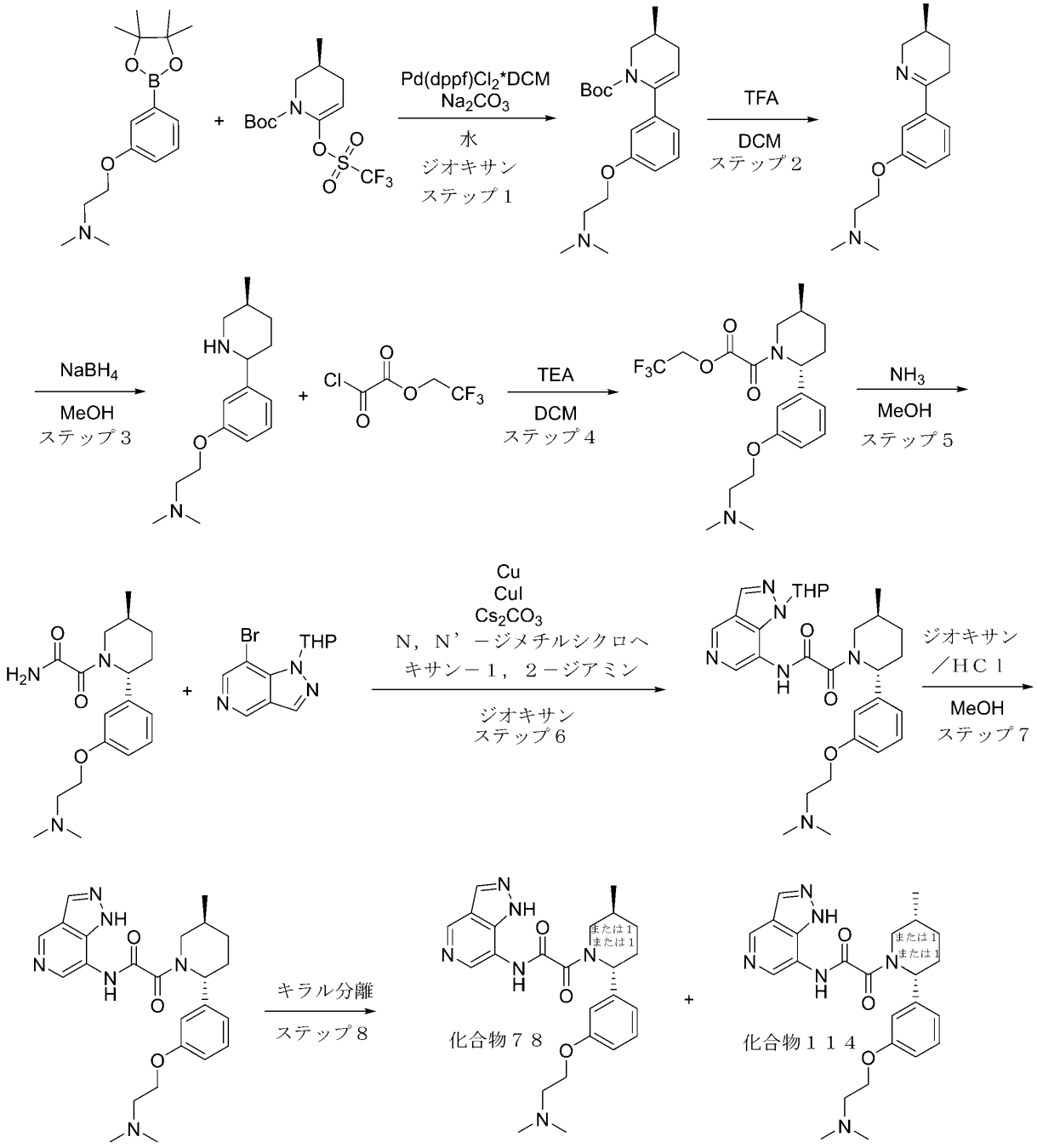



ステップ１：５－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ１Ａによって調製した。
収率：２０ｇ（７８．１９％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値

２９５．０；実測値　２９５．０；Ｒｔ＝０．７８５分．
ステップ２：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ１によって調製した
ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；３３０ｇ　$SiO_2$、ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ　０～１００％、流量＝１００ｍＬ／分、ｃｖ＝９．４
収率：９．０ｇ（７７．５９％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値３４２．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．７９９分．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ２によって調製した
ＦＣＣ条件：Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　$SiO_2$、ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ　０～１００％、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１５．３
収率：６．０ｇ（５５．４１％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値４１１．２；実測値　４１１．５；Ｒｔ＝１．０１９分．
ステップ４：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ３（方法Ｂ）によって調製した
収率：１．２ｇ（７９．３５％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値３１１．２；実測値　３１１．２；Ｒｔ＝０．７６９分．
ステップ５：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ６ステップ４によって調製した
収率：３．２ｇ（７９．４８％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値３１３．２；実測値　３１３．２；Ｒｔ＝０．６６４分．
ステップ６：エチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテートの合成
　２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（１．５０ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４３７．２１ｍｇ、４．３２ｍｍｏｌ、６０２．２２μＬ）を、ＤＣＭ（４０．０４ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、次いで２０ｍｌのＤＣＭ中のエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６１９．４１ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ、５０７．７２μＬ）を１０分間で滴下して加えた。溶液を一晩撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ３の水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、エチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１．１ｇ、２．６７ｍｍｏｌ、６１．７２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４１２．５；実測値　４１３．２；Ｒｔ＝１．０４４分．
ステップ７：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
　エチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１．１ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）を、ＮＨ３／メタノール（３０ｍＬ）溶液（１０重量％）に溶解し、一晩撹拌し、次いで真空中で濃縮して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．９ｇ、２．３５ｍｍｏｌ、８８．０１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８３．５；実測値　３８４．０；Ｒｔ＝０．８２６分．

ステップ８：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１８３．９３ｍｇ、６５１．９１μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２５ｇ、６５１．９１μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１２４．１６ｍｇ、６５１．９１μｍｏｌ、２２．０９μＬ）、炭酸セシウム（４２４．８１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１３９．０９ｍｇ、９７７．８７μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（７．９９ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１２時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで蒸発させた。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５８４．３；実測値　５８５．４；Ｒｔ＝０．９３１分．
ステップ９：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物８４）の合成
メタノール（３ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．７ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（１１．９７ｍｍｏｌ）を２１℃で加えた。得られた混合物を３時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　２－１０分　５０－１００％　メタノール＋ｎｈ３　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　メタノール）、カラム：ｓｕｎ　ｆｉｒｅ　Ｃ１８）に供した。精製後、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０３３ｇ、６５．９２μｍｏｌ、５．５１％収率）を得た
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０４　－　１．１０　（ｍ，３Ｈ），　１．３３　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．９６　（ｍ，３Ｈ），　２．０７　－　２．２２　（ｍ，　７Ｈ），　２．２６　－　２．３０　（ｍ，１Ｈ），　３．０５　－　３．０８　（ｍ，　２Ｈ），　３．７２　－　４．１１　（ｍ，１Ｈ），　４．４９　－　４．５５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４６　－　５．８３　（ｍ，１Ｈ），　７．０１　－　７．６０　（ｍ，　２Ｈ），　７．６１　－　７．６８　（ｍ，２Ｈ），　８．０６　－　８．２２　（ｍ，　１Ｈ），　８．２６　－　８．４４　（ｍ，３Ｈ），　８．４４　－　８．６３　（ｍ，　１Ｈ），　８．８５　－　９．０１　（ｍ，１Ｈ），　１１．０５　－　１１．２１　（ｍ，　１Ｈ），　１３．００　－　１３．１９　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５００．６；実測値　５０１．０；Ｒｔ　＝　１．３７７分．
実施例９８．２－（２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物７８及び化合物１１４）の合成

【化４０５】




**ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成**

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、２３．１７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エタンアミン（５．６２ｇ、１９．３０ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（４．０９ｇ、３８．６１ｍｍｏｌ、１．６２ｍＬ）を、ジオキサン（４５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）の混合物中で混合した。得られた混合物を真空化し、アルゴンを３回再充填した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（７８８．２６ｍｇ

、９６５．２５μｍｏｌ）を前の混合物に加え、得られた混合物を９０℃で一晩加熱した。得られた混合物を冷却し、水（１００ｍｌ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２＊１００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（６０ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣（１０．８ｇの粗生成物）をカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、１２．４８ｍｍｏｌ、６４．６６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３６０．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝１．０７７分．

ステップ２：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（３－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）フェノキシ）エタンアミンの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、１２．４８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１８ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１８ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を１時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（１００ｍｌの水中の２０ｇ）に慎重に注ぎ、得られた混合物をＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］フェノキシ］エタンアミン（２．３６ｇ、９．０４ｍｍｏｌ、７２．４６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２６０．２；実測値　２６１．２；Ｒｔ＝０．２４５分．

ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（３－（（５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）エタンアミンの合成

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］フェノキシ］エタンアミン（２．３６ｇ、９．０６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４５ｍＬ）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（６８５．８２ｍｇ、１８．１３ｍｍｏｌ、６３８．５７μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。水（２０ｍｌ）を反応混合物に加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍｌ）で希釈し、得られた混合物をＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェノキシ］エタンアミン（２．０２ｇ、７．７０ｍｍｏｌ、８４．９４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２６２．２；実測値　２６３．２；Ｒｔ＝０．４９８分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェノキシ］エタンアミン（１．０２ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４３３．５５ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ、５９７．１７μＬ）を、ＤＣＭ（２５ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を氷／ＭｅＯＨ浴中で－５℃まで冷却した。ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（８１６．２１ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）の溶液を－５℃で滴下して加えた。添加が完了した後、得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、$NaHCO_3$水溶液（３０ｍｌ）及び水（３０ｍｌ）で洗浄した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．２８ｇ、３．０７ｍｍｏｌ、７８．９２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４１６．２；実測値　４１７．２；Ｒｔ＝０．９１４分．

ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．２８ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を、ＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（８９０ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ、８６．８４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３３．２；実測値　３３４．２；Ｒｔ＝０．８２８分．

ステップ６：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

８ｍｌバイアルに２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０ｍｇ、４４９．８８μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１２６．９３ｍｇ、４４９．８８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（８５．６８ｍｇ、４４９．８８μｍｏｌ、１５．２５μＬ）、炭酸セシウム（２９３．１６ｍｇ、８９９．７５μｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（９５．９９ｍｇ、６７４．８２μｍｏｌ）、銅（２８．５９ｍｇ、４４９．８８μｍｏｌ）、及びジオキサン（５．９８ｍＬ）を充填した。得られた混合物をアルゴンで１０分間パージし、バイアルを密閉し、１００℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣにより精製し、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４３ｍｇ、８０．４３μｍｏｌ、１７．８８％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５３４．２；実測値　５３５．２；Ｒｔ＝０．７６６分．

ステップ７：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

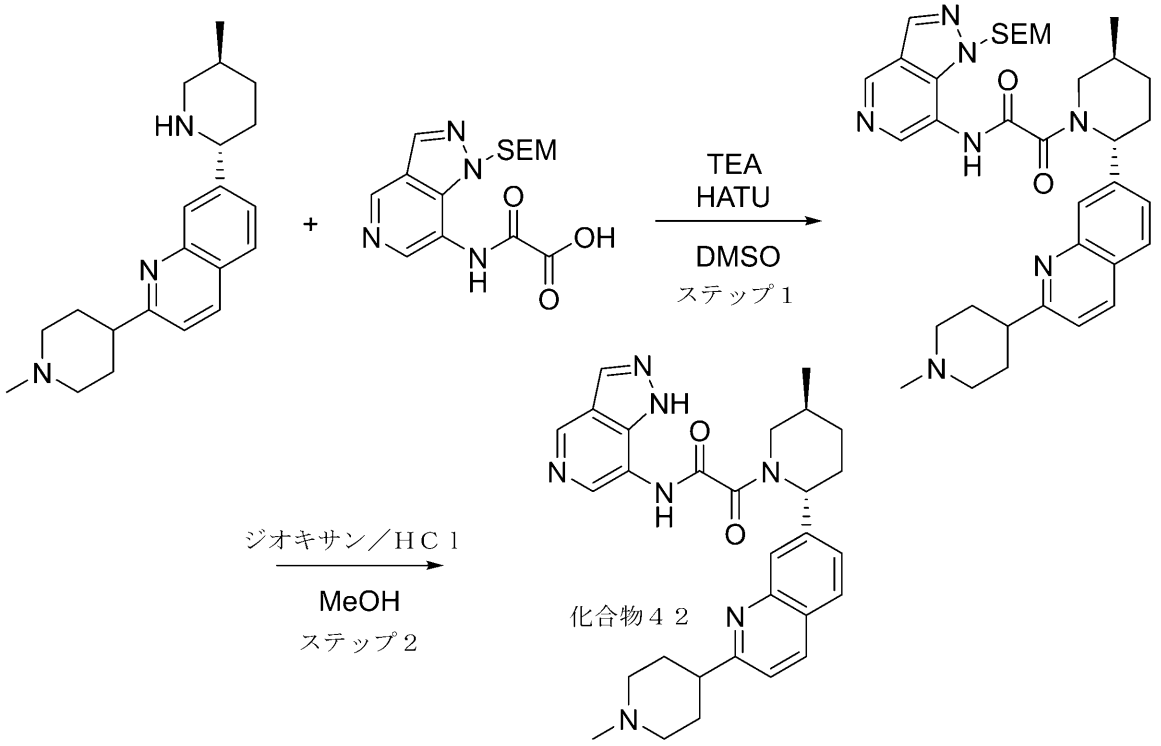
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４３ｍｇ、８０．４３μｍｏｌ）を、ジオキサン（２ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４３．９ｍｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４５０．２；実測値　４５１．２；Ｒｔ＝０．７２５分．

ステップ８：キラル分離（化合物７８及び化合物１１４）

ラセミ２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４３ｍｇ、９５．４４μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５．流量：１２ｍＬ／分）して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｒ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（９．６７ｍｇ、２１．４６μｍｏｌ、２２．４９％収率（ＲＴ＝１０．６２分）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］

－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（９．７２ｍｇ、２１．５７μｍｏｌ、２２．６０％収率）（ＲＴ＝１６．１分）を得た。
分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物７８のＲｅｌ時間は１６．３８分、化合物１１４については１０．７６分であった。
化合物７８：保持時間：１６．３８分。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ （ｐｐｍ） １．０１ － １．０８ （ｍ， ３Ｈ）， １．２９ － １．４１ （ｍ， １Ｈ）， １．６４ － １．７７ （ｍ， １Ｈ）， １．８４ － １．９５ （ｍ， １Ｈ）， １．９９ － ２．１２ （ｍ， １Ｈ）， ２．１６ － ２．２２ （ｍ， １Ｈ）， ２．２２ － ２．３２ （ｍ， ６Ｈ）， ２．６３ － ２．７９ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８１ － ３．１９ （ｍ， １Ｈ）， ３．７１ － ４．０２ （ｍ， １Ｈ）， ４．０３ － ４．１３ （ｍ， ２Ｈ）， ５．３４ － ５．７１ （ｍ， １Ｈ）， ６．８０ － ６．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９０ － ６．９７ （ｍ， １Ｈ）， ７．２５ － ７．３８ （ｍ， １Ｈ）， ８．２７ － ８．３９ （ｍ， １Ｈ）， ８．４１ － ８．５７ （ｍ， １Ｈ）， ８．８６ － ９．０２ （ｍ， １Ｈ）， １１．１０ （ｄ， １Ｈ）， １３．０７ （ｓ， １Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ４５０．２；実測値 ４５１．２；Ｒｔ ＝ １．６６０分．
化合物１１４：保持時間：１０．７６分。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ （ｐｐｍ） ０．７２ － ０．８４ （ｍ， ３Ｈ）， １．０３ － １．１４ （ｍ， １Ｈ）， １．６０ － １．８７ （ｍ， ３Ｈ）， １．８８ － ２．０２ （ｍ， １Ｈ）， ２．２２ － ２．３２ （ｍ， ６Ｈ）， ２．６１ － ２．８４ （ｍ， ３Ｈ）， ３．８９ － ４．０４ （ｍ， １Ｈ）， ４．０５ － ４．３３ （ｍ， ２Ｈ）， ５．４０ － ５．７２ （ｍ， １Ｈ）， ６．８２ － ６．８６ （ｍ， １Ｈ）， ６．８６ － ６．９０ （ｍ， １Ｈ）， ６．９０ － ６．９７ （ｍ， １Ｈ）， ７．２８ － ７．３６ （ｍ， １Ｈ）， ８．３０ － ８．４１ （ｍ， １Ｈ）， ８．４３ － ８．５８ （ｍ， １Ｈ）， ８．８８ － ９．００ （ｍ， １Ｈ）， １１．０７ － １１．２０ （ｍ， １Ｈ）， １２．９９ － １３．２５ （ｍ， １Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ４５０．２；実測値 ４５１．２；Ｒｔ ＝ ０．８１３分．
実施例９９．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物４２）の合成

【化４０６】




２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリンの合成を中間体２２において得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

前の段階からの粗生成物２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（１００．００ｍｇ、２１６．４０μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のＴＥＡ（１０９．４９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１５０．８１μＬ）と混合し、次に２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（中間体３７）（１０９．２０ｍｇ、３２４．６０μｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１２３．４２ｍｇ、３２４．６０μｍｏｌ）を加え、一晩撹拌した。ＲＭを水で処理し、所望の生成物を濾過し、水で洗浄し、ＭｅＯＨに溶解させ、次いでＨＰＬＣ（システム　２－１０分１０－４０％　ＭｅＯＨ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍ　ＭｅＯＨ）　カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）に供した。２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（４７ｍｇ、７３．２２μｍｏｌ、３３．８４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６４１．２；実測値　６４２．２；Ｒｔ＝１．１４４分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物４２）の合成

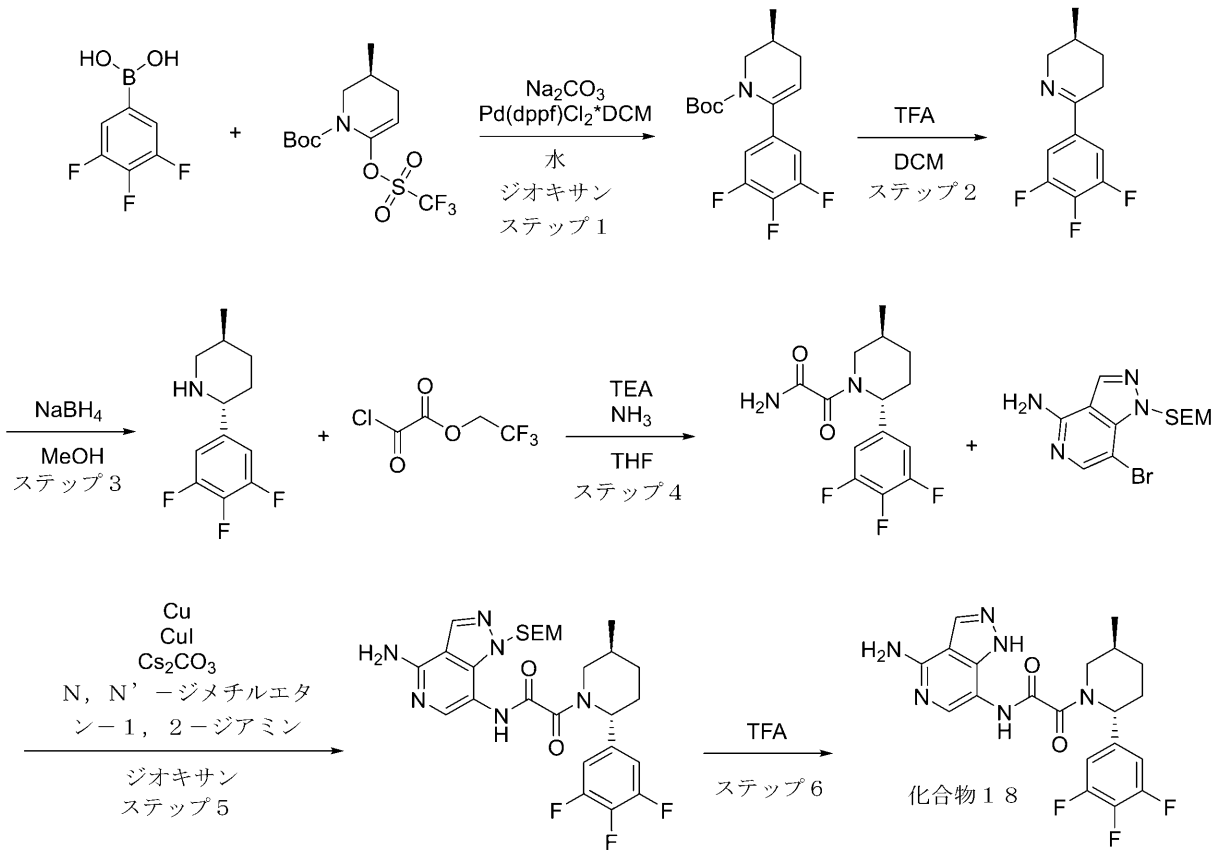
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペ

リジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（４７ｍｇ、６５．９０μｍｏｌ）を、メタノール（１ｍＬ）に溶解し、次に３ｍＬのＨＣｌ／ジオキサン（６５．９０μｍｏｌ、３ｍＬ）（１０重量％のＨＣｌ）を加え、一晩撹拌した。ＲＭを真空中で濃縮し、次いで１ｍｌのＤＭＳＯに溶解し、ＨＰＬＣ（２－１０分２５－５０％　水　ＭｅＯＨ＋$NH_3$　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋$NH_3$　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１２．３ｍｇ、２４．０４μｍｏｌ、３６．４８％収率）を得た。

化合物４２：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．１５　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５　－　１．５１　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　１．９１　（ｍ，　４Ｈ），　１．９１　－　２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　－　２．１４　（ｍ，　２Ｈ），　２．１４　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２６　（ｓ，　３Ｈ），　２．２７　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８０　－　２．８５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９２　－　２．９６　（ｍ，　２Ｈ），　３．９０　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　５．７４　（ｄ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．４９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．６５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　－　８．０２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１７　－　８．２４　（ｍ，　１Ｈ），　８．２４　－　８．４０　（ｍ，　２Ｈ），　８．４１　－　８．７６　（ｍ，　１Ｈ），　８．８３　－　９．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９５　－　１１．５４　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０１　－　１３．５４　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１１．２；実測値　５１２．２；Ｒｔ　＝　２．０６９分．

実施例１００．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８）の合成

【化４０７】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．０１ｇ、１４．５０ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３．６２ｇ、３４．１１ｍｍｏｌ、１．４３ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）を、ジオキサン（１００ｍＬ）中の（３，４，５－トリフルオロフェニル）ボロン酸（３ｇ、１７．０６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（６９６．３９ｍｇ、８５２．７５μｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、８５℃で１２時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１２０ｍｌ）で希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（３＊２０ｍｌ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、粗製）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝１．６６２分．

ステップ２：（Ｓ）－３－メチル－６－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

ＴＦＡ（３７．００ｇ、３２４．５０ｍｍｏｌ、２５ｍＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、１８．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空

中で濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊２０ｍｌ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ＤＣＭ（２＊４０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、（３Ｓ）－３－メチル－６－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．４ｇ、６．１６ｍｍｏｌ、３３．６１％収率）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２７．２；実測値　２２８．２；Ｒｔ＝０．８８７分．

ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジンの合成

水素化ホウ素ナトリウム（６９９．２４ｍｇ、１８．４８ｍｍｏｌ、６５１．０７μＬ）を、ＭｅＯＨ（９．４７ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－メチル－６－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．４ｇ、６．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン（１．１ｇ、４．８０ｍｍｏｌ、７７．８８％収率）を黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２９．２；実測値　２３０．２；Ｒｔ＝０．９００分．

ステップ４：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４３２．１３ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を、－１０℃に冷却したＴＨＦ中の（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン（４００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（８８２．８３ｍｇ、８．７２ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ）の混合物にゆっくりと加えた。得られた混合物を２５℃まで温め、２時間撹拌した。次いで、ガス状アンモニア（２９．７２ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を、２５℃で１時間激しくバブリングした。得られた混合物を濾過して塩化アンモニウムを除去し、濾過ケーキをＴＨＦ（３＊１５ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、粗製２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（６００ｍｇ、粗製）を黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３００．２；実測値　３０１．２；Ｒｔ＝１．２６７分．

ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ジオキサン（６ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３５０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２９０．８４ｍｇ、８４７．１９μｍｏｌ）、銅（１０ｍｇ、１５７．３６μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（８０ｍｇ、４２０．０６μｍｏｌ、１４．２３μＬ）、炭酸セシウム（７００ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、及び$N^{1}$，$N^{2}$－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（１１０ｍｇ、７７３．３４μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４８時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：５０－８０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）に供して、Ｎ－［４－ア

ミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミドを明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

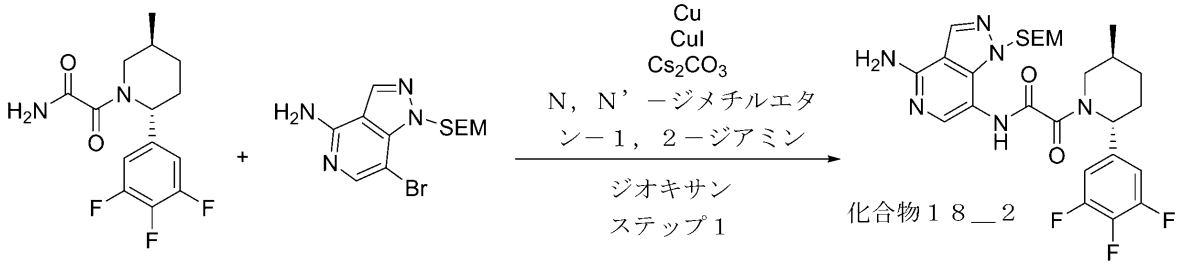
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８）の合成

ＴＦＡ（１．４８ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ、１ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３３ｍｇ、５８．６５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　２０－２０－７０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量４３２　カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（４ｍｇ、９．２５μｍｏｌ、１５．７７％収率）を得た。

化合物１８：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７８　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．２６　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　－　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　－　２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．７５　－　３．２２　（ｍ，　１Ｈ），　３．４５　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１　－　５．５８　（ｍ，　１Ｈ），　６．２８　－　６．８８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　（ｄ，　２Ｈ），　７．４６　－　７．７９　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　－　８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　９．５７　－　１０．６９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４３　－　１３．３７　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４３２．２；実測値　４３３．２；Ｒｔ　＝　２．５８７分．

実施例１０１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８）の合成

【化４０８】




２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を実施例１００において得た。

ステップ１：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフ

ェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３５０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４６０．１６ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、銅（１４．８１ｍｇ、２３３．１２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２２１．９９ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、３９．５０μＬ）、炭酸セシウム（７５９．５５ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）、及びＮ$^{1}$，Ｎ$^{2}$－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（２４８．６９ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（６ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で１８時間加熱し、冷却した。無機沈殿物を濾過し、溶液をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　７０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量５６３　カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２３２ｍｇ、４１２．３３μｍｏｌ、３５．３７％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５６２．２；実測値　５６３．２；Ｒｔ＝１．１１５分．

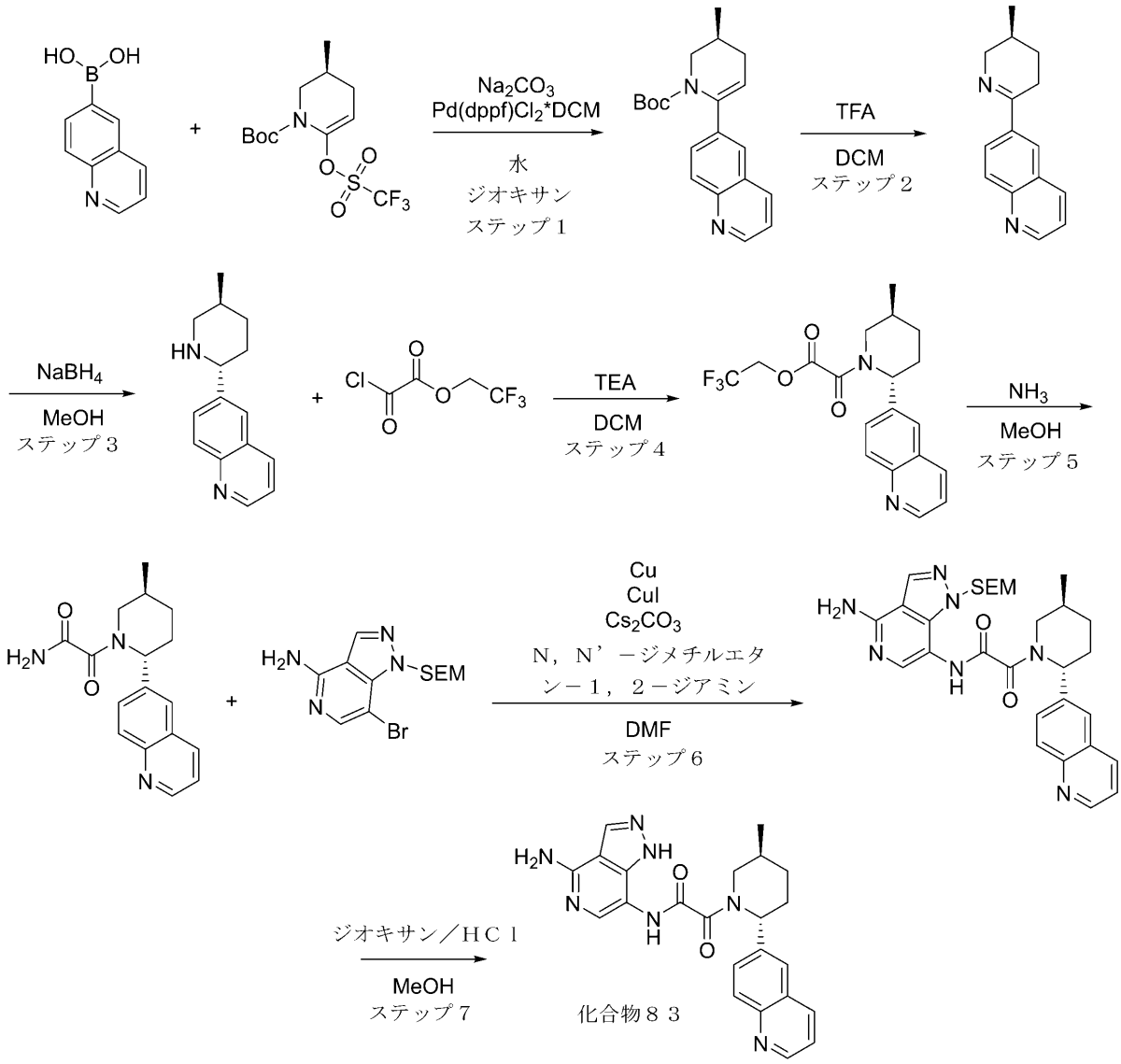
ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８）の合成

ＴＦＡ（２．９６ｇ、２５．９６ｍｍｏｌ、２ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２２０ｍｇ、３９１．００μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　５０－５０－７０％　０－１．５－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量４３３　カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（７５ｍｇ、１７３．４５μｍｏｌ、４４．３６％収率）を得た。

化合物１８：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７８　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．２６　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　－　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　－　２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．７５　－　３．２２　（ｍ，　１Ｈ），　３．４５　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１　－　５．５８　（ｍ，　１Ｈ），　６．２８　－　６．８８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　（ｄ，　２Ｈ），　７．４６　－　７．７９　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　－　８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　９．５７　－　１０．６９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４３　－　１３．３７　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４３２．２；実測値　４３３．２；Ｒｔ　＝　０．７９７分．

実施例１０２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物８３）の合成

【化４０９】




**ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（キノリン－６－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成**

**ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．６５ｇ、１０．５８ｍｍｏｌ）、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（２．７ｇ、１０．５８ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（３．３７ｇ、３１．７５ｍｍｏｌ、１．３３ｍＬ）を、ジオキサン（５８．６９ｍＬ）及び水（１９．５６ｍＬ）の混合物に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（４３２．１３ｍｇ、５２９．１６μｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、７０℃で１６時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン（２＊２０ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（６－キノリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．４ｇ、１０．４８ｍｍｏｌ、９９．０３％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２４．２；実測値　３２５．２；Ｒｔ＝１．２０５分．**

ステップ２：（Ｓ）－６－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）キノリンの合成
　ＴＦＡ（１７．９３ｇ、１５７．２１ｍｍｏｌ、１２．１１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（６－キノリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．４ｇ、１０．４８ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。砕いた氷（１５ｇ）を残渣に加え、濾過し、ｐＨを１０％水酸化ナトリウム水溶液で１０に調整した。得られた混合物をＤＣＭ（２＊３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１．７ｇ、７．５８ｍｍｏｌ、７２．３２％収率）を褐色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２４．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝０．７３６分．
ステップ３：６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）キノリンの合成
　ＭｅＯＨ（４９．４７ｍＬ）中の６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１．７ｇ、７．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（５７３．４８ｍｇ、１５．１６ｍｍｏｌ、５３３．９６μＬ）を０℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃で１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで２０ｍＬの水及び５０ｍＬのＥｔＯＡｃでクエンチした。合わせた有機相を２０ｍＬのブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（１．３ｇ、５．７４ｍｍｏｌ、７５．７９％収率）を得て、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。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２６．２；実測値　２２７．２；Ｒｔ＝０．７０６分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
　６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（１．３ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４８．８０ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（８７１．８８ｍｇ、８．６２ｍｍｏｌ、１．２０ｍＬ）を加えた。次いで反応混合物を冷却し、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．３１ｇ、６．８９ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。その後、水（５０ｍｌ）を加え、有機層をブライン（２０ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－キノリル）－１－ピペリジル］アセテート（１．６ｇ、４．２１ｍｍｏｌ、７３．２３％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８０．２；実測値　３８１．２；Ｒｔ＝１．０７７分．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
　２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－キノリル）－１－ピペリジル］アセテート（１．６ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨに溶解し、室温で一晩撹拌した。次いで、それを真空中で蒸発させて、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１．２ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、９５．９４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９７．２；実測値　２９８．２；Ｒｔ＝０．８４４分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
　ＤＭＦ（１．９９ｍＬ）中の７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１１５．４５ｍｇ、３３６．３０μｍ

ｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１ｇ、３３６．３０μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３２．０２ｍｇ、１６８．１５μｍｏｌ、５．７０μＬ）、炭酸セシウム（２１９．１５ｍｇ、６７２．６１μｍｏｌ）、及びＮ$^{1}$，Ｎ$^{2}$－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（４７．８４ｍｇ、３３６．３０μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１１０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：２５－５０％　２－１０分　水－ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１６．２ｍｇ、２８．９４μｍｏｌ、８．６１％収率）を得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ｍ／ｚ：計算値　５５９．２；実測値　５６０．２；Ｒｔ＝１．２２０分．

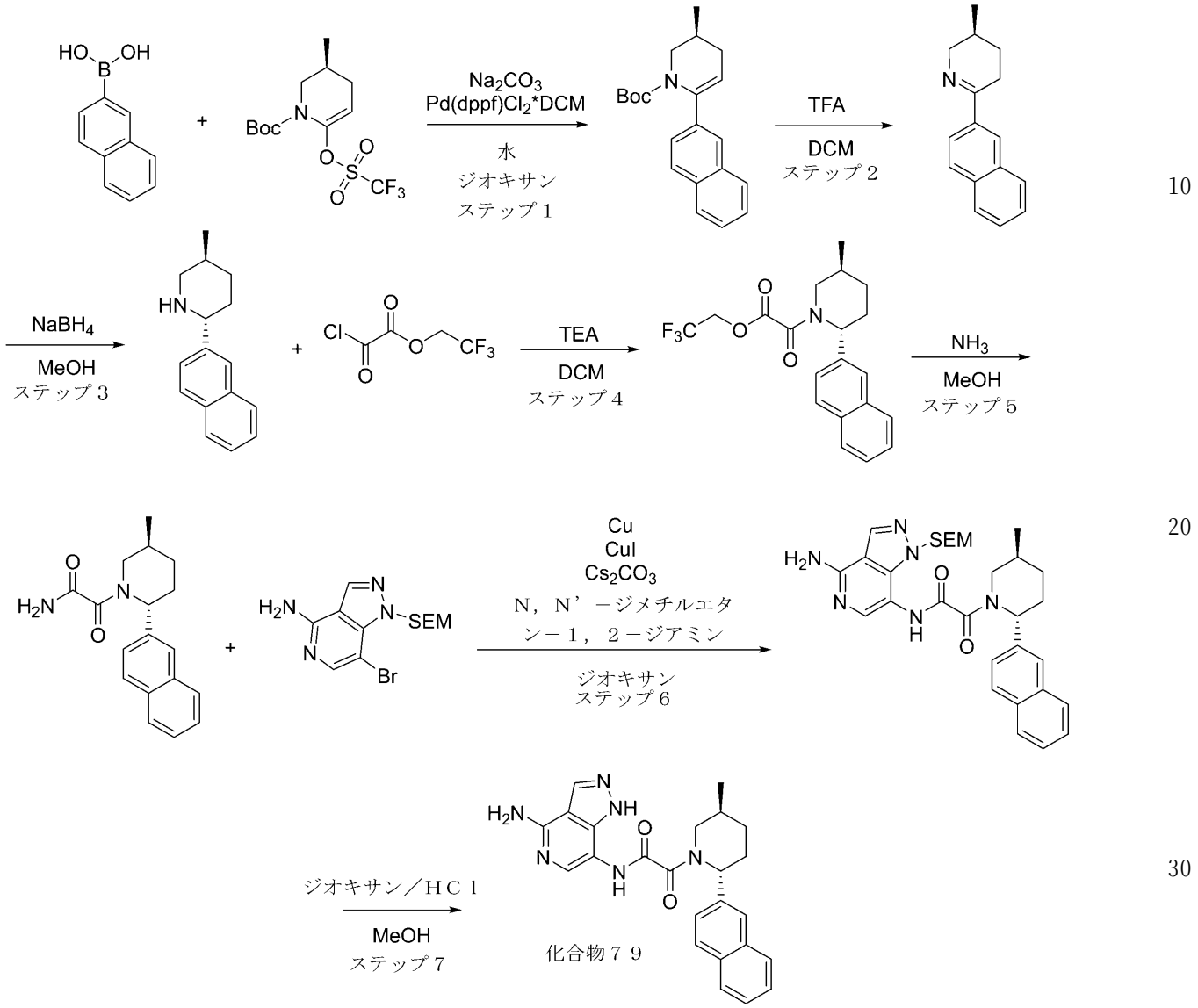
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物８３）の合成

Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１６．２ｍｇ、２８．９４μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（２８．９４μｍｏｌ、２ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を室温で１０時間撹拌した。溶液を蒸発させ、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：１０－４０％　２－１０分　ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（５．２ｍｇ、１１．１６μｍｏｌ、３８．５６％収率、ＨＣｌ）を得た。

化合物８３：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．１８　－　１．１２　（ｍ，　３Ｈ），　１．１６　－　１．４７　（ｍ，　１Ｈ），　１．５４　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　２．０８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．６０　－　２．９８　（ｍ，　２Ｈ），　３．８４　－　４．１９　（ｍ，　１Ｈ），　５．１７　－　５．９３　（ｍ，　１Ｈ），　６．２７　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．７１　（ｍ，　１Ｈ），　７．７１　－　７．８４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　－　８．２２　（ｍ，　３Ｈ），　８．２２　－　８．４２　（ｍ，　１Ｈ），　８．６６　－　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　９．５３　－　１０．６５　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４５　－　１３．５１　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４２９．２；実測値　４３０．２；Ｒｔ　＝　２．０１０分．

実施例１０３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物７９）の合成

【化４１０】




**ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（ナフタレン－２－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成**

**ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．８２ｇ、１３．９５ｍｍｏｌ）、２－ナフチルボロン酸　（２．４ｇ、１３．９５ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（４．４４ｇ、４１．８６ｍｍｏｌ、１．７５ｍＬ）を、ジオキサン（５８．６９ｍＬ）及び水（１９．５６ｍＬ）の混合物に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（５６９．７９ｍｇ、６９７．７２μｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、７０℃で１６時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン（２＊２０ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－ナフチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．１ｇ、１２．６８ｍｍｏｌ、９０．８４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２３．２；実測値　３２４．２；Ｒｔ＝１．６１５分．**

ステップ２：（Ｓ）－３－メチル－６－（ナフタレン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
ＴＦＡ（２１．６８ｇ、１９０．１５ｍｍｏｌ、１４．６５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－ナフチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．１ｇ、１２．６８ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。砕いた氷（１５ｇ）を残渣に加え、ｐＨを１０％水酸化ナトリウム水溶液で１０に調整した。得られた混合物をＤＣＭ（２＊３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－ナフチル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．２ｇ、９．８５ｍｍｏｌ、７７．７１％収率）を褐色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２２３．２；実測値　２２４．２；Ｒｔ＝０．９５７分．
ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ナフタレン－２－イル）ピペリジンの合成
ＭｅＯＨ（２９．３１ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－ナフチル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．２ｇ、９．８５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（７４５．４３ｍｇ、１９．７０ｍｍｏｌ、６９４．０７μＬ）を０℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃で１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで２０ｍＬの水及び５０ｍＬのＥｔＯＡｃでクエンチした。合わせた有機相を２０ｍＬのブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ナフチル）ピペリジン（１．６ｇ、７．１０ｍｍｏｌ、７２．０８％収率）を得て、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。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２２５．２；実測値　２２６．２；Ｒｔ＝１．００３分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ナフタレン－２－イル）ピペリジン（２００ｍｇ、８８７．５９μｍｏｌ）を、ＤＣＭ（９．８１ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（１３４．７２ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１８５．５７μＬ）を加えた。次いで反応混合物を冷却し、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２０２．９１ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。その後、水（５０ｍｌ）を加え、有機層をブライン（２０ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ナフチル）－１－ピペリジル］アセテート（０．３ｇ、７９０．７８μｍｏｌ、８９．０９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３７９．２；実測値　３８０．２；Ｒｔ＝１．６４６分．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ナフチル）－１－ピペリジル］アセテート（０．３ｇ、７９０．７８μｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨに溶解し、室温で一晩撹拌した。次いで、それを真空中で蒸発させて、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ナフチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、６７４．８５μｍｏｌ、８５．３４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９６．２；実測値　２９７．２；Ｒｔ＝１．２９４分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
ジオキサン（１．９９ｍＬ）中の７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメ

チル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１１５．８４ｍｇ、３３７．４２μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ナフチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１ｇ、３３７．４２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３２．１３ｍｇ、１６８．７１μｍｏｌ、５．７２μＬ）、炭酸セシウム（２１９．８８ｍｇ、６７４．８５μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２４．００ｍｇ、１６８．７１μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、９５℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：１０－４０％　２－１０分　ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ナフチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１３．９ｍｇ、２４．８８μｍｏｌ、７．３７％収率）を得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５５８．２；実測値　５５９．２；Ｒｔ＝３．８４９分．

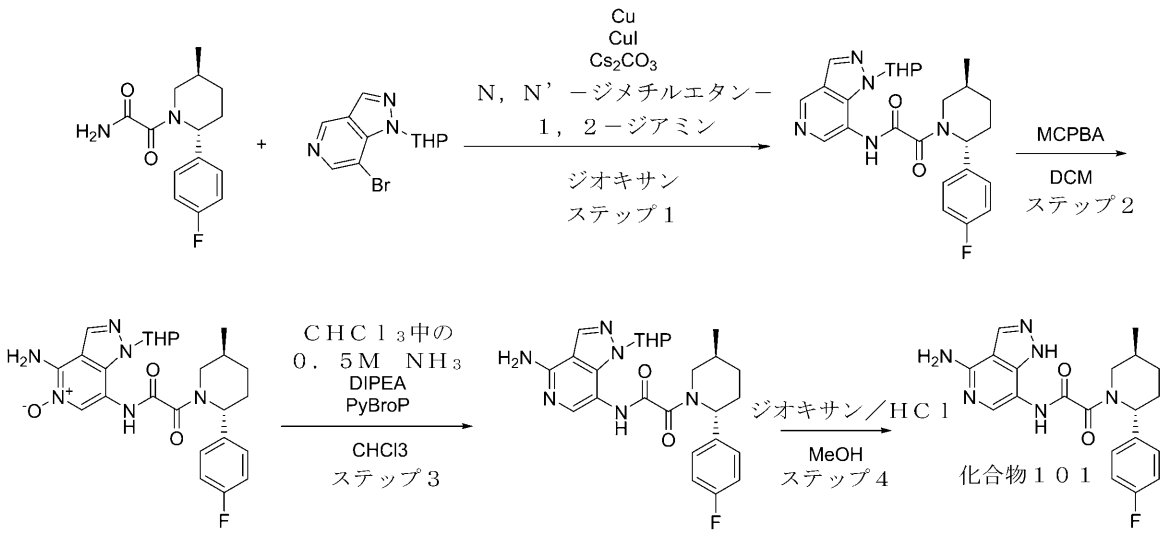
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物７９）の合成

Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ナフチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１３．９ｍｇ、２４．８８μｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（２４．８８μｍｏｌ、１．５ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を室温で１０時間撹拌した。溶液を蒸発させ、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：１０－４０％　２－１０分　ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ナフチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３．７ｍｇ、７．９６μｍｏｌ、３１．９９％収率、ＨＣｌ）を得た。

化合物７９：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７８　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．２６　－　１．４７　（ｍ，　１Ｈ），　１．５７　－　１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　２．０４　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７０　－　２．８７　（ｍ，　１Ｈ），　３．７９　－　４．１４　（ｍ，　２Ｈ），　５．１４　－　６．１８　（ｍ，　１Ｈ），　６．５８　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．５６　（ｍ，　３Ｈ），　７．６３　－　７．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．９５　（ｍ，　３Ｈ），　８．０８　－　８．２４　（ｍ，　１Ｈ），　８．２７　－　８．７４　（ｍ，　１Ｈ），　９．２４　－　１０．６２　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６２　－　１３．４７　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４２８．２；実測値　４２９．２；Ｒｔ　＝　２．４００分．

実施例１０４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１０１）の合成

【化４１１】




ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

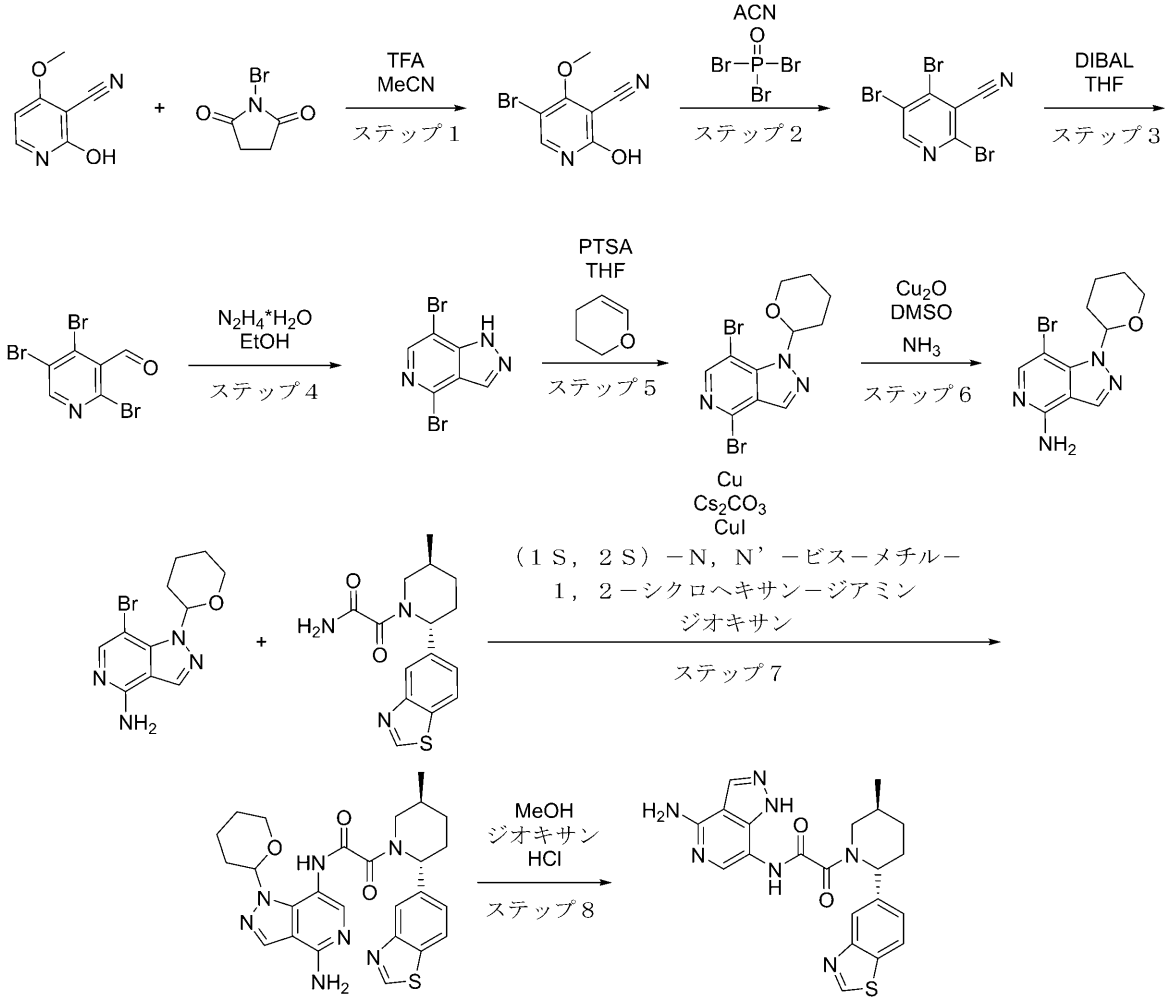
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１６０ｍｇ、６０５．３８μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１７０．８０ｍｇ、６０５．３８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１１５．３０ｍｇ、６０５．３８μｍｏｌ、２０．５２μＬ）、炭酸セシウム（３９４．４９ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１２９．１６ｍｇ、９０８．０８μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１４時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（システム　２－１０分　４０－５０％　ＭｅＯＨ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭｅＯＨ）　カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（３２ｍｇ、６８．７４μｍｏｌ、１１．３５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４６５．２；実測値　４６６．２；Ｒｔ＝１．３１２分．

ステップ２：４－アミノ－７－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン　５－オキシドの合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（３２ｍｇ、６８．７４μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＭＣＰＢＡ（１４．２４ｍｇ、８２．４９μｍｏｌ）を少しずつ加え、得られた混合物を２０℃で１６時間撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を水で希釈し、得られた沈殿物を濾過した。濾液を濃縮し、減圧下で乾燥させて、Ｎ－（５－オキシド－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４８１．２

；実測値　４８２．２；Ｒｔ＝１．３３１分．
ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
　Ｎ－（５－オキシド－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３０ｍｇ、６２．３０μｍｏｌ）、ＣＨＣｌ$_3$中の０．５ＭのＮＨ$_3$（６２．３０μｍｏｌ、１ｍＬ）、ＤＩＰＥＡ（３０．２０ｍｇ、２３３．６４μｍｏｌ、４０．７０μＬ）、及びＰｙＢｒｏＰ（３７．７６ｍｇ、８０．９９μｍｏｌ）を組み合わせ、室温で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６７ｍｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４８０．２；実測値　４８１．２；Ｒｔ＝１．０６７分．
ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１０１）の合成
　ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６７．００ｍｇ、１３９．４３μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２５℃で加えた。得られた混合物を１５時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、次いで逆相ＨＰＬＣ（２－１０分２５－５０％　水　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ；カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２７ｍｇ、６８．１１μｍｏｌ、４８．８５％収率）を得た。
化合物１０１：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１８　（ｍ，　１Ｈ），　２．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．４３　（ｍ，　１Ｈ），　６．７４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　（ｍ，　４Ｈ），　７．６０　（ｍ，　１Ｈ），　８．１７　（ｍ，　１Ｈ），　９．９２　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０４　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３９６．２；実測値　３９７．２；Ｒｔ　＝　１．０００分．
実施例１０５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（化合物１７）の合成

【化４１２】




化合物１７

**ステップ１：５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－メトキシ－ピリジン－３－カルボニトリルの合成**

**ＡＣＮ（１２５ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－４－メトキシ－ピリジン－３－カルボニトリル（５．００ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）、ＮＢＳ（７．１１ｇ、３９．９ｍｍｏｌ、３．３９ｍＬ）、及びＴＦＡ（９４９ｍｇ、８．３３ｍｍｏｌ、６４１μＬ）の混合物を、８時間還流した。反応混合物を濾過し、ＡＣＮ（２５．０ｍＬ）で洗浄した。濾過ケーキを乾燥させて、５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－メトキシ－ピリジン－３－カルボニトリル（６．１４ｇ、２６．８ｍｍｏｌ、８０．５％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２８．９５及び２３０．９５；実測値２３０．０；Ｒｔ＝１．６２３．**

**ステップ２　２，４，５－トリブロモピリジン－３－カルボニトリルの合成**

**ＡＣＮ（２５０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－メトキシ－ピリジン－３－カルボニトリル（７．３４ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、リン（Ｖ）オキシブロミド（１８．４ｇ、６４．１ｍｍｏｌ、６．５２ｍＬ）を加えた。反応混合物を８０℃で２４時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、飽和$K_2CO_3$溶液に注いだ。得られた水分をＥｔＯＡｃ（２×２５０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、２，４，５－トリブロモピリジン－３－カルボニトリル（**

９．４０ｇ、２７．６ｍｍｏｌ、８６．１％収率）をベージュ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．７７及び３４２．７７；計算値　３４２．８；Ｒｔ＝３．５４３．

ステップ３：２，４，５－トリブロモピリジン－３－カルバルデヒドの合成

トルエン（５００ｍＬ）中の２，４，５－トリブロモピリジン－３－カルボニトリル（９．４０ｇ、２７．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＢＡＬ（５．１０ｇ、３５．９ｍｍｏｌ、３５．９ｍＬ）を－４０℃で滴下して加えた。反応混合物を１時間撹拌した。得られた混合物を冷１Ｎ　ＨＣｌ溶液（２０．０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（２０．０ｍＬ）を加えた。有機層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，４，５－トリブロモピリジン－３－カルバルデヒド（６．６０ｇ、１９．２ｍｍｏｌ、６９．６％収率）をベージュ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７７．８７；実測値　２７７．８；Ｒｔ＝２．３４２．

ステップ４：４，７－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成

ＥｔＯＨ（４８．７ｍＬ）中の２，４，５－トリブロモピリジン－３－カルバルデヒド（５．６０ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）のあらかじめ加熱した（７０℃まで）溶液に、ヒドラジン一水和物（１．６３ｇ、３２．６ｍｍｏｌ、１．５９ｍＬ）を加えた。得られた混合物を４５分間還流した。反応溶液を真空下で濃縮して乾燥させた。残渣をＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、４，７－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（４．２０ｇ、１５．２ｍｍｏｌ、９３．１％収率）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７７．８７；実測値　２７７．８；Ｒｔ＝２．３４２．

ステップ５：４，７－ジブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成

ＴＨＦ（１２２ｍＬ）中の４，７－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（４．２０ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（３．８３ｇ、４５．５ｍｍｏｌ、４．１３ｍＬ）、及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２８９ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、２３３μＬ）の溶液を、６５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＣＣ（$SiO_2$、２０～３０％の酢酸エチルを含む石油エーテル／酢酸エチル、流量＝１００ｍＬ／分、Ｒｖ＝５．７－６．５ＣＶ）により精製して、４，７－ジブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（２．９０ｇ、８．０３ｍｍｏｌ、５２．９％収率）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ＴＨＰ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７５．８６；実測値　２７５．８；Ｒｔ＝１．３１４．

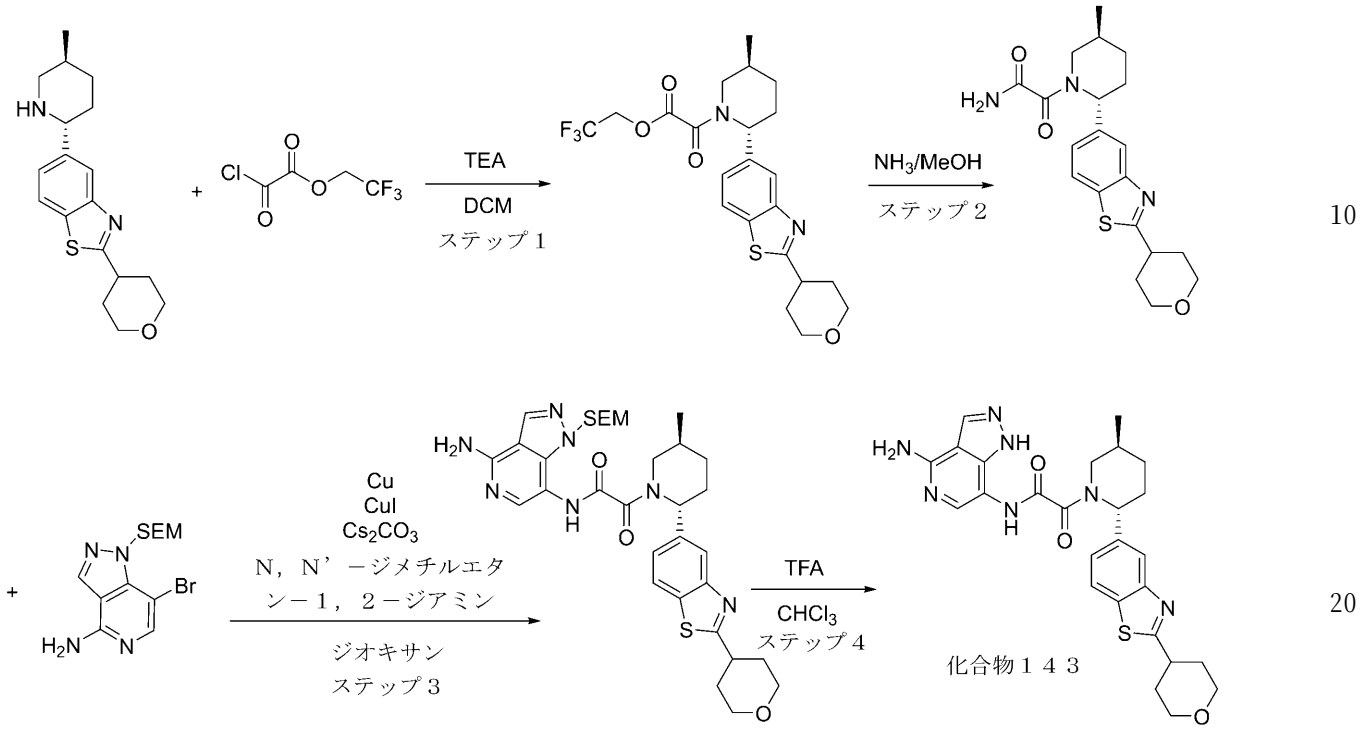
ステップ６：７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの合成

ＤＭＳＯ（２０．０ｍＬ）中の４，７－ジブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１．００ｇ、２．７７ｍｍｏｌ）、及び酸化銅（Ｉ）（３９．６ｍｇ、２７７μｍｏｌ、６．６１μＬ）の溶液を、密閉管中で$NH_3$（４７．１７ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）（ガス）を１０分間パージした。反応混合物を１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過した。濾液をＨＰＬＣ（０－１－６分、１０－１０－３０％水－ＡＣＮ、＋０．１％体積の２５％水性$NH_3$、３０ｍＬ／分、カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、１００×２０ｍｍ、５μｍ）に供し、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３３３ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、４０．４％収率）を緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９７．０４及び２９９．０３；実測値　２９９．０；Ｒｔ＝１．９７２．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール

－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成
７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（０．１５ｇ、５１２μｍｏｌ）、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（１５５ｍｇ、５１２μｍｏｌ）、Ｃｕ（３２．５ｍｇ、５１２μｍｏｌ）、炭酸セシウム（３３３ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（９７．４ｍｇ、５１２μｍｏｌ、１７．３μＬ）、及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス－メチル－１，２－シクロヘキサン－ジアミン（１０９ｍｇ、７６７μｍｏｌ、１２１μＬ）を、不活性雰囲気中でジオキサン中で混合した。得られた混合物をバイアル中で１００℃で１５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０－１－６分、４０－４０－６５％　水－メタノール、＋０．１％体積の２５％水性$NH_3$、３０ｍＬ／分、カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、１００×２０ｍｍ、５μｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０４ｇ、粗製）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５２０．２３；実測値　５２０．２；Ｒｔ＝２．６６７．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成
Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０５ｇ、９９．１μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２．００ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（２．００ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をＨＰＬＣ（０－１－６分、１０－１０－５０％　水＋ＦＡ（０．１％体積）－ＡＣＮ＋ＦＡ（０．１％体積）；流量：３０ｍＬ／分、カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ、１００×１９ｍｍ、５μｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．００４ｇ、１０．３３μｍｏｌ、１０．４３％収率）を黄色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　０．８０　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　－　２．３５　（ｍ，　２Ｈ），　２．７９　－　２．９７　（ｍ，　１Ｈ），　３．７９　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　５．１６　－　５．８３　（ｍ，　１Ｈ），　６．５２　－　６．８６　（ｍ，　２Ｈ），　７．４４　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．７８　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　－　８．１４　（ｍ，　１Ｈ），　８．１７　－　８．２０　（ｍ，　１Ｈ），　８．６４　－　８．８３　（ｍ，　１Ｈ），　９．２２　－　９．３７　（ｍ，　１Ｈ），　９．３７　－　９．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１０．５０　－　１０．７５　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６６　－　１３．４２　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４３６．１６；実測値　４３６．２；Ｒｔ　＝　２．１７６．
実施例１０６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４３）の合成

【化４１３】




５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ５によって得た。

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成を一般的なスキームＳ３、ステップ１によって得た。

収率：０．２ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　４７０．２；実測値　４７１．２；Ｒｔ＝１．３７７分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を一般的なスキームＳ３、ステップ２によって得た。収率：０．１５ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８７．２；実測値　３８８．２；Ｒｔ＝１．２０８分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－

（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を一般的なスキームＳ３、ステップ３によって得た。収率：８０ｍｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６４９．２；実測値　６５０．２；Ｒｔ＝１．２６３分．

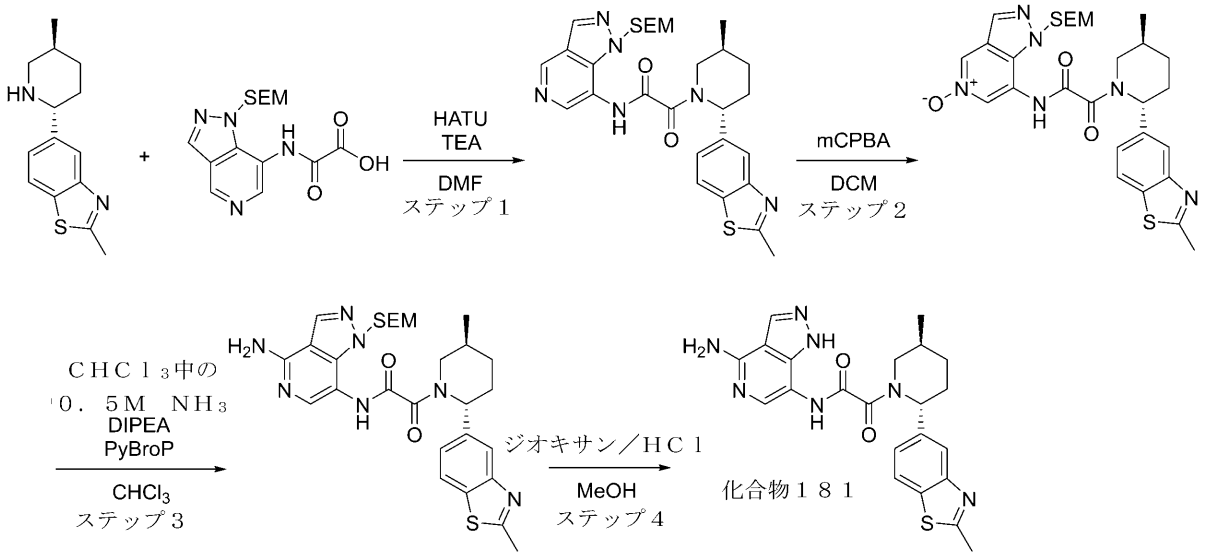
ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４３）の合成

Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０８ｇ、１２３．１０μｍｏｌ）、及びＴＦＡ（１４８．００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、０．１ｍＬ）を、$CHCl_3$（５ｍＬ）中で２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー（デバイス（移動相、カラム）：システム　３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量５１９．６３　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、生成物Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（８ｍｇ、１５．４０μｍｏｌ、１２．５１％収率）を得た。

化合物１４３：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９１　－　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．２６　－　１．４７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　－　１．９３　（ｍ，　４Ｈ），　２．００　－　２．０５　（ｍ，　２Ｈ），　２．１１　－　２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．７８　－　３．０６　（ｍ，　１Ｈ），　３．３７　－　３．４３　（ｍ，　２Ｈ），　３．４７　－　３．５２　（ｍ，　２Ｈ），　３．７４　－　３．８４　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．９１　－　３．９５　（ｍ，　２Ｈ），　４．０７　－　４．１３　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．１３　－　５．８９　（ｍ，　１Ｈ），　６．６１　－　７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．７３　（ｍ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．１０　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　－　８．２５　（ｍ，　１Ｈ），　９．５６　－　１０．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６６　－　１３．４２　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：　計算値　５１９．２；実測値　５２０．２；Ｒｔ　＝　２．４１５分．

実施例１０７．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８１）の合成

【化４１４】




２－メチル－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ５によって得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ６Ａによって得た。収率：４３０．８ｍｇ（３１．３２％）。ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９　ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－８０％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝１．４１４分．

ステップ２：７－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン５－オキシドの合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２９１．５ｍｇ、５１６．１４μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（１３３．６０ｍｇ、７７４．２０μｍｏｌ）を少しずつ加え、得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。１２時間後、反応混合物を１０％$NaHSO_3$水溶液及び飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、Ｎ－［５－オキシド－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２６６ｍｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値５８０．２；実測値　５８１．２；Ｒｔ＝１．４３２分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

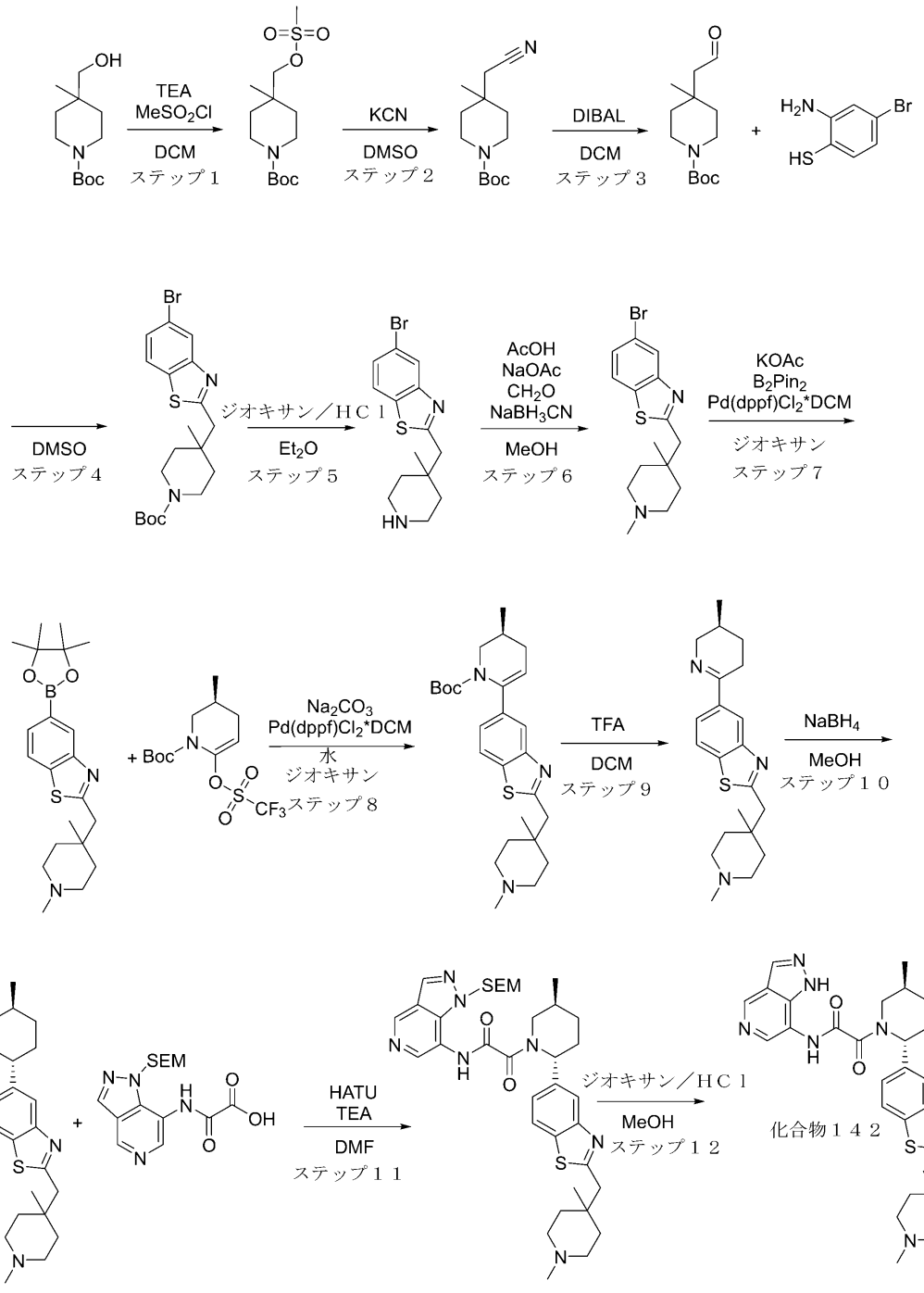
Ｎ－［５－オキシド－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イウム－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２６６ｍｇ、４５８．０１μｍｏｌ）、$CHCl_3$中の０．５ＭのＮＨ３（４５８．０１μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２２１．９７ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、２９９．１６μＬ）、及びＰｙＢｒｏＰ（２７７．５７ｍｇ、５９５．４１μｍｏｌ）を組み合わせ、室温で１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させて得た。得られた粗生成物をＨＰＬＣ（２－１０分　１０－５０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、３０ｍｌ／分）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１２．８ｍｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７９．２；実測値　５８０．２；Ｒｔ＝１．１９８分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８１）の合成

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１２．８ｍｇ、２２．０８μｍｏｌ）の溶液、及びジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１ｍＬ）を、室温で１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物をＨＰＬＣ（５－４０％、０－１－５分、$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（６．１ｍｇ、１３．５７μｍｏｌ、６１．４７％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４４９．２；実測値　４５０．２；Ｒｔ＝０．８８５分．

実施例１０８．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１４２）の合成

【化４１５】




**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成**

**ＤＣＭ（１７．２１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（８．９７ｇ、３５．２０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（４．２７ｇ、４２．２５ｍｍｏｌ、５．８９ｍＬ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（４．４４ｇ、３８．７３ｍｍｏｌ、３．００ｍＬ）を０℃で少しずつ加え、室温まで温めた。得られた溶液を１０％水性ＨＣｌ及びブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、２９．２８ｍｍｏｌ、８３．１６％**

収率）を褐色がかったガムとして得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｓ，３Ｈ），　１．３４　（ｍ，　２Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ），　１．４８　（ｍ，２Ｈ），　２．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．１４　（ｍ，　２Ｈ），　３．６６　（ｍ，２Ｈ），　３．９４　（ｓ，　２Ｈ）．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成
　ＤＭＳＯ（７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、３２．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、シアン化カリウム（８．４７ｇ、１３０．１２ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１３０℃で１２時間加熱した。得られた混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（７．３ｇ、粗製）を黄色のガムとして得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．１４　（ｓ，３Ｈ），　１．４４　（ｓ，　９Ｈ），　１．４６　（ｍ，　４Ｈ），　２．２９　（ｓ，２Ｈ），　３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　３．５７　（ｍ，　２Ｈ）．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
　ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（６．９３ｇ、２９．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、－３０℃でＤＩＢＡＬ（１０．３４ｇ、７２．６９ｍｍｏｌ、７２．６９ｍＬ）をゆっくりと加え、混合物を同じ温度で３０分間撹拌した。１５ｍＬのメタノールを加え、続いて２５ｍＬの飽和クエン酸溶液を加え、反応混合物を室温で１５分間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を２５０ｍＬのＤＣＭで希釈した。有機層をブライン溶液で洗浄し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．２ｇ、粗製）を明るい黄色の油として得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．１３　（ｓ，　３Ｈ），　１．４０　（ｓ，　９Ｈ），　１．５２　（ｍ，　４Ｈ），　２．３４　（ｓ，　２Ｈ），　３．２９　（ｍ，　２Ｈ），　３．５１　（ｍ，　２Ｈ），　９．８４　（ｓ，　１Ｈ）．
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ１Ｂによって得た。収率：４．８ｇ（８１．０５％）。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０８　（ｓ，３Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ），　１．４６　（ｍ，　２Ｈ），　１．５７　（ｍ，２Ｈ），　３．０４　（ｓ，　２Ｈ），　３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　３．６６　（ｍ，２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　１Ｈ），　８．１２　（ｓ，１Ｈ）．
ステップ５：５－ブロモ－２－（（４－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　Ｅｔ$_2$Ｏ（２０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）メチル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．４ｇ、１２．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２４．００ｇ、６５８．２４ｍｍｏｌ、３０．００ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を６時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、さらに精製することなく次のステップで使用した。５－ブロモ－２－［（４－メチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（４．５ｇ、粗製、２ＨＣｌ）をベージュ色の固体として

得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝２．３２５分．

ステップ６：５－ブロモ－２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定化させたホルムアルデヒド、３７％ｗ／ｗ水溶液（１．０１ｇ、１２．４３ｍｍｏｌ、９３１．６３μＬ、３７％純度）、及び酢酸（２．０４ｇ、３３．９０ｍｍｏｌ、１．９４ｍＬ）を、ＭｅＯＨ中の５－ブロモ－２－［（４－メチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（４．５ｇ、１１．３０ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（１．８５ｇ、２２．６０ｍｍｏｌ、１．２１ｍＬ）の溶液に加えた。得られた混合物を２１℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．４２ｇ、２２．６０ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、８時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１０％ＮａＯＨ水溶液（２０ｍｌ）とＤＣＭ（４０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、蒸発させた。５－ブロモ－２－［（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（４．３ｇ、粗製）を黄色のガムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；実測値　３４０．２；Ｒｔ＝２．４７４分．

ステップ７：２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ２によって得た。収率：４．５ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝２．４９０分．

ステップ８：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ３によって得た。収率：７．５ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４５５．２；実測値　４５６．２；Ｒｔ＝３．５７２分．

ステップ９：（Ｓ）－２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＤＣＭ（１８．６６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７．５ｇ、１６．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（９．３８ｇ、８２．３０ｍｍｏｌ、６．３４ｍＬ）を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌し続けた。反応混合物を水性ＮａＯＨ（３０％）でクエンチした。水をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、残渣を得て、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。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝１．４２４分．

ステップ１０：２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ５によって得た。収率：０．７７ｇ（１５．３１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５７．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝０．６６５分．

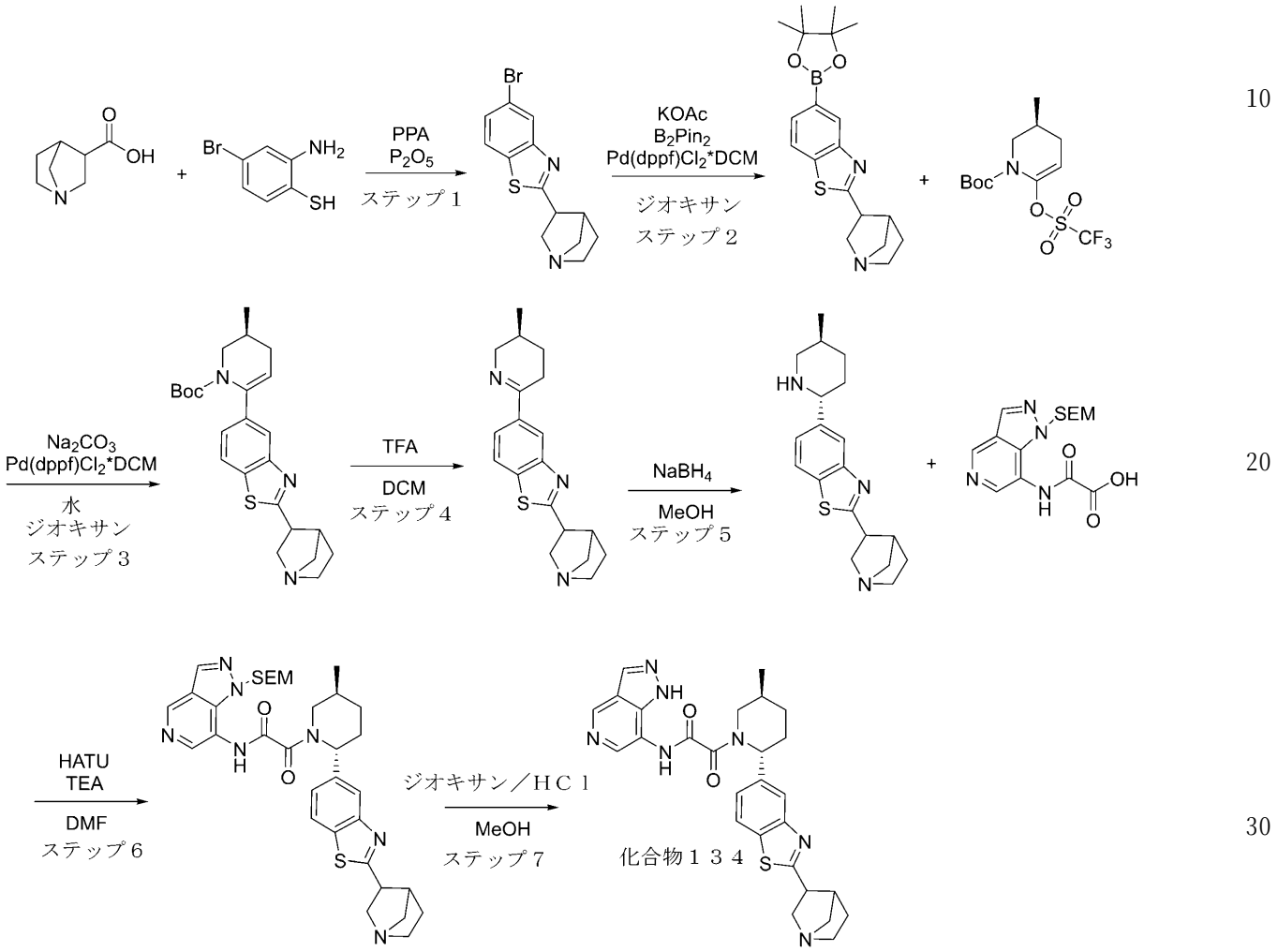
ステップ１１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
２－［（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．１ｇ、２７９．６８μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０６．３４ｍｇ、２７９．６８μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５６．６０ｍｇ、５５９．３５μｍｏｌ、７７．９６μＬ）を、室温で乾燥ＤＭＦ（２ｍＬ）中で混合し、得られた混合物を１５分間撹拌した。２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（９４．０９ｍｇ、２７９．６８μｍｏｌ）をそれに加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで３回抽出し、合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、蒸発させた。２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．１５ｇ、２２１．９１μｍｏｌ、７９．３４％収率）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６７５．２；実測値　６７６．２；Ｒｔ＝３．０４２分．

ステップ１２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１４２）の合成
ＭｅＯＨ（４．９０ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．１５ｇ、２２１．９１μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（４．００ｇ、１０９．７１ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を２時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（２０－４５％　水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$、３０ｍｌ／分）に供した。２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３８．５ｍｇ、７０．５５μｍｏｌ、３１．７９％収率）を褐色の固体として得た。
化合物１４２：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７５　－　０．９９　（ｍ，　３Ｈ），　１．００　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４４　（ｍ，　３Ｈ），　１．５６　－　１．６４　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　（ｓ，　３Ｈ），　２．２０　－　２．２７　（ｍ，　２Ｈ），　２．３０　－　２．３７　（ｍ，　１Ｈ），　２．３９　－　２．４７　（ｍ，　３Ｈ），　２．８７　－　２．９３　（ｍ，　０．３Ｈ），　２．９９　－　３．０９　（ｍ，　２Ｈ），　３．３６　－　３．４１　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．７２　－　４．３８　（ｍ，　１Ｈ），　５．５６　－　５．８８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８９　－　７．９８　（ｍ，　１Ｈ），　８．００　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　８．２８　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５６　（ｍ，　１Ｈ），　８．８６　－　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１０．７６　－　１１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８０　－　１３．３６　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５４５．２；実測値　５４６．２；Ｒｔ　＝　０．９３６分．

実施例１０９．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘ

プタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１３４）の合成

【化４１６】




ステップ１：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ１Ａによって得た。収率：１．４ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０８．２；実測値　３０９．２；Ｒｔ＝０．９１５分．

ステップ２：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ２によって得た。収率：１．８ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ＝１．１３８分．

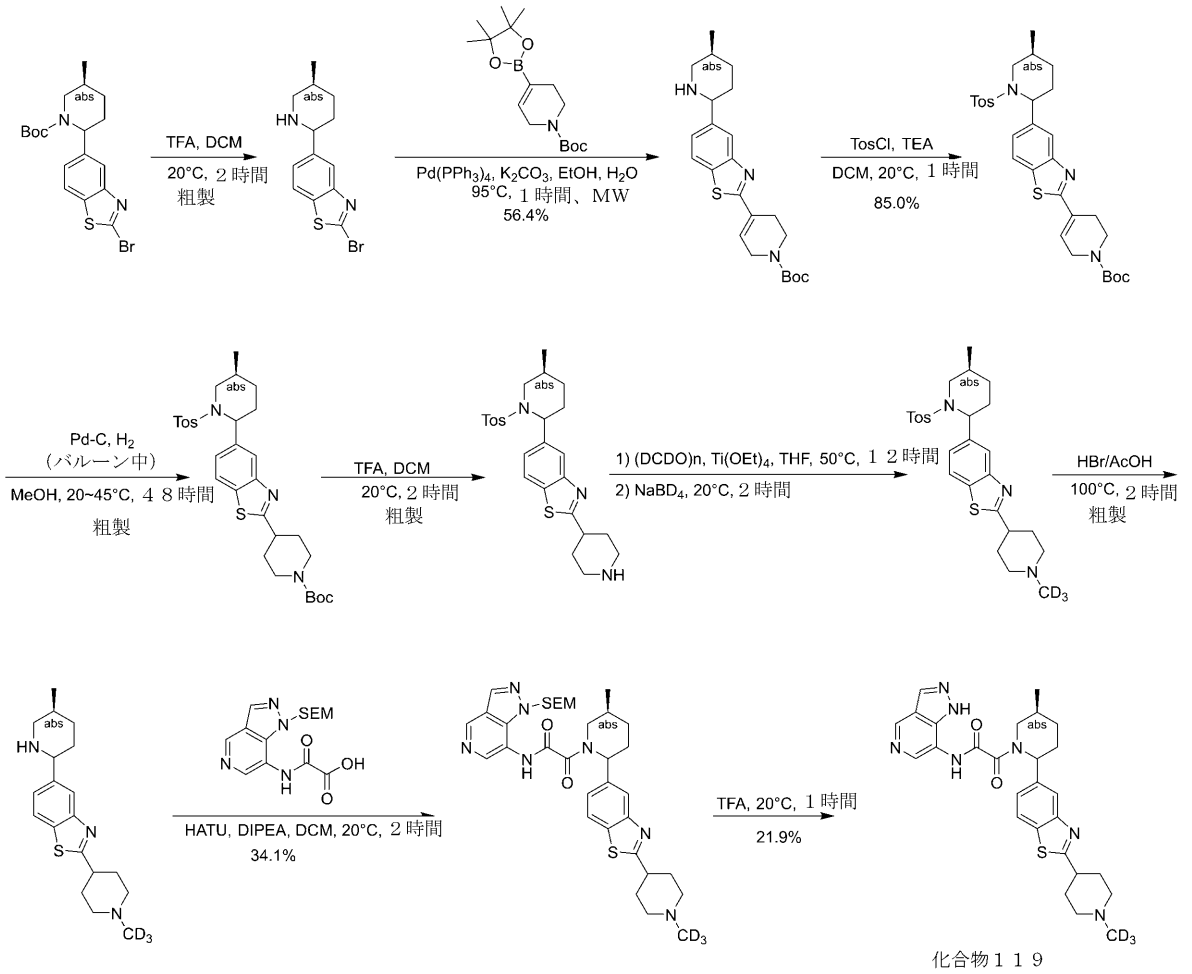
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒ

ドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ３によって得た。収率：１．４ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２５．２；実測値　４２６．２；Ｒｔ＝０．９２０分．
ステップ４：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ４によって得た。収率：０．６ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．５３４分．
ステップ５：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ５によって得た。収率：０．６ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．７００分．
ステップ６：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
　２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ６Ａによって得た。収率：２１．８ｍｇの粗製物。
ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　５０－８５％　水－ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６４５．２；実測値　６４６．２；Ｒｔ＝１．２２７分．
ステップ７：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１３４）の合成
　２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（２１．８ｍｇ、３３．６５μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（１ｍＬ）の混合物に溶解し、得られた混合物を２５℃で１７時間撹拌した。その後、溶媒を蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得て、次いで粗生成物をＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、５ｕｍ　１３０Ａ；移動相：２０－８５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）に供して、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（８．２ｍｇ、１５．８４μｍｏｌ、４７．０８％収率）を得た。

化合物１３４：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．２３　－　１．６２　（ｍ，　３Ｈ），　１．６８　－　１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８６　－　１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　２．３７　（ｍ，　３Ｈ），　２．６７　－　３．２０　（ｍ，　７Ｈ），　３．７５　－　４．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．５４　－　５．８３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．８８　－　７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　８．００　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），　８．３０　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．３９　－　８．５６　（ｍ，　１Ｈ），　８．８８　－　９．００　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０２　－　１１．２４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９２　－　１３．１８　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５１５．２；実測値　５１６．２；Ｒｔ　＝　２．１１４分．

実施例１１０．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１１９）の合成

【化４１７】




化合物１１９

ステップ１：２－ブロモ－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３ｍＬ）、及びＴＦＡ（１．５０ｍＬ、１９．５ｍｍｏｌ）の混合物を、２０

℃で２時間撹拌した。得られた混合物を飽和$K_2CO_3$水溶液でｐＨ＝９に調整し、次いで混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－ブロモ－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（４００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３１３．０， 実測値 ３１３．０．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（の合成

ＥｔＯＨ（４ｍＬ）及び$H_2O$（２ｍＬ）中の２－ブロモ－５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（４００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、及び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－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４８０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１６０ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）、及び$K_2CO_3$（５２０ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をマイクロ波下、９５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１３％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、５６．４％収率）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４１４．２， 実測値 ４１４．２．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（２．１５ｍｍｏｌ、０．３ｍＬ）、及び４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１６５ｍｇ、０．８６５ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（５０ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２５％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、８５．０％収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５６８．２， 実測値 ５６８．２．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ／Ｃ（６０ｍｇ、１０ｗｔ％のＰｄ、５０ｗｔ％の水）の混合物を水素下（バルーン中）、２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減

圧下で濃縮して、残渣を得て、これをＭｅＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、Ｐｄ／Ｃ（６０ｍｇ、１０ｗｔ％のＰｄ、５０ｗｔ％の水）を加えた。混合物を水素下（バルーン中）、４５℃で３６時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５６８．２， 実測値 ５６８．２．

ステップ５：２－（４－ピペリジル）－５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）、及びＴＦＡ（０．５ｍＬ、６．４９ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、２－（４－ピペリジル）－５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１６０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油として得て、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４７０．２， 実測値 ４７０．２．

ステップ６：５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（４－ピペリジル）－５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１６０ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）の混合物を、$Na_2CO_3$でｐＨ＝８に調整し、次いでＡｃＯＨ（０．２７５ｍｍｏｌ、０．０５ｍＬ）、（ＤＣＤＯ）ｎ（４８ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、及び$Ti(OEt)_4$（２６０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。得られた混合物を５０℃で１２時間撹拌した。$NaBD_4$（２０ｍｇ、０．５０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１３％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（９０ｍｇ、６７．３％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４８７．２， 実測値 ４８７．３．

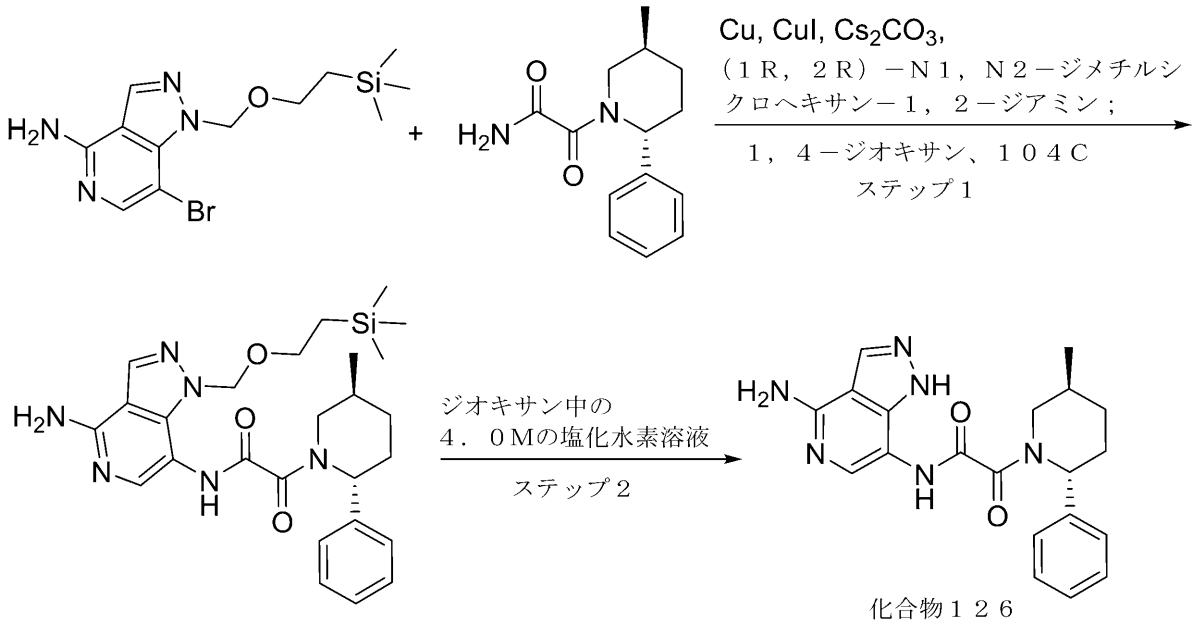
ステップ７：５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（８０ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）、ＨＢｒ／ＡｃＯＨ（１ｍＬ、０．１６４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、ＨＢｒ／ＡｃＯＨを除去し、飽和$Na_2CO_3$水溶液でｐＨ＝９に調節した。溶液を２５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３３３．２， 実測値 ３３３．１．

ステップ８：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－

１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の５－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６０．０ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（６０．０ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０９０ｍＬ、０．５１７ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（４０ｍｇ、３４．１％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｍ／ｚ：計算値　６５１．３，実測値　６５１．４．
ステップ９：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１１９）の合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（４０ｍｇ、６１．５μｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：２＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　７５＊４０ｍｍ＊３　μｍ；移動相Ａ：０．０５％$NH_4HCO_3$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：７．８分間で３０％～６０％のＢ、２分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリデューテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７ｍｇ、２１．９％収率）を白色の固体として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－$d_4$）　δ　ｐｐｍ　８．８６　－　９．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．２２　－　８．５８　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　－　８．１２　（ｍ，　２Ｈ），　７．４９　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　５．６６　－　５．９２　（ｍ，　１Ｈ），　３．４５　－　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．０９　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３７　（ｂｒ　ｓ，　４Ｈ），　２．２３　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　２．０２　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１８．６　Ｈｚ，　５Ｈ），　１．５０　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１３．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．１８　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５２１．２，　実測値　５２１．２；ＨＰＬＣ：１００％@２５４　ｎｍ；ＳＦＣ：８５．６％ｄｅ．
実施例１１１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１２６）の合成

【化４１８】




化合物１２６

ステップ１：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

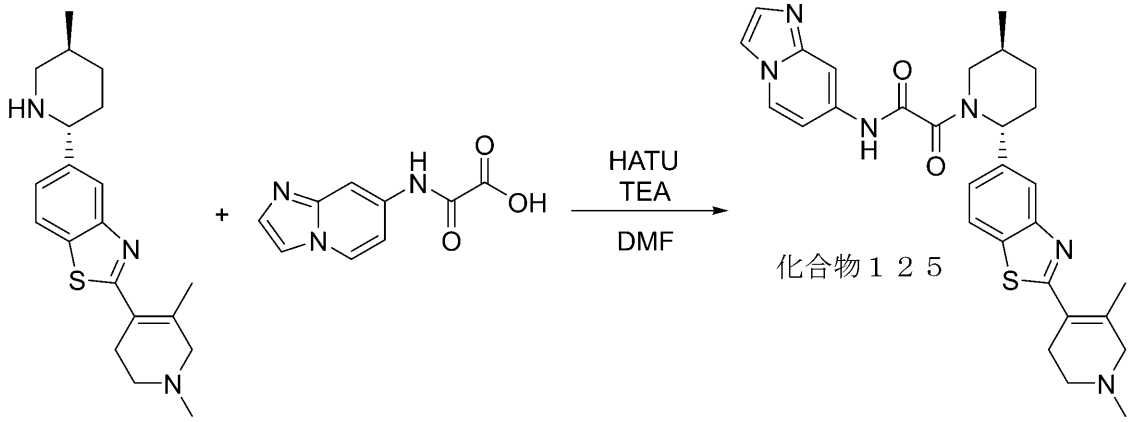
１，４－ジオキサン＊＊（６．５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（３５０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５３６．６１ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、銅＊（５．３７ｍｇ、８４．４３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１４０ｍｇ、７３５．１０μｍｏｌ、２４．９１μＬ）、炭酸セシウム（６９４．４９ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１４０ｍｇ、９８４．２５μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４２時間撹拌した＊＊＊。得られた混合物を冷却し、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）で希釈し＊＊＊＊、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：５０－１００％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$；流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（４９１ｍｇ、９６５．２３μｍｏｌ、６７．９３％収率）を明るい褐色のガムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$　ｍ／ｚ：計算値　５０８．３；実測値　５０９．２；Ｒｔ＝１．０４９分．

＊銅は以下の手順で調製した：２当量のＺｎ粉末を、水中のＣｕ（ＮＯ３）２の１０％溶液（１０当量）に激しく撹拌しながらゆっくりと加えた。混合物を９０分間撹拌し、次いで得られた固体を濾過し、Ｃｕ（ＮＯ３）２の１０％溶液、及び蒸留水で洗浄した。固体を８０℃で５時間乾燥させて、ウルマン反応に使用する黒色の銅の粉末を得た

＊＊１，４－ジオキサンは分子ふるい上で乾燥させた

＊＊＊反応には４２時間が必要である。２４時間後のアリコートは、残りの出発物質を示した。アリコートを取った後の追加の加熱は変換を改善しなかったため、停止せずに４２時間にわたって反応を実行することを推奨する

＊＊＊＊不溶性物質はＨＰＬＣの前に遠心分離機で除去する必要がある
ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１２６）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８．４０ｇ、３２．０２ｍｍｏｌ、８．００ｍＬ、１３．９％純度）を、メタノール（８．００ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．１０ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で２０時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：１０－２５％　０－５分　Ｈ２Ｏ／ＡＣＮ／ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　アセトニトリル））に供して、化合物１２６　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（６１５ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、６７．１９％収率、ＨＣＯＯＨ）を明るい黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７８．２；実測値　３７９．４；Ｒｔ＝２．４７１分．
実施例１１２．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２５）の合成
【化４１９】



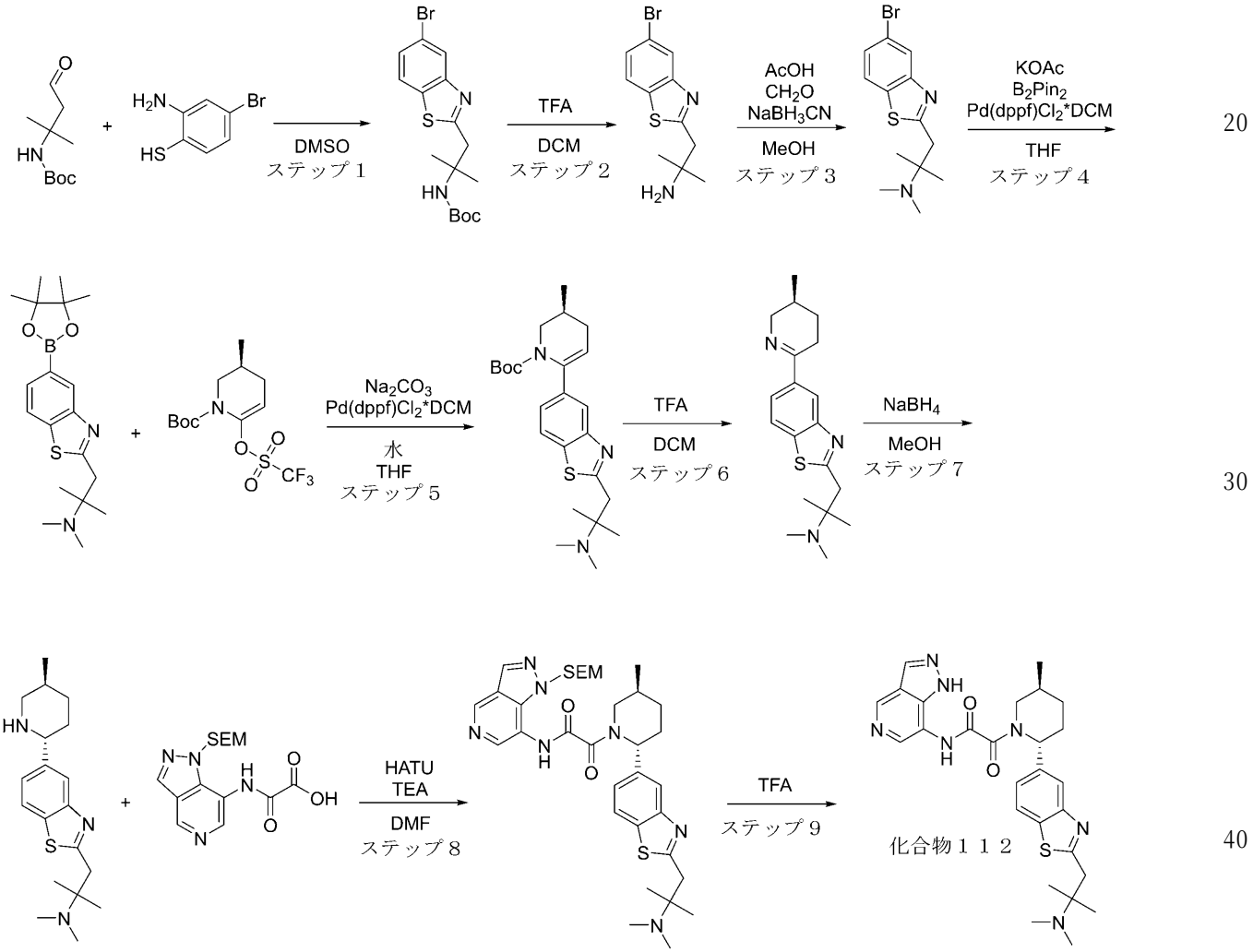
化合物１２５

２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ５によって得た。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物１２５：１Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　（ｐｐｍ）　０．８０　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３０　－　１．４９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０７　－　２．１３　（ｍ，　３Ｈ），　２．１３　－　２．２７　（ｍ，　１Ｈ），　２．２７　－　２．３５　（ｍ，　３Ｈ），　２．５１　－　２．５９　（ｍ，　３Ｈ），　２．６２　－　２．６８　（ｍ，　２Ｈ），　２．８８　－　２．９２　（ｍ，　０．３Ｈ

），２．９７－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．２６（ｍ，０．７Ｈ），３．５３－４．０６（ｍ，１Ｈ），５．２５－５．８４（ｍ，１Ｈ），６．９７－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．９３－８．０３（ｍ，１Ｈ），８．０４－８．１４（ｍ，１Ｈ），８．３８－８．５５（ｍ，１Ｈ），１１．０４－１１．２８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ｍ／ｚ：計算値５２８．２；実測値５２９．２；Ｒｔ＝１．９５４分．

実施例１１３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１２２）の合成

【化４２０】




ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－メチルプロパン－２－イル）カルバメートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－メチルプロパン－２－イル）カルバメートの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ１Ｂによって得た。収率：６．１４ｇ（７６．６６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ｍ／ｚ：計算値２８５．２；実測値２８６．２；Ｒｔ＝０．６６８分．

ステップ２：１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－メチルプロパン－２－アミンの合成
　ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１，１－ジメチル－エチル］カルバメート（６．１４ｇ、１５．９３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２０ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いでそれを蒸発させ、水に溶解し、$Na_2CO_3$を加えた。混合物をＤＣＭで２回抽出し、合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－メチル－プロパン－２－アミン（４．５ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ、９９．０２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８６．２；Ｒｔ＝１．０１０分．
ステップ３：１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパン－２－アミンの合成
　１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－メチル－プロパン－２－アミン（４．５ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４０．４６ｍＬ）に溶解し、１０～１５％ＭｅＯＨで安定化させたＡＣＳ、３６．５～３８．０％水溶液中の３７％ホルムアルデヒド（５．６９ｇ、１８９．３４ｍｍｏｌ、５．２５ｍＬ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．９７ｇ、４７．３３ｍｍｏｌ）、及び酢酸（３．７９ｇ、６３．１１ｍｍｏｌ、３．６１ｍＬ）を加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させた。次いで$H_2O$を加え、それをＤＣＭで２回抽出し、合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパン－２－アミン（４．２ｇ、１３．４１ｍｍｏｌ、８４．９８％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１３．２；実測値　３１４．２；Ｒｔ＝１．０３４分．
ステップ４：Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成
　Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ２によって得た。収率：４．３７ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３６０．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝１．００１分．
ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
　（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ３によって得た。収率：７ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２９．２；実測値　４３０．２；Ｒｔ＝１．０４０分．
ステップ６：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［２－（ジメチルアミノ）－２－メチル－プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１６．２９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２０ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いでそれを蒸発させ、水に溶解し、濾過した。濾液に$Na_2CO_3$を加えた。混合物をＤＣＭで２回抽出し、合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－［５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－２－アミン（２

．０５ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝０．４８１分．

ステップ７：Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成

Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ５によって得た。収率：１．１４ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３１．２；実測値　３３２．２；Ｒｔ＝０．７３７分．

ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ６Ａによって得た。収率：２５ｍｇ（４．２５％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１．５－５分　６０－６０－６５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６４９．２；実測値　６５０．２；Ｒｔ＝１．２５５分．

ステップ９：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１２２）の合成

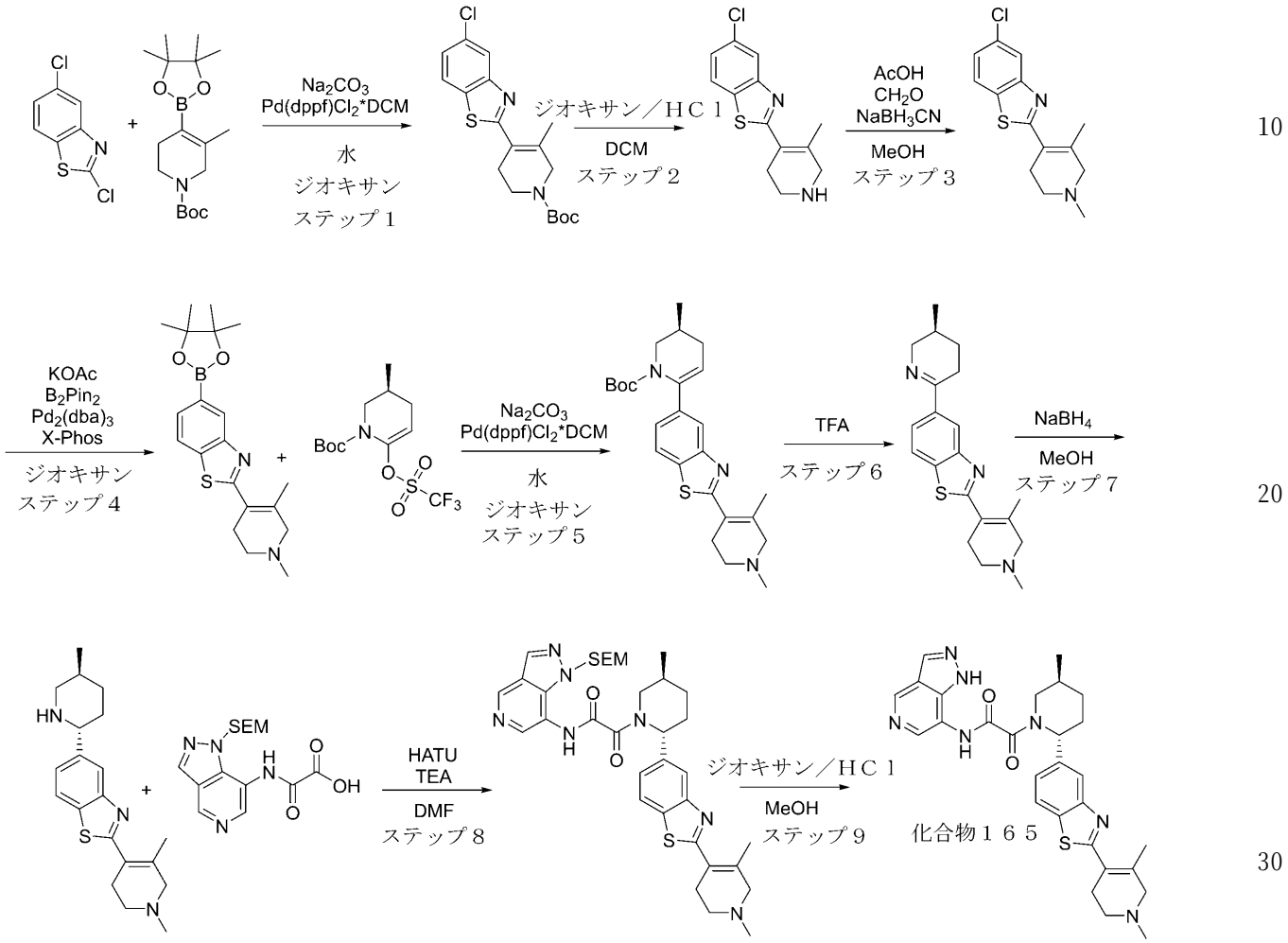
ＴＦＡ（２．９６ｇ、２５．９６ｍｍｏｌ、２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－２－メチル－プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（２５ｍｇ、３８．４７μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　４０－７０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量５２０　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）－２－メチル－プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６ｍｇ、１１．５５μｍｏｌ、３０．０２％収率）を得た。

化合物１２２：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．００　－　１．１５　（ｍ，　９Ｈ），　１．３３　－　１．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．１２　－　２．３３　（ｍ，　７Ｈ），　２．８７　－　３．２２　（ｍ，　４Ｈ），　３．７７　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　５．５８　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８５　－　７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９６　－　８．０６　（ｍ，　１Ｈ），　８．２９　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．４２　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８８　－　８．９９　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０５　－　１１．２０　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９９　－　１３．１１　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５１９．２；実測値　５２０．２；Ｒｔ　＝　２．１７６分．

実施例１１４．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチル

ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）アセトアミド（化合物１６５）の合成

【化４２１】




ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－メチル－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

炭酸ナトリウム（１９．４８ｇ、１８３．７５ｍｍｏｌ、７．６９ｍＬ）を、ジオキサン（２００ｍＬ）及び水（６５ｍＬ）中の２，５－ジクロロ－１，３－ベンゾチアゾール（１５ｇ、７３．５０ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル５－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－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２３．７６ｇ、７３．５０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（３．００ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下、９５℃で１５時間撹拌した。反応溶液をデカントし、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それをＭＴＢＥ（３００ｍｌ）で希釈した。得られた濁った溶液を油性残渣からデカントした。ＭＴＢＥを真空中で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－５－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、４９．３３ｍｍｏｌ、６７．１１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３６４．２；実測値３６５．２；Ｒｔ＝１．８０２分．

ステップ２：５－クロロ－２－（５－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－

４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－５－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、４９．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８０．００ｇ、２．１９ｍｏｌ、１００ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をＭＴＢＥ（２００ｍｌ）で希釈した。固体を濾過し、ＭＴＢＥで洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、５－クロロ－２－（５－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（８．５ｇ、２８．２２ｍｍｏｌ、５７．２０％収率、ＨＣｌ）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）２．１２（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，１Ｈ），９．７３（ｂｄｓ，２Ｈ）．
ステップ３：５－クロロ－２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の５－クロロ－２－（５－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（８．５ｇ、２８．２２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の撹拌溶液に、７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（３．４３ｇ、４２．３３ｍｍｏｌ、３．１７ｍＬ、３７％純度）、及び無水酢酸ナトリウム（５．７９ｇ、７０．５４ｍｍｏｌ、３．７９ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．９５ｇ、３１．０４ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させた。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（１５０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（３＊１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－クロロ－２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（６．１ｇ、２１．８８ｍｍｏｌ、７７．５４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２７８．２；実測値 ２７９．２；Ｒｔ＝１．００６分．
ステップ４：２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
５－クロロ－２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（６．２ｇ、２２．２４ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．６５ｇ、２２．２４ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（４．３７ｇ、４４．４８ｍｍｏｌ、２．７８ｍＬ）を、ジオキサン（７０ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１．０２ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１．０６ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン（２＊１０ ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１００ｍｌ）で希釈し、ＮａＨＳＯ$_{4}$水溶液（３０ｍｌ）で抽出した（３回繰り返した）。合わせた水層を１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０まで塩基性化し、２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（８ｇ、２１．６０ｍｍｏｌ、９７．１４％収率）の水溶液を得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３７０．２；実測値 ３７１．２；Ｒｔ＝１．１７８分．
ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル

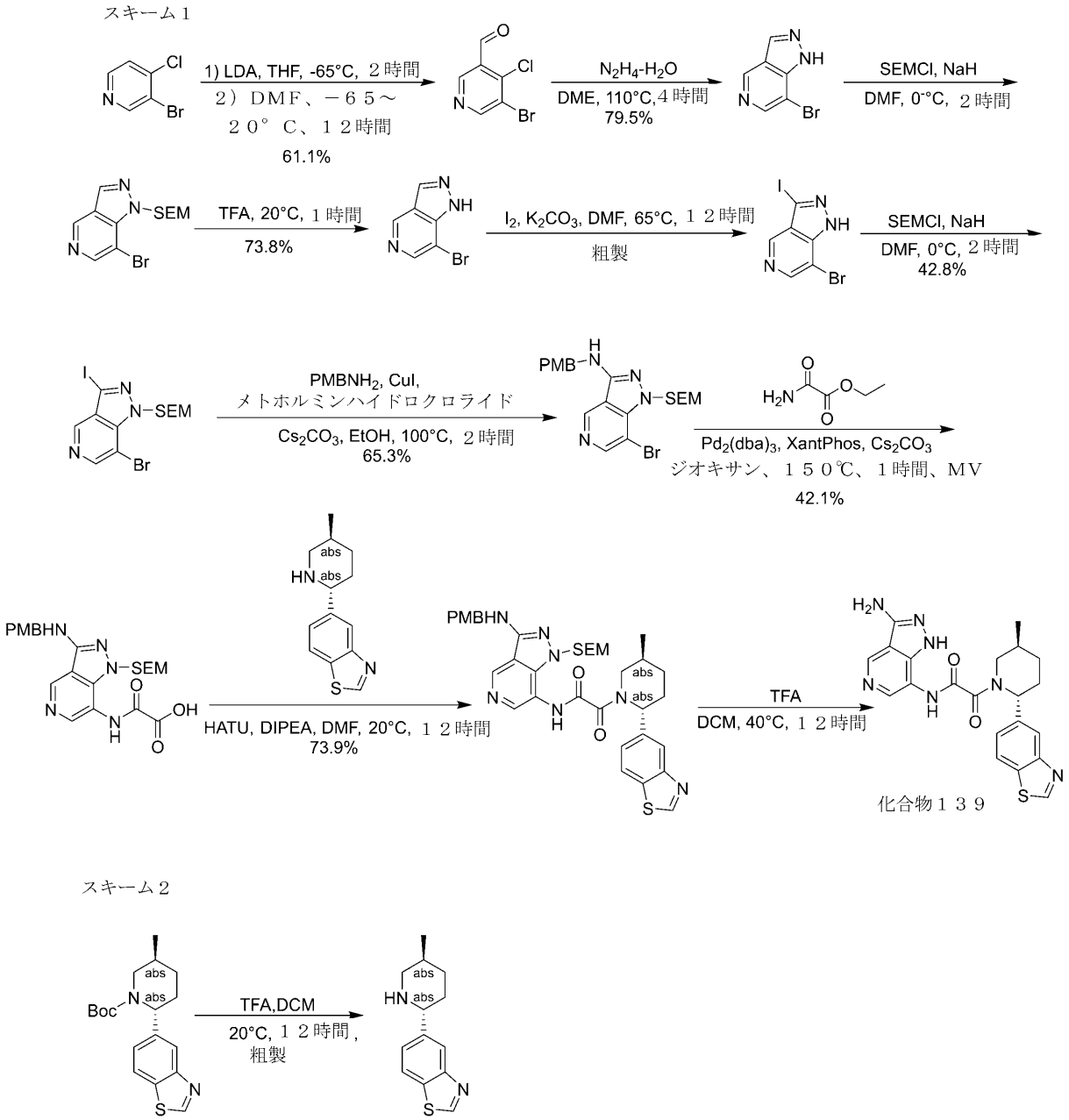
－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２、ステップ３によって調製した。収率：６ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４３９．２；実測値　４４０．２；Ｒｔ＝１．１４１分．
ステップ６：（Ｓ）－２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、１３．６５ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（８８．８０ｇ、７７８．７９ｍｍｏｌ、６０．００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。ＴＦＡを真空中で蒸発させた。残渣を水（１５０ｍＬ）で希釈した。得られた濁った溶液を油性残渣からデカントし、次いで$NaHCO_3$で塩基性化した。生成物をＤＣＭ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＤＣＭを真空中で蒸発させ、２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（３．２ｇ、９．４３ｍｍｏｌ、６９．０６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；実測値　３４０．２；Ｒｔ＝０．５８３分．
ステップ７：２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的なスキームＳ２、ステップ５によって得た。収率：２．３ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．６２８分．
ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
　ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１６９．１９ｍｇ、４９５．４２μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル］アミノ］酢酸（２００ｍｇ、５９４．５０μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１５０．３９ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、２０７．１５μＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（２０７．２１ｍｇ、５４４．９６μｍｏｌ）を少しずつ加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３＊２５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３＊２５ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＥｔＯＡｃを真空中で蒸発させ、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル］アセトアミド（０．３ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６５９．２；実測値　６６０．２；Ｒｔ＝０．９５８分．
ステップ９：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）アセトアミド（化合物１６５）の合成
　ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，５－ジ

メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル］アセトアミド（０．３ｇ、４５４．６０μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで逆相ＨＰＬＣ（システム　１５－１５－４０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）　標的質量５２９．６７　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１６ｍｇ、３０．２１μｍｏｌ、６．６４％収率）を得た。

化合物１６５：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　－　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　－　１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８７　－　２．００　（ｍ，　２Ｈ），　２．１０　－　２．１６　（ｍ，　３Ｈ），　２．１６　－　２．３５　（ｍ，　２Ｈ），　２．７３　－　２．９４　（ｍ，　６Ｈ），　３．５４　－　４．１４　（ｍ，　４Ｈ），　５．５７　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９２　－　８．０１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０９　－　８．１９　（ｍ，　１Ｈ），　８．２９　－　８．３７　（ｍ，　１Ｈ），　８．４０　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８９　－　８．９９　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０４　－　１１．２３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９８　－　１３．１０　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５２９．２；実測値　５３０．２；Ｒｔ　＝　２．２３５分．

実施例１１５．Ｎ－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１３９）の合成

【化４２２】




**ステップ１：５－ブロモ－４－クロロ－ピリジン－３－カルバルデヒドの合成**

**ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のＬＤＡ（２Ｍ、１８ｍＬ）の混合物に、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－４－クロロ－ピリジン（５ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）を窒素下、－６５℃で滴下して加えた。混合物を－６５℃で２時間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５０ｍＬ、３２．３ｍｍｏｌ）を－６５℃で加え、反応物を２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を$NH_4Cl$水溶液（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、５－ブロモ－４－クロロ－ピリジン－３－カルバルデヒド（３．５ｇ、**

６１．１％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２２１．９， 実測値 ２２１．９．

ステップ２：７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成

ＤＭＥ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－クロロ－ピリジン－３－カルバルデヒド（３．５ｇ、０．０１５８９ｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン；水和物（５．１４ｇ、８７．２ｍｍｏｌ、８５％純度）を加えた。混合物を１１０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮して、７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（２．５ｇ、７９．５％収率）を黄色の固体として得た。粗生成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。

ステップ３：２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シランの合成

ＤＭＦ（９．００ｍＬ）中の７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（２ｇ、１０．１０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（７６０ｍｇ、１９．０ｍｍｏｌ、６０％純度）を０℃で１０分間ゆっくりと加え、次いで２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（２．００ｍＬ、１１．３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（１００ｍＬ＊２）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２５ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１．５ｇ）を褐色の油として、２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（０．５ｇ）を褐色の油として得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－$d_4$） δ ｐｐｍ ９．０４ （ｓ， １ Ｈ）， ８．５２ （ｓ， １ Ｈ）， ８．３６ （ｓ， １ Ｈ）， ６．０５ （ｓ， ２ Ｈ）， ３．６３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ０．８４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， ２ Ｈ）， －０．１０ （ｓ， ９ Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３２８．０， 実測値 ３２８．０．

ステップ４：７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成

２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１ｇ、３．０５ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（４ｍＬ）の混合物を、２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（７００ｍｇ、７３．９％収率、ＴＦＡ）を黄色の油として得た。

ステップ５：７－ブロモ－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（７００ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）、$K_2CO_3$（１．４７ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、$I_2$（１．４０ｇ、５．５２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（３０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、７－ブロモ－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１ｇ、粗製）を黄色の油として得た。

ステップ６：２－［（７－ブロモ－３－ヨード－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シランの合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の７－ブロモ－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ、鉱油中の６０ｗｔ％）を０℃で加えた。混合物を０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した

。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（５０ｍＬ＊２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－［（７－ブロモ－３－ヨード－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６００ｍｇ、４２．８％収率）を黄色の固体として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－$d_4$）　δ　ｐｐｍ　８．７４　（ｓ，　１　Ｈ），　８．６１　（ｓ，　１　Ｈ），　６．０３　（ｓ，　２　Ｈ），　３．６５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２　Ｈ），　０．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２　Ｈ），　－０．１４　－　－０．０５　（ｍ，　９　Ｈ）．ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ：　計算値　４５５．９，　実測値　４５５．９．

ステップ７：７－ブロモ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミンの合成

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の２－［（７－ブロモ－３－ヨード－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６００ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）メタンアミン（２４０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、$Cs_2CO_3$（９００ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）、３－カルバムイミドイル－１，１－ジメチル－グアニジン；ハイドロクロライド（９０ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣｕＩ（６０ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を密閉し、真空下で脱気し、$N_2$で３回パージし、次いで$N_2$下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（１００ｍＬ＊２）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、７－ブロモ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（４００ｍｇ、６５．３％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ：計算値　４６５．１，　実測値　４６５．０．

ステップ８：２－［［３－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］－２－オキソ－酢酸の合成

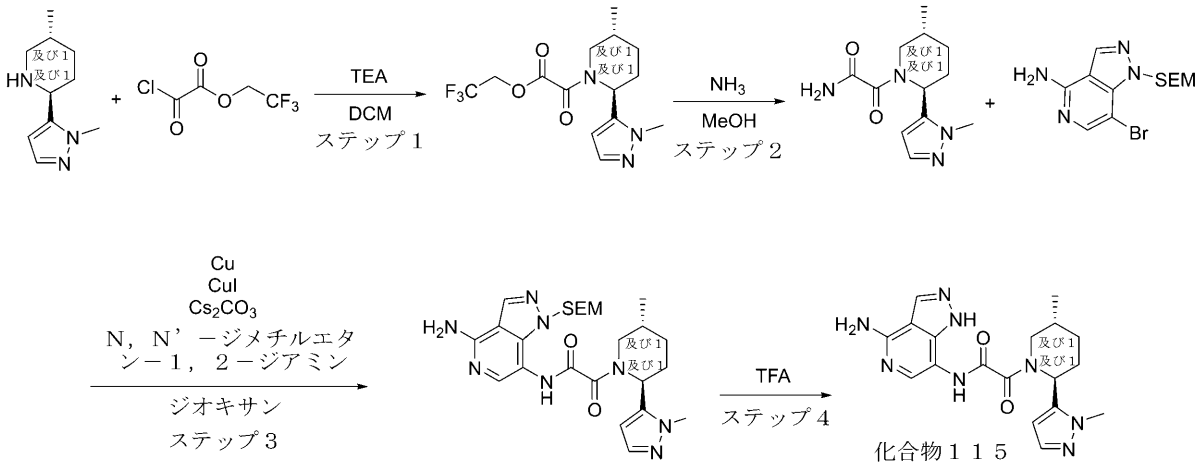
ジオキサン（１０ｍＬ）中の７－ブロモ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－アミン（３５０ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ）、エチル２－アミノ－２－オキソ－アセテート（１７０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１０５ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（７０ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）の溶液に、$Cs_2CO_3$（７００ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を真空下で脱気し、窒素で３回パージし、密閉し、次いでマイクロ波下、１５０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（３０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ＊３）で抽出した。水溶液を２Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝４に調整し、ＤＣＭ（４０ｍＬ＊３）で抽出し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）、カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ　Ｃ１８、４０ｇ、４０～６０μｍ、１２０Å；０～３５％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．０５％$NH_3$－$H_2O$）、３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－［［３－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］－２－オキソ－酢酸（１５０ｍｇ、４２．１％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ

（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｍ／ｚ：計算値　４７２．２，　実測値　４７２．２．
ステップ９：５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－の合成
　ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、３０１μｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（５００μＬ、６．４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（８０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｍ／ｚ：計算値　２３３．１，　実測値　２３３．０．
ステップ１０：［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］　２－［［３－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］－２－オキソ－アセテートの合成
　ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－［［３－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］－２－オキソ－酢酸（１００ｍｇ、０．２１２ｍｏｌ）、５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（７５ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）、ＨＡＴＵ（１５０ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（３００μＬ、１．７２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（３０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（３０ｍＬ＊２）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～８０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］　２－［［３－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］－２－オキソ－アセテート（１１０ｍｇ、７３．９％収率）を黄色の油として得た；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６８６．３，　実測値　６８６．３．
ステップ１１：Ｎ－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（（化合物１３９）の合成
　ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＮ－［３－［（４－メトキシフェニル）メチルアミノ］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１２０ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ、０．０２５９ｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得て、これを分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　７５×４０ｍｍ×３μｍ；移動相Ａ：$NH_4HCO_3$を含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で２８％～５８％のＢ、２分間で１００％のＢを保持；流量：３０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、粗生成物得て、これを分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：ＡＣＥ５　Ｃ１８ＡＲ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相Ａ：ＦＡを含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：

８．５分間で２０％～５０％のＢ、２分間で１００％のＢを保持；流量：３０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、Ｎ－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１０ｍｇ、１３．１％収率）を黄色の固体として得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ$_{4}$） δ ｐｐｍ ９．１９ － ９．３５ （ｍ， １ Ｈ）， ８．７４ － ８．９４ （ｍ， １ Ｈ）， ８．３２ － ８．５９ （ｍ， １ Ｈ）， ８．０４ － ８．２６ （ｍ， ２ Ｈ）， ７．５５ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １ Ｈ）， ５．５８ － ６．０４ （ｍ， １ Ｈ）， ３．８７ － ４．２３ （ｍ， １ Ｈ）， ３．３８ － ３．５８ （ｍ， １ Ｈ）， ２．３８ （ｂｒ ｓ， ２ Ｈ）， １．８３ － ２．１２ （ｍ， ２ Ｈ）， １．２８ － １．５５ （ｍ， １ Ｈ）， １．１７ （ｄ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ３ Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ４３６．１， 実測値 ４３６．１；ＨＰＬＣ：９９．５２％@２５４ｎｍ；ＳＦＣ：９７．５６％ｅｅ．

実施例１１６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１１５）の合成

【化４２３】




５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピペリジンの合成を以下の手順により得た。水素化ホウ素ナトリウム（７２５．６７ｍｇ、１９．１８ｍｍｏｌ、６７８．２０ｕＬ）を、メタノール（２０ｍＬ）中の３－メチル－６－（２－メチルピラゾール－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．７ｇ、９．５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）ピペリジン（１．３ｇ、７．２５ｍｍｏｌ、７５．６１％収率）を黄色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ （ｐｐｍ） ０．８９ （ｄ，３Ｈ）， １．１５ （ｍ， ２Ｈ）， １．５８ （ｍ， ２Ｈ）， １．８８ （ｍ，２Ｈ）， ２．３７ （ｍ， １Ｈ）， ３．１１ （ｍ， １Ｈ）， ３．６４ （ｍ，１Ｈ）， ３．８８ （ｓ， ３Ｈ）， ６．１４ （ｄ， １Ｈ）， ７．３７ （ｄ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］ ｍ／ｚ： 計算値 １７９．２；実測値 １８０．２；Ｒｔ ＝ ０．７４９分．

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．４３ｇ（６６．０８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３３３．２；実測値 ３３４．２；Ｒｔ＝１．３０１分．

ステップ２：２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセテート（０．４３ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ／$NH_3$（２０ｍＬ）に溶解し、２０℃で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ乾燥させた。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、１．２０ｍｍｏｌ、９２．９１％収率）を白色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２５０．２；実測値 ２５１．２；Ｒｔ＝０．６７０分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：１１０ｍｇ（１７．９０％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 １０－５０％ ＭｅＣＮ＋ＦＡ ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ＋ＦＡ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５１２．２；実測値 ５１３．２；Ｒｔ＝１．２７７分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１１５）の合成

Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１１ｇ、２１４．５６μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（７３３．９４ｍｇ、６．４４ｍｍｏｌ、４９５．９１μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分 ３０－６５％ ＭｅＯＨ＋$NH_3$ ３０／分；ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ＋$NH_3$ カラム ＳｕｎＦｉｒｅ １９＊１００ｍｍ）に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０３１６ｇ、８２．６３μｍｏｌ、３８．５１％収率）を明るい黄色の固体として得た。

化合物１１５：

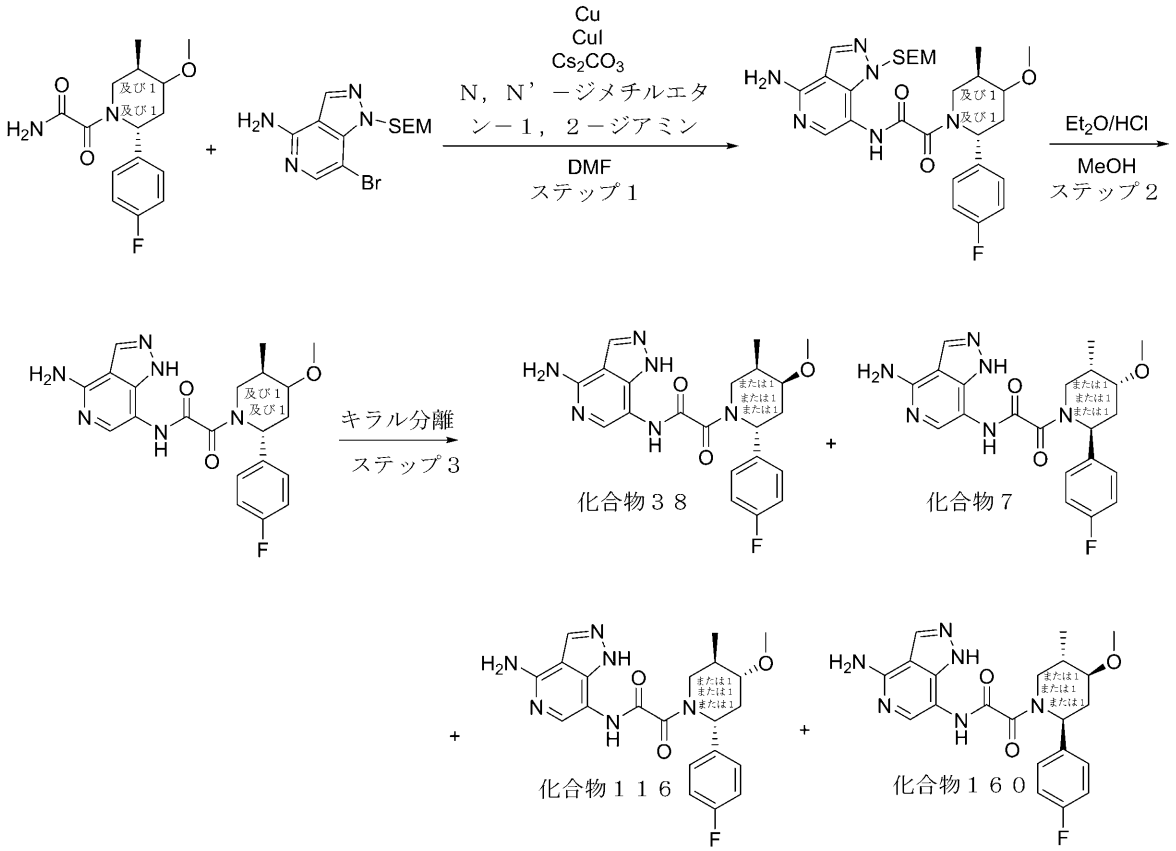
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ（ｐｐｍ）０．７８（ｍ，３Ｈ），１．６１（ｍ，３Ｈ），１．９１（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｍ，４Ｈ），５．６９（ｍ，１Ｈ），６．３４（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｍ，２Ｈ），７．３６

（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　（ｍ，　１Ｈ），　８．１５　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．７５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：　計算値　３８２．２；実測値　３８３．２；Ｒｔ　＝　１．６３４分．

実施例１１７．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３８、化合物７、化合物１６０、及び化合物１１６）の合成

【化４２４】




２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成を中間体４７により得た。

ステップ１：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：３２２ｍｇ（２９．２２％）。

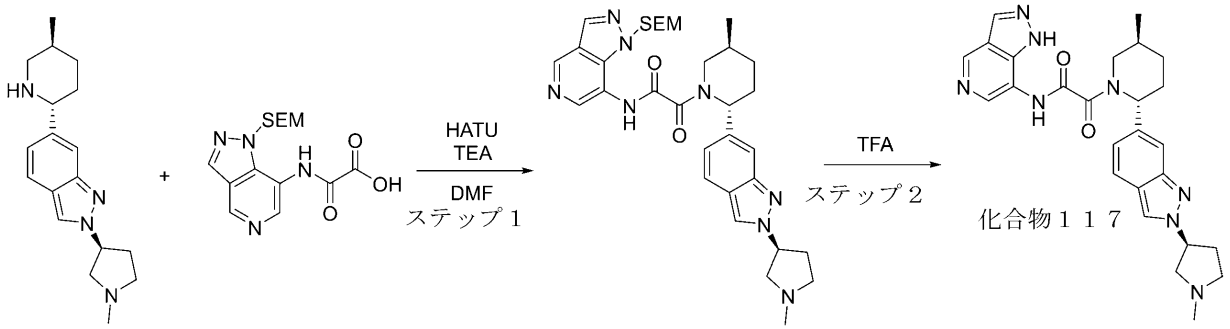
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－６０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　５５６．２；実測値　５５７．２；Ｒｔ＝１．１３０分．

ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル

）－２－オキソアセトアミドの合成
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３２２ｇ、４９６．３４μｍｏｌ、２ＨＣＯＯＨ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、次いでＥｔ$_2$Ｏ（ＨＣｌ）（４ｍＬ）を、得られた混合物に加え、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　３０－６０％　ＭｅＣＮ＋ＮＨ$_3$　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ＋ＮＨ$_3$　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１１７ｇ、２７４．３６μｍｏｌ、５５．２８％収率）を明るい黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ＝０．７８１分．
ステップ３：キラル分離（化合物３８、化合物７、化合物１６０、及び化合物１１６）
ラセミＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１１７ｍｇ、２７４．３６μｍｏｌ）を、キラル分離（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０＊３０、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７５－１５－１５、３０ｍｌ／分）して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２２ｇ、５１．５９μｍｏｌ、１８．８０％収率）（ＲＴ＝２３．７４分）、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２８ｇ、６５．６６μｍｏｌ、２３．９３％収率）（ＲＴ＝４３．２２分）、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（ＲＴ＝２９．３１分）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（ＲＴ＝８０．９４分）を得た。
分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物７のＲｅｌ時間は１１．３０分、化合物３８については１９．６１分、化合物１１６については１４．３９分、化合物１６０については５０．３６分であった。
化合物３８：保持時間：１９．６１分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ＝１．７２３分．
化合物７：保持時間：１１．３０分
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９３　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．８４　－　１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．１９　－　２．２６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８９　－　３．０９　（ｍ，　３Ｈ），　３．１２　－　３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．５７　－　３．６９　（ｍ，　１Ｈ），　３．７０　－　３．９２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９５　－　５．１５　（ｍ，　１Ｈ），　５．３４　－　６．３１　（ｍ，　１Ｈ），　６．６０　－　６．８３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．１３　－　７．１９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．４５　－　７．７７　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　－　８．２７　（ｍ，　１Ｈ），　９．４６　－　１０．５６　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５１　－　１３．４４　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ　＝　１．７１８分．
化合物１１６：保持時間：１４．３９分
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７８　－　０．９８　（ｍ，　３Ｈ），　１．７７　－　２．０８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　－　２．３７　（ｍ，　１Ｈ），　３．００　－　３．２３　（ｍ，　４Ｈ），　３．５９　－　３．７０　（ｍ，　１Ｈ），　３．８２　－　４．００　（ｍ，　１Ｈ），　４．２３　－　５．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．３６　－　６．３４　（ｍ，　１Ｈ），　６．６６　－　７．０６　（ｍ，　２Ｈ），　７．１５　－　７．３３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．４６　－　７．７８　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　－　８．２９　（ｍ，　１Ｈ），　９．５４　－　１０．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５１　－　１３．４８　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ　＝　１．７８７分．
化合物１６０：保持時間：５０．３６分
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７８　－　１．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．７９　－　２．０８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１０　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．９０　－　３．２２　（ｍ，　４Ｈ），　３．４２　－　３．６６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７１　－　４．０１　（ｍ，　１Ｈ），　４．１９　－　５．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．３１　－　６．３８　（ｍ，　１Ｈ），　６．６０　－　６．９１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０２　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４６　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　－　８．２７　（ｍ，　１Ｈ），　９．４３　－　１０．６５　（ｍ，　１Ｈ），　１２．３２　－　１３．７０　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ　＝　１．７８５分．
実施例１１８．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド　化合物１１７の合成
【化４２５】




６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成を一般的な手順スキームＳ７ステップ３によって調製した収率：２３４ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９８．２；実測値　２９９．２；Ｒｔ＝０．４３３分．
ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メチルピロ

リジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した。収率：６５．４ｍｇ（３１．６４％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－６０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６１６．２；実測値　６１７．２；Ｒｔ＝１．０４３分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１１７）の合成

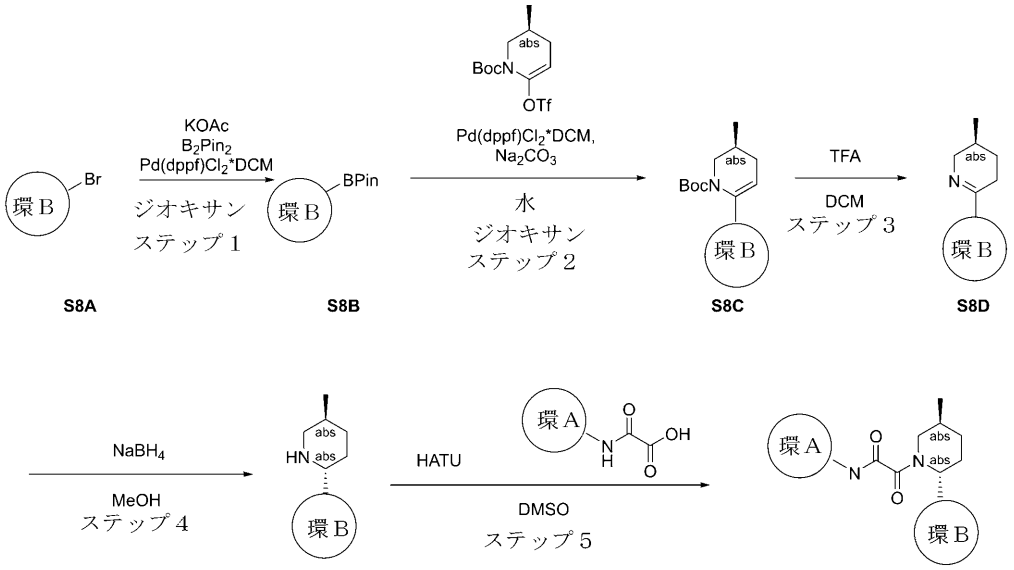
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（５２．６ｍｇ、８５．２８μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（２－１０分　３０－６０　ＭｅＣＮ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１８．８ｍｇ、３８．６４μｍｏｌ、４５．３１％収率）を得た。

化合物１１７：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．３０　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　－　１．８６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　－　２．２３　（ｍ，　２Ｈ），　２．２７　－　２．３３　（ｍ，　４Ｈ），　２．４２　－　２．４５　（ｍ，　１Ｈ），　２．５４　－　２．５８　（ｍ，　１Ｈ），　２．７０　－　３．０３　（ｍ，　４Ｈ），　３．７０　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　５．１２　－　５．２４　（ｍ，　１Ｈ），　５．４６　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　６．９５　－　７．１０　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．７５　（ｍ，　１Ｈ），　８．２９　－　８．６０　（ｍ，　３Ｈ），　８．８８　－　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０３　－　１１．２７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９３　－　１３．２９　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４８６．２；実測値　４８７．２；Ｒｔ　＝　１．７４３分．

一般的なスキームＳ８

【化４２６】




生成物８

ステップ１：Ｓ８Ｂの合成

Ｓ８Ａ（１当量）、$B_2Pin_2$（１．１当量）、及びＫＯＡｃ（２当量）をジオキサン中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$＊ＤＣＭ（０．０５当量）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサンで２回洗浄した。溶媒を蒸発させて、Ｓ８Ｂを得た。

ステップ２：Ｓ８Ｃの合成

Ｓ８Ｂ（１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２当量）、炭酸ナトリウム（３当量）を、ジオキサン－水混合物（３：１）中で一緒に混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$＊ＤＣＭ（８１９．８６ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下９０℃で一晩撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥで希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（５＊５０ｍｌ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、Ｓ８Ｃを得た。

ステップ３：Ｓ８Ｄの合成

ＴＦＡ（５０．０ｍＬ）中のＳ８Ｃ（１．０当量）の溶液を、２５℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。砕いた氷（１０ｇ）を残渣に加え、得られた混合物を１０％炭酸カリウム水溶液でｐＨ１０に塩基性化し、ＤＣＭ（２＊１００．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、Ｓ８Ｄを得た。

ステップ４：Ｓ８Ｅの合成

Ｓ８Ｄ（１当量）をＭｅＯＨに溶解し、得られた溶液を氷浴中で０℃にまで冷却した。ナトリウムボロハイドライド（２当量）を前の溶液に少しずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、Ｓ８Ｅを得た。

ステップ５Ａ：生成物８の合成

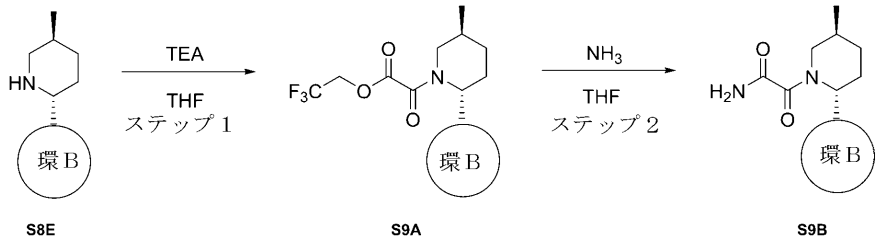
Ｓ８Ｅ（１当量）、オキサミン酸（１当量）、及びＴＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中で一緒に混合した。そこにＨＡＴＵ（１．５当量）を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣによって精製して、生成物８を得た

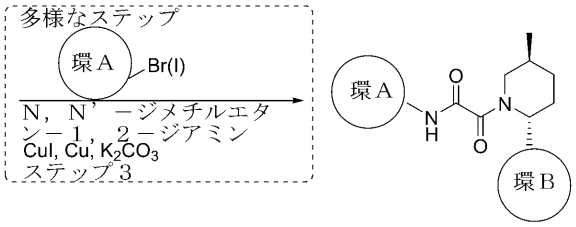
ステップ５Ｂ：生成物８の合成

ＤＩＰＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中のそれぞれのアミンまたはその塩（Ｓ８Ｅ）（１当量）及びオキサミン酸（１当量）の溶液に加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、続いてＤＭＦ中のＨＡＴＵ（１．１当量）の溶液を加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の完了をＬＣＭＳによりモニターした後、得られた懸濁液を減圧下で濃縮した。得られた濾液をＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１９＊１００　５ｍｋｍカラム及び移動相として$H_2O$－ＭｅＯＨ）に供して、純粋な生成物（生成物８）を得た。

一般的なスキームＳ９

【化４２７】




生成物９

ステップ１：Ｓ９Ａの合成

Ｓ８ＥをスキームＳ８に記載した。

Ｓ８Ｅ（１当量）及びＴＥＡ（１．１当量）をＴＨＦに溶解し、０℃まで冷却し、続いて２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．１当量）をＡｒ下で滴下して加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌し、減圧下で蒸発させて、Ｓ９Ａを得て、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。

ステップ２：Ｓ９Ｂの合成

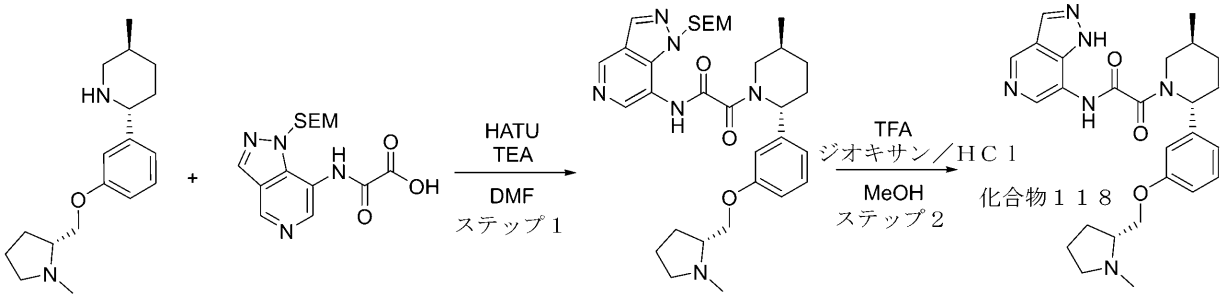
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＳ９Ａ（１当量）の溶液に、アンモニア（１当量）を０℃で１０分バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、Ｓ９Ｂを得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

ステップ３Ａ：生成物９の合成

Ｓ９Ｂ（１当量）、環ＡＢｒ（１．１当量）、Ｃｕ（１当量）、ＣｕＩ（１当量）、$Cs_2CO_3$（１．５当量）、及びＮ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１．５当量）をアルゴン下でジオキサン中で混合し、次いでバイアル中で９５℃で２４時間一晩撹拌した。残渣をＨＰＬＣによって精製して、純粋な生成物（生成物９）を得た。

実施例１１９．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１１８）の合成

【化４２８】




（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピペリジンの合成を一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：９２１ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２８８．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝０．６７５分．

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ５Ａによって調製した。収率：３８．３ｍｇ（８．６７％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　４０－６５％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６０６．２；実測値　６０７．２；Ｒｔ＝１．２４７分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１１８）の合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［（２Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（３８．３ｍｇ、６３．１１μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３．９４ｍＬ）に溶解し、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（７３６．３９ｍｇ、２０．２０ｍｍｏｌ、９２０．４９μＬ）をそれに加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＴＦＡ（２１５．９０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、１４５．８８μＬ）に溶解し、一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（０－８０％　ＭｅＯＨ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［（２Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１２．４ｍｇ、２６．０２μｍｏｌ、４１．２３％収率）を得た。

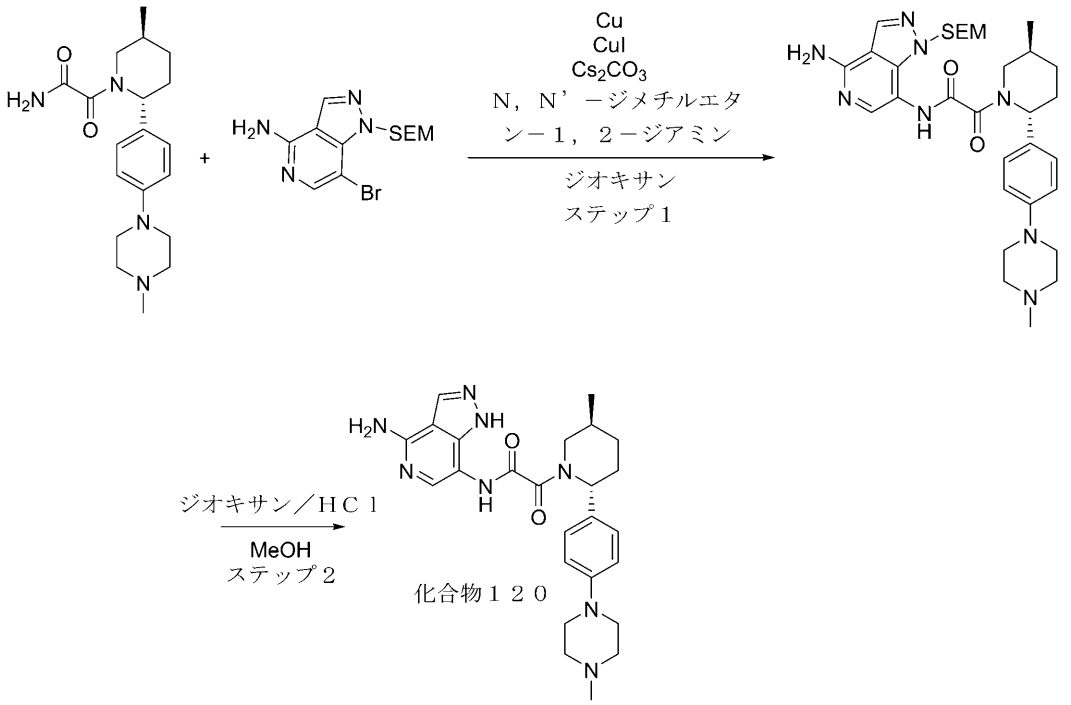
化合物１１８：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）

０．９０－１．０７（ｍ，３Ｈ），１．２９－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．９６（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．３０－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．８０－２．９８（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．７４－４．１４（ｍ，３Ｈ），５．３７－５．６４（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．９７（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．３７（ｍ，１Ｈ），８．２６－８．３６（ｍ，１Ｈ），８．４２－８．５４（ｍ，１Ｈ），８．８５－８．９８（ｍ，１Ｈ），１１．１２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１３．０７（ｂｒ ｓ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４７６．２；実測値 ４７７．２；Ｒｔ ＝ ０．７８２分．

実施例１２０．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２０）

【化４２９】




２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を一般的な手順Ｓ１ステップ４Ｂによって調製した。

収率：０．６ｇ（４９．６４％）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３４５．２；実測値 ３４５．２；Ｒｔ＝０．７５４分．

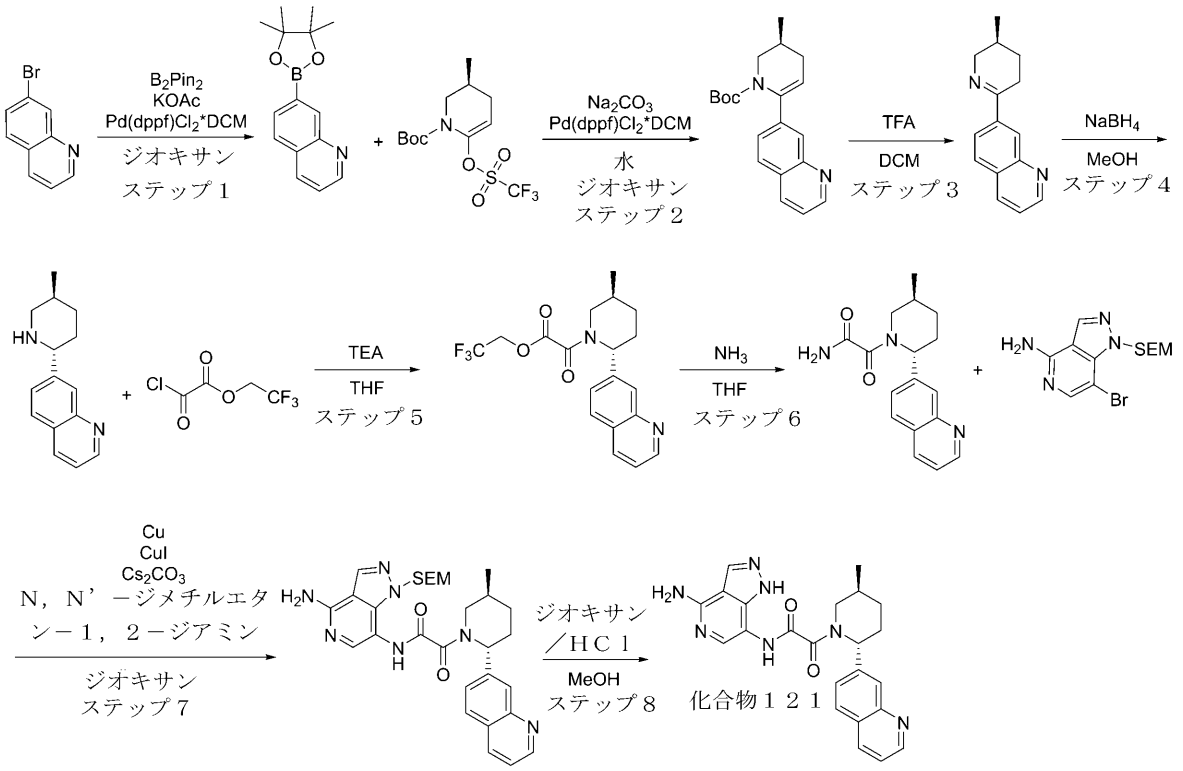
ステップ１：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：１４４ｍｇ（２７．２５％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイ

クロメートル；０－１－６分　２０－２０－７０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　ＮＨ$_4$ＯＨ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６０６．２；実測値　６０７．２；Ｒｔ＝０．９６２分．
ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２０）の合成
ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１４４ｍｇ、２３７．３０μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで逆相ＨＰＬＣ（システム　０－０－２５％　０－１－６分　Ｈ$_2$Ｏ／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）　標的質量４７６　カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ　１００－ＳＴ　１００＊１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（９．５ｍｇ、１６．２１μｍｏｌ、６．８３％収率、３ＨＣｌ）を得た。
化合物１２０：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．６６　－　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．２７　（ｍ，　１Ｈ），　１．２８　－　１．５３　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　－　２．０７　（ｍ，　３Ｈ），　２．０８　－　２．２９　（ｍ，　４Ｈ），　２．４１　－　２．４５　（ｍ，　４Ｈ），　３．０４　－　３．１３　（ｍ，　４Ｈ），　３．６６　－　４．２３　（ｍ，　１Ｈ），　４．８７　－　５．６４　（ｍ，　１Ｈ），　６．０７　－　７．３２　（ｍ，　６Ｈ），　７．４９　－　７．７７　（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．２６　（ｍ，　１Ｈ），　９．５５　－　１０．５１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５６　－　１３．３７　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４７６．２；実測値　４７７．２；Ｒｔ　＝　１．５２５分．
実施例１２１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２１）の合成

【化４３０】




ステップ１：７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ１によって調製した。収率：３．６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２５５．２；実測値　２５６．２；Ｒｔ＝１．０５１分．

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（キノリン－７－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：４．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２４．２；実測値　３２５．２；Ｒｔ＝３．５１３分．

ステップ３：（Ｓ）－７－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）キノリンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２２４．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝０．７６５分．

ステップ４：７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）キノリンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：２．３ｇ（７５．９８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２２６．２；実測値　２２７．２；Ｒｔ＝０．７６０分．

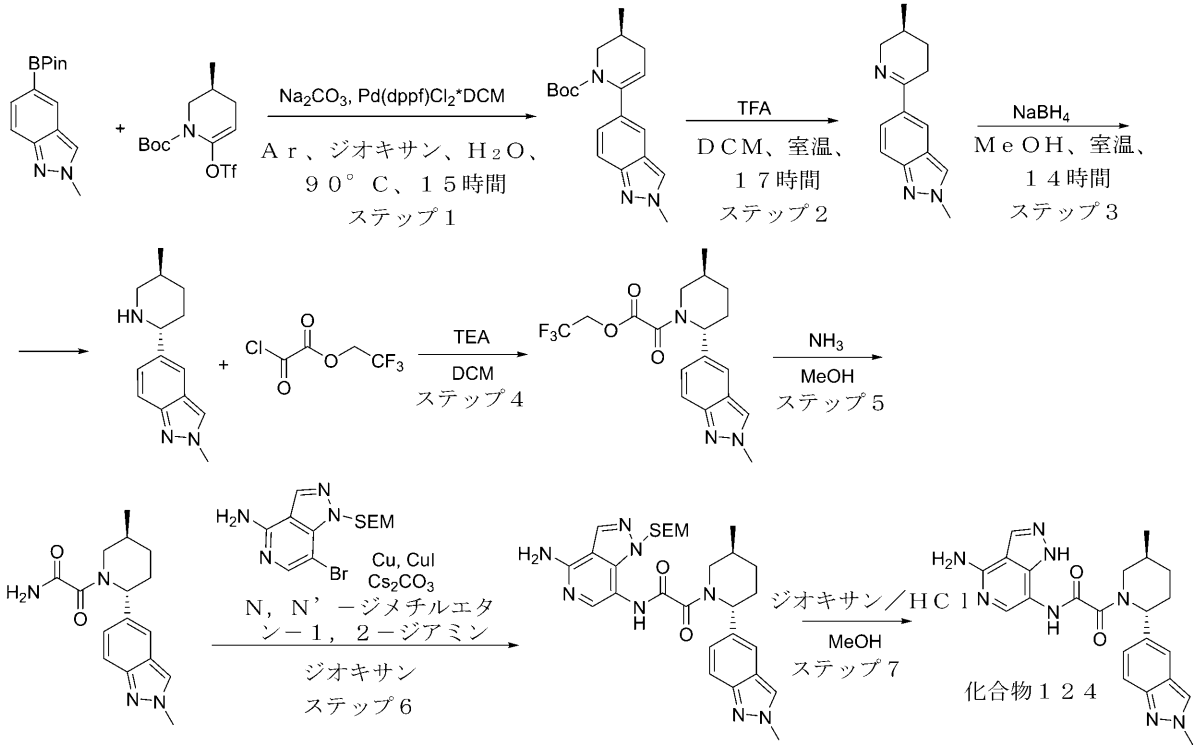
ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８０．２；実測値　３８１．２；Ｒｔ＝１．２２１分．

ステップ６：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ２によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９７．２；実測値　２９８．２；Ｒｔ＝１．８１５分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：０．４７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５５９．２；実測値　５６０．２；Ｒｔ＝３．３９８分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２１）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（６．１２ｇ、１６７．９４ｍｍｏｌ、７．６５ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．９４ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の溶液に加え、２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＩＰＡ（１０ｍＬ）でトリチュレーションし、濾過し、ＩＰＡ（５ｍＬ）及びＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で洗浄し、得られた褐色の固体をＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：１０－３５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）、及びキラルＨＰＬＣにより精製して、純粋なＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１６２ｇ、３７７．２１μｍｏｌ、２２．４６％収率）を得た。
化合物１２１：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７１　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６　－　１．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．１３　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），　２．６４　－　３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４８　－　４．１９　（ｍ，　１Ｈ），　５．２０　－　５．９８　（ｍ，　１Ｈ），　６．５７　－　６．９９　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８　－　７．６３　（ｍ，　２Ｈ），　７．６５　－　７．８０　（ｍ，　１Ｈ），　７．９３　－　８．０８　（ｍ，　２Ｈ），　８．１２　－　８．２７　（ｍ，　１Ｈ），　８．２９　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．８２　－　８．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１０．５０　－　１０．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５６　－　１３．０１　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：　計算値　４２９．２；実測値　４３０．２；Ｒｔ　＝　１．９８７分．
実施例１２２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１２４）の合成

【化４３１】




**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチルインダゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

**ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（１ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸ナトリウム（０．９ｇ、８．４９ｍｍｏｌ、３５５．４５μＬ）を加えた。得られた懸濁液をアルゴンを用いて５０℃で０．５時間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（０．１５ｇ、１８３．６９μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をＣＨＣｌ３に溶解した。混合物をＮａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させた。反応は成功した。所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチルインダゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（０．９ｇ、２．７５ｍｍｏｌ、７０．９５％収率）を単離した。**

**ステップ２：２－メチル－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成**

**ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチルインダゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（０．９ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＮａＨＣＯ３でｐＨ＝８に中和した。水相をＣＨＣｌ$_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。反応は成功した。所望の生成物２－メチル－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（０．６ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、９６．０３％収率）を単離した。**

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２７．３；実測値　２２８．４；Ｒｔ＝０．７７５分．

ステップ３：２－メチル－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の２－メチル－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（０．６ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（０．１５ｇ、３．９６ｍｍｏｌ、１３９．６６μＬ）を５℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、水（２０ｍＬ）でクエンチした。水相を$CHCl_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。反応は成功した。所望の生成物２－メチル－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．６ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、９９．１２％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２９．２；実測値　２３０．２；Ｒｔ＝０．７９３分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＣＨＣｌ３（１５ｍＬ）中の２－メチル－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．６ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（５０８．２０ｍｇ、５．０２ｍｍｏｌ、０．７ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（０．６ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を５°Ｃで加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、２５℃で１６時間撹拌した。１６時間後、反応混合物を水（２０ｍｌ）でクエンチし、ＣＨＣｌ３（２＊１０ｍｌ）で抽出した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。反応は成功した。所望の生成物２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセテート（０．９ｇ、２．３５ｍｍｏｌ、８９．７３％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８３．１；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．２５６分．

ステップ５：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセテート（０．９ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＯＨ／ＮＨ３（１０ｍＬ）を加えた。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で蒸発させた。反応は成功した。所望の生成物２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．７ｇ、２．３３ｍｍｏｌ、９９．２７％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３００．１；実測値　３０１．２；Ｒｔ＝１．００５分．

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、４９９．４１μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（０．２ｇ、５８２．５９μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１ｇ、５２５．０７μｍｏｌ、１７．７９μＬ）、Ｃｕ（０．０３ｇ、４７２．０７μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（０．３ｇ、９２０．７５μｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）中で一緒に混合した。得られた懸濁液をアルゴンを用いて２５℃で０．１時間脱気した。（１Ｒ，２

Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１５８．００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、０．２ｍＬ）をそれに加え、得られた混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー（デバイス（移動相、カラム）：システム　４０－９０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）　標的質量５６２．７５　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（７９ｍｇ、１４０．３９μｍｏｌ、２８．１１％収率）を得た。反応は成功した。所望の生成物Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（７９ｍｇ、１４０．３９μｍｏｌ、２８．１１％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５６２．３；実測値　５６３．４；Ｒｔ＝１．２２４分．

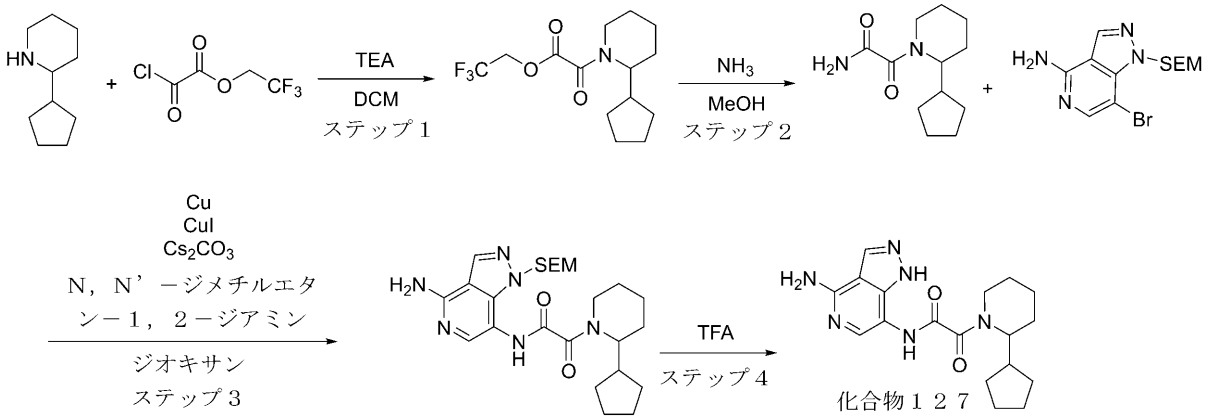
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１２４）の合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、４９９．４１μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（０．２ｇ、５８２．５９μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１ｇ、５２５．０７μｍｏｌ、１７．７９μＬ）、Ｃｕ（０．０３ｇ、４７２．０７μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（０．３ｇ、９２０．７５μｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）中で一緒に混合した。得られた懸濁液をアルゴンを用いて２５℃で０．１時間脱気した。（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１５８．００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、０．２ｍＬ）をそれに加え、得られた混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー（デバイス（移動相、カラム）：システム　４０－９０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）　標的質量５６２．７５　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（７９ｍｇ、１４０．３９μｍｏｌ、２８．１１％収率）を得た。反応は成功した。所望の生成物Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（７９ｍｇ、１４０．３９μｍｏｌ、２８．１１％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４３２．２；実測値　４３３．２；Ｒｔ＝２．２５３分．

実施例１２３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（２－シクロペンチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２７）の合成

【化４３２】




ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（２－シクロペンチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：１．０７ｇの粗製物。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　（ｍ，　１Ｈ），　１．２１　（ｍ，　２Ｈ），　１．６９　（ｍ，　９Ｈ），　２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．７８　（ｍ，　１Ｈ），　３．２０　（ｍ，　２Ｈ），　４．３５（ｍ，　１Ｈ），　４．６６　（ｍ，　２Ｈ）．

ステップ２：２－（２－シクロペンチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（

２，２，２－トリフルオロエチル２－（２－シクロペンチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテート（１．０７ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ／ＮＨ$_{3}$（４０ｍＬ）に溶解し、２０℃で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ乾燥させた。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。２－（２－シクロペンチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（０．９ｇ、粗製）をオレンジ色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２４．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝０．９０９分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（２－シクロペンチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：９２ｍｇ（２１．２０％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　１０－５０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ＋ＦＡ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４８６．２；実測値　４８７．２；Ｒｔ＝１．４３８分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（２－シクロペンチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２７）の合成

Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－（２－シクロペンチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（０．０９２ｇ、１８９．０４μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（６４６．６３ｍｇ、５．６７ｍｍｏｌ、４３６．９１μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合

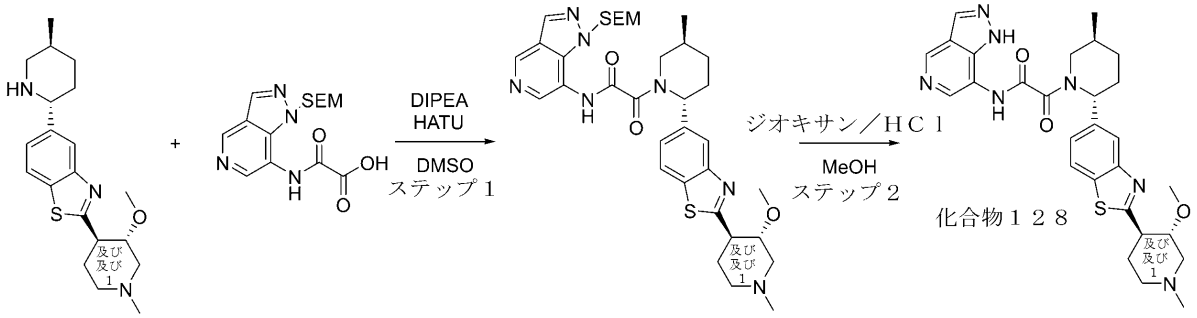
物をＨＰＬＣ（２－１０分　３０－６５％　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（２－シクロペンチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（０．０１８ｇ、５０．５０μｍｏｌ、２６．７２％収率）を明るい黄色の固体として得た。

化合物１２７：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．１８　（ｍ，　４Ｈ），　１．６１　（ｍ，　１１Ｈ），　２．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．９０　（ｍ，　２Ｈ），　６．６４　（ｍ，　２Ｈ），　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　（ｍ，　１Ｈ），　１０．２９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６６　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ　＝　１．９６２分．

実施例１２４．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１２８）の合成

【化４３３】




２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：３４０ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５９．２；実測値　３６０．２；Ｒｔ＝０．７２１分

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ｂによって調製した。収率：９８．５ｍｇ（２６．１１％）。

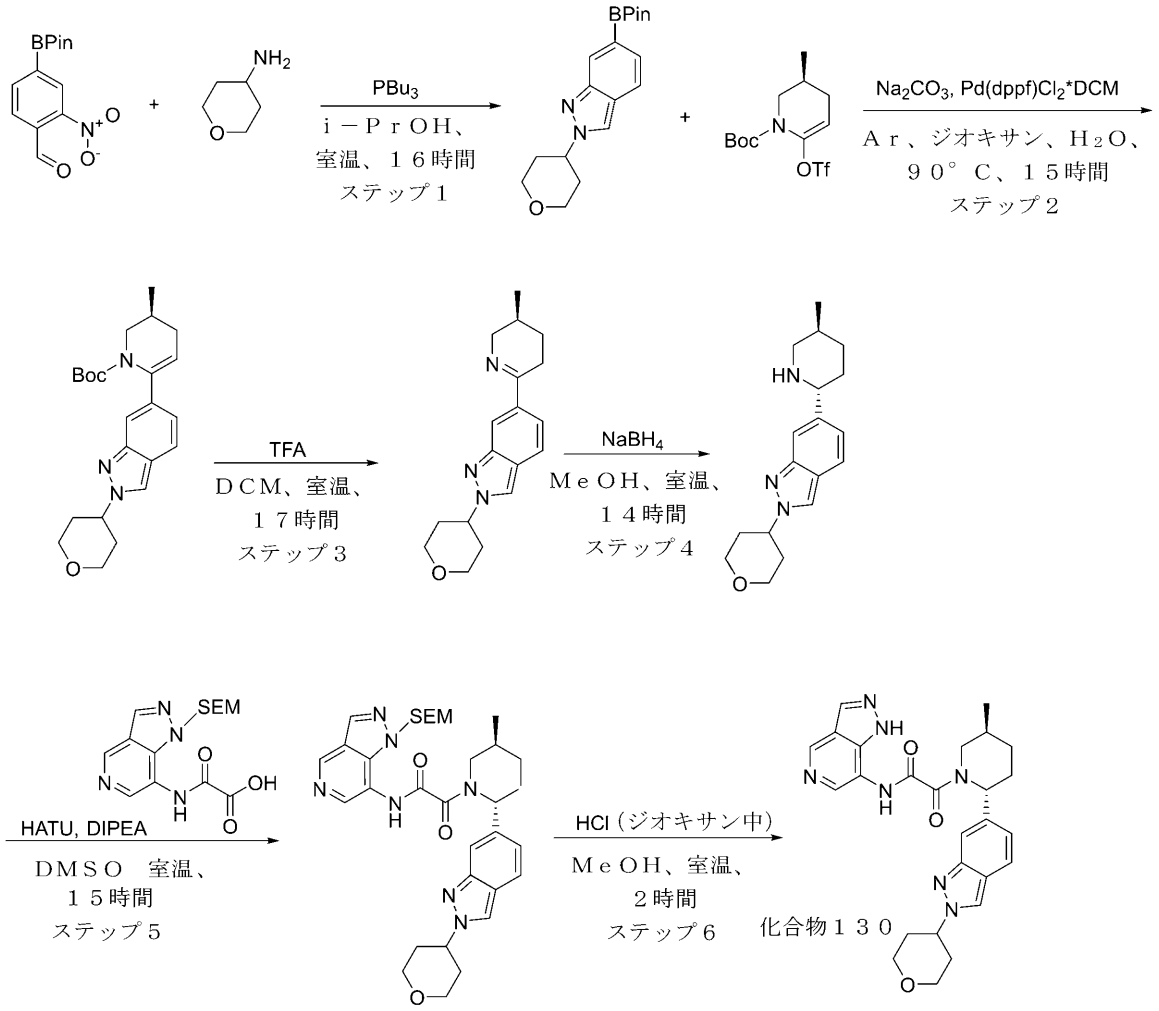
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－５０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６７８．２；実測値　６７９．２；Ｒｔ＝１．２８０分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチ

ルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１２８）の合成
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１２６．０８ｍｇ、１８５．９８μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（１ｇ、３．７２ｍｍｏｌ、１ｍＬ）をそれに加えた。次いで、それを室温で２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させた。粗生成物をＨＰＬＣにより精製し、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１ｇ、１８．２６μｍｏｌ、９．８２％収率）を得た。
化合物１２８：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １．０５ － １．１０ （ｍ，３Ｈ），１．３４ － １．４４ （ｍ，１Ｈ），１．７１ － １．９８ （ｍ，３Ｈ），２．０３ － ２．３６ （ｍ，６Ｈ），２．６１ － ３．１３ （ｍ，６Ｈ），３．３５ － ３．５９ （ｍ，４Ｈ），３．７７ － ４．１５ （ｍ，１Ｈ），５．５９ － ５．７９ （ｍ，１Ｈ），７．３９ － ７．５０ （ｍ，１Ｈ），７．８７ － ８．１１ （ｍ，２Ｈ），８．２９ － ８．３８ （ｍ，１Ｈ），８．４０ － ８．５８ （ｍ，１Ｈ），８．８７ － ９．００ （ｍ，１Ｈ），１１．０４ － １１．２０ （ｍ，１Ｈ），１２．９５ － １３．１０ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５４７．２；実測値 ５４８．２；Ｒｔ ＝ ０．７０２分．
実施例１２５．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１３０）の合成

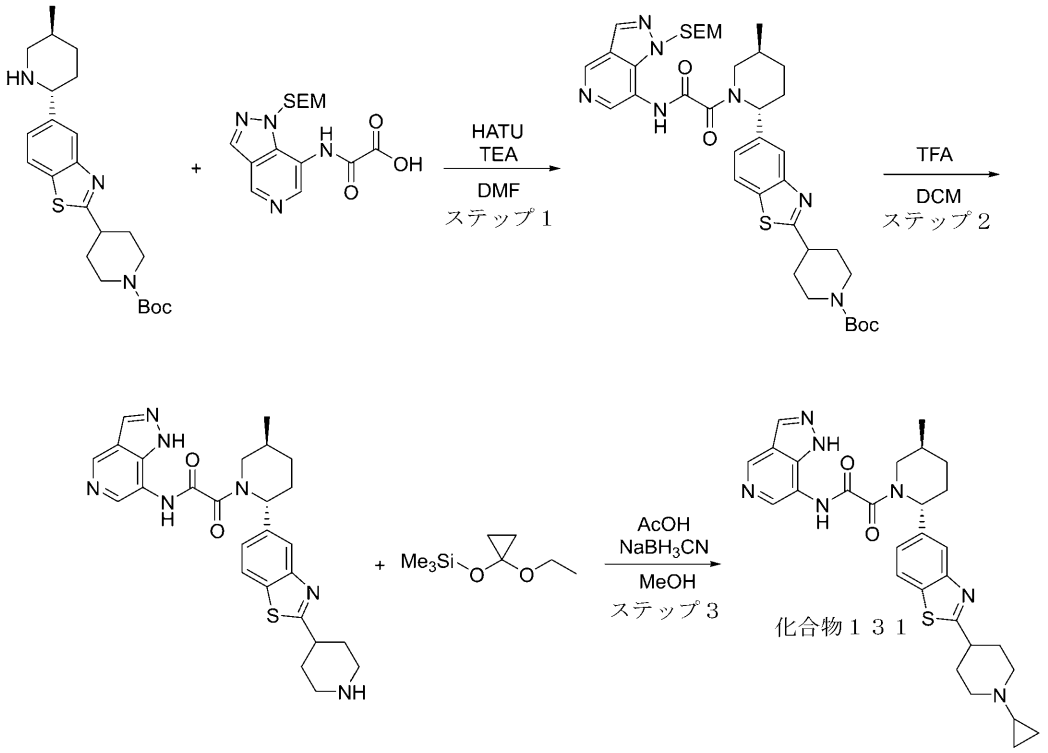
【化４３４】




**ステップ１：２－テトラヒドロピラン－４－イル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ７ステップ１によって調製した**
**ＦＣＣ条件：ＦＣＣ（ヘキサン中のＥｔＯＡｃを０％から１００％に勾配）**
**収率：１．６４ｇ（６９．３９％）**
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２８．２；実測値　３２９．０；Ｒｔ＝１．１６８分．**
**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**
**一般的な手順スキームＳ７ステップ２によって調製した**
**収率：２．０７ｇ（粗製）**
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３９７．２；実測値　３９８．２；Ｒｔ＝１．３５２分．**
**ステップ３：６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－テトラヒドロピラン－４－イル－インダゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ７ステップ３によって調製した**
**収率：８４２ｍｇ（５４．３％）**
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９７．２；実測値　２９８．２**

；Ｒｔ＝０．７３２分．
ステップ４：６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－テトラヒドロピラン－４－イル－インダゾールの合成
　一般的な手順スキームＳ７ステップ４（方法Ｂ）によって調製した
収率：８３２ｍｇ（９８．１５％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９９．２；実測値　３００．２；Ｒｔ＝０．８５４分．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
　一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　３０－６０　ＭｅＯＨ＋ギ酸　３０ｍｌ／分
収率：１５０．４ｍｇ（３６．４４％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６１７．４；実測値　６１８．４；Ｒｔ＝１．３５３分．
ステップ６：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１３０）の合成
　２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１５０．４ｍｇ、２４３．４４μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（２－１０分　３０－６０　ＭｅＯＨ＋ＮＨ３）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２４．５ｍｇ、５０．２５μｍｏｌ、２０．６４％収率）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（４８．５ｍｇ、９９．４８μｍｏｌ、４０．８６％収率）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８５　－　１．１０　（ｍ，３Ｈ），　１．２８　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　－　１．８６　（ｍ，１Ｈ），　１．８６　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１　－　２．１８　（ｍ，５Ｈ），　２．２０　－　２．３２　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　－　２．９２　（ｍ，０．３Ｈ），　３．３４　－　３．３８　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．４５　－　３．５４（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　－　４．１４　（ｍ，　３Ｈ），　４．６８　－　４．８１（ｍ，　１Ｈ），　５．４３　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　－　７．１３（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．６０　（ｍ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．７５（ｍ，　１Ｈ），　８．２５　－　８．４３　（ｍ，　２Ｈ），　８．４３　－　８．５８（ｍ，　１Ｈ），　８．８７　－　８．９９　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９５　－　１１．２９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８８　－　１３．２９　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４８７．２；実測値　４８８．４；Ｒｔ　＝　２．２２３分．
実施例１２６．　２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１３１）

【化４３５】




２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体３により得た。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（２－オキソ－２－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アミノ）アセチル）ピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：５００ｍｇ（９４．３７％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　６５－６５－１００％　水－ＭｅＣＮ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　７３３．２；実測値　７３４．２；Ｒｔ＝１．８３４分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

トリフルオロ酢酸（１．４８ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－［２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］アセチル］－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、６８１．２１μｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた溶液を２０℃で１５時間撹拌した。次いで、それをＨＰＬＣ（２０－７０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ）に供し、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５

－メチル－２－［２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２２０ｍｇ、４３６．８４μｍｏｌ、６４．１３％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５０３．２；実測値　５０４．２；Ｒｔ＝０．９１８分．

ステップ３：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１３１）の合成

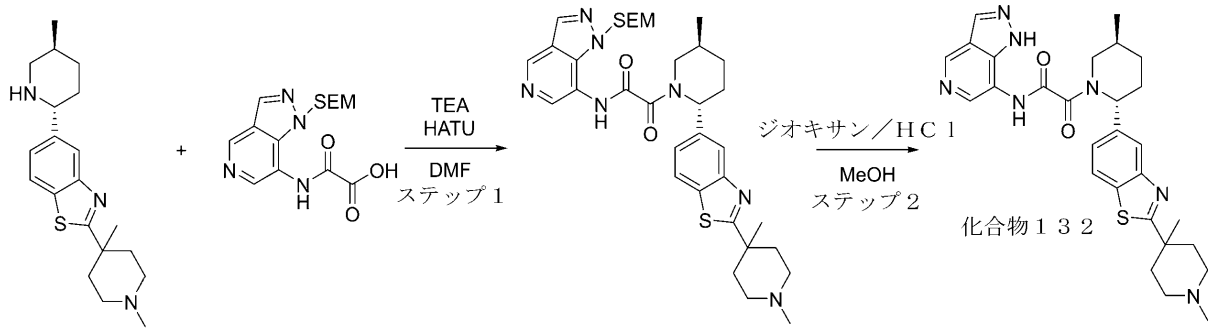
（１－エトキシシクロプロポキシ）－トリメチル－シラン（１０２．４５ｍｇ、５８７．７５μｍｏｌ、１１８．１７μＬ）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１４８ｍｇ、２９３．８７μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解した。酢酸（３５．３０ｍｇ、５８７．７５μｍｏｌ、３３．６５μＬ）をそれに加え、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３６．９４ｍｇ、５８７．７５μｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を５０℃で１２時間撹拌した。次いで、それをＨＰＬＣ（４０－４０－８０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ）に供して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１－シクロプロピル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１１２ｍｇ、２０６．００μｍｏｌ、７０．１０％収率）を得た。

化合物１３１：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．３０　－　０．４１　（ｍ，　４Ｈ），　０．７３　－　１．２２　（ｍ，　４Ｈ），　１．３４　－　２．３４　（ｍ，　１０Ｈ），　２．８８　－　３．１３　（ｍ，　４Ｈ），　３．７７　－　４．１１　（ｍ，　２Ｈ），　５．５８　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．９０　－　８．０８　（ｍ，　２Ｈ），　８．３０　－　８．５４　（ｍ，　２Ｈ），　８．８９　－　８．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１４　－　１１．２４　（ｍ，　１Ｈ），　１３．１０　－　１３．１７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５４３．２；実測値　５４４．２；Ｒｔ　＝　２．２１１分．

実施例１２７．　２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１３２）

【化４３６】




２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体４３により得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：０．３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６６１．２；実測値　６６２．２；Ｒｔ＝１．２４７分．

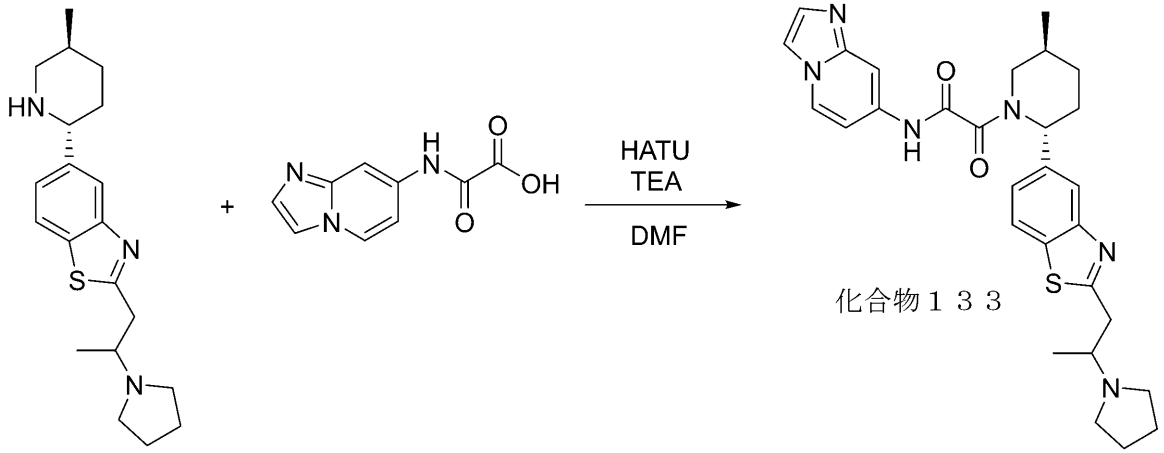
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１３２）の合成

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（０．３ｇ、４５３．２２μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で３日間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで逆相ＨＰＬＣ（システム　１５－１５－７０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）　標的質量５３１　カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ　１００－ＳＴ　１００＊１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（５７ｍｇ、１０７．２１μｍｏｌ、２３．６６％収率）を得た。

化合物１３２：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．３３　－　１．４２　（ｍ，　４Ｈ），　１．７５　－　１．９６　（ｍ，　５Ｈ），　２．０８　－　２．３７　（ｍ，　９Ｈ），　２．９０　－　２．９２　（ｍ，　１Ｈ），　３．７９　－　４．１２　（ｍ，　２Ｈ），　５．５９　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　－　８．１０　（ｍ，　１Ｈ），　８．２３　－　８．５２　（ｍ，　２Ｈ），　８．９０　－　８．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１０　－　１１．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０５　－　１３．１１　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３２．

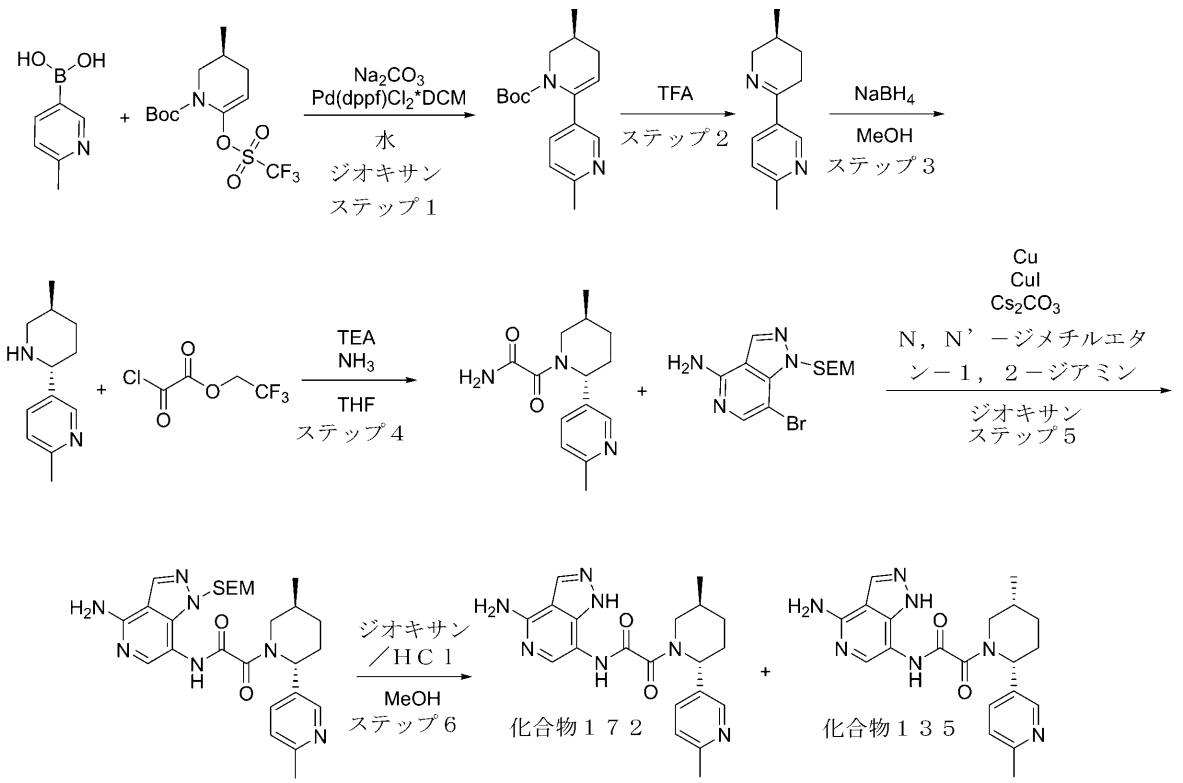
２；Ｒｔ　＝　１．８３５分．
実施例１２８．Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１３３）
【化４３７】



化合物１３３

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：１３３ｍｇ（３４．４４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物１３３：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｍ，　６Ｈ），　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　（ｍ，　５Ｈ），　２．０２　（ｍ，　３Ｈ），　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．６１　（ｍ，　４Ｈ），　３．００　（ｍ，　３Ｈ），　３．７６　（ｍ，　１Ｈ），　５．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．０６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　（ｍ，　４Ｈ），　８．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１４　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３０．２；実測値　５３１．２；Ｒｔ　＝　１．９３７分．
実施例１２９．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（５－メチル－２－（６－メチルピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１７２、化合物１３５）

【化４３８】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５，６’－ジメチル－５，６－ジヒドロ－［２，３’－ビピリジン］－１（４Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：２．５ｇ（５０．１１％）。

ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物として０～１００％のＤＣＭ／ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲルにより精製した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２８８．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝１．０７９分．

ステップ２：（Ｓ）－５，６’－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２，３’－ビピリジンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：１．６ｇ（９８．０３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１８８．２；実測値　１８９．２；Ｒｔ＝０．５２６分．

ステップ３：２－メチル－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ピリジンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：１．５ｇ（９２．７６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１９０．２；実測値　１９１．２；Ｒｔ＝０．２５９分．

ステップ４：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－メチルピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２－メチル－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（１．６ｇ、８．４１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．７０ｇ、１６．８２

ｍｍｏｌ、２．３４ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２．４０ｇ、１２．６１ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、アンモニア（１４３．２０ｍｇ、８．４１ｍｍｏｌ）を０℃で１０分間バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１２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て、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－メチル－３－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１．５ｇ、５．７４ｍｍｏｌ、６８．２７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２６１．２；実測値　２６２．２；Ｒｔ＝０．６４３分．

ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－メチルピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：１５２ｍｇ（２６．２２％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　$NH_4OH$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５２３．２；実測値　５２４．２；Ｒｔ＝１．１００分．

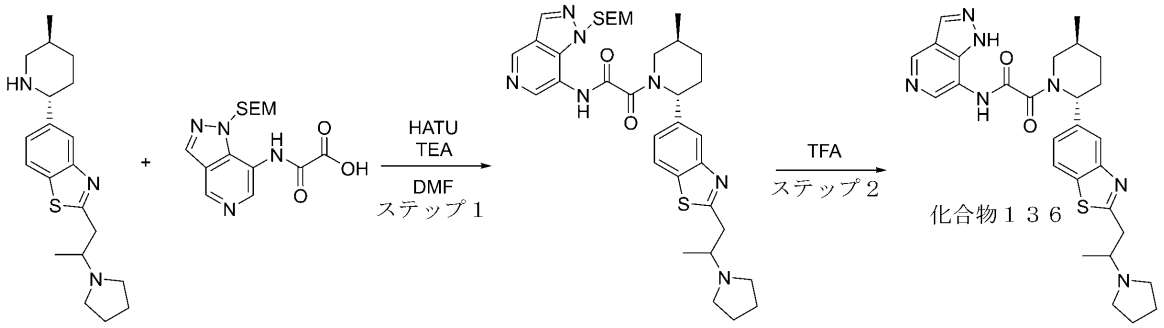
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（５－メチル－２－（６－メチルピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１７２、化合物１３５）の合成

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－メチル－３－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１５２ｍｇ、２９０．２４μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．５９ｇ、４．３５ｍｍｏｌ、１．５０ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；５－５－３０％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、シス／トランス異性体の８３ｍｇの混合物を得た。異性体をキラルＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）－ＩＩ；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：$NH_3$、６０：２０：２０：０．２；流量：１２ｍｌ／分）により分離して、２つの個別の異性体、化合物１３５　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（６－メチル－３－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２６ｍｇ、６６．０８μｍｏｌ）、及び化合物１７２　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（６－メチル－３－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（４２ｍｇ、１０６．７５μｍｏｌ、３６．７８％収率）を得た。

分析用：化合物１３５のＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）、ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、６０：２０：２０）＝２６．６７；化合物１７２のＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）、ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、６０：２０：２０）＝４０．０７。

調製用：化合物１３５のＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）－ＩＩ；ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：$NH_3$、６０：２０：２０：０．２）＝２６．３３；化合物１７２のＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５、１３ｍｌ／分）＝４１．

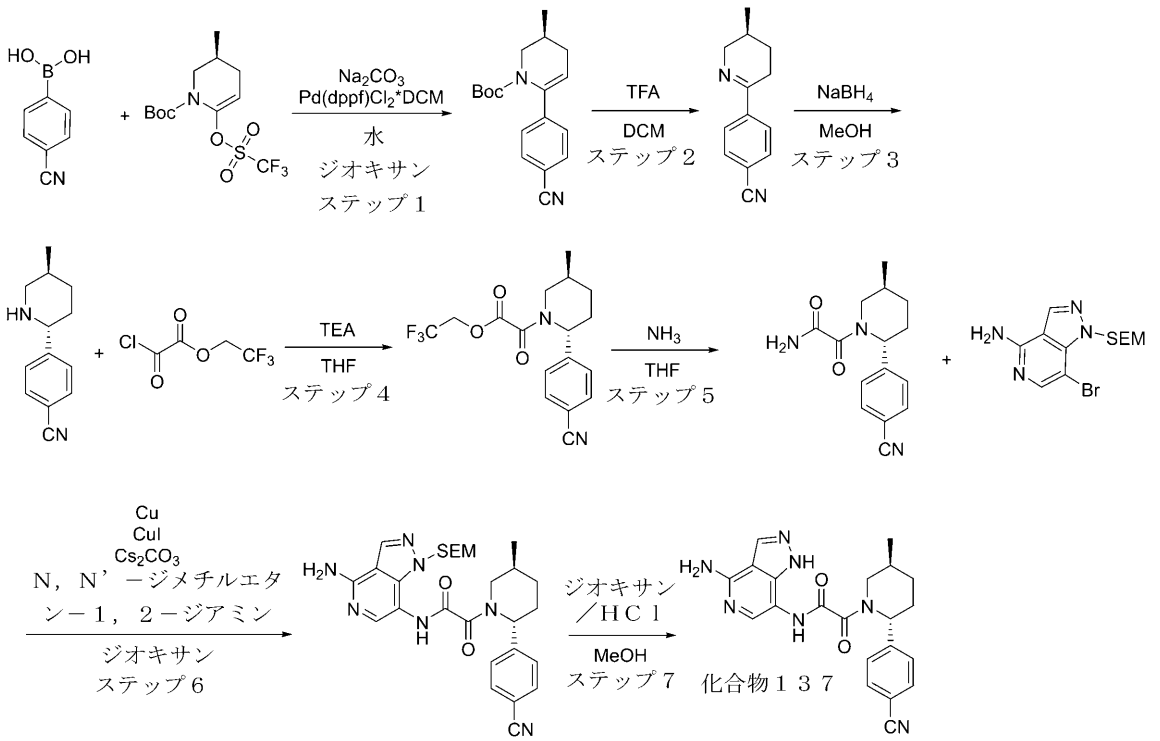
０６。
化合物１７２：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９１　－　１．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．３０　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　－　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　２．２９　（ｍ，　２Ｈ），　２．４１　－　２．４６　（ｍ，　３Ｈ），　２．７１　－　３．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４０　－　４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　４．９９　－　５．８９　（ｍ，　１Ｈ），　６．５９　－　７．０４　（ｍ，　２Ｈ），　７．１７　－　７．７５　（ｍ，　３Ｈ），　８．０８　－　８．２２　（ｍ，　１Ｈ），　８．２６　－　８．５３　（ｍ，　１Ｈ），　９．５７　－　１０．５４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６２　－　１３．３５　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３９３．２；実測値　３９４．２；Ｒｔ　＝　０．９８４分．
化合物１３５：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．５８　－　０．８４　（ｍ，　３Ｈ），　１．０２　－　１．１３　（ｍ，　１Ｈ），　１．２８　－　２．３３　（ｍ，　４Ｈ），　２．４２　－　２．４７　（ｍ，　３Ｈ），　２．５３　－　２．６０　（ｍ，　１Ｈ），　３．５５　－　４．２９　（ｍ，　１Ｈ），　５．０３　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．５８　－　６．９４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９６　－　７．６１　（ｍ，　２Ｈ），　７．６２　－　７．７５　（ｍ，　１Ｈ），　８．０９　－　８．４６　（ｍ，　２Ｈ），　９．５４　－　１０．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６１　－　１３．４２　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３９３．２；実測値　３９４．２；Ｒｔ　＝　１．００８分．
実施例１３０．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１３６）
【化４３９】




ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
　一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：１３３ｍｇ（２７．６１％）。
　ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　５０－１００％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_{4}$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６６１．２；実測値　６６２．２；

Ｒｔ＝１．０９３分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１３６）の合成
ＴＦＡ（４．４４ｇ、３８．９４ｍｍｏｌ、３ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルプロピル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１３３ｍｇ、２００．９３μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　３５－９０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量５３１．６８　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルプロピル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７０ｍｇ、１３１．６６μｍｏｌ、６５．５３％収率）を得た。
化合物１３６：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０６　（ｍ，　６Ｈ），　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　（ｍ，　５Ｈ），　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０　（ｍ，　２Ｈ），　２．６１　（ｍ，　４Ｈ），　２．９７　（ｍ，　３Ｈ），　３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　７．８９　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　（ｍ，　１Ｈ），　８．３３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４７　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１５　（ｍ，　１Ｈ），　１３．０８　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ　＝　１．９４９分．
実施例１３１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１３７）

【化４４０】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－シアノフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：１．９ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１９８．２；実測値　１９９．２；Ｒｔ＝４．０３９分．

ステップ２：（Ｓ）－４－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾニトリルの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：０．３５ｇ（２７．７２％）。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９３　（ｄ，　３Ｈ），　１．３２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　（ｍ，　１Ｈ），　２．５９　（ｍ，　１Ｈ），　２．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８４　（ｍ，　２Ｈ），　７．９７　（ｍ，　２Ｈ）．

ステップ３：４－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾニトリルの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：０．３３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２００．２；実測値　２０１．２；Ｒｔ＝０．７７６分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

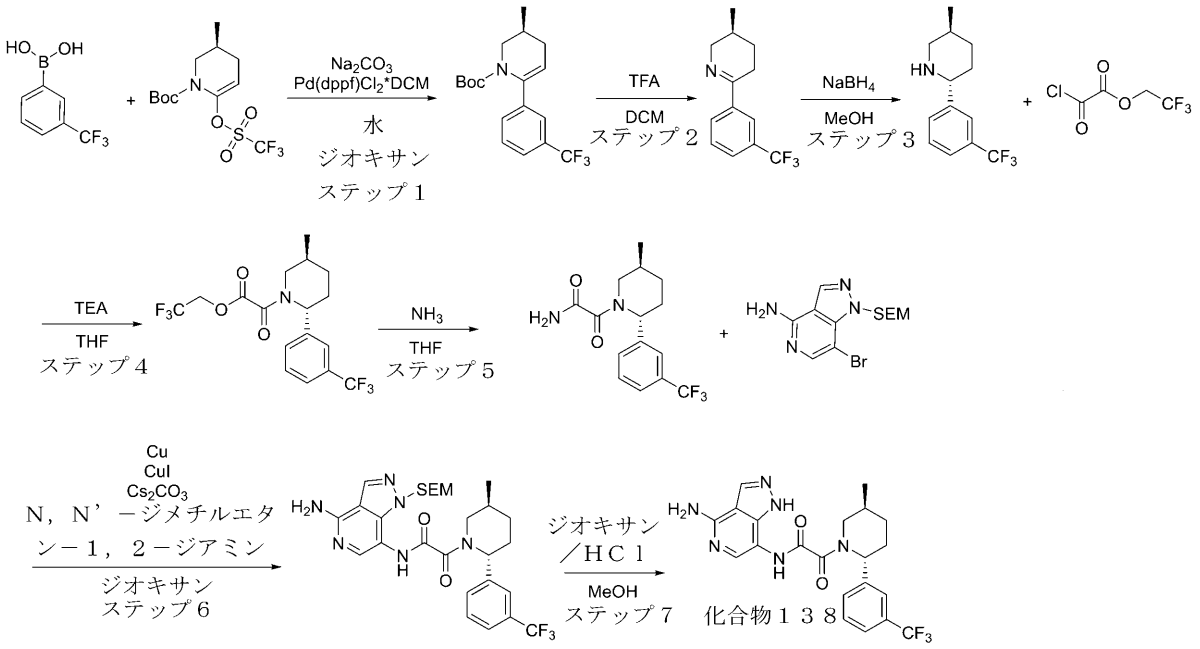
一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．６１ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５４．２；実測値　３５５．２；Ｒｔ＝１．１７０分．

ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ２によって調製した。収率：０．２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２７１．２；実測値 ２７２．２；Ｒｔ＝０．９１２分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：０．２５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５３３．２；実測値 ５３４．２；Ｒｔ＝３．１５１分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１３７）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．７１ｇ、４６．８４ｍｍｏｌ、２．１３ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１．４７ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（０．２５ｇ、４６８．４３μｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、２０°Ｃで８時間撹拌した。次いで、それを真空中で蒸発させ、残渣をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（０．２ｇ）でクエンチし、ＨＰＬＣに供した。２０％のシス－異性体を含む３７ｍｇの純粋な生成物を、第３のＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ １００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；０－４０％ ０－５分 $H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ $NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）後に得て、キラルＨＰＬＣにより精製して、純粋なＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（２８．８ｍｇ、７１．３９μｍｏｌ、１５．２４％収率）を得た。
化合物１３７：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ （ｐｐｍ） ０．９１ － １．０６ （ｍ， ３Ｈ）， １．２７ － １．６６ （ｍ， ２Ｈ）， １．６９ － ２．１４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．１６ － ２．３０ （ｍ， １Ｈ）， ２．６９ － ３．２６ （ｍ， １Ｈ）， ３．４４ － ４．１６ （ｍ， １Ｈ）， ５．０５ － ５．６３ （ｍ， １Ｈ）， ６．４７ － ７．６１ （ｍ， ５Ｈ）， ７．６７ － ７．９３ （ｍ， ２Ｈ）， ８．１０ － ８．２３ （ｍ， １Ｈ）， ９．５７ － １０．５４ （ｍ， １Ｈ）， １２．６２ － １３．４３ （ｍ， １Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ４０３．２；実測値 ４０４．２；Ｒｔ ＝ ２．４０７分．
実施例１３２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１３８）

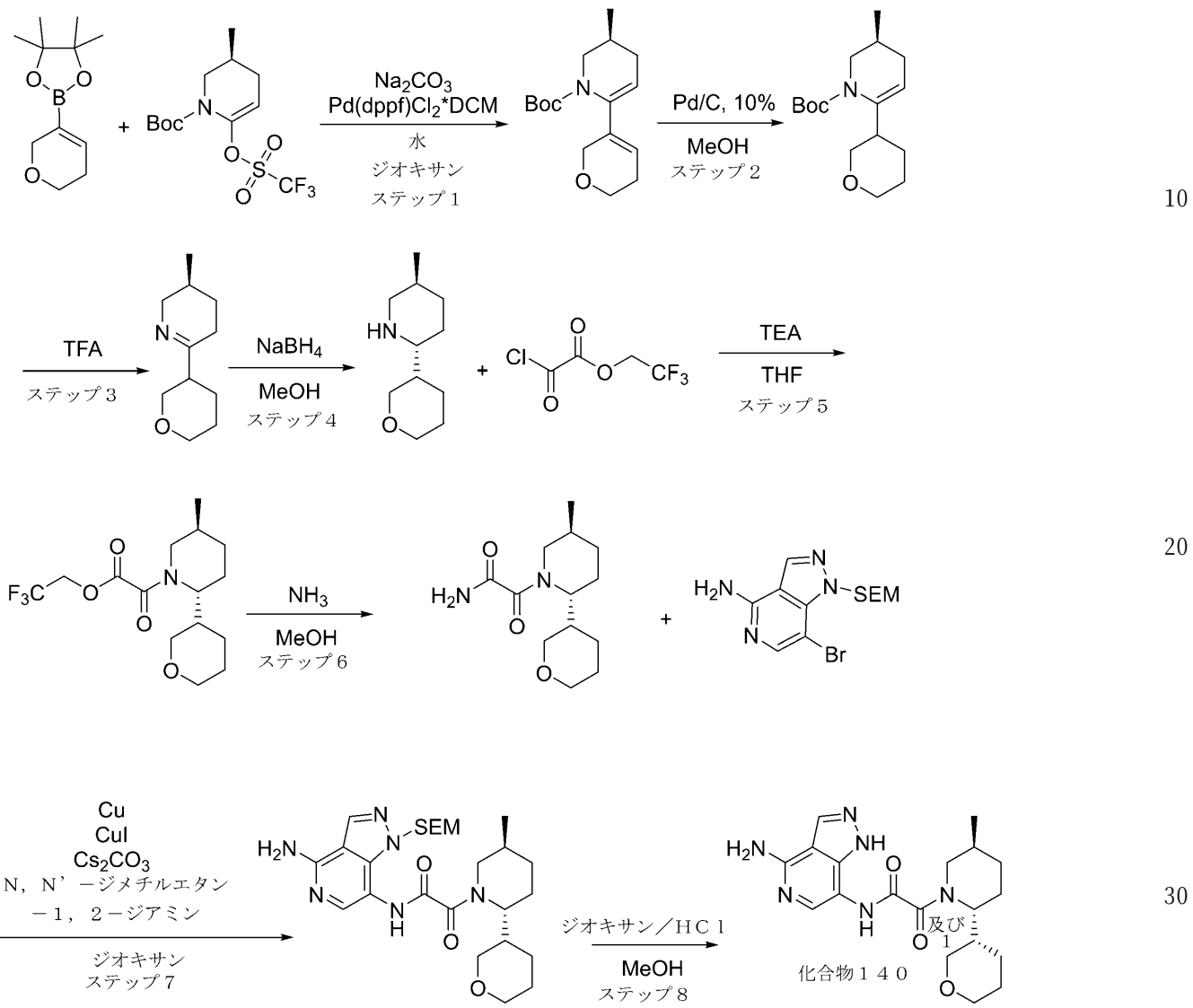
【化４４１】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：２．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２４１．２；実測値　２４２．２；Ｒｔ＝４．８６３分．
ステップ２：（Ｓ）－３－メチル－６－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：０．４８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２４１．２；実測値　２４２．２；Ｒｔ＝０．７０６分．
ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：０．４５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２４３．２；実測値　２４４．２；Ｒｔ＝０．９００分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：７３４ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３９７．２；実測値　３９８．２；Ｒｔ＝１．５３０分．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ２によって調製した。収率：４８０ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３１４．２；実測値　３１５．２；Ｒｔ＝１．１９８分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メ

チル－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：０．４４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５７６．２；実測値 ５７７．２；Ｒｔ＝３．９４０分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１３８）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２．０９ｇ、５７．２２ｍｍｏｌ、２．６１ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（０．４４ｇ、７６２．９８μｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、２０°Ｃで３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ ５ｕｍ １３０Ａ；移動相：２０－５５％ ０－５分 $H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、粗生成物を得て、第１の画分（８７ｍｇ、６２．９％）を精製（カラム：ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ １００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相：４５－４５－７５％ ０－１－５分 $H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分）して、純粋なＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（２９ｍｇ、６４．９６μｍｏｌ、８．５１％収率）を得た。
化合物１３８：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ （ｐｐｍ） ０．８３ － １．０７ （ｍ， ３Ｈ）， １．１９ － １．４５ （ｍ， １Ｈ）， １．５６ － １．８５ （ｍ， １Ｈ）， １．８４ － １．９８ （ｍ， １Ｈ）， ２．０１ － ２．４０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．６９ － ３．１１ （ｍ， １Ｈ）， ３．７１ － ４．１５ （ｍ， １Ｈ）， ５．０６ － ６．０２ （ｍ， １Ｈ）， ６．６０ － ７．０４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４６ － ７．６９ （ｍ， ５Ｈ）， ８．１４ － ８．２２ （ｍ， １Ｈ）， ９．５４ － １０．６６ （ｍ， １Ｈ）， １２．６５ － １３．４６ （ｍ， １Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ４４６．２；実測値 ４４７．２；Ｒｔ ＝ ２．５６２分．
実施例１３３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｒａｃ－（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４０）

【化４４２】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１７９．２；実測値　１８０．２；Ｒｔ＝１．５５１分．

ステップ２：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６．００ｇ、２１．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（２２８．５５ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素（４３．２９ｍｇ、２１．４８ｍｍｏｌ）（１ｂａｒ）の雰囲気下に置き、室温で激しく撹拌した。２４時間後、触媒を濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－テトラヒドロピラン－３－イル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７．９ｇ、粗製）を黄色の油として得て、これを精製することなく次のステップに使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１８１．２；実測値　１８２．２；Ｒｔ＝１．４２０分．

ステップ３：（３Ｓ）－３－メチル－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１８１．２；実測値　１８２．２；Ｒｔ＝０．６２７分．

ステップ４：（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｒａｃ－（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ピペリジンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：２．６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１８３．２；実測値　１８４．２；Ｒｔ＝０．５１１分．

ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｒａｃ－（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３７．２；実測値　３３８．２；Ｒｔ＝１．１１０分．

ステップ６：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｒａｃ－（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－３－イル－１－ピペリジル］アセテート（３ｇ、８．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、アンモニア（１５５．０５ｍｇ、９．１０ｍｍｏｌ）を０℃で１０分間バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、残渣をＴＨＦでクエンチし、濾過した。濾液を真空中で蒸発させ、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－３－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．８ｇ、３．１５ｍｍｏｌ、３５．３７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２５４．２；実測値　２５５．２；Ｒｔ＝０．９４１分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｒａｃ－（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：８１ｍｇ（１４．１６％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　４５－９０％　水－ＭｅＯＨ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５１６．２；実測値　５１７．２；Ｒｔ＝２．５３５分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｒａｃ－（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４０）の合成

ＭｅＯＨ（９９８．３４μＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－テトラヒドロピラン－３－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（８１．００ｍｇ、１５６．７６μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８５７．３３ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１．０７

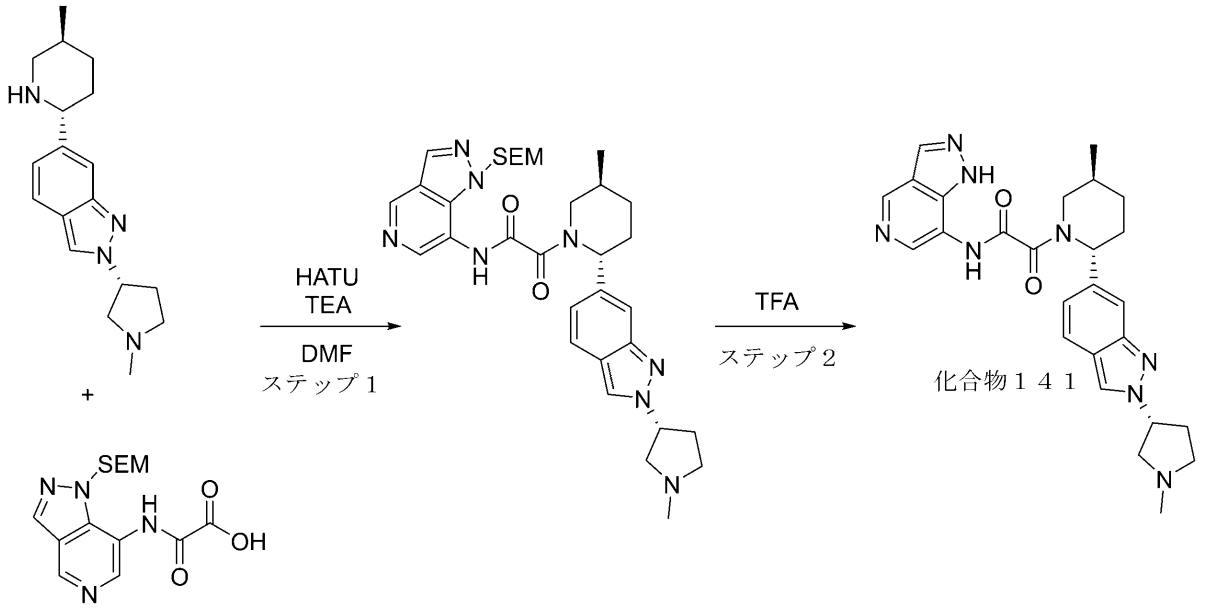
ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；１０－６０％ ０－５分 $H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、化合物１４０ Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－テトラヒドロピラン－３－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２１．７ｍｇ、５６．１５μｍｏｌ、３５．８２％収率）を得た。

化合物１４０：$^1$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$） δ （ｐｐｍ） ０．８０ － １．０１ （ｍ，３Ｈ），１．１０ － １．２１ （ｍ，１Ｈ），１．２２ － １．３４ （ｍ，１Ｈ），１．３７ － １．５３ （ｍ，２Ｈ），１．５３ － １．６６ （ｍ，２Ｈ），１．６６ － １．７５ （ｍ，１Ｈ），１．７８ － ２．０２ （ｍ，２Ｈ），２．０７ － ２．１７ （ｍ，１Ｈ），２．５９ － ３．０９ （ｍ，２Ｈ），３．１２ － ３．２３ （ｍ，１Ｈ），３．４６ － ３．６４ （ｍ，１Ｈ），３．６６ － ３．７５ （ｍ，１Ｈ），３．７８ － ３．８９ （ｍ，１Ｈ），３．９９ － ４．３７ （ｍ，１Ｈ），６．６２ － ６．７９ （ｍ，２Ｈ），７．４０ － ７．７７ （ｍ，１Ｈ），８．１０ － ８．２５ （ｍ，１Ｈ），９．４１ － １０．４２ （ｍ，１Ｈ），１２．６１ － １３．３５ （ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３８６．２；実測値 ３８７．２；Ｒｔ ＝ １．７１５分．

実施例１３４． ２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１４１）

【化４４３】

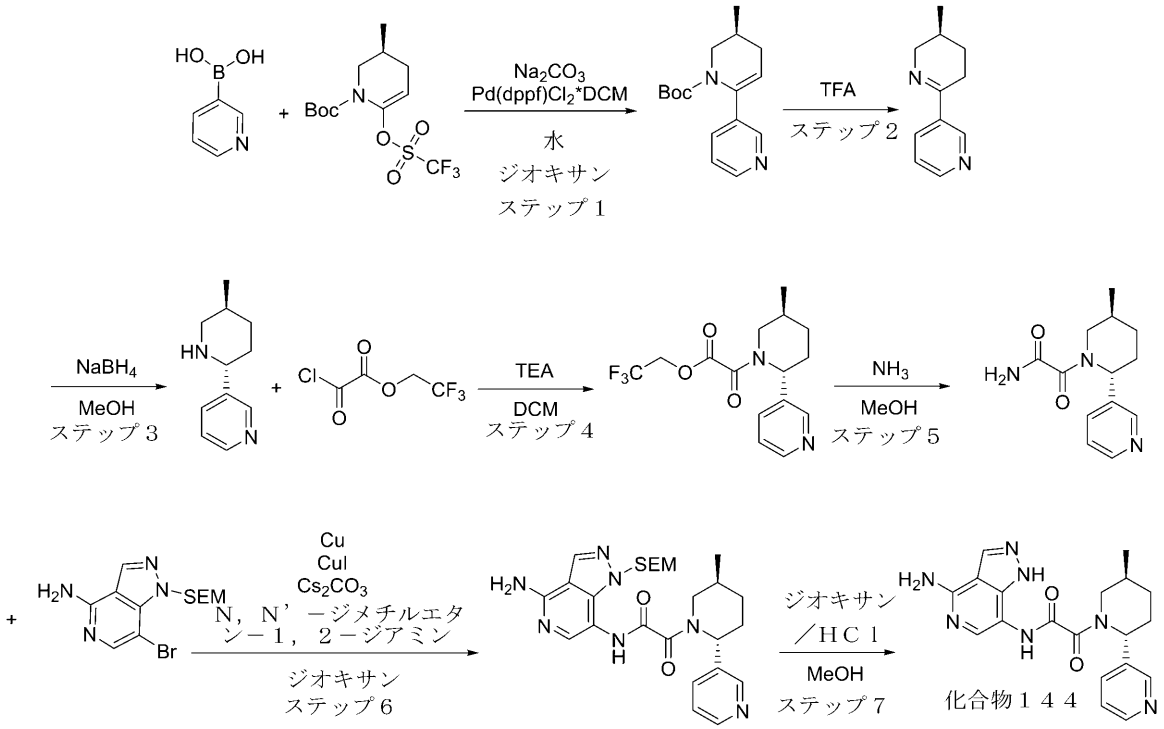



６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成を一般的な手順スキームＳ７ステップ３によって調製した。収率：５１０ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ２９８．２；実測値 ２９９．２；

Ｒｔ＝０．６２２分．
ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した。収率：１１４．２ｍｇ（２６．３１％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０．６－６．５分 １０－６０％ ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ６１６．２；実測値 ６１７．２；Ｒｔ＝０．９８５分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１４１）の合成
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１１４．２ｍｇ、１８５．１４μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（２－１０分 ３０－６０％ ＭｅＯＨ＋$NH_3$ ３０ｍｌ／分）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４４ｍｇ、９０．４３μｍｏｌ、４８．８４％収率）を得た。
化合物１４１：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ （ｐｐｍ） ０．７８ － １．０８ （ｍ， ３Ｈ），１．２８ － １．４５ （ｍ， １Ｈ），１．６７ － １．８４ （ｍ， １Ｈ），１．８６ － ２．０２ （ｍ， １Ｈ），２．０５ － ２．２４ （ｍ， ２Ｈ），２．２６ － ２．３２ （ｍ， ４Ｈ），２．３９ － ２．４５ （ｍ， １Ｈ），２．５４ － ２．５８ （ｍ， １Ｈ），２．７９ － ２．８７ （ｍ， ２Ｈ），２．８８ － ３．２２ （ｍ， ２Ｈ），３．７０ － ４．１７ （ｍ， １Ｈ），５．１３ － ５．２３ （ｍ， １Ｈ），５．４９ － ５．８８ （ｍ， １Ｈ），６．９５ － ７．１１ （ｍ， １Ｈ），７．５５ （ｓ， １Ｈ），７．６３ － ７．７４ （ｍ， １Ｈ），８．１８ － ８．４２ （ｍ， ２Ｈ），８．４２ － ８．５７ （ｍ， １Ｈ），８．８６ － ９．００ （ｍ， １Ｈ），１０．９５ － １１．３１ （ｍ， １Ｈ），１２．８４ － １３．２７ （ｍ， １Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ４８６．２；実測値 ４８７．２；Ｒｔ ＝ １．３７２分．
実施例１３５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４４）

【化４４４】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－５，６－ジヒドロ－［２，３’－ビピリジン］－１（４Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２７４．２；実測値　２７５．２；Ｒｔ＝２．７１２分．

ステップ２：（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２，３’－ビピリジンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：０．４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１７４．２；実測値　１７５．２；Ｒｔ＝０．９９８分．

ステップ３：３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ピリジンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：０．４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１７６．２；実測値　１７７．２；Ｒｔ＝０．４５５分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．７４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３０．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ＝２．２０３分．

ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ２によって調製した。収率：２０２．３ｍｇ（３６．０３％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０．５－６．５分　０－３０％　水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ＋$NH_3$）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２４７．２；実測値　２４８．２；Ｒｔ＝０．６３１分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：１００ｍｇ（４０．４３％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　１０－１０－３５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５０９．２；実測値　５１０．２；Ｒｔ＝１．１３６分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４４）の合成

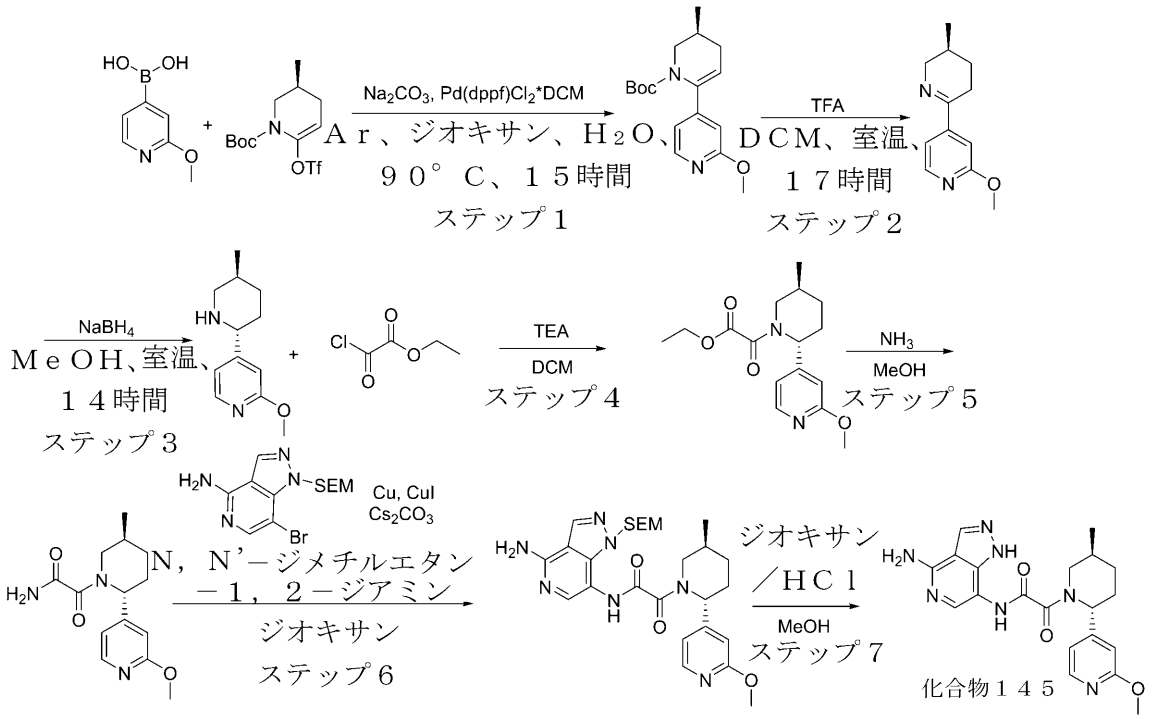
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（５３６．５２ｍｇ、１４．７２ｍｍｏｌ、６７０．６５μＬ）を、ＭｅＯＨ（４．９４ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１ｇ、１９６．２０μｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、２０°Ｃで８時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（７０ｍｇ）で中和し、ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；０－３０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）に供して、純粋なＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（５３ｍｇ、１３９．６９μｍｏｌ、７１．２０％収率）を得た。

化合物１４４：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．８８　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．２３　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６０　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．３０　（ｍ，　２Ｈ），　２．６３　－　３．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４３　－　４．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．０４　－　６．０４　（ｍ，　１Ｈ），　６．５７　－　６．９８　（ｍ，　２Ｈ），　６．９９　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．４８　－　７．８１　（ｍ，　２Ｈ），　８．１４　－　８．５９　（ｍ，　３Ｈ），　９．６０　－　１０．５６　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６４　－　１３．３４　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３７９．２；実測値　３８０．２；Ｒｔ　＝　１．２５７分．

実施例１３６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１４５）

【化４４５】




ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

（２－メトキシ－４－ピリジル）ボロン酸（５ｇ、３２．６９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１３．８６ｇ、１３０．７７ｍｍｏｌ、５．４７ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１１．２９ｇ、３２．６９ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２＊ＤＣＭ（１．３３ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を、アルゴン下でＨ２Ｏ（２０ｍＬ）及びジオキサン（６０ｍＬ）中で混合し、７５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、所望の生成物をＤＣＭで抽出し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮した。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｍ／ｚ：計算値　３０４．２；実測値　３０５．２；Ｒｔ＝１．５１９分．

ステップ２：２－メトキシ－４－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－（２－メトキシ－４－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、１５．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（２０ｇ、１７５．４１ｍｍｏｌ、１３．５１ｍＬ）を加え、次いで２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＮａＨＣＯ３水溶液で処理し、所望の生成物をＤＣＭ（４０ｍｌ）で抽出した。有機層をＮａ２ＳＯ４上で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、２－メトキシ－４－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（３．４ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｍ／ｚ：計算値　２０４．１；実測値　２０５．２；Ｒｔ＝０．７３６分．

ステップ３：２－メトキシ－４－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－ピペリジル］の合成
メタノール（５０．００ｍＬ）中の２－メトキシ－４－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（３．００ｇ、１０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（５８３．４１ｍｇ、１５．４２ｍｍｏｌ、５４３．２２μＬ）を加え、２５℃で１２時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をＤＣＭで処理し、不溶性不純物から濾過した。有機層を真空中で濃縮して、２－メトキシ－４－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（３ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２０６．１；実測値　２０７．２；Ｒｔ＝０．４９５分．
ステップ４：エチル２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
２－メトキシ－４－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（３ｇ、７．２７ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．４７ｇ、１４．５４ｍｍｏｌ、２．０３ｍＬ）を、ＤＣＭ（４０ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、エチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．３９ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ）を滴下して加えた。溶液を２５℃で一晩撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、エチル２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（３．５ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０６．１；実測値　３０７．２；Ｒｔ＝１．３４５分．
ステップ５：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
エチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（３．５ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液（１０重量％のＮＨ３）に溶解し、一晩撹拌した。ＲＭを真空中で濃縮し、次いでＤＣＭ（３０ｍｌ）に溶解し、水で洗浄した。有機相をＮａ２ＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮し、次いでカラムシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（勾配　ＭＴＢＥ－メタノール）に供して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１ｇ、３．６１ｍｍｏｌ、６３．１３％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７７．１；実測値　２７８．０；Ｒｔ＝０．８９２分．
ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
銅（２．８７ｍｇ、４５．２４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（８６．１５ｍｇ、４５２．３６μｍｏｌ、１５．３３μＬ）、炭酸セシウム（５８９．５５ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５０．８９ｍｇ、９０４．７２μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３２６．１１ｍｇ、９４９．９５μｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２５０．９４ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮して、粗製Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４８ｇ、８８９．３８μｍｏｌ、９８．３１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５３９．３；実測値　５４０．４；Ｒｔ＝３．０５１分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１４５）の合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（６．４９ｇ、１７７．８８ｍｍｏｌ、８．１１ｍＬ）を、メタノール（８ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（９６０．００ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、２０℃で１８時間撹拌した。１８時間真空中で蒸発させ、残渣をメタノール（８ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（０．５ｇ）でゆっくりとクエンチし、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；０－３５％　０－５分　Ｈ２Ｏ／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）に供して、純粋なＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２３ｇ、５０４．９８μｍｏｌ、２８．３９％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。キラルＨＰＬＣによる９９＋％ｅｅ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－９、移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５、流量：０．６ｍｌ／分）。

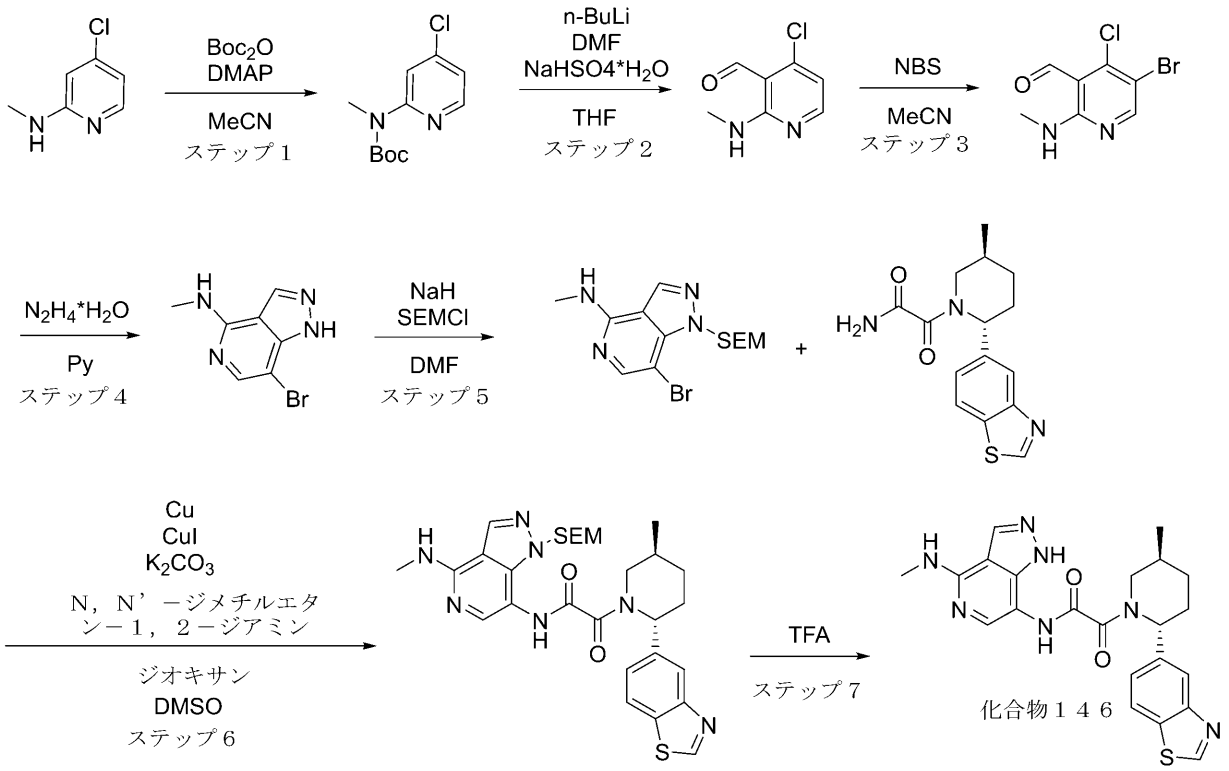
［α］２１Ｄ＝＋９０．８５°（Ｃ＝０．１ｇ／１００ｍＬ　ＥｔＯＨ）。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９０　－　１．０４　（ｍ，３Ｈ），　１．２８　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　－　１．６５　（ｍ，１Ｈ），　１．７８　－　２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　２．１４　－　２．２１　（ｍ，１Ｈ），　２．７４　－　３．０７　（ｍ，　１Ｈ），　３．６８　－　４．１２　（ｍ，４Ｈ），　４．９４　－　５．５６　（ｍ，　１Ｈ），　６．２６　－　６．８４　（ｍ，１Ｈ），　６．９２　－　６．９８　（ｍ，　１Ｈ），　７．０１　－　７．８６　（ｍ，３Ｈ），　８．１３　－　８．５６　（ｍ，　２Ｈ），　９．６１　－　１０．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８５　－　１３．６５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４０９．２；実測値　４１０．４；Ｒｔ　＝　２．２９２分．

実施例１３７．　２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（４－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４６）

【化４４６】




**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（４－クロロピリジン－２－イル）（メチル）カルバメートの合成**

**ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（７．９６ｇ、３６．４７ｍｍｏｌ、８．３７ｍＬ）を、ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）中の４－クロロ－Ｎ－メチル－ピリジン－２－アミン（４ｇ、２８．０５ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（３４２．７２ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。次いで、水（２０ｍｌ）を加え、２０分間撹拌を続けた。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を５％ＮａＨＳＯ$_4$水溶液（５０ｍｌ）とＭＴＢＥ（７０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－クロロ－２－ピリジル）－Ｎ－メチルカルバメート（６．８ｇ、２８．０２ｍｍｏｌ、９９．８７％収率）を得た。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　１８６．２；実測値　１８７．２；Ｒｔ＝１．５８５分．**

**ステップ２：４－クロロ－２－（メチルアミノ）ニコチンアルデヒドの合成**

**ヘキサン（８．５８ｇ、３０．８２ｍｍｏｌ、１２．３９ｍＬ、２３％純度）中のｎ－ブチルリチウム、２３％（２．５Ｍ）を、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－クロロ－２－ピリジル）－Ｎ－メチル－カルバメート（６．８ｇ、２８．０２ｍｍｏｌ）の溶液にアルゴン下、－７５℃で滴下して加えた。添加が完了した後、得られた混合物を同じ温度で４０分間撹拌した。次いで、ＤＭＦ（４．１０ｇ、５６．０４ｍｍｏｌ、４．３４ｍＬ）を、温度を－７０℃を下回るように維持しながら、を滴下して加えた。次いで、冷却浴から取り除き、得られた混合物をゆっくりと－４０℃まで温めた。この時点で、水（６０ｍｌ）中の硫酸水素ナトリウム一水和物（９．２８ｇ、６７．２４ｍｍｏｌ）の溶液を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。その後、ＭＴＢＥ（１５０ｍＬ）と水（１００ｍＬ）との間で分配した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、４－クロロ－２－（メチルアミノ**

）ピリジン－３－カルボアルデヒド（４．５ｇ、２６．３８ｍｍｏｌ、９４．１５％収率）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１７０．２；実測値　１７１．２；Ｒｔ＝１．１２６分．

ステップ３：５－ブロモ－４－クロロ－２－（メチルアミノ）ニコチンアルデヒドの合成

Ｎ－ブロモスクシンイミド（２．５０ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ、１．１９ｍＬ）を、ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の４－クロロ－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－カルバルデヒド（２ｇ、１１．７２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を５０℃で１６時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を冷水（１０ｍｌ）で希釈した。得られた黄色の沈殿物を濾過し、乾燥させて、５－ブロモ－４－クロロ－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－カルバルデヒド（２．８５ｇ、１１．４２ｍｍｏｌ、９７．４４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４９．２；実測値　２５０．２；Ｒｔ＝１．４２５分．

ステップ４：７－ブロモ－Ｎ－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの合成

ヒドラジン一水和物（３．４３ｇ、６８．５４ｍｍｏｌ、３．３４ｍＬ）を、ピリジン（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－クロロ－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－カルバルデヒド（２．８５ｇ、１１．４２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を１１５℃で２０時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（４０ｍｌ）で希釈した。得られた褐色の沈殿物を濾過して、乾燥させ、７－ブロモ－Ｎ－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２．４２ｇ、１０．６６ｍｍｏｌ、９３．３０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２７．２；実測値　２２８．２；Ｒｔ＝０．５６１分．

ステップ５：７－ブロモ－Ｎ－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの合成

水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（５３２．８５ｍｇ、１３．３２ｍｍｏｌ、６０％純度）を、１０°Ｃに冷却したＤＭＦ（２８．０２ｍＬ）中の７－ブロモ－Ｎ－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２．４２ｇ、１０．６６ｍｍｏｌ）溶液に少しずつ加えた。$H_2$の発生が停止した後、２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（１．８７ｇ、１１．１９ｍｍｏｌ、１．９８ｍＬ）を滴下して加えた。次いで、冷却浴から取り除き、得られた混合物を周囲温度で３時間撹拌した。その後、反応物を１２０ｍｌの１０％水性$NH_4Cl$でクエンチし、ＭＴＢＥ（２ｘ１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、固体$K_2CO_3$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、７－ブロモ－Ｎ－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４ｇ、粗製）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５７．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝１．１５３分．

ステップ６：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（４－（メチルアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

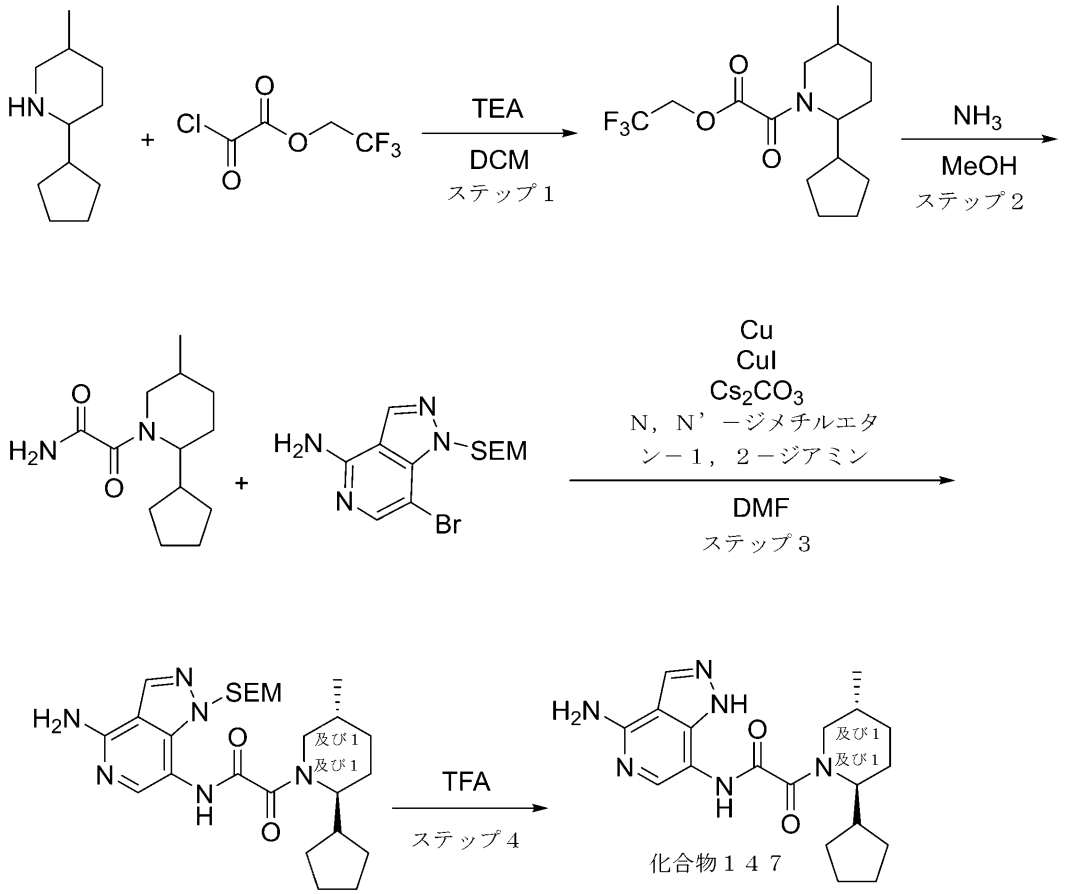
一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：１７８ｍｇ（３７．５３％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１．５－６分　６０－６０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５７９．２；実測値　５８０．２；

Ｒｔ＝１．３４４分．
ステップ７：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（４－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４６）の合成
Ｎ－［４－（メチルアミノ）－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１７８ｍｇ、３０７．０１μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（２．２２ｇ、１９．４７ｍｍｏｌ、１．５ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を２５℃で３時間撹拌した。次いで、ＴＦＡの大部分を減圧下で蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（第１の実行：５－５－２５％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ、第２の実行：１０－３５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）に供して、Ｎ－［４－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６２ｍｇ、１３７．９２μｍｏｌ、４４．９２％収率）を得た。
化合物１４６：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７２　－　１．１５　（ｍ，　３Ｈ），　１．２３　－　１．５１　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．８３　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　－　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．３２　－　２．４６　（ｍ，　１Ｈ），　２．５４　－　２．８４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８６　－　３．０１　（ｍ，　３Ｈ），　３．４９　－　４．１８　（ｍ，　１Ｈ），　５．１１　－　５．９２　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　－　７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５８　（ｍ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．８８　－　８．０７　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　－　８．２６　（ｍ，　２Ｈ），　９．２９　－　９．４６　（ｍ，　１Ｈ），　９．６０　－　１０．６５　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５２　－　１３．５０　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４４９．２；実測値　４５０．２；Ｒｔ　＝　１．２１５分．
実施例１３８．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－シクロペンチル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４７）

【化４４７】




２－シクロペンチル－５－メチルピペリジンの合成を以下の手順により得た。水素化ホウ素ナトリウム（７３２．５０ｍｇ、１９．３６ｍｍｏｌ、６８４．５８ｕＬ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の６－シクロペンチル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．６ｇ、９．６８ｍｍｏｌ）の溶液に少しずつ加えた。混合物を室温で１２時間撹拌した。水（５０ｍｌ）を加え、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、２－シクロペンチル－５－メチル－ピペリジン（１．５５ｇ、粗製）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ （ｐｐｍ） ０．７８ （ｓ，３Ｈ），１．０３ （ｍ，４Ｈ），１．６２ （ｍ，１１Ｈ），２．１６ （ｍ，２Ｈ），２．９６ （ｍ，１Ｈ）．

ＧＣＭＳ： ［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 １６７．４；実測値 １６８．２；Ｒｔ ＝ ６．６５７分．

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（２－シクロペンチル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．９２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３２１．２；実測値 ３２２．２；Ｒｔ＝４．３１２分．

ステップ２：２－（２－シクロペンチル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

アンモニア（１．２２ｇ、７１．５８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－（２－シクロペンチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソアセテート（０．９２ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリン

グした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、２－（２－シクロペンチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（０．６ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、８７．９３％収率）を黄色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２３８．２；実測値　２３９．２；Ｒｔ＝３．０６０分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－シクロペンチル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：５７ｍｇ（１３．５７％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０．５－６．５分　４０－７０％　水－ＭｅＣＮ＋ＮＨ$_{3}$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５００．２；実測値　５０１．２；Ｒｔ＝１．５１８分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－シクロペンチル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４７）の合成

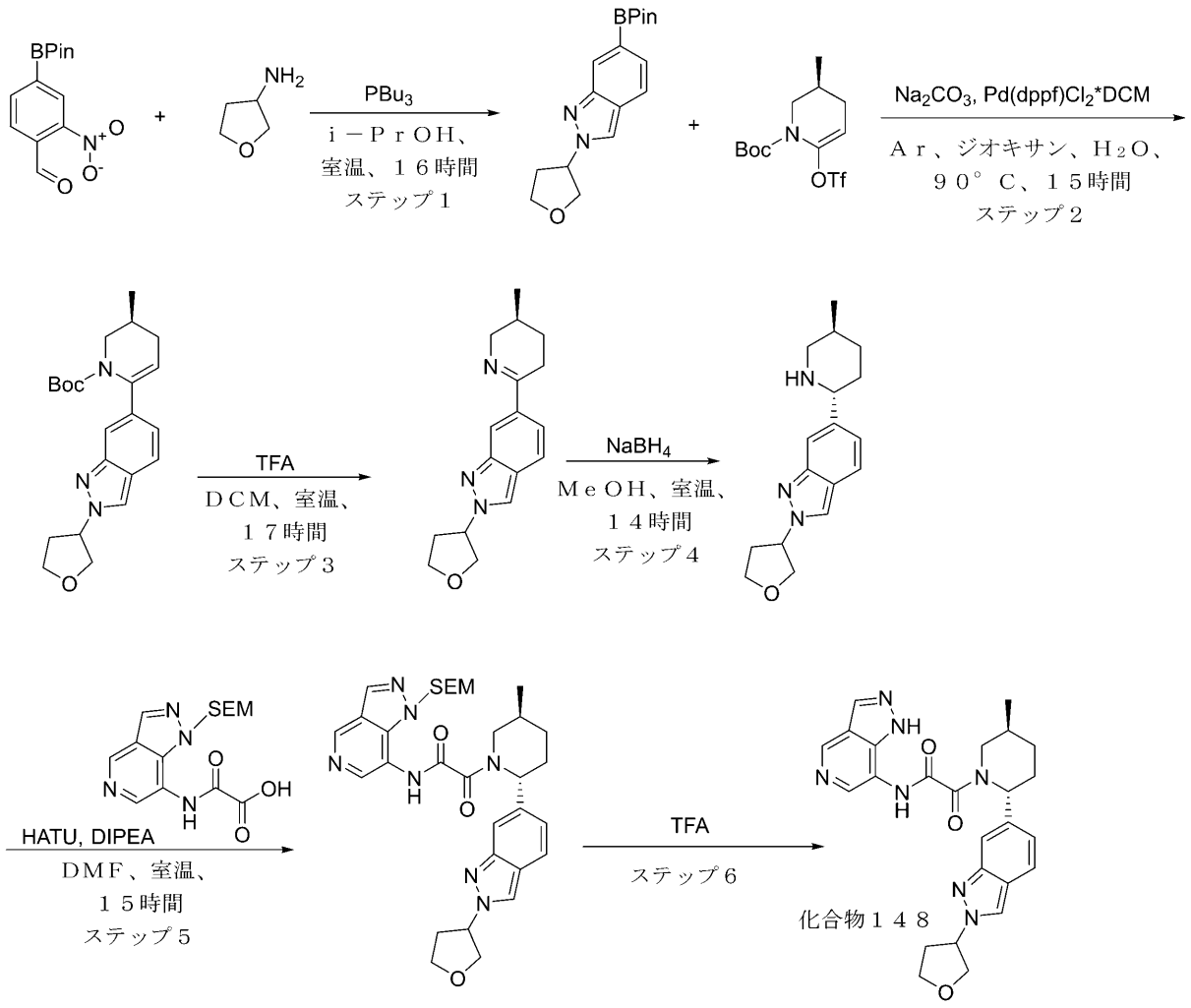
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－シクロペンチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０５７ｇ、１１３．８４μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（３８９．４１ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ、２６３．１１μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　３０－６５％　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_{3}$　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_{3}$　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－シクロペンチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．００５ｇ、１３．５０μｍｏｌ、１１．８６％収率）を明るい黄色の固体として得た。

化合物１４７：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９６　（ｍ，　３Ｈ），　１．１６　（ｍ，　２Ｈ），　１．３０　（ｍ，　２Ｈ），　１．５２　（ｍ，　６Ｈ），　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　（ｍ，　２Ｈ），　２．９６　（ｍ，　１Ｈ），　３．３９　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　（ｍ，　１Ｈ），　４．１８　（ｍ，　１Ｈ），　６．６７　（ｍ，　２Ｈ），　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　（ｍ，　１Ｈ），　１０．２９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６４　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３７０．２；実測値　３７１．２；Ｒｔ　＝　２．１２１分．

実施例１３９．　２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１４８）

【化４４８】




**ステップ１：２－テトラヒドロフラン－３－イル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**

**一般的な手順スキームＳ７ステップ１によって調製した**

**粗生成物をＦＣＣ（０％～１００％のＨＥＸ中のＭＴＢＥ）によって精製した。**

**収率：１．１ｇ（３８．８％）**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１４．２；実測値　３１５．０；Ｒｔ＝１．３７６分．**

**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

**一般的な手順スキームＳ７ステップ２によって調製した**

**収率：２．１ｇ（粗製）**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８３．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．４４３分．**

**ステップ３：６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－テトラヒドロフラン－３－イル－インダゾールの合成**

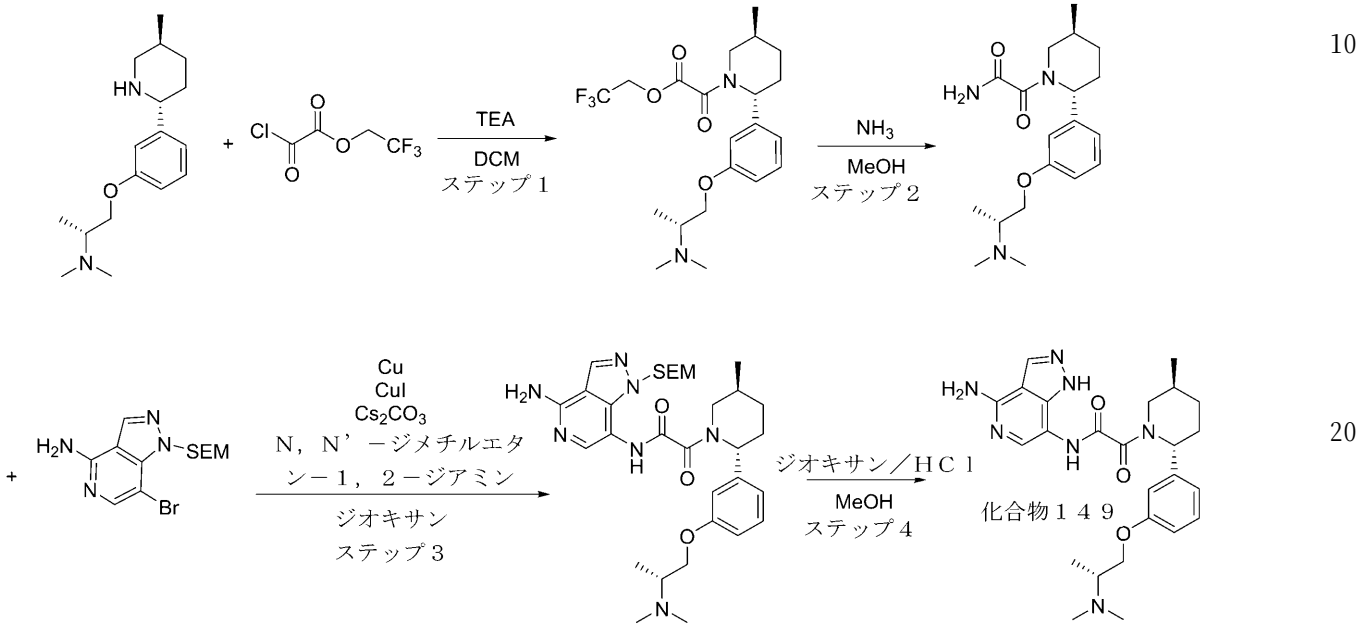
**一般的な手順スキームＳ７ステップ３によって調製した**

**収率：０．７ｇ（４５．１１％）**

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８３．２；実測値　２８４．２；Ｒｔ＝０．６４５分．
ステップ４：６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－テトラヒドロフラン－３－イル－インダゾールの合成
　一般的な手順スキームＳ７ステップ４（方法Ｂ）によって調製した
収率：０．４ｇ（５６．７％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８６．２；Ｒｔ＝０．６５５分．
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成
　一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　３０－６０％　メタノール＋ＦＡ、３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　メタノール＋ＦＡ）　カラム：ＹＭＣ－ＡＣＴＵＳ　ＴＲＩＡＲＴ　Ｃ１８　１００＊２０　５マイクロメートル
収率：２２０ｍｇ（４２．３％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６０３．４；実測値　６０４．４；Ｒｔ＝１．３３７分．
ステップ６：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１４８）の合成
　２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．２２ｇ、２９６．５５μｍｏｌ、３ＨＣＯＯＨ）を、トリフルオロ酢酸、９９％（１．０１ｇ、８．９０ｍｍｏｌ、６８５．３９μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　０－８０％　メタノール＋ＮＨ３　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール＋ＮＨ３　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２７ｇ、５７．０２μｍｏｌ、１９．２３％収率）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０３９ｇ、８２．３６μｍｏｌ、２７．７７％収率）を明るい黄色の固体として得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０３　－　１．１０　（ｍ，３Ｈ），　１．３３　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　－　１．８５　（ｍ，１Ｈ），　１．８７　－　２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　２．２５　（ｍ，１Ｈ），　２．２６　－　２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３６　－　２．４３　（ｍ，１Ｈ），　２．８６　－　３．２９　（ｍ，　１Ｈ），　３．３５　－　３．７８　（ｍ，１Ｈ），　３．７９　－　４．１４　（ｍ，　５Ｈ），　５．２７　－　５．３７　（ｍ，１Ｈ），　５．４９　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８　－　７．１２　（ｍ，１Ｈ），　７．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．７７　（ｍ，　１Ｈ），　８．２７　－　８．４２　（ｍ，　２Ｈ），　８．４２　－　８．５７　（ｍ，　１Ｈ），８．８７　－　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９２　－　１１．３３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８４　－　１３．２５　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４７３．２；実測値　４７４．２；Ｒｔ　＝　２．１５３分．

実施例１４０．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４９）

【化４４９】




（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成を中間体４４により得た。

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：５３２ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４３０．２；実測値　４３１．２；Ｒｔ＝０．９０６分．

ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセテート（５３２ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ／ＮＨ$_3$（５ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３８３ｍｇ、粗製）を得た。

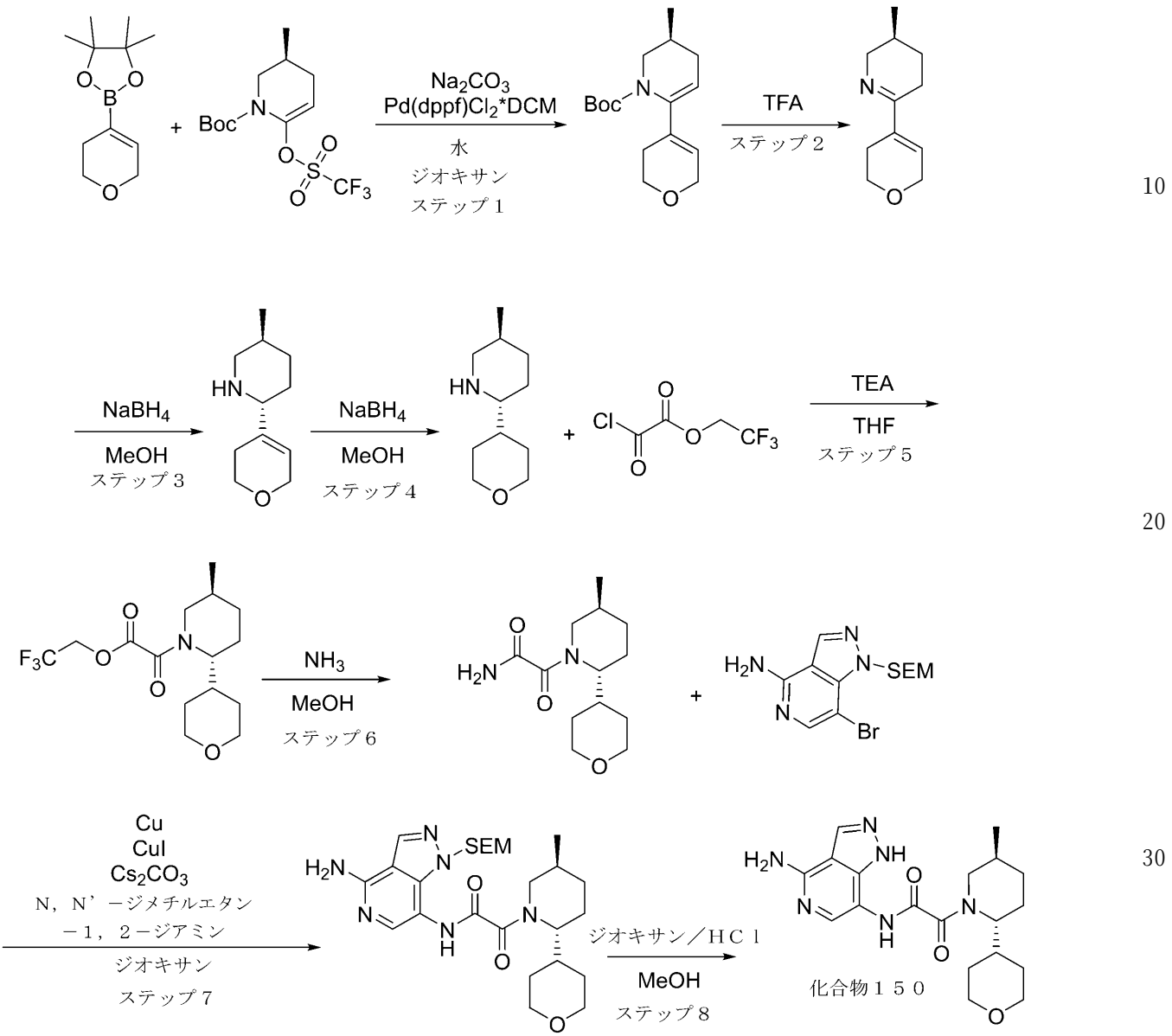
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４７．２；実測値　３４８．２；Ｒｔ＝０．６６６分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：２７．２ｍｇの粗製

物。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ０－４５％ ＭｅＣＮ＋ＦＡ ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ６０９．２；実測値 ６１０．２；Ｒｔ＝０．８３８分．
ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１４９）の合成
ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（１ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２７．２ｍｇ、４４．６０μｍｏｌ）の溶液を、室温で１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物をＨＰＬＣ（０－８０％ ＭｅＯＨ＋$NH_3$ ３０ｍｌ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４．５ｍｇ、９．３８μｍｏｌ、２１．０４％収率）を得た。
化合物１４９：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ （ｐｐｍ）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ４７９．２；実測値 ４８０．２；Ｒｔ ＝ １．８２２分．
実施例１４１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５０）

【化４５０】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：７．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１７９．２；実測値　１８０．２；Ｒｔ＝１．３５６分．
ステップ２：（Ｓ）－６－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：４．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１７９．２；実測値　１８０．２；Ｒｔ＝０．４５１分．
ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－メチルピペリジンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１８１．２；実測値　１８２．２；

Ｒｔ＝０．４８１分．
ステップ４：（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジンの合成
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－メチル－ピペリジン（４．００ｇ、２２．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（２３４．８３ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素（４４．４８ｍｇ、２２．０７ｍｍｏｌ）（１ｂａｒ）の雰囲気下に置き、室温で激しく撹拌した。２４時間後、触媒を濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮して、（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－４－イル－ピペリジン（４ｇ、２１．８２ｍｍｏｌ、９８．９０％収率）を黄色の油として得て、これを精製することなく次のステップに使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１８３．２；実測値　１８４．２；Ｒｔ＝０．６６９分．
ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３７．２；実測値　３３８．２；Ｒｔ＝０．９６４分．
ステップ６：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－４－イル－１－ピペリジル］アセテート（２．６ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、アンモニア（１５５．０５ｍｇ、９．１０ｍｍｏｌ）を０℃で１０分間バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、残渣をＴＨＦでクエンチし、濾過した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を０から１００パーセントのＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ勾配で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－４－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．７ｇ、２．７５ｍｍｏｌ、３５．７１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２５４．２；実測値　２５５．２；Ｒｔ＝０．９０８分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：１４０ｍｇ（３４．４５％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０．５－６．５分　２０－４５％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５１６．２；実測値　５１７．２；Ｒｔ＝１．１８４分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５０）の合成
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－４－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（１４０ｍｇ、２７０．９５μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（

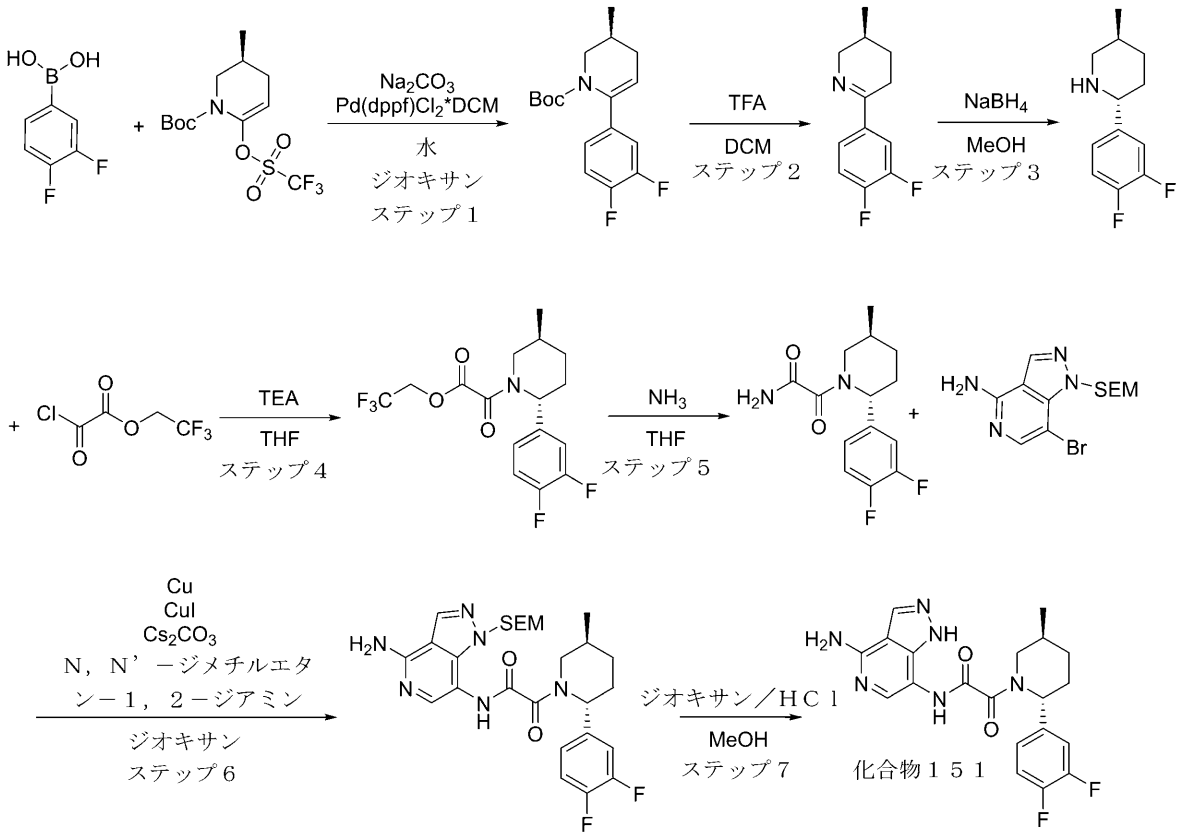
１．４８ｇ、４．０６ｍｍｏｌ、１．４１ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＮＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ　５ｕｍ；０－０－２０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、化合物１５０　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－４－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（７２．８ｍｇ、１６８．３３μｍｏｌ、６２．１３％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

化合物１５０：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７７　－　１．０１　（ｍ，　３Ｈ），　１．０３　－　１．２２　（ｍ，　２Ｈ），　１．２４　－　１．５７　（ｍ，　３Ｈ），　１．５７　－　１．７４　（ｍ，　２Ｈ），　１．７６　－　２．１９　（ｍ，　３Ｈ），　２．６５　－　３．０７　（ｍ，　１Ｈ），　３．３２　－　３．３４　（ｍ，　２Ｈ），　３．４５　－　４．２３　（ｍ，　４Ｈ），　６．８９　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．７３　－　７．８５　（ｍ，　１Ｈ），　８．１５　－　８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　９．３４　－　１０．５４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８０　－　１３．５９　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ　＝　１．７６０分．

実施例１４２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５１）

【化４５１】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３，４－ジフルオロフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

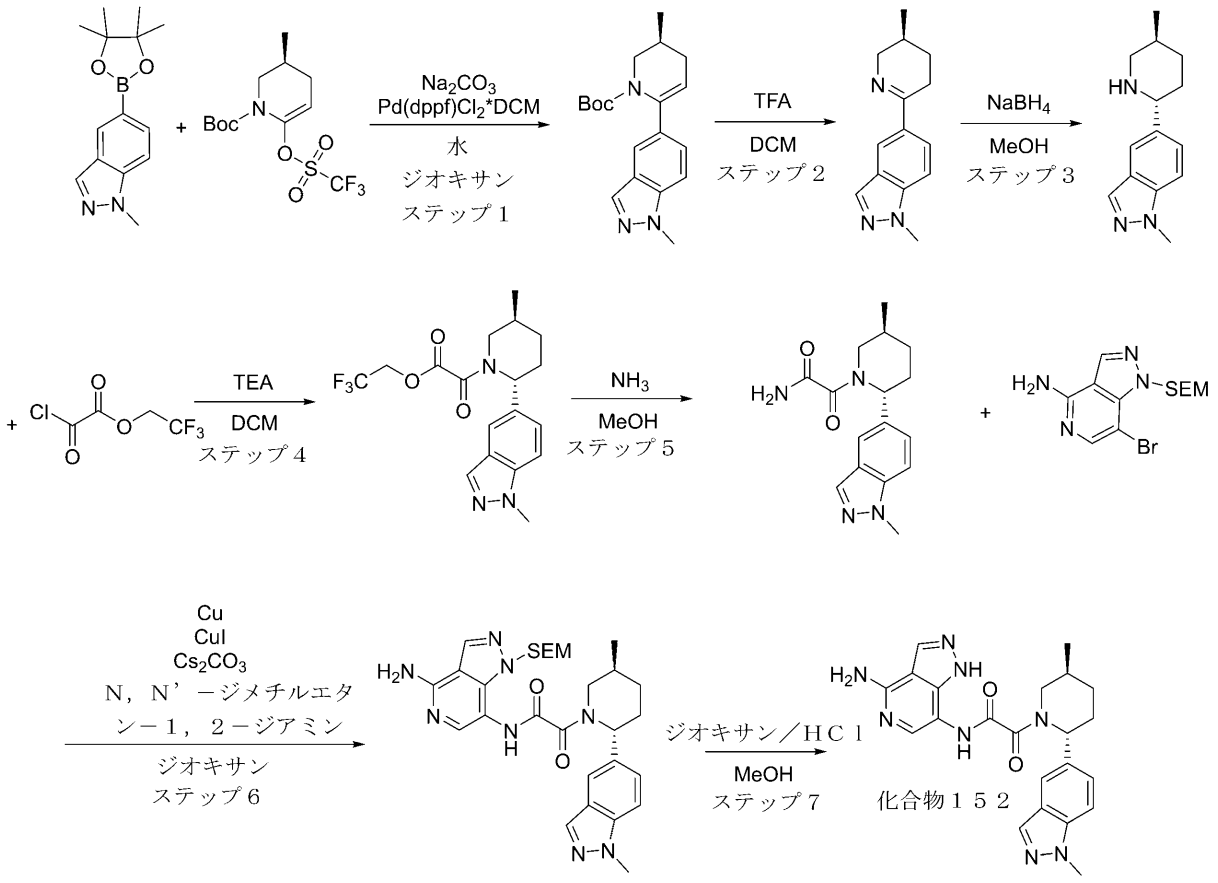
一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：６ｇの粗製物。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０９　（ｄ，３Ｈ），　１．４６　（ｓ，　９Ｈ），　１．８４　（ｍ，　２Ｈ），　２．３４　（ｍ，１Ｈ），　２．９７　（ｍ，　１Ｈ），　３．８７　（ｍ，　１Ｈ），　５．２３　（ｍ，１Ｈ），　７．０７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　（ｍ，　１Ｈ），　７．９２　（ｍ，１Ｈ）．
ステップ２：（Ｓ）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：３ｇの粗製物。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　（ｄ，３Ｈ），　１．５２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　（ｍ，１Ｈ），　２．４０　（ｍ，　１Ｈ），　２．９４　（ｍ，　１Ｈ），　３．２９　（ｍ，１Ｈ），　４．０２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　７．５２　（ｍ，１Ｈ），　７．６６　（ｍ，　１Ｈ）．
ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－メチルピペリジンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：２．２ｇの粗製物。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　０．８６　（ｄ，３Ｈ），　１．４７　（ｍ，　２Ｈ），　１．８４　（ｍ，　２Ｈ），　２．３７　（ｍ，１Ｈ），　２．９２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２６　（ｍ，　２Ｈ），　６．０４　（ｍ，１Ｈ），　７．０５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　（ｍ，　１Ｈ）．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：１．３５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３６５．２；実測値　３６６．２；Ｒｔ＝３．９２９分．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ２によって調製した。収率：０．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８２．２；実測値　２８３．２；Ｒｔ＝３．０２８分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：６１．７ｍｇ（１０．６６％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　６５－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４４．２；実測値　５４５．２；Ｒｔ＝１．３６８分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５１）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２．４０ｇ、６５．８２ｍｍｏｌ、３ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６１．７０ｍｇ、１１３．２８μｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２０℃で４８

時間撹拌し、次いで蒸発させ、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｅｘ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；５０－１００％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、３７ｍｇを得て、キラルＨＰＬＣ精製（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５　流量：１２ｍＬ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（０．０５７７５ｇ、１２４．６０ｕｍｏｌ、５０．２２％収率）を得た。

化合物１５１：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９１　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．２０　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．５７　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．７８　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９３　－　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　－　２．３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６４　－　３．１５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　－　４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　４．９６　－　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　６．５９　－　６．９６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９６　－　７．２０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１９　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．５０　－　７．７３　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　－　８．２３　（ｍ，　１Ｈ），　９．５７　－　１０．６２　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４６　－　１３．５３　（ｍ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４１４．２；実測値　４１５．２；Ｒｔ　＝　１．３０４分．

実施例１４３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５２）

【化４５２】



ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３２７．２；実測値 ３２８．２；Ｒｔ＝１．３０６分．
ステップ２：（Ｓ）－１－メチル－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２２７．２；実測値 ２２８．２；Ｒｔ＝０．７０１分．
ステップ３：１－メチル－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：０．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２２９．２；実測値 ２３０．２；Ｒｔ＝０．６４２分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３８３．２；実測値 ３８４．２；Ｒｔ＝１．４０１分．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセテート（０．８ｇ、２．０９ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨに溶解した。得られた透明な溶液を２５℃で１６時間放置した。反応が完了したら、得られた混合物を濃縮して乾燥させて、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．６ｇ、２．００ｍｍｏｌ、９５．７３％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３００．２；実測値 ３０１．２；Ｒｔ＝０．８９０分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：２２０ｍｇ（３９．１４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分 ４０－４０－６５％ 水－ＭｅＣＮ＋０．１％ $NH_4OH$ ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５６２．２；実測値 ５６３．２；Ｒｔ＝１．０５５分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５２）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３．１５ｇ、１２．０１ｍｍｏｌ、３．００ｍＬ、１３．９％純度）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２２０ｍｇ、３９０．９５μｍｏｌ）の撹拌溶液に２５

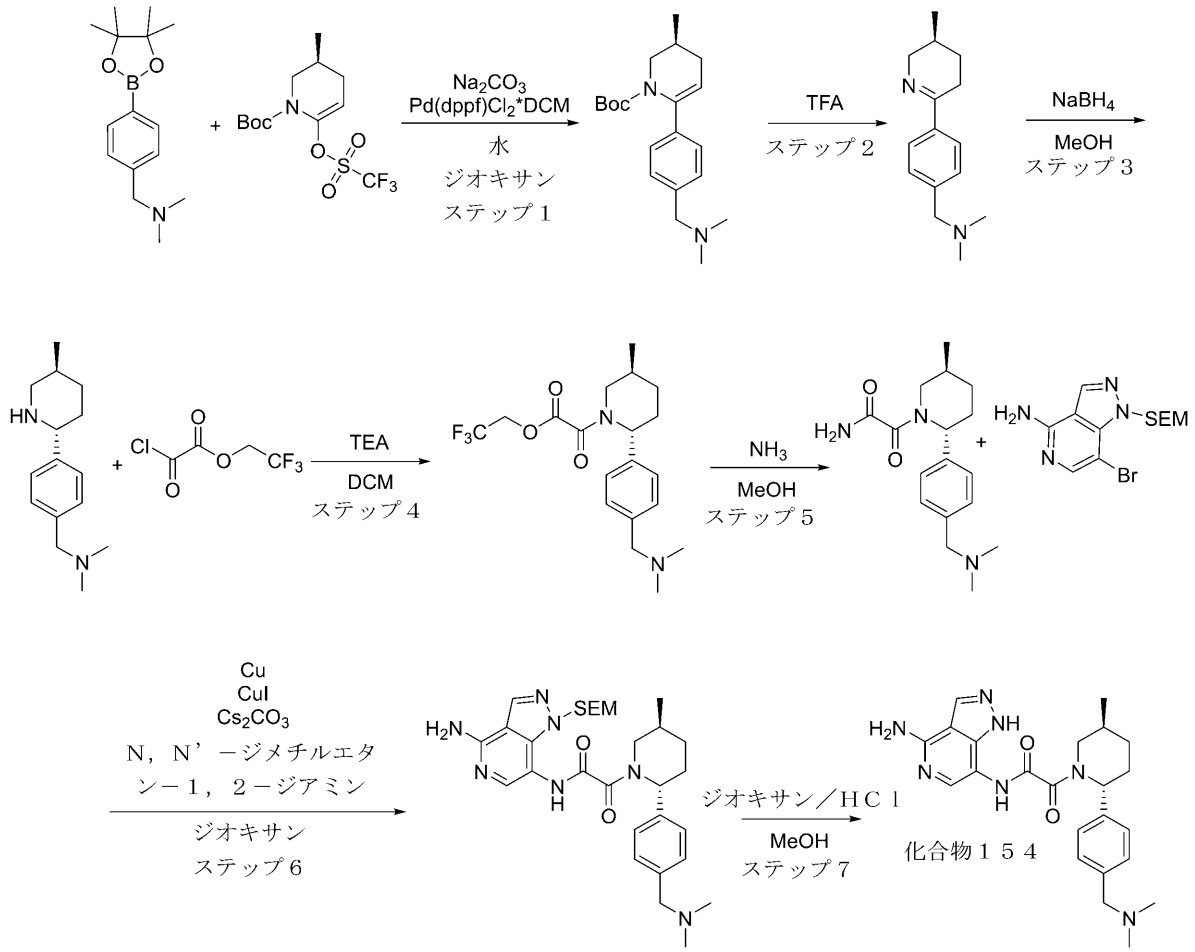
℃で加えた。得られた溶液を２５℃で１５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相：０－７０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ））に供して、化合物１５２　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－５－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２４．４ｍｇ、４８．２８μｍｏｌ、１２．３５％収率、２ＨＣｌ）を明るい黄色の固体（ＨＰＬＣ後の第１の画分）として得た。

化合物１５２：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．９７　（ｍ，　２Ｈ），　２．０４　－　２．３２　（ｍ，　２Ｈ），　２．７６　－　３．０９　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　－　３．９９　（ｍ，　１Ｈ），　４．００　－　４．０７　（ｍ，　３Ｈ），　５．４３　－　５．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８９　－　８．００　（ｍ，　１Ｈ），　８．００　－　８．０３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４４　－　８．７７　（ｍ，　２Ｈ），　１０．８５　－　１１．０７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．０７　－　１２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　１３．８６　－　１４．０４　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４３２．２；実測値　４３３．２；Ｒｔ　＝　２．１４６分．

実施例１４４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５４）

【化４５３】



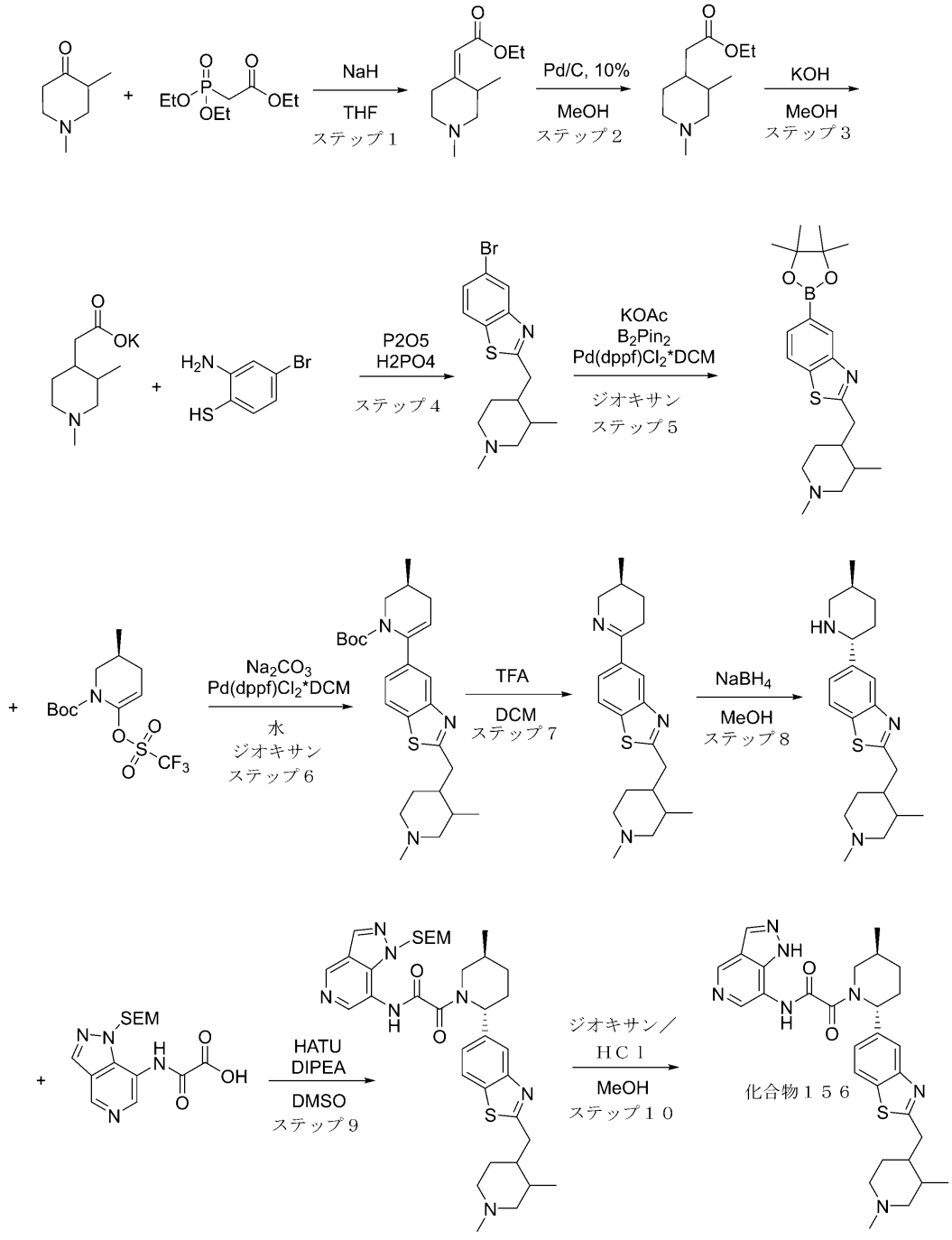

ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：２．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ３３０．２；実測値 ３３１．２；Ｒｔ＝２．３９２分．
ステップ２：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（４－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）フェニル）メタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：１．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ２３０．２；実測値 ２３１．２；Ｒｔ＝０．４９６分．
ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（４－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェニル）メタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：０．５ｇ（３０．９８％）。
ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＥｔＯＡｃ＋ＴＥＡ／ＭｅＯＨ＋ＴＥＡを用いるシリカゲルによって精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ２３２．２；実測値 ２３３．２；Ｒｔ＝０．２０５分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソア

セテートの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝２．１２３分．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
アンモニア（３５．２６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．８ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（２５－５０％　０．５－６．５分；３０ｍｌ／分　水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$（ローディングポンプ　４　ｍｌ／分　ＭｅＣＮ＋$NH_3$）；カラム　ＸＢｒｉｄｇｅ　１９＊１００ｍｍ（Ｒ））により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２７６ｍｇ、９０９．７０μｍｏｌ、４３．９４％収率）を黄色のガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３０３．２；実測値　３０４．２；Ｒｔ＝０．５４４分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：１１１ｍｇ（２２．０５％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　１０－１０－３５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５６５．２；実測値　５６６．２；Ｒｔ＝０．９２７分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５４）の合成
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（８８．６９ｍｇ、１５６．７６μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８５７．３３ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１．０７ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；０－０－２５％　０－２－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．２％　ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、化合物１５４　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１６．５ｍｇ、３１．２８μｍｏｌ、１９．９５％収率、２ＨＣＯＯＨ）を得た。
化合物１５４：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９１　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　（ｓ，　１Ｈ），　１．６７　（ｓ，　１Ｈ），　１．８９　（ｄ，　１Ｈ），　２．０３　（ｓ，　６Ｈ），　２．７４　（ｄ，　３Ｈ），　３．９１　（ｄｄ，　３Ｈ），　４．９５　－　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　６．２７　－　６．８５　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　（ｄ，　４Ｈ），　７．

５０－７．７９（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｄ，１Ｈ），９．５１－１０．５９（ｍ，１Ｈ），１３．０２（ｄ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ４３５．２；実測値 ４３６．２；Ｒｔ ＝ １．７７６分．

実施例１４５．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１５６）

【化４５４】




ステップ１：（Ｅ）－エチル２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イリデン）アセテ

ートの合成
ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１．９０ｇ、８２．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、エチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（１９．３９ｇ、８６．４９ｍｍｏｌ、１７．２４ｍＬ）を滴下して加え、次いで１，３－ジメチルピペリジン－４－オン（１０ｇ、７８．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液を１時間後に加えた。得られた反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。次いでそれをＭＴＢＥ／水（１５０ｍｌ／３０ｍｌ）で抽出し、有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させた。所望の生成物エチル（２Ｅ）－２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジリデン）アセテート（１３．５ｇ、６８．４３ｍｍｏｌ、８７．０４％収率）を黄色の液体として単離した。
$^1H$ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）１．０７（ｄ，３Ｈ），１．２５（ｔ，３Ｈ），１．９０（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｍ，２Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ）．
ステップ２：エチル ２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）アセテートの合成
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のエチル（２Ｅ）－２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジリデン）アセテート（６ｇ、３０．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１０％パラジウム炭素（０．５ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を２５°Ｃで加えた。得られた反応混合物を真空化し、水素下（６１．３１ｍｇ、３０．４１ｍｍｏｌ）、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、エチル２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）アセテート（５．４８ｇ、粗製）を得た。
ＧＣＭＳ：［Ｍ］：計算値 １９９．２；実測値 １９９．２；Ｒｔ＝６．７３９分．
ステップ３：カリウム２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）アセテートの合成
ＭｅＯＨ（４０．０４ｍＬ）中のエチル２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）アセテート（５．４８ｇ、２７．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化カリウム（２．３１ｇ、４１．２５ｍｍｏｌ、１．１３ｍＬ）をそれぞれ２５℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し、次に真空中で濃縮して、カリウム；２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）アセテート（８ｇ、粗製）を得た。
ＧＣＭＳ：［Ｍ］：計算値 ２０９．２；実測値 ２０９．２；Ｒｔ＝２．２１１分．
ステップ４：５－ブロモ－２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
撹拌した$H_3PO_4$（２７．７５ｇ、２４０．７０ｍｍｏｌ、１５ｍＬ、８５％純度）に、$P_2O_5$（４．５ｇ、３１．７０ｍｍｏｌ）を６０℃で加え、次に１２０℃に加熱した。得られた反応混合物を１２０℃で３０分間撹拌した、次いでカリウム；２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）アセテート（７．５ｇ、２１．５０ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－ブロモベンゼンチオール（４．３９ｇ、２１．５０ｍｍｏｌ）を加え、一晩撹拌した。完了したら、反応混合物を室温まで冷却した。次いで、氷を含むＮａＯＨの溶液を加え、ｐＨ＝１４までクエンチした。所望の生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で２回洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、５－ブロモ－２－［（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（５．５ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３３９．２；実測値 ３４０．２；Ｒｔ＝０．９３３分．
ステップ５：２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：３．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３８６．２；実測値 ３８７．２；Ｒｔ＝１．０１０分．

ステップ６：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：３．８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４５５．２；実測値　４５６．２；Ｒｔ＝１．１７１分．

ステップ７：２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、４．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１５ｇ、１３１．５５ｍｍｏｌ、１０．１４ｍＬ）を加え、次いで２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水及びＤＣＭで処理した。水層をＤＣＭで２回洗浄した。$NaHCO_3$の水溶液を、溶液の塩基性ｐＨに加え、所望の生成物をＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、２－［（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．８ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．５４２分．

ステップ８：２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．５１ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５７．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝０．４８４分．

ステップ９：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ｂによって調製した。収率：８４．９ｍｇ（２６．４２％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－６５％　ＭｅＯＨ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６７５．２；実測値　６７６．２；Ｒｔ＝３．１２９分．

ステップ１０：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）　化合物１５６）の合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（８４．９ｍｇ、１２５．６０μｍｏｌ）を、ＨＣｌ（１０重量％）で飽和したジオキサン（３ｍＬ）に溶解した。ＭｅＯＨ（１ｍＬ）をより良好な溶解性のために加えた。反応混合物を２０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１ｍｌのＭｅＯＨに溶解し、ＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：２－１０分　３０－６５％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、３０ｍｌ／分）に供した。２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［（１

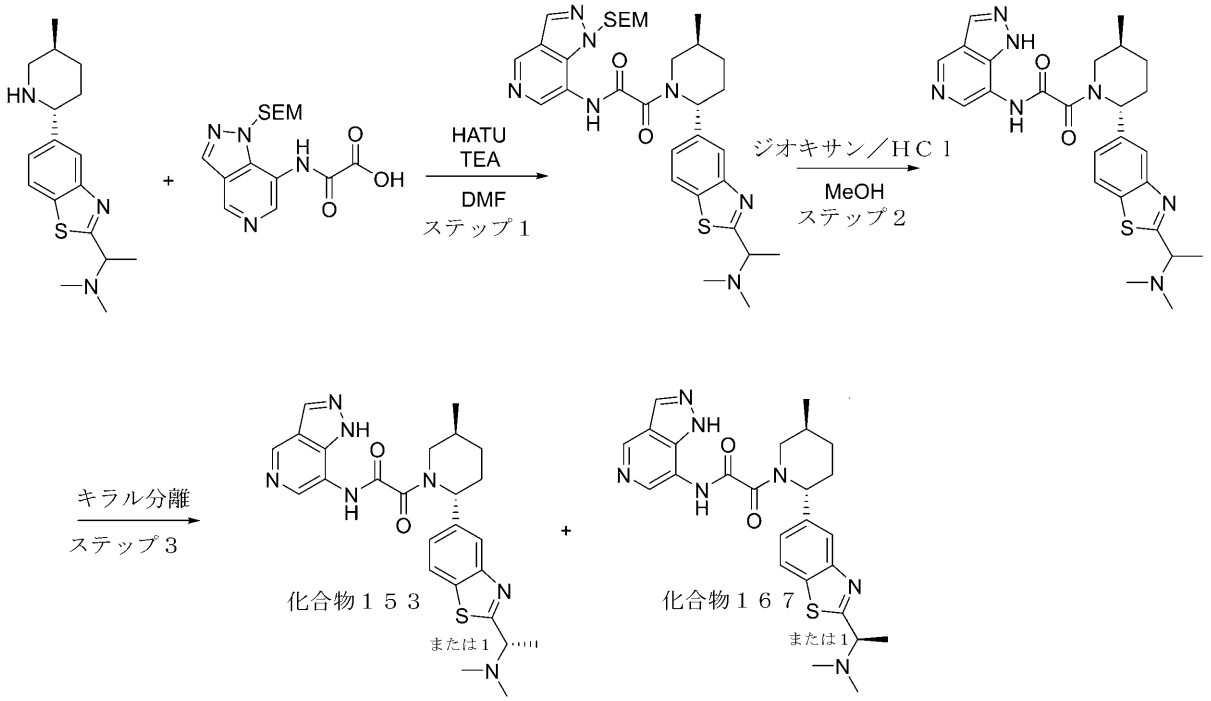
，３－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３３．９ｍｇ、５７．２９μｍｏｌ、４５．６１％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

化合物１５６：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） ０．７５ － １．０６ （ｍ， ６Ｈ），１．３７ － １．５０ （ｍ， ４Ｈ），１．７４ － ２．３３ （ｍ， ８Ｈ），２．７３ － ３．０２ （ｍ， ６Ｈ），３．７８ － ４．１２ （ｍ， ２Ｈ），５．５８ － ５．７５ （ｍ， １Ｈ），７．３９ － ７．４３ （ｍ， １Ｈ），７．９０ － ８．１５ （ｍ， ２Ｈ），８．３０ － ８．５４ （ｍ， ２Ｈ），８．９０ － ８．９６ （ｍ， １Ｈ），１１．１４ － １１．２４ （ｍ， １Ｈ），１３．０９ － １３．１６ （ｍ， １Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ５４５．２；実測値 ５４６．２；Ｒｔ ＝ １．７９２分．

実施例１４６．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１５３及び化合物１６７）

【化４５５】




Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成を中間体４５により得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

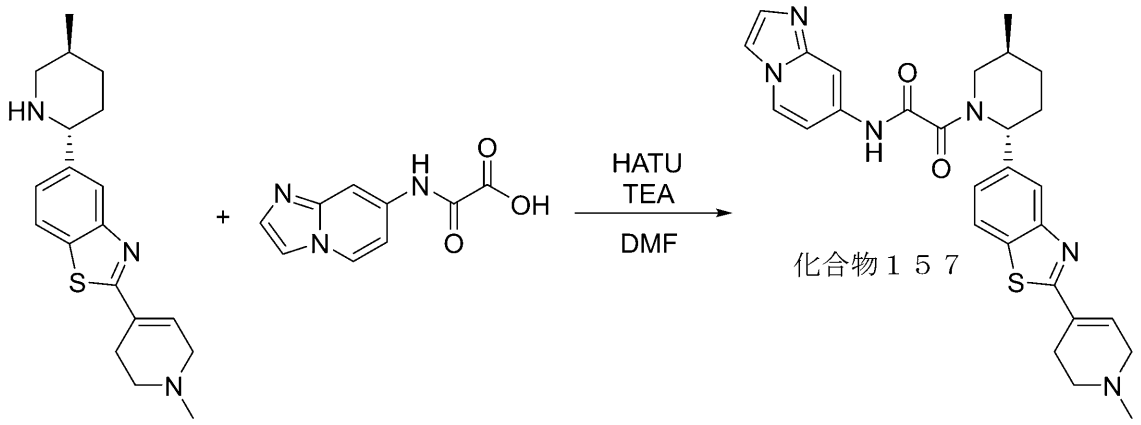
一般的な手順スキームＳ４ステップ６Ａによって調製した。収率：１３２ｍｇ（３２．２１％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分 ４５－４５－８５％ 水－ＭｅＣＮ＋０．１％ＮＨ$_{4}$ＯＨ

、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６２１．２；実測値　６２２．２；Ｒｔ＝１．０４６分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
　ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．０１ｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１０％純度）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［１－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１３２ｍｇ、２１２．２６μｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で７２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＨＰＬＣ（３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［１－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４３ｍｇ、８７．４７μｍｏｌ、４１．２１％収率）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４９１．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ＝０．６６７分．
ステップ３：キラル分離（化合物１５３及び化合物１６７）
　ラセミ２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（４３．００ｍｇ、８７．４７μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ）；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、９０：５：５　流量：１２ｍＬ／分）して、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（Ｓ）－１－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（１８ｍｇ、３６．６１μｍｏｌ、８３．７２％収率）（ＲＴ＝３０．３７分）、及び２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（１８．８ｍｇ、３８．２４μｍｏｌ、８７．４４％収率）（ＲＴ＝３９．９８分）を得た。
　分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、９０－５－５、１ｍｌ／分）における化合物１５３のＲｅｌ時間は２６．７６分、化合物１６７については３５．８２分であった。
化合物１５３：保持時間：２６．７６分
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　１．０３　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．４４　（ｍ，　４Ｈ），　１．７１　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　２．０２　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　－　２．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　－　２．２９　（ｍ，　６Ｈ），　２．３０　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　－　３．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．７５　－　４．１５　（ｍ，　２Ｈ），　５．５６　－　５．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８８　－　７．９３　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．２６　－　８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　８．４０　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　８．８７　－　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９４　－　１１．３１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９２　－　１３．２３　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４９１．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ　＝　０．８７６分．

化合物１６７：保持時間：３５．８２分
$^1$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １．０４ － １．１０ （ｍ，３Ｈ），１．３６ － １．４３ （ｍ，４Ｈ），１．６９ － １．８２ （ｍ，１Ｈ），１．８７ － １．９７ （ｍ，１Ｈ），２．０９ － ２．２２ （ｍ，１Ｈ），２．２５ － ２．２８ （ｍ，６Ｈ），２．３０ － ２．３６ （ｍ，１Ｈ），２．８８ － ３．２６ （ｍ，１Ｈ），３．８０ － ４．１６ （ｍ，２Ｈ），５．５０ － ５．８５ （ｍ，１Ｈ），７．３５ － ７．４８ （ｍ，１Ｈ），７．８６ － ７．９４ （ｍ，１Ｈ），７．９９ － ８．０９ （ｍ，１Ｈ），８．２４ － ８．３７ （ｍ，１Ｈ），８．３７ － ８．６１ （ｍ，１Ｈ），８．８９ － ９．０１ （ｍ，１Ｈ），１０．９４ － １１．３０ （ｍ，１Ｈ），１２．８９ － １３．１４ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４９１．２；実測値 ４９２．２；Ｒｔ ＝ ０．８７５分．

実施例１４７．Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５７）
【化４５６】

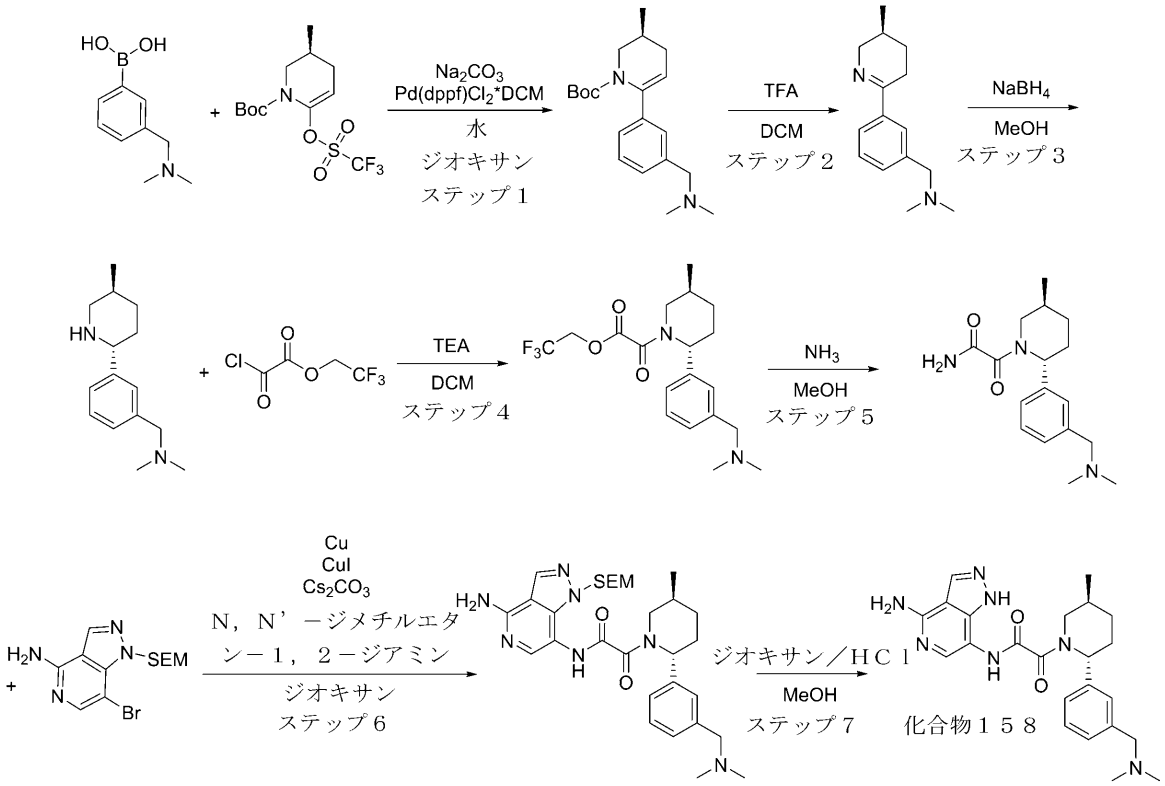


化合物１５７

２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体４６により得た。
一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：５９．７ｍｇ（２３．７４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １００＊１９ ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分 ４０－４０－７５％ 水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。
化合物１５７：$^1$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ （ｐｐｍ）１．０５ （ｍ，３Ｈ），１．３７ （ｍ，１Ｈ），１．７２ （ｍ，１Ｈ），１．８９ （ｍ，１Ｈ），２．１５ （ｍ，１Ｈ），２．２９ （ｍ，４Ｈ），２．５８ （ｍ，２Ｈ），２．６７ （ｍ，２Ｈ），３．１０ （ｍ，２Ｈ），４．０４ （ｍ，２Ｈ），５．４９ （ｍ，１Ｈ），６．７５ （ｍ，１Ｈ），７．０７ （ｍ，１Ｈ），７．４４ （ｍ，２Ｈ），７．９４ （ｍ，４Ｈ），８．４６ （ｍ，１Ｈ），１１．１５ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５１４．２；実測値 ５１５．２；Ｒｔ ＝ １．８６４分．

**実施例１４８．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５８）**

**【化４５７】**




**ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成**

**一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：３ｇの粗製物。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３０．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ＝２．４０７分．**

**ステップ２：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）フェニル）メタンアミンの合成**

**一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：１．５ｇの粗製物。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３０．２；実測値　２３１．２；Ｒｔ＝０．３０３分．**

**ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェニル）メタンアミンの合成**

**一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：０．２６ｇ（１７．１８％）。**

**ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物として０～１００％のＭＴＢＥ／ＭｅＯＨを用いるシリカゲルにより精製した。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３２．２；実測値　２３３．２；Ｒｔ＝０．２６８分．**

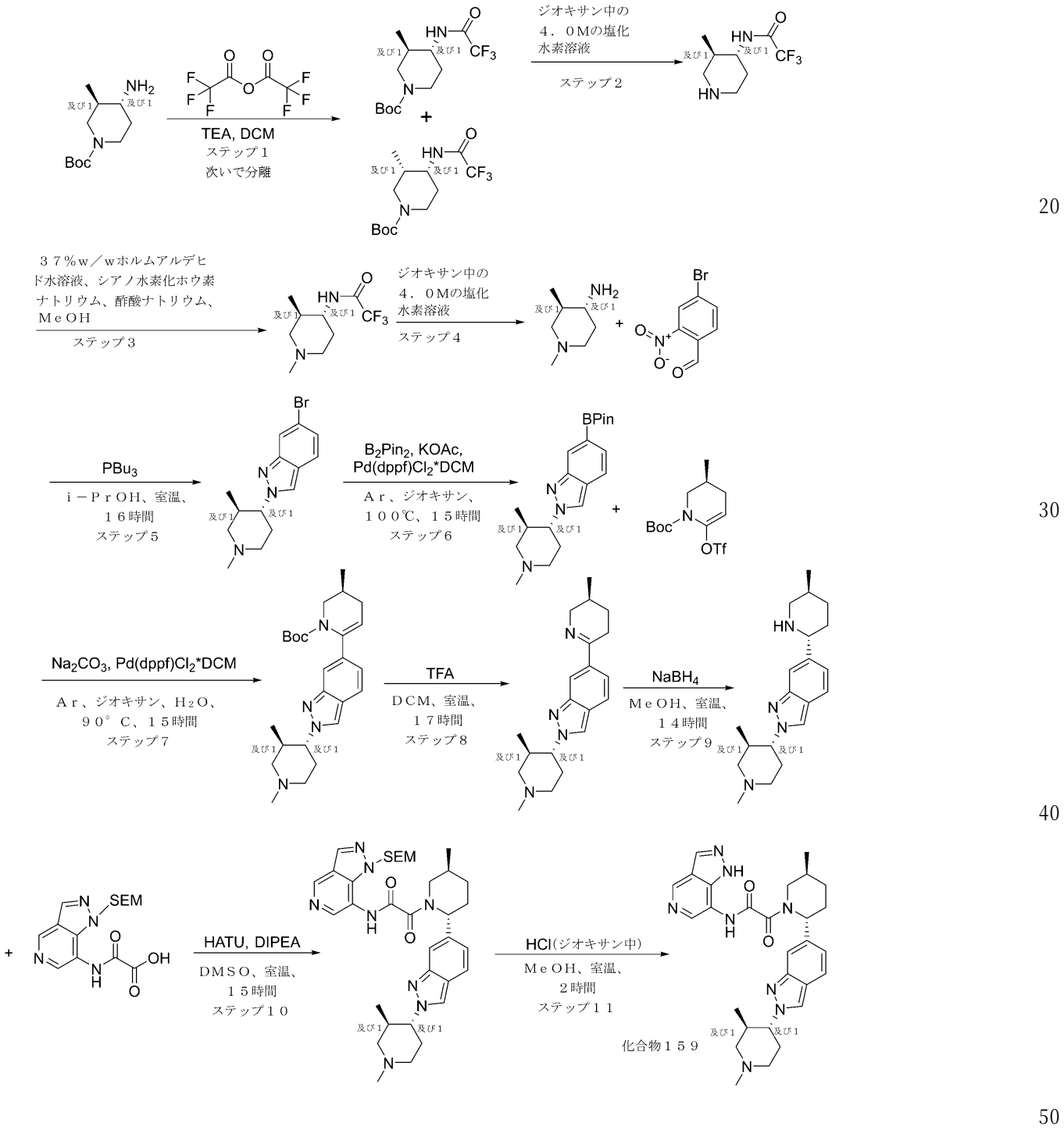
**ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成**

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．４３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３８６．２；実測値 ３８７．２；Ｒｔ＝２．２０４分．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
アンモニア（１８．９５ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．４３ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（０－３０％ ０．５－６．５分；３０ｍｌ／分 水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$（ローディングポンプ ４ ｍｌ／分 ＭｅＣＮ＋$NH_3$）；カラム ＸＢｒｉｄｇｅ １９＊１００ｍｍ（Ｒ））により精製して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１０４．５ｍｇ、３４４．４３μｍｏｌ、３０．９５％収率）を黄色のガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３０３．２；実測値 ３０４．２；Ｒｔ＝０．５６９分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：６８ｍｇ（３４．７３％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分 １０－１０－３５％ 水－ＭｅＣＮ＋０．１％ ＦＡ ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５６５．２；実測値 ５６６．２；Ｒｔ＝０．９３１分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１５８）の合成
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（８８．６９ｍｇ、１５６．７６μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８５７．３３ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１．０７ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ １８ ＳＭＢ１００－５Ｔ １００ｘ１９ｍｍ ５ｕｍ；０－０－２５％ ０－２－５分 $H_2O$／ＭｅＣＮ／０．２％ ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、化合物１５８ Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１３．８ｍｇ、２６．１６μｍｏｌ、１６．６９％収率、２ＨＣＯＯＨ）を得た。
化合物１５８：$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ （ｐｐｍ） ０．９２ － １．０６ （ｍ， ３Ｈ），１．３０ － １．４２ （ｍ， １Ｈ），１．６６ － １．７３ （ｍ， １Ｈ），１．８６ － １．９４ （ｍ， １Ｈ），２．０２ － ２．１２ （ｍ， １Ｈ），２．１８ － ２．２７ （ｍ， ２Ｈ），２．８３ － ３．０６ （ｍ， ２Ｈ），３．２２ － ３．２７ （ｍ， ６Ｈ），３．７３ － ４．１３ （ｍ， １Ｈ），５．４５ － ５．６６ （ｍ， １Ｈ），

６．４６－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．５６（ｍ，４Ｈ），７．６３－７．８０（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．３０（ｍ，１Ｈ），１０．４１－１０．５９（ｍ，１Ｈ），１２．３０－１３．０７（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４３５．２；実測値　４３６．２；Ｒｔ＝１．７９６分．

実施例１４９．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１５９）

【化４５８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチル－４－［（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－４－［（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－アミノ－３－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１５．１５ｇ、７０．６９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１０．７３ｇ、１０６．０４ｍｍｏｌ、１４．７８ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡＡ（１６．３３ｇ、７７．７６ｍｍｏｌ、１０．９８ｍＬ）を０℃で加えた。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物をＮａＨＣＯ３、１ＮＨＣｌで洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、乾燥させた。別個のジアステレオマー、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－４－［（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（７．８ｇ、２５．１４ｍｍｏｌ、３５．５６％収率）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチル－４－［（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、２９．００ｍｍｏｌ、４１．０３％収率）を、残渣のカラムクロマトグラフィー精製によって白色の固体として得た（条件は、Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ、３３０ｇ　ＳｉＯ２、０－３０％のＭｔＢＥを含む石油エーテル／ＭｔＢＥ、流量＝１２７ｍＬ／分、Ｒｖ＝１０．５－１３．３ＣＶである）。１．４ｇの１：１混合物を混合分画として得た。

ステップ２：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチル－４－ピペリジル］アセトアミドの合成

Ｅｔ２Ｏ（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチル－４－［（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、２９．００ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８０．００ｇ、２．１９ｍｏｌ、１００ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を４８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチル－４－ピペリジル］アセトアミド（６．２ｇ、２５．１４ｍｍｏｌ、８６．６７％収率、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８１　（ｄ，　３Ｈ），　１．７４　－　１．８３　（ｍ，　２Ｈ），　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．６８　（ｍ，　１Ｈ），　２．９３　（ｍ，　１Ｈ），　３．２３　（ｄｄ，　２Ｈ），　３．６５　（ｍ，　１Ｈ），　９．１３　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　９．５４４　（ｄ，　１Ｈ）．

ステップ３：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］アセトアミドの合成

７～８％メタノールで安定化させたホルムアルデヒド、３７％ｗ／ｗ水溶液（２．２４ｇ、２７．６５ｍｍｏｌ、２．０７ｍＬ、３７％純度）、及び酢酸（４．５３ｇ、７５．４１ｍｍｏｌ、４．３２ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（４５．６８ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチル－４－ピペリジル］アセトアミド（６．２ｇ、２５．１４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（２．２７ｇ、２７．６５ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ）の溶液に加えた。得られた混合物を２１℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３．１６ｇ、５０．２７ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、１８時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５０ｍｌ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて蒸発させ、２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］アセトアミド（５．６ｇ、２４．９８ｍｍｏｌ、９９．３６％収率）を白色の固体として得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　０．９１４　（ｄ，　３Ｈ），　１．５７　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　１．９８　－　２．０５　（ｍ，　２Ｈ），　２．２８　（ｓ，　３Ｈ），　２．８７　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４　（ｍ，　１Ｈ），　６．１３　（ｂｒｓ，　１Ｈ）．

ステップ４：ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－アミンの合成

ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］アセトアミド（５．６ｇ、２４．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、水中の３６％の塩化水素溶液（９１０．６２ｍｇ、２４．９８ｍｍｏｌ、２５ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を８０℃まで加熱し、４８時間し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。固体ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－アミン（４．９ｇ、２４．３６ｍｍｏｌ、９７．５４％収率）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， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ０．９５ （ｄ， ３Ｈ），１．９５ （ｍ， １Ｈ），２．１９ （ｍ， ２Ｈ），２．６６ （ｓ， ３Ｈ），２．７６ （ｍ， １Ｈ），２．９５ （ｍ， ２Ｈ），３．３４ （ｍ， １Ｈ），８．４３ （ｂｒｓ， ３Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 １２８．１；実測値 １２９．０；Ｒｔ ＝ ０．１４７分．

ステップ５：６－ブロモ－２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾールの合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ１Ａによって調製した

収率：４．５ｇ（５９．９３％）

$^1$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ０．５２ （ｄ， ３Ｈ），１．７４ （ｔ， １Ｈ），１．８９ （ｄ， １Ｈ），２．０２ （ｔ， ３Ｈ），２．１６ （ｍ， １Ｈ），２．２０ （ｓ， ３Ｈ），２．２７ （ｍ， １Ｈ），２．８８ （ｔ， ２Ｈ），４．０５ （ｔ， １Ｈ），７．１０ （ｄ， １Ｈ），７．６２ （ｄ， １Ｈ），７．８６ （ｓ， １Ｈ），８．４６ （ｓ， １Ｈ）．

ステップ６：２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ２Ａによって調製した

収率：７．５ｇ（粗製）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３５５．２；実測値 ３５６．４；Ｒｔ＝２．５１４分．

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ２によって調製した

収率：９．０ｇ（粗製）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４２４．３；実測値 ４２５．６；Ｒｔ＝３．３５４分．

ステップ８：２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ３（方法Ａ）によって調製した

収率：８．８５ｇ（粗製）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３２４．２；実測値 ３２５．２；Ｒｔ＝１．４８５分．

ステップ９：２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成

一般的な手順スキームＳ７ステップ４によって調製した

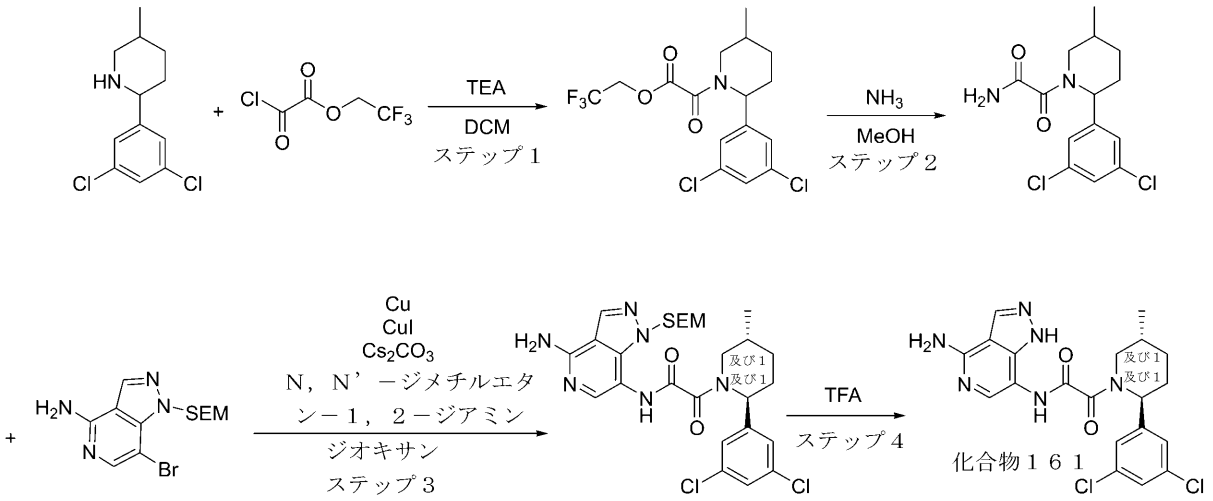
収率：１８０ｍｇ（１０．１１％）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３２６．２；実測値 ３２７．４；Ｒｔ＝０．４５１分．

ステップ１０：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［

ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した
収率：１１０ｍｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６４４．４；実測値　６４５．２；Ｒｔ＝３．１６分．
ステップ１１：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１５９）の合成
ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．１１ｇ、８５．２９μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を４８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（３０－５０％　０．５－６．５分；３０ｍｌ／分　水－アセトニトリル＋ｎｈ３（ローディングポンプ　４ｍｌ／分；アセトニトリル）；カラム　ｘｂｒｉｄｇｅＣ１８　１９＊１００ｍｍ（Ｒ））に供した。２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１７．６ｍｇ、３４．２０μｍｏｌ、４０．１０％収率）を黄色の固体として得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．５０　－　０．５５　（ｍ，３Ｈ），　０．７９　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４５　（ｍ，１Ｈ），　１．６５　－　１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８６　－　１．９７　（ｍ，２Ｈ），　２．００　－　２．１７　（ｍ，　２Ｈ），　２．１７　－　２．２１　（ｍ，１Ｈ），　２．２２　－　２．２５　（ｍ，　３Ｈ），　２．２７　－　２．３５　（ｍ，２Ｈ），　２．８８　－　２．９３　（ｍ，　２Ｈ），　３．３７　－　３．４５　（ｍ，１Ｈ），　３．７３　－　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　５．４８　－　５．８３　（ｍ，１Ｈ），　６．９８　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．６１　（ｍ，１Ｈ），　７．６３　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　８．２８　－　８．４２　（ｍ，２Ｈ），　８．４２　－　８．５９　（ｍ，　１Ｈ），　８．８７　－　９．００　（ｍ，１Ｈ），　１０．９７　－　１１．２７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８２　－　１３．１９（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５１４．４；実測値　５１５．２；Ｒｔ　＝　２．０２５分．
実施例１５０．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１６１）

【化４５９】




ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチルピペリジンの合成を中間体４８により得た。

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：１ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３９７．２；実測値　３９８．２；Ｒｔ＝４．４４５分．

ステップ２：２－（２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ガス状アンモニア（４２．７７ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－［２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（１ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）の溶液に通して通過させ、２１℃で５時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－［２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．７４ｇ、２．３５ｍｍｏｌ、９３．４９％収率）を白色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝３．６７３分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：１３．６ｍｇ（７．４２％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０．５－６．５分　４０－７０％　水－ＭｅＣＮ＋ＮＨ$_3$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５７７．２；実測値　５７８．２；Ｒｔ＝１．３４１分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１６１）の合成

Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－

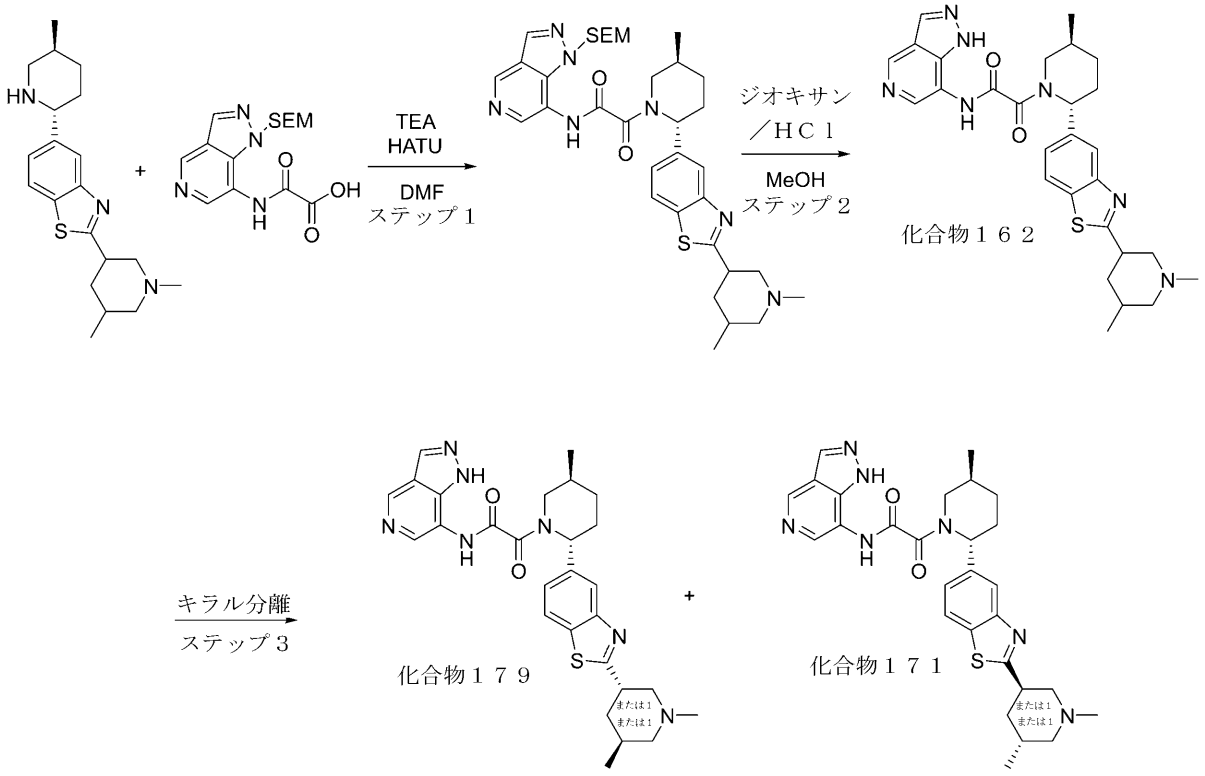
ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１７ｇ、２９．４３μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１００．６８ｍｇ、８８３．００μｍｏｌ、６８．０３μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　０－８０％　水／ＭｅＯＨ＋$NH_3$　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．００４４ｇ、９．８４μｍｏｌ、３３．４２％収率）を明るい黄色の固体として得た。

化合物１６１：

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４４７．２；実測値　４４８．２；Ｒｔ＝２．７８０分．

実施例１５１．　２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１６２、化合物１７９、及び化合物１７１）

【化４６０】




２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体４９により得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ４ステップ６Ａによって調製した。収率：１６０ｍｇ（４１．５２％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメー

トル；０－５分　５０－１００％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６６１．２；実測値　６６２．２；Ｒｔ＝１．２２１分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１６２）の合成
　ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（９９１．４６ｍｇ、２７．１９ｍｍｏｌ、１．２４ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，５－ジメチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（９０．００ｍｇ、１３５．９７μｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、反応混合物を２０℃で２４時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をメタノール（８ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（０．５ｇ）でゆっくりとクエンチし、ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；５０－１００％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分）に供して、純粋な２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，５－ジメチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３１ｍｇ、５８．３１μｍｏｌ、４２．８８％収率）を得た。
化合物１６２：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８９　－　１．１１　（ｍ，　７Ｈ），　１．１９　（ｓ，　１Ｈ），　１．３３　－　１．４３　（ｍ，１Ｈ），　１．５６　－　１．９６　（ｍ，　５Ｈ），　２．００　－　２．３５　（ｍ，８Ｈ），　２．８４　－　２．９０　（ｍ，　１Ｈ），　３．７５　－　４．１６　（ｍ，１Ｈ），　５．５２　－　５．８４　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．５１　（ｍ，１Ｈ），　７．８９　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　－　８．１１　（ｍ，１Ｈ），　８．２８　－　８．４０　（ｍ，　１Ｈ），　８．４０　－　８．６３　（ｍ，１Ｈ），　８．８１　－　９．１１　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０３　－　１１．２３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９１　－　１３．１８　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ　＝　１．９０３分．
ステップ３：キラル分離（化合物１７９及び化合物１７１）
　ラセミ２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，５－ジメチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３１．００ｍｇ、５８．３１μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　ＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：$CO_2$－ＭｅＯＨ、６０－４０．流量：１０ｍＬ／分）して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ，５Ｓ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６．１ｍｇ、１１．４７μｍｏｌ、１９．６８％収率）、及び２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６．８ｍｇ、１２．７９μｍｏｌ、２１．９４％収率）を得た。
　分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相として$CO_2$－ＭｅＯＨ、５０－５０、２ｍｌ／分）における化合物１７９のＲｅｌ時間は１５．６１分、化合物１７１については２４．４６分であった。
化合物１７９：保持時間：１５．６１分

$^1$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ０．８６ － ０．９３ （ｍ， ３Ｈ），１．０３ － １．１０ （ｍ， ３Ｈ），１．１２ － １．１８ （ｍ， １Ｈ），１．１９ － １．２７ （ｍ， ４Ｈ），１．４９ － １．５５ （ｍ， １Ｈ），１．７３ － ２．０２ （ｍ， ４Ｈ），２．０７ － ２．１９ （ｍ， ２Ｈ），２．２１ （ｓ， ３Ｈ），２．７７ － ２．８２ （ｍ， １Ｈ），３．１５ － ３．１９ （ｍ， １Ｈ），３．７７ － ４．１５ （ｍ， １Ｈ），５．５４ － ５．８１ （ｍ， １Ｈ），７．３８ － ７．４７ （ｍ， １Ｈ），７．８８ － ７．９４ （ｍ， １Ｈ），８．０１ － ８．１４ （ｍ， １Ｈ），８．２９ － ８．３９ （ｍ， １Ｈ），８．３９ － ８．５８ （ｍ， １Ｈ），８．８８ － ８．９９ （ｍ， １Ｈ），１１．０５ － １１．２４ （ｍ， １Ｈ），１２．９７ － １３．１３ （ｍ， １Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ５３１．２；実測値 ５３２．２；Ｒｔ ＝ ３．００１分．

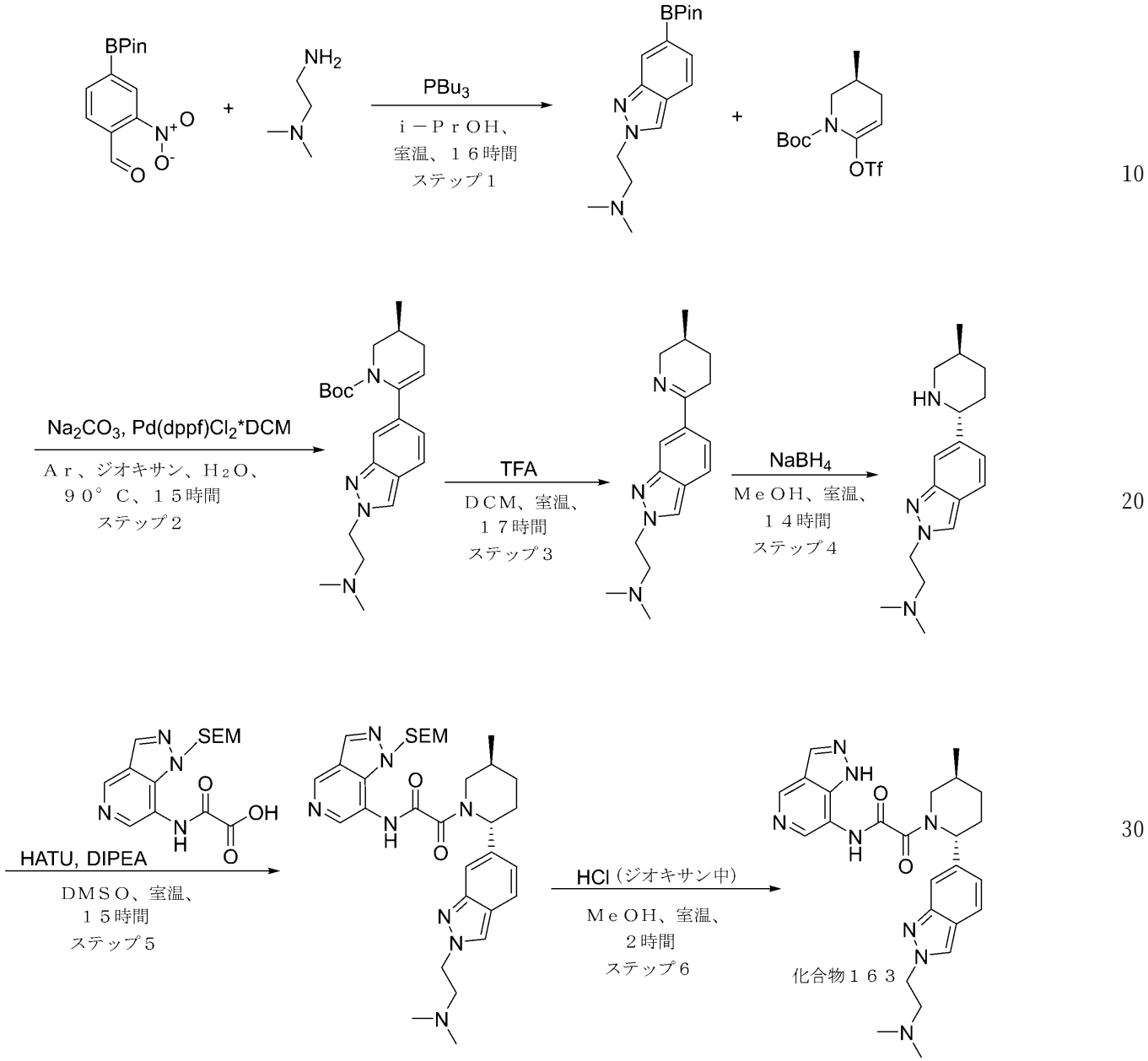
化合物１７１：保持時間：２４．４６分

$^1$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ０．８６ － ０．９３ （ｍ， ３Ｈ），１．０３ － １．１０ （ｍ， ３Ｈ），１．１２ － １．１８ （ｍ， １Ｈ），１．１９ － １．２７ （ｍ， ４Ｈ），１．４９ － １．５５ （ｍ， １Ｈ），１．７３ － ２．０２ （ｍ， ４Ｈ），２．０７ － ２．１９ （ｍ， ２Ｈ），２．２１ （ｓ， ３Ｈ），２．７７ － ２．８２ （ｍ， １Ｈ），３．１５ － ３．１９ （ｍ， １Ｈ），３．７７ － ４．１５ （ｍ， １Ｈ），５．５４ － ５．８１ （ｍ， １Ｈ），７．３８ － ７．４７ （ｍ， １Ｈ），７．８８ － ７．９４ （ｍ， １Ｈ），８．０１ － ８．１４ （ｍ， １Ｈ），８．２９ － ８．３９ （ｍ， １Ｈ），８．３９ － ８．５８ （ｍ， １Ｈ），８．８８ － ８．９９ （ｍ， １Ｈ），１１．０５ － １１．２４ （ｍ， １Ｈ），１２．９７ － １３．１３ （ｍ， １Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ５３１．２；実測値 ５３２．２；Ｒｔ ＝ ２．３７０分．

実施例１５２．２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１６３）

【化４６１】




**ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール－２－イル］エタンアミンの合成**

**一般的な手順スキームＳ７ステップ１によって調製した粗生成物をＦＣＣ（２％～６７％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）によって精製した。**

**収率：１．４５ｇ（５０．９８％）**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝１．０５６分．**

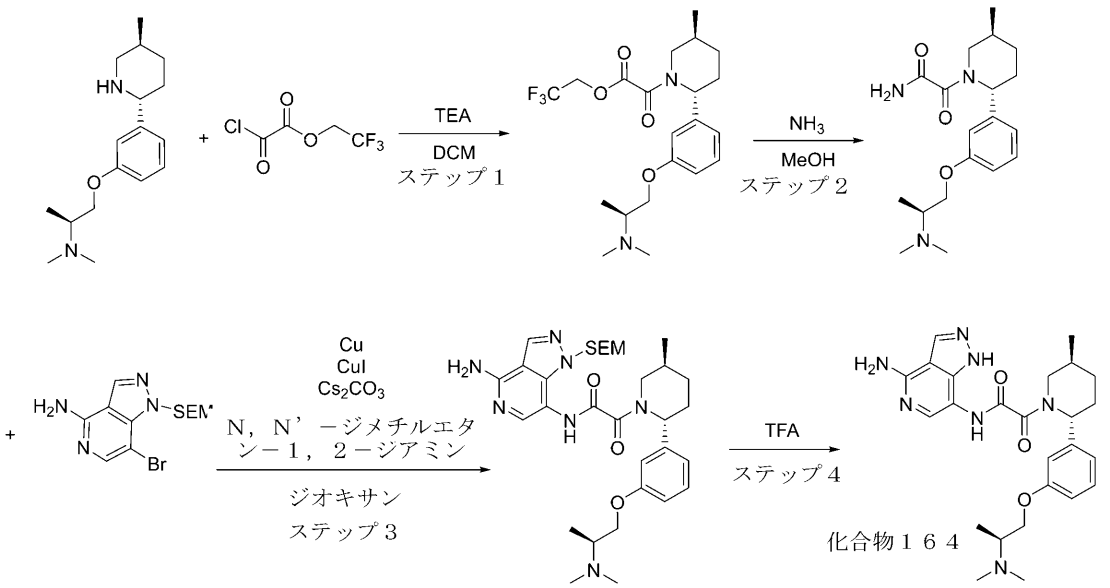
**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

**一般的な手順スキームＳ７ステップ２によって調製した**

**収率：２．６ｇ（粗製）**

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８４．２；実測値　３８５．２；Ｒｔ＝１．０１１分．
ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール－２－イル］エタンアミンの合成
　一般的な手順スキームＳ７ステップ３によって調製した
収率：０．９ｇ（４６．８％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８４．２；実測値　２８５．２；Ｒｔ＝０．４０７分．
ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール－２－イル］エタンアミンの合成
　一般的な手順スキームＳ７ステップ４（方法Ｂ）によって調製した
収率：０．７ｇ（７７．２％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８６．２；実測値　２８７．２；Ｒｔ＝０．４１４分．
ステップ５：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成
　一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　３０－６０％　メタノール＋ＦＡ、３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　メタノール＋ＦＡ）　カラム：ＹＭＣ－ＡＣＴＵＳ　ＴＲＩＡＲＴ　Ｃ１８　１００＊２０　５マイクロメートル
収率：４５ｍｇ（８．７％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６０４．４；実測値　６０５．４；Ｒｔ＝１．０２２分．
ステップ６：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１６３）の合成
　２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（０．０４５ｇ、６０．５７μｍｏｌ、３ＨＣＯＯＨ）を、トリフルオロ酢酸、９９％（２０７．２１ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１４０．００μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　３０－６０％　メタノール＋ＮＨ３　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール＋ＮＨ３　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍに供した。２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１５ｇ、３１．６１μｍｏｌ、５２．１８％収率）を明るい黄色の固体として得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７５　－　１．０８　（ｍ，３Ｈ），　１．３１　－　１．４７　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．８４　（ｍ，１Ｈ），　１．８７　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　２．１５　（ｍ，１Ｈ），　２．１５　－　２．１９　（ｍ，　６Ｈ），　２．２５　－　２．３５　（ｍ，１Ｈ），　２．７２　－　２．７８　（ｍ，　２Ｈ），　２．８６　－　２．９０　（ｍ，０，３Ｈ），　３．３５　－　３．３８　（ｍ，　０，７Ｈ），　３．７２　－　４．１６（ｍ，　１Ｈ），　４．４４　－　４．５４　（ｍ，　２Ｈ），　５．５１　－　５．８２（ｍ，　１Ｈ），　６．９９　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　７．５４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．７８　（ｍ，　１Ｈ），　８．２５　－　８．４１　（ｍ，　２Ｈ），　８．４３　－　８．６０　（ｍ，　１Ｈ），　８．８７　－　９．０４　（ｍ，１Ｈ），　１０．９７　－　１１．２３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８４　－　１３．２９

（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４７４．３；実測値　４７５．２；Ｒｔ　＝　１．５２５分．
実施例１５３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１６４）
【化４６２】




　（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成を中間体４４により得た。
ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
　一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：５９０ｍｇ（９６．９０％）。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４３０．２；実測値　４３１．２；Ｒｔ＝１．０９９分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
　２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセテート（５９０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を、ＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４５７ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、９５．９６％収率）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４７．２；実測値　３４８．２；Ｒｔ＝０．８５１分．
ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（

３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：３０．１ｍｇの粗製物。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－８０％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６０９．２；実測値　６１０．２；Ｒｔ＝０．８９５分．

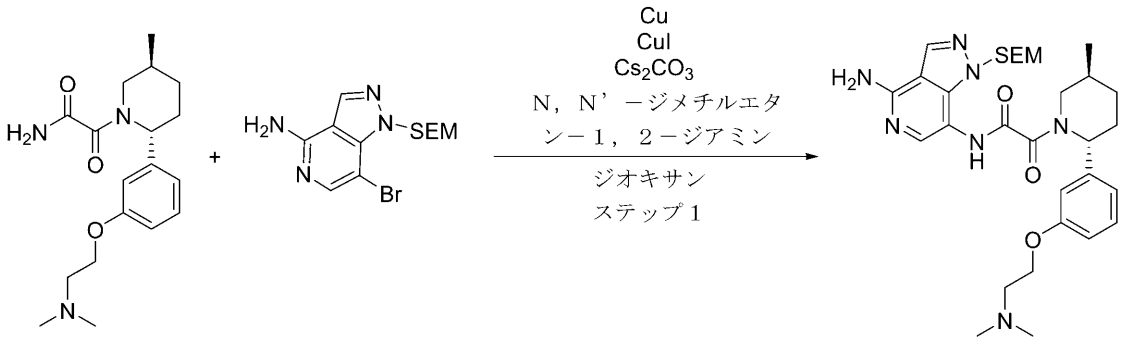
ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１６４）の合成

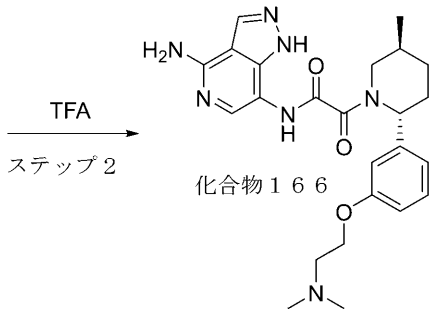
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３０．１ｍｇ、４９．３６μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（０－８０％　ＭｅＯＨ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４．７ｍｇ、９．８０μｍｏｌ、１９．８６％収率）を得た。

化合物１６４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４７９．２；実測値　４８０．２；Ｒｔ＝１．９４５分．

実施例１５４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１６６）

【化４６３】



２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を中間体５０によるものである。

ステップ１：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：２６．５ｍｇ（９．８９％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　０－５０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５９５．２；実測値　５９６．２；Ｒｔ＝０．９５５分．

ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１６６）の合成

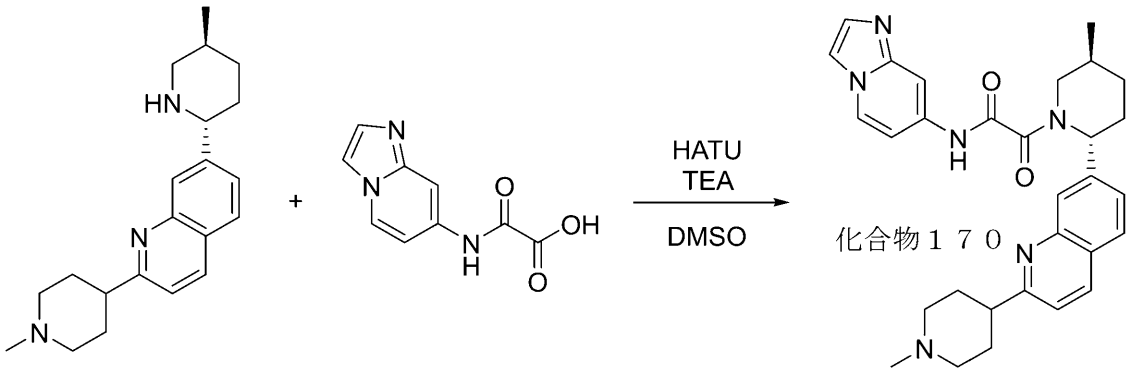
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３７．９ｍｇ、６３．６１μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（２－１０分　１０－５０％ＭｅＯＨ＋$NH_3$、３０ｍｌ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４．４ｍｇ、９．４５μｍｏｌ、１４．８６％収率）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３ｍｇ、６．４４μｍｏｌ、１０．１３％収率）を得た。

化合物１６６：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　（ｍ，　２Ｈ），　１．８８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　（ｓ，　７Ｈ），　２．６７　（ｍ，　２Ｈ），　４．０３　（ｍ，　３Ｈ），　５．５６　（ｍ，　１Ｈ），　６．６６　（ｍ，　２Ｈ），　６．８６　（ｍ，　２Ｈ），　６．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　７．６９　（ｍ，　１Ｈ），　８．１８　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．７６　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４６５．２；実測値　４６６．２；Ｒｔ　＝　１．８７５分．

実施例１５５．Ｎ－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１７０）

【化４６４】




２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリンの合成を中間体２２により得た。

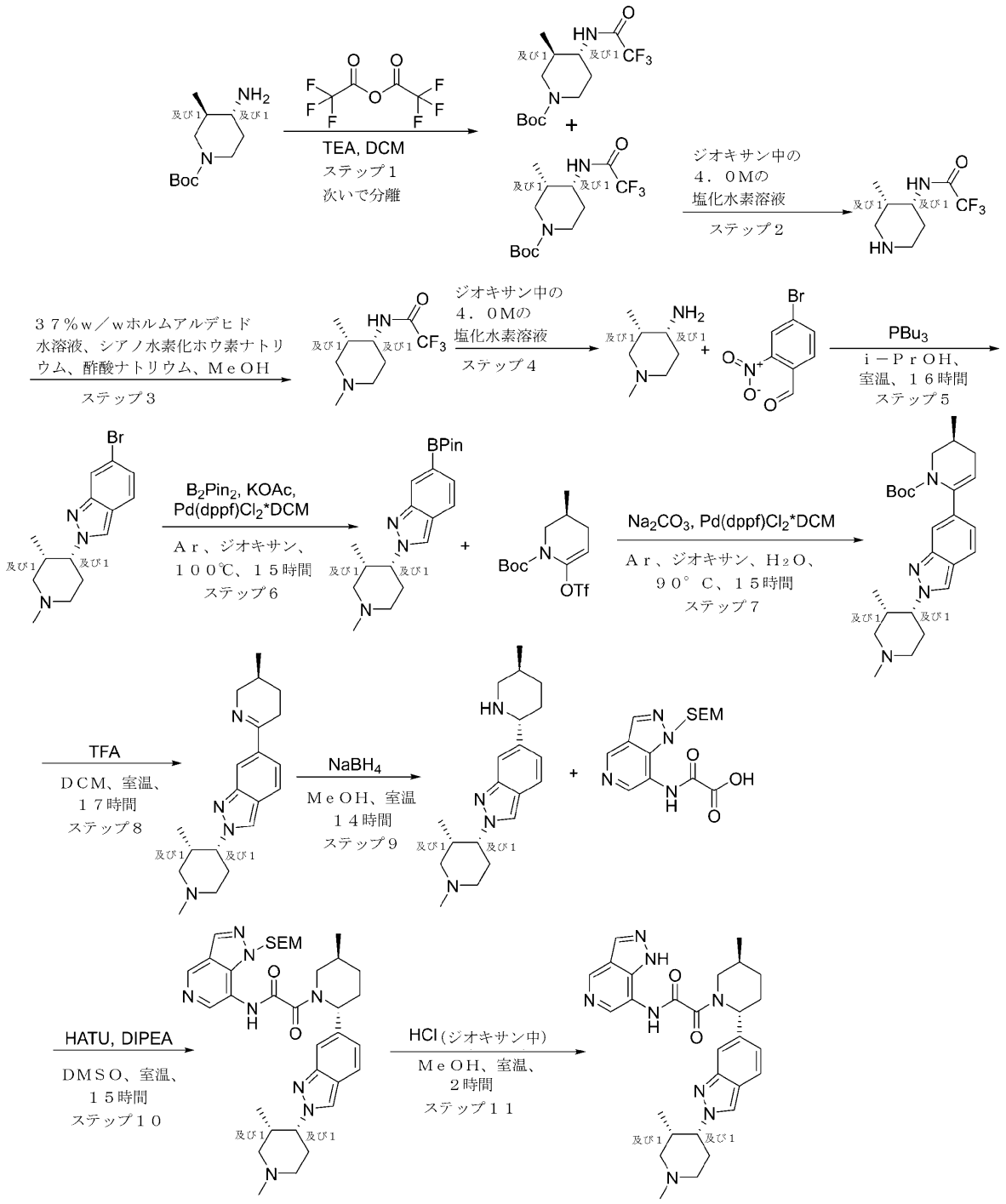
前段階からの粗生成物２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（１００．００ｍｇ、２１６．４０μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のＴＥＡ（１０９．４９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１５０．８１μＬ）と混合し、次に２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イルアミノ）－２－オキソ－酢酸（６６．６０ｍｇ、３２４．６０μｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１２３．４２ｍｇ、３２４．６０μｍｏｌ）を加え、一晩撹拌した。ＲＭを水で処理し、所望の生成物を濾過し、水で洗浄し、ＭｅＯＨに溶解させ、次いでＨＰＬＣ（２－１０分１０－４０％ＭｅＯＨ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍ　ＭｅＯＨ＋$NH_3$）　カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）に供した。Ｎ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１５．７ｍｇ、３０．７５μｍｏｌ、１４．２１％収率）を得た。

化合物１７０：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０６　（ｄｄ，　３Ｈ），　１．３９　（ｔ，　１Ｈ），　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．８９　（ｍ，　５Ｈ），　２．０８　（ｍ，　３Ｈ），　２．２３　（ｍ，　３Ｈ），　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８１　（ｍ，　１Ｈ），　２．９３　（ｍ，　２Ｈ），　３．９１　（ｍ，　２Ｈ），　５．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．０６　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　（ｍ，　３Ｈ），　７．９０　（ｍ，　４Ｈ），　８．２４　（ｍ，　１Ｈ），　８．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１１．１７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１０．２；実測値　５１１．２；Ｒｔ　＝　１．８５８分．

実施例１５６．　２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１７３）

【化４６５】




化合物１７３

ステップ１を実施例１４９、ステップ１により得た。

ステップ２：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－４－ピペリジル］アセトアミドの合成

Ｅｔ２Ｏ中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－４－［（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（７．８ｇ、２５．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３８．０５ｇ、１．０４ｍｏｌ、４７．５６ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を４８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－４－ピペリジル］アセトアミド（６ｇ、２４．３３

ｍｍｏｌ、９６．７７％収率、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。
$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ｄｍｓｏ） δ ０．８５ （ｄ， ３Ｈ）， １．８３ － １．９１ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２２ （ｍ， １Ｈ）， ３．００ － ３．１０ （ｍ， ４Ｈ）， ４．１６ （ｍ， １Ｈ）， ９．１７ － ９．３６ （ｂｒｓ， ３Ｈ）．
ステップ３：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］アセトアミドの合成
７～８％メタノールで安定化させたホルムアルデヒド、３７％ｗ／ｗ水溶液（２．３７ｇ、２９．１９ｍｍｏｌ、２．１９ｍＬ、３７％純度）、及び酢酸（４．３８ｇ、７２．９８ｍｍｏｌ、４．１８ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（４５．５６ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－４－ピペリジル］アセトアミド（６ｇ、２４．３３ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（２．１９ｇ、２６．７６ｍｍｏｌ、１．４４ｍＬ）の溶液に加えた。得られた混合物を２１℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３．０６ｇ、４８．６５ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、２１時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５０ｍｌ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。水をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で逆抽出した。有機物を合わせて蒸発させ、２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］アセトアミド（４．７ｇ、２０．９６ｍｍｏｌ、８６．１７％収率）を白色の固体として得た。
$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ ０．９８３ （ｄ， ３Ｈ）， １．７７ － １．８２ （ｍ， ４Ｈ）， ２．１４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．４６ （ｍ， １Ｈ）， ４．１１ （ｍ， １Ｈ）， ６．２２ （ｂｒｓ， １Ｈ）．
ステップ４：ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－アミンの合成
２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］アセトアミド（４．７ｇ、２０．９６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）に溶解し、水中の３６％の塩化水素溶液（７６４．２７ｍｇ、２０．９６ｍｍｏｌ、２５ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を８０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて乾燥させ、ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－アミン（４．７５ｇ、粗製、２ＨＣｌ）を白色の固体として得た。固体ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－アミン（４．７５ｇ、２３．６２ｍｍｏｌ、９９％）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 １２８．１；実測値 １２９．０；Ｒｔ＝０．２３８分．
ステップ５：６－ブロモ－２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ１Ａによって調製した
収率：４．１ｇ（６３．２５％）
$^1$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ０．６２ （ｄ， ３Ｈ）， １．９８ （ｄ， １Ｈ）， ２．０６ （ｔ， １Ｈ）， ２．１７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１６ （ｍ， １Ｈ）， ２．２０ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１７ （ｄ， １Ｈ）， ２．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．６８ （ｄ， １Ｈ）， ２．９４ （ｄ， １Ｈ）， ４．５６ （ｍ， １Ｈ）， ７．１２ （ｄ， １Ｈ）， ７．６８ （ｄ， １Ｈ）， ７．８５ （ｓ， １Ｈ）， ８．４２ （ｓ， １Ｈ）．
ステップ６：２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ２Ａによって調製した
収率：８ｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３５５．２；実測値 ３５６．４

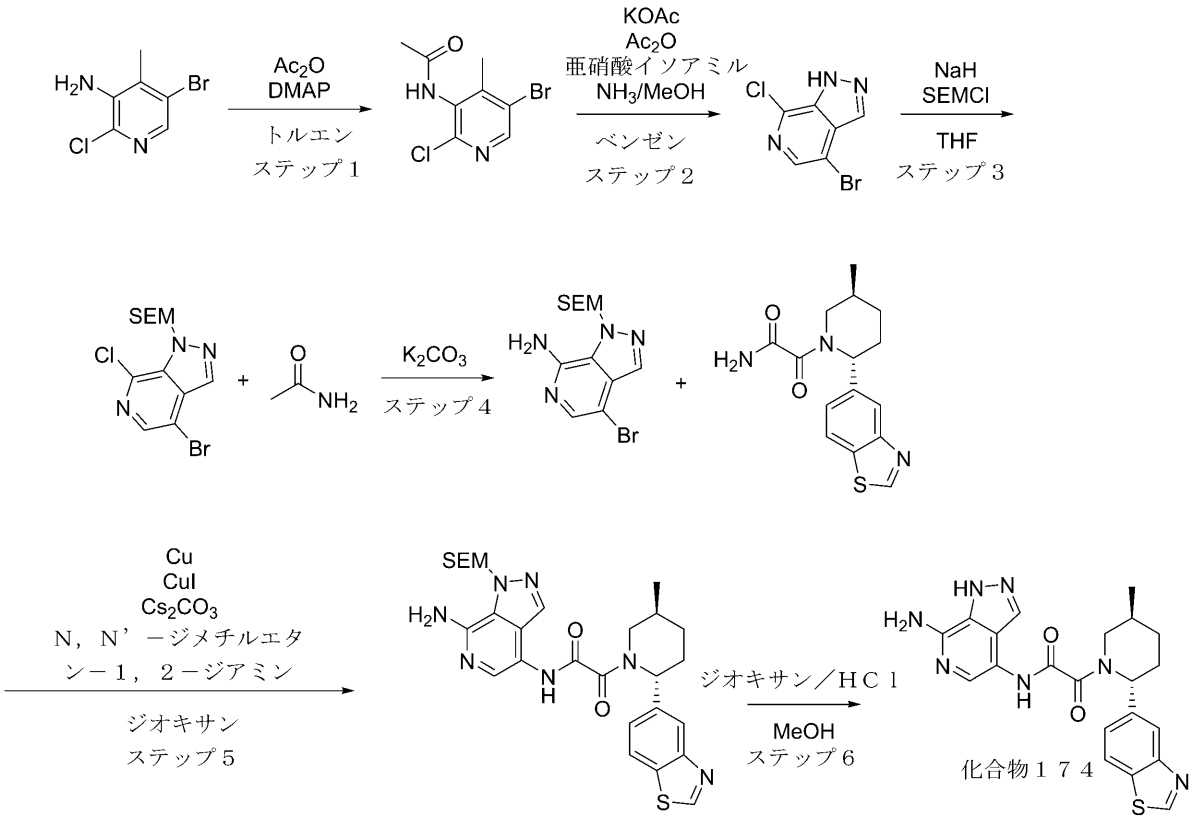
；Ｒｔ＝３．０５３分．
ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ２によって調製した
収率：１２．０ｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２４．３；実測値　４２５．４；Ｒｔ＝２．９１６分．
ステップ８：２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ３（方法Ａ）によって調製した
収率：６．８ｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２４．２；実測値　３２５．２；Ｒｔ＝１．５５分．
ステップ９：２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ４によって調製した
収率：１ｇ（２９．２３％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２６．２；実測値　３２７．２；Ｒｔ＝０．７１９分．
ステップ１０：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ７ステップ５によって調製した
収率：１２０ｍｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６４４．４；実測値　６４５．２；Ｒｔ＝３．２６分．
ステップ１１：２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１７３）の合成
ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１２０ｍｇ、９３．０４μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を４８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（３０－５０％　０．５－６．５分；３０ｍｌ／分　水－アセトニトリル＋ｎｈ３（ローディングポンプ　４ｍｌ／分；アセトニトリル）；カラム　ｘｂｒｉｄｇｅＣ１８　１９＊１００ｍｍ（Ｒ））に供した。２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２５．７ｍｇ、４９．９４μｍｏｌ、５３．６８％収率）を黄色の固体として得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．５８　－　０．６９　（ｍ，３Ｈ），　０．９９　－　１．１２　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４５　（ｍ，１Ｈ），　１．７５　－　１．８６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８８　－　２．０１　（ｍ，２Ｈ），　２．０２　－　２．１６　（ｍ，　２Ｈ），　２．２０　（ｓ，　３Ｈ），　２

．２５　－　２．３３　（ｍ，　２Ｈ），　２．３９　－　２．４５　（ｍ，　２Ｈ），２．６７　－　２．７６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４　－　３．２２　（ｍ，　２Ｈ），３．７３　－　４．１６　（ｍ，　１Ｈ），　４．５０　－　４．６４　（ｍ，　１Ｈ），５．４７　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　６．９６　－　７．１２　（ｍ，　１Ｈ），７．５２　－　７．６１　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），８．２３　－　８．４０　（ｍ，　２Ｈ），　８．４１　－　８．６０　（ｍ，　１Ｈ），８．８３　－　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０１　－　１１．２１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．９２　－　１３．２４　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　５１４．４；実測値　５１５．２；Ｒｔ　＝　２．０４２分．

**実施例１５７．Ｎ－（７－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１７４）**

**【化４６６】**



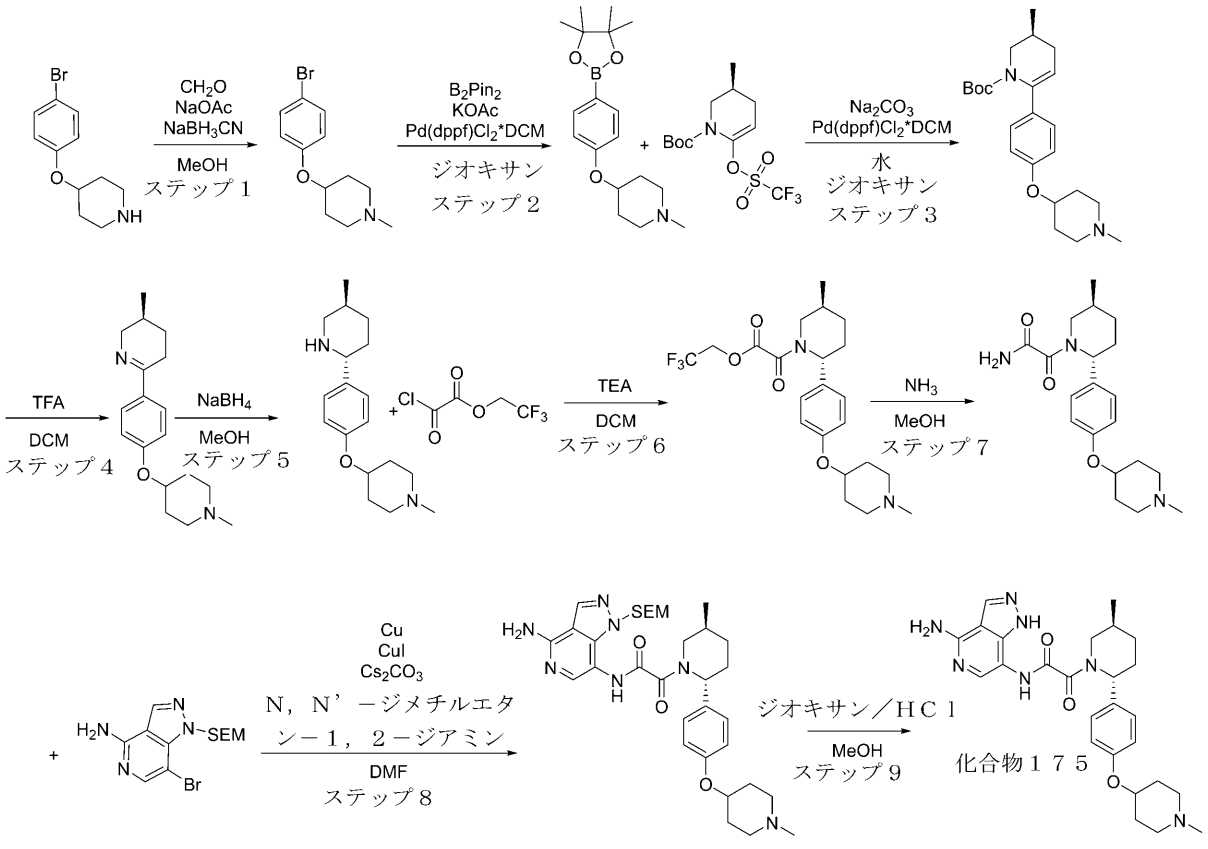

**ステップ１：Ｎ－（５－ブロモ－２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）アセトアミドの合成**

**５－ブロモ－２－クロロ－４－メチルピリジン－３－アミン（８ｇ、３６．１２ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４．４１ｇ、３６．１２ｍｍｏｌ）、及び無水酢酸（５．９０ｇ、５７．７９ｍｍｏｌ、５．４６ｍＬ）を、トルエン（１００ｍＬ）に混合し、１００℃で１２時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、カラムフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液勾配クロロホルム－アセトニトリル）に供した。Ｎ－（５－ブロモ－２－クロロ－４－メチル－３－ピリジル）アセトアミド（６．３ｇ、２３．９１ｍｍｏｌ、６６．１９％収率）を得た。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２６３．２；実測値　２６４．２；**

Ｒｔ＝０．９４８分．
ステップ２：４－ブロモ－７－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジンの合成
酢酸カリウム（３．５２ｇ、３５．８６ｍｍｏｌ、２．２４ｍＬ）、及び無水酢酸（７．３２ｇ、７１．７２ｍｍｏｌ、６．７７ｍＬ）を、乾燥ベンゼン（２００ｍＬ）中のＮ－（５－ブロモ－２－クロロ－４－メチル－３－ピリジル）アセトアミド（６．３ｇ、２３．９１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を加熱還流し、亜硝酸イソアミル（５．６０ｇ、４７．８１ｍｍｏｌ、６．４０ｍＬ）をこの温度で加え、１６時間還流を続けた。次いで不溶性物質を濾過し、濾液を真空蒸発させた。残渣をＭｅＯＨ中のアンモニウムの飽和溶液（４０７．１５ｍｇ、２３．９１ｍｍｏｌ）に溶解し、得られた溶液を室温で２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物を２００ｍｌのＥｔＯＡｃに溶解し、水で洗浄した。有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、４－ブロモ－７－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（４．３ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２３２．２；実測値　２３３．２；Ｒｔ＝１．０１８分．
ステップ３：４－ブロモ－７－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジンの合成
水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（０．９ｇ、２２．５０ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の４－ブロモ－７－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（４．３ｇ、１４．８０ｍｍｏｌ）の溶液に少しずつ加えた。３０分後、反応混合物を氷水浴で５℃まで冷却し、１０ｍｌのＴＨＦ中の２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（３．２１ｇ、１９．２４ｍｍｏｌ、３．４０ｍＬ）を滴下して加え、次いで室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、所望の化合物をＤＣＭ（２＊１００ｍｌ）で抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、２－［（４－ブロモ－７－クロロピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３．５ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３６２．２；実測値　３６３．２；Ｒｔ＝１．７４９分．
ステップ４：４－ブロモ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミンの合成
２－［（４－ブロモ－７－クロロ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）、アセトアミド（３．６６ｇ、６２．０３ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム、無水物、９９％（２．８６ｇ、２０．６８ｍｍｏｌ、１．２５ｍＬ）の混合物を、２１０℃で５時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水に注ぎ、所望の生成物をＤＣＭで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。粗製物質の一部を、ＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：２－１０分　３０－６５％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、３０ｍｌ／分）に供した。４－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（９４ｍｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝３．０２２分．
ステップ５：Ｎ－（７－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ３ステップ３Ａによって調製した。収率：８．８ｍｇの粗製物。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　０－４５％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　５６５．２；実測値　５６６．２；

Ｒｔ＝１．０４５分．
ステップ６：Ｎ－（７－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１７４）の合成
Ｎ－［７－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５．３ｍｇ、２７．０４μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びジオキサン（３ｍＬ）の混合物に溶解し、ＨＣｌ（１０重量％）、ＨＣｌ（９８６．０２μｇ、２７．０４μｍｏｌ）で飽和させ、３時間撹拌し、次いで真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：２－１０分　３０－６０　ＭｅＯＨ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分）に供した。Ｎ－（７－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３．９ｍｇ、８．１０μｍｏｌ、２９．９５％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。
化合物１７４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４３５．２；実測値　４３６．２；Ｒｔ＝２．０４６分．
実施例１５８．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１７５）
【化４６７】




ステップ１：４－（４－ブロモフェノキシ）－１－メチルピペリジンの合成
７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（４６８．９０ｍｇ、１５．６２ｍｍｏｌ、４３２．９７μＬ）、及び酢酸ナトリウム（１．２８ｇ、１５

．６２ｍｍｏｌ、８３８．４１μＬ）を、ＭｅＯＨ（２８．７３ｍＬ）中の４－（４－ブロモフェノキシ）ピペリジン（２ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（９８１．３８ｍｇ、１５．６２ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、１６時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１５％$K_2CO_3$水溶液（３０ｍｌ）とＤＣＭ（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、４－（４－ブロモフェノキシ）－１－メチル－ピペリジン（２ｇ、７．４０ｍｍｏｌ、９４．８１％収率）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２７０．２；実測値　２７１．２；Ｒｔ＝０．８１４分．

ステップ２：１－メチル－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）ピペリジンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ１によって調製した。収率：２．３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１７．２；実測値　３１８．２；Ｒｔ＝０．９７１分．

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（４－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：２．８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝１．１４９分．

ステップ４：（Ｓ）－３－メチル－６－（４－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：１．４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２８６．２；実測値　２８７．２；Ｒｔ＝０．６０８分．

ステップ５：１－メチル－４－（４－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）ピペリジンの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：１ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２８８．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝０．７０９分．

ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．４５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４４２．２；実測値　４４３．２；Ｒｔ＝１．１３８分．

ステップ７：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ２によって調製した。収率：０．３ｇの粗製物。

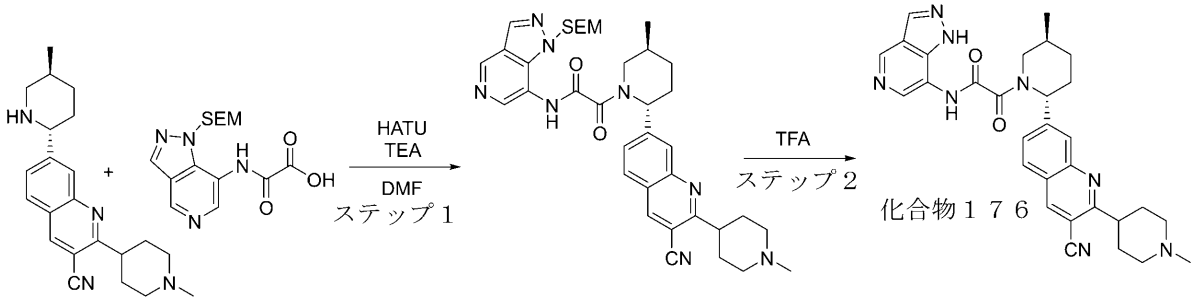
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３５９．２；実測値　３６０．２；Ｒｔ＝０．７４６分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：８０ｍｇ（１５．４１％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメー

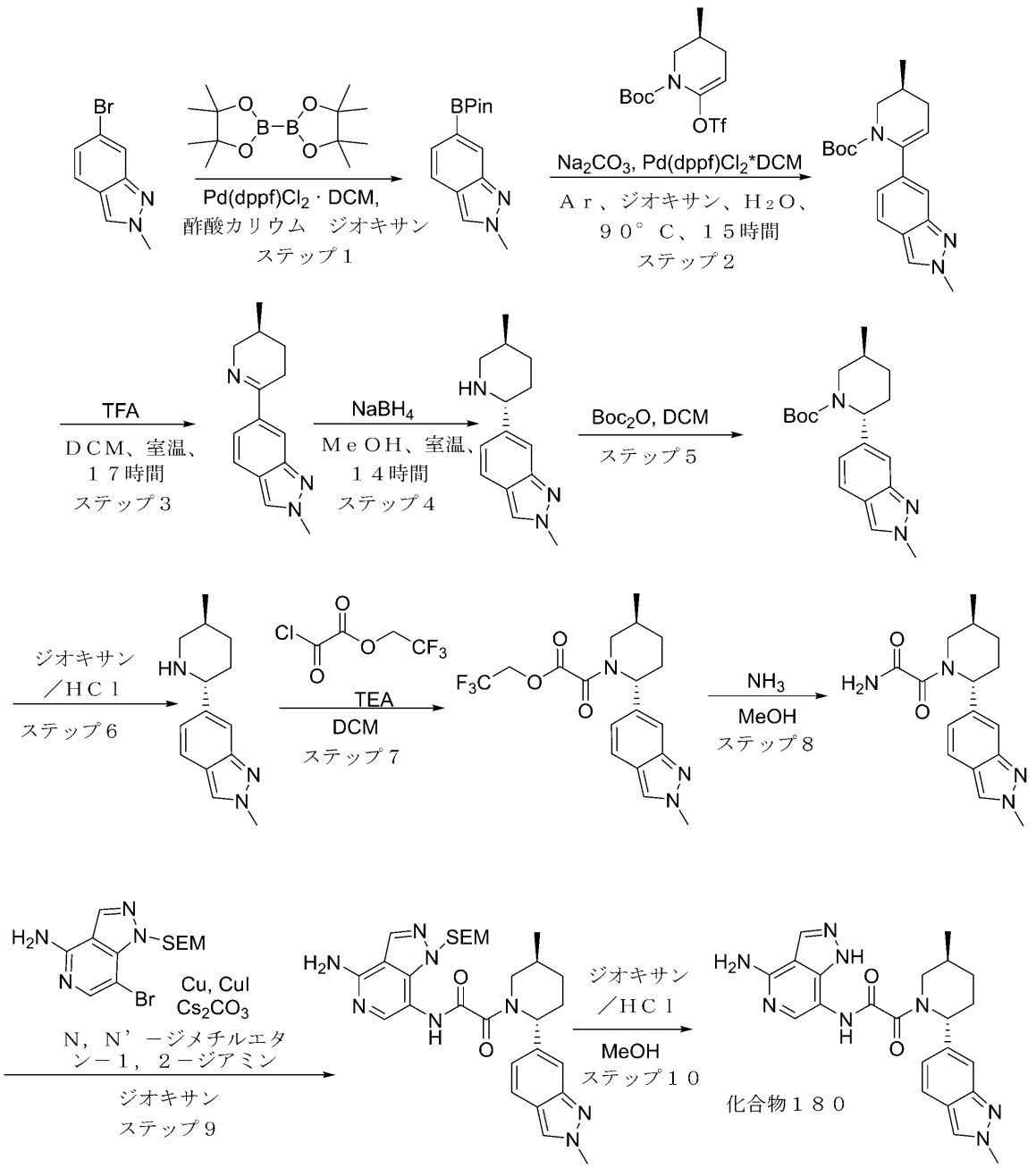
トル；２－１０分　０－５０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６２１．２；実測値　６２２．２；Ｒｔ＝０．９５４分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１７５）の合成
　Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（８０ｍｇ、１２８．６５μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（１２８．６５μｍｏｌ、２ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を室温で１６時間撹拌した。溶液を蒸発させ、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：３０－６０％　２－１０分　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（８．８ｍｇ、１６．３７μｍｏｌ、１２．７２％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。
化合物１７５：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）
０．６０　－　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．１１　－　１．５３　（ｍ，　１Ｈ），
１．５４　－　１．７７　（ｍ，　３Ｈ），　１．７７　－　１．９８　（ｍ，　３Ｈ），
１．９８　－　２．１６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　２．２４　（ｍ，　５Ｈ），
２．６１　－　２．７６　（ｍ，　２Ｈ），　３．０４　－　３．１４　（ｍ，　２Ｈ），
３．７３　－　４．０５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２３　－　４．４３　（ｍ，　１Ｈ），
５．２２　－　６．４２　（ｍ，　１Ｈ），　６．５７　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），
６．８６　－　７．２０　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　－　７．７６　（ｍ，　２Ｈ），
８．１１　－　８．２２　（ｍ，　２Ｈ），　９．５２　－　１０．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４４　－　１３．５１　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４９１．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ　＝　１．９１５分．
実施例１５９．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１７６）
【化４６８】




　７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成を中間体５１により得た。

ステップ１：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ５Ａによって調製した。収率：２００ｍｇ（４１．８０％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　４０－４０－６５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６６６．２；実測値　６６７．２；Ｒｔ＝１．１１３分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１７６）の合成
２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－シアノ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－５－メチル－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１５０ｍｇ、２２４．９３μｍｏｌ）溶液を、ＴＦＡ（１．４８ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ、１ｍＬ）で処理した。得られた混合物を２５℃で１３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（システム　３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）　標的質量５３６．６４　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－シアノ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１１０ｍｇ、２０４．９８μｍｏｌ、９１．１３％収率）を得た。
化合物１７６：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３７　－　１．４８　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８９　－　２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０７　－　２．２４　（ｍ，　５Ｈ），　２．２７　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．６８　－　２．８０　（ｍ，　３Ｈ），　２．９６　－　３．１２　（ｍ，　２Ｈ），　３．４０　－　３．５６　（ｍ，　４Ｈ），　３．８２　－　４．２３　（ｍ，　１Ｈ），　５．６３　－　５．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．７２　－　７．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　－　８．１７　（ｍ，　１Ｈ），　８．２２　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．３８　－　８．５６　（ｍ，　１Ｈ），　８．８５　－　８．９９　（ｍ，　１Ｈ），　８．９９　－　９．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１０．８８　－　１１．３４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．７８　－　１３．２３　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５３６．２；実測値　５３７．２；Ｒｔ　＝　１．９３０分．
実施例１６０．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１８０）

【化４６９】




化合物１８０の試料をステップ５～６なしで同じ経路で合成した。第２のロットについて、ステップ５～６を実施して、シス不純物を早期に除去した。

ステップ１：２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成

ジオキサン（３５０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチル－インダゾール（２０ｇ、９４．７６ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２４．０６ｇ、９４．７６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ2・ＤＣＭ（３．８７ｇ、４．７４ｍｍｏｌ、２．４６ｍＬ）、及び酢酸カリウム（１３．９５ｇ、１４２．１４ｍｍｏｌ、８．８９ｍＬ）の溶液を、９０℃で４８時間加熱した。アリコートは、ＳＭの完全な変換を示した。反応混合物を濾過し、さらなる処理をすることなく次のステップで直接使

用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２５８．１；実測値　２５９．２；Ｒｔ＝１．３３２分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
ジオキサン（３５０ｍＬ）及び水（１５０ｍＬ）中の２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（２４ｇ、９２．９８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３２．１１ｇ、９２．９８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２９．５６ｇ、２７８．９４ｍｍｏｌ、１１．６８ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２・ＤＣＭ（３．８０ｇ、４．６５　ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた混合物を１００℃で２４時間撹拌し、冷却した。有機層を分離し、蒸発させ、残渣をＭＴＢＥ（５００ｍｌ）に溶解し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３０ｇ、９１．６３ｍｍｏｌ、９８．５４％収率）を得た。粗物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝１．３９３分．
ステップ３：２－メチル－６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
トリフルオロ酢酸（７４．００ｇ、６４８．９９ｍｍｏｌ、５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３０ｇ、９１．６３ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、ｐＨをＮａＯＨ溶液で９～１０に調製し、ＤＣＭ（３＊１００ｍＬ）で抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、２－メチル－６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（１８ｇ、７９．１９ｍｍｏｌ、８６．４３％収率）を得た。この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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２７．３；実測値　２２８．４；Ｒｔ＝０．７２７分．
ステップ４：２－メチル－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
水素化ホウ素ナトリウム（３．００ｇ、７９．１９ｍｍｏｌ、２．７９ｍＬ）を、メタノール（２５０ｍＬ）中の２－メチル－６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（１８ｇ、７９．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を０℃で３時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍｌ）で希釈し、ジクロロメタン（３＊８０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２－メチル－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（１５ｇ、６５．４１ｍｍｏｌ、８２．６０％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２９．２；実測値　２３０．２；Ｒｔ＝０．７７２分．
ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の２－メチル－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（１５ｇ、６５．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１４．２８ｇ、６５．４１ｍｍｏｌ、１５．０１ｍＬ）を滴下して加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌し、蒸発させ、残渣を勾配クロマトグラフィー

（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して、３つの画分（異なる量のシス不純物を含む）を得た。次のステップでは、（純粋な画分（１．８ｇのｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、２４．２８ｍｍｏｌ、３７．１３％収率）を単一のトランス異性体として使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２９．２１；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝３．６９１分．

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

メタノール（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）、及びジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１０ｇ、２７４．２７ｍｍｏｌ、１２．５０ｍＬ）を、２５℃で６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－メチル－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（１．６５ｇ、５．４６ｍｍｏｌ、１００．００％収率、２ＨＣｌ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９３３　（ｄ，　３Ｈ），　１．２５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５　－　１．９６　（ｍ，　２Ｈ），　２．１０　（ｍ，　１Ｈ），　２．６８　（ｍ，　１Ｈ），　３．１６　（ｄ，　１Ｈ），　４．１８　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　（ｄ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　１Ｈ），　７．７６　（ｓ，　１Ｈ），　８．４０　（ｓ，　１Ｈ），　９．４７　（ｂｒｓ，　２Ｈ），　９．７７　（ｂｒｓ，　２Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：　計算値　２２９．１；実測値　２３０．２；Ｒｔ　＝　０．８３１分．

ステップ７：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－メチル－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（１．６５ｇ、７．２０ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（３．６４ｇ、３５．９８ｍｍｏｌ、５．０１ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４．１１ｇ、２１．５９ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を１時間撹拌した。反応混合物を次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８３．１；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．１９０分．

ステップ８：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセテート（２．７ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）の溶液を通して、アンモニアを０℃で１０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍｌ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１．８ｇ、５．９９ｍｍｏｌ、８５．０９％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３００．１；実測値　３０１．２；Ｒｔ＝０．７６２分．

ステップ９：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１

－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１．３７ｇ、４．００ｍｍｏｌ）、銅（４２．３２ｍｇ、６６５．８８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６３４．０８ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ、１１２．８３μＬ）、炭酸セシウム（２．１７ｇ、６．６６ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（７１０．３６ｍｇ、４．９９ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（３０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で３６時間加熱し、冷却した。無機沈殿物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を勾配クロマトグラフィー（ＭＴＢＥ－メタノール）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、７１０．８１μｍｏｌ、２１．３５％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５６２．３；実測値　５６３．４；Ｒｔ＝１．１２３分．

ステップ１０：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１８０）の合成

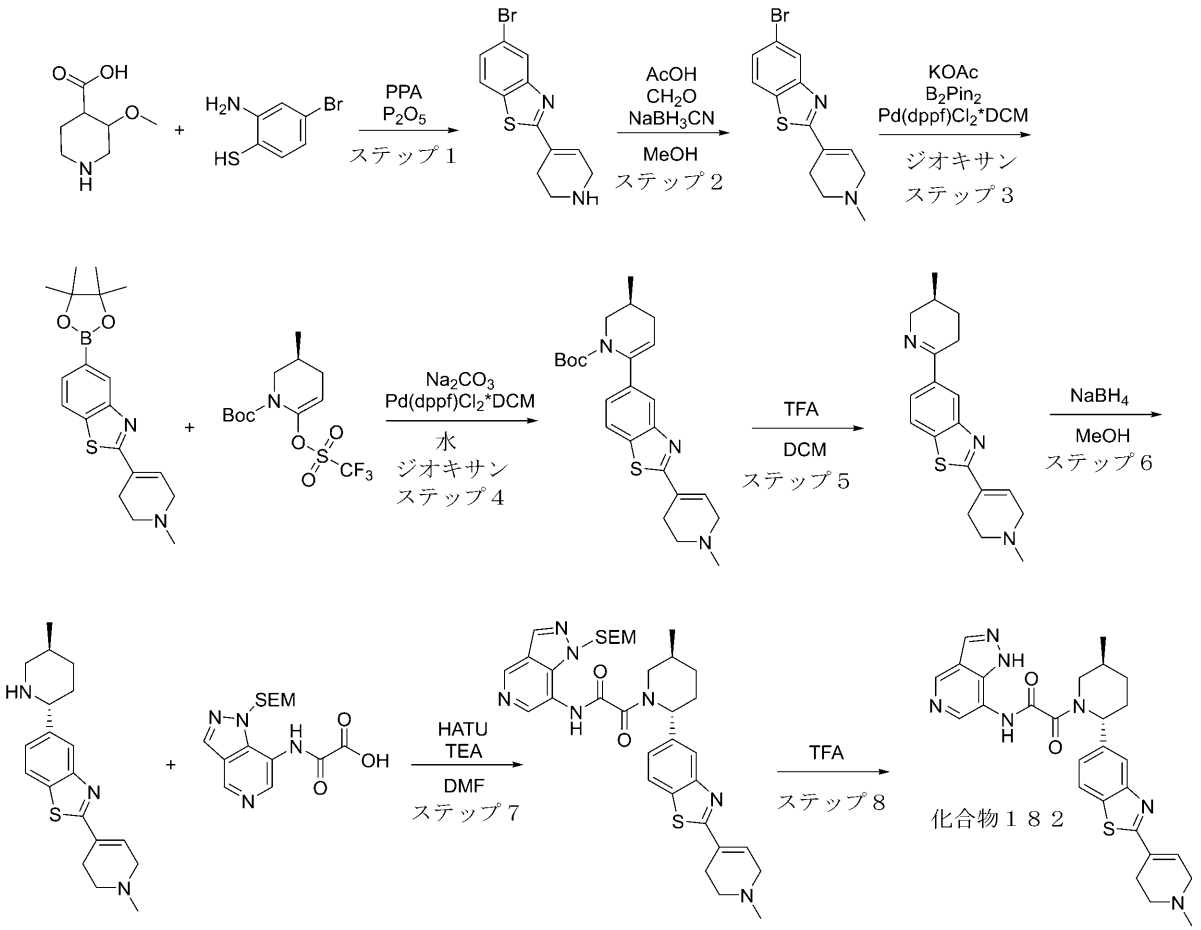
トリフルオロ酢酸（４ｇ、３５．０８ｍｍｏｌ、２．７０ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、７１０．８１μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　５－５－３０％　０－５分　Ｈ２Ｏ／ＡＣＮ／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　アセトニトリル）　標的質量４３２．４９　カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２０８ｍｇ、４８０．９５μｍｏｌ、６７．６６％収率）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８９　－　１．２０　（ｍ，３Ｈ），　１．２５　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　－　１．８５　（ｍ，１Ｈ），　１．８５　－　２．０３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．２４　（ｍ，１Ｈ），　２．２５　－　２．３７　（ｍ，　１Ｈ），　２．８１　－　３．２３　（ｍ，１Ｈ），　３．３８　－　３．８５　（ｍ，　１Ｈ），　４．０３　－　４．２９　（ｍ，３Ｈ），　５．３５　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．９０　－　７．１４　（ｍ，１Ｈ），　７．３８　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．７３　（ｍ，１Ｈ），　７．８２　－　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　８．１０　－　８．２５　（ｍ，１Ｈ），　８．２５　－　８．３２　（ｍ，　１Ｈ），　８．３２　－　８．８８　（ｍ，１Ｈ），　９．９５　－　１１．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４５　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　１３．６２　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：　計算値　４３２．２；実測値　４３３．２；Ｒｔ　＝　１．０８分．

実施例１６１．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１８２）

【化４７０】




**ステップ１：５－ブロモ－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**

**一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２９５．２；実測値　２９６．２；Ｒｔ＝０．９６１分．**

**ステップ２：５－ブロモ－２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**

**７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１．０３ｇ、１２．７０ｍｍｏｌ、９５２．０１μＬ、３７％純度）、及び酢酸（１．０２ｇ、１６．９４ｍｍｏｌ、９６９．６０　μＬ）を、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．５ｇ、８．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５°Ｃで加えた。得られた混合物を、２５°Ｃで１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（６３８．６２ｍｇ、１０．１６ｍｍｏｌ）を、２５°Ｃで一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（７０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊６０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．５ｇ、８．０８ｍｍｏｌ、９５．４６％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３１０．２；**

Ｒｔ＝２．２４２分．
ステップ３：２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：２．８８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ＝１．１３１分．
ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２５．２；実測値　４２６．２；Ｒｔ＝１．２３６分．
ステップ５：（Ｓ）－２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ＴＦＡ（２９．６０ｇ、２５９．６０ｍｍｏｌ、２０ｍＬ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１６．４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊２５ｍｌ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（２．７ｇ、８．３０ｍｍｏｌ、５０．４４％収率）を褐色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．６７３分．
ステップ６：２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１．４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．７１９分．
ステップ７：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ６Ａによって調製した。収率：１００ｍｇ（２５．３５％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　４５－４５－７５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　$NH_4OH$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６４５．２；実測値　６４６．２；Ｒｔ＝３．０５７分．
ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－１，２，３

，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド（化合物１８２）の合成

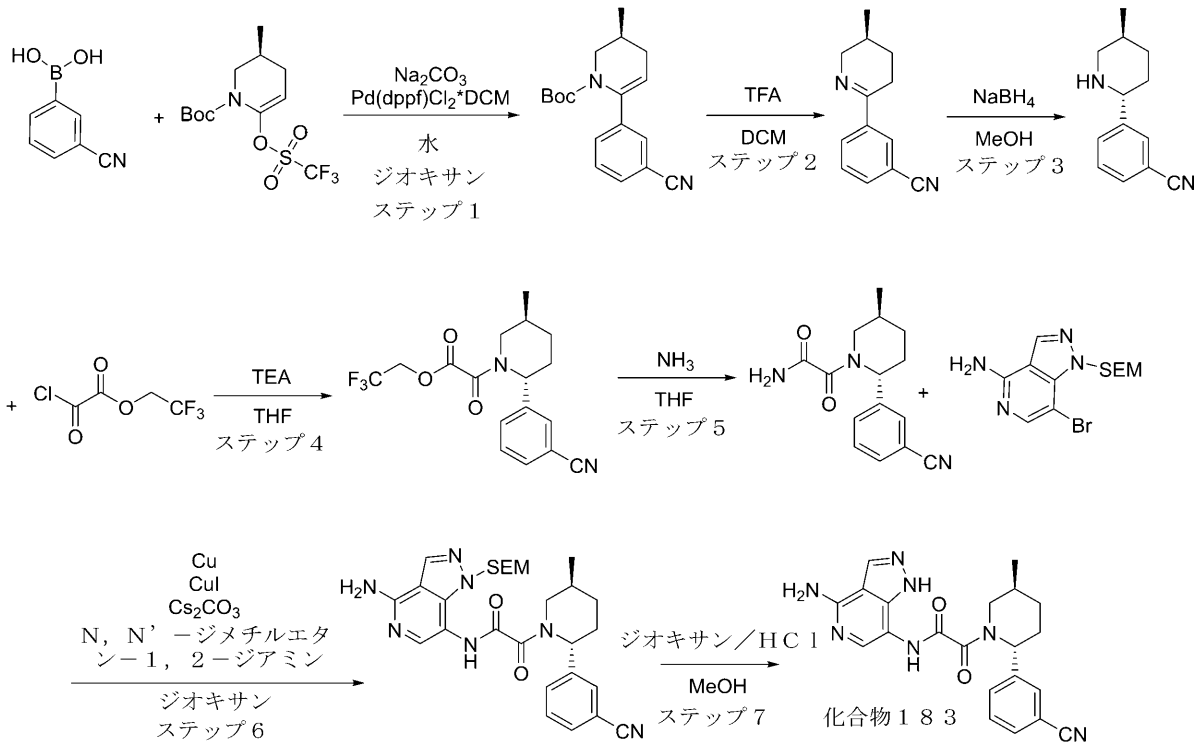
ＴＦＡ（２．９６ｇ、２５．９６ｍｍｏｌ、２ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－Ｎ－［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アセトアミド（１００ｍｇ、１５４．８３μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１５時間撹拌した。アリコートのＬＣＭＳは、完全なＳＥＭ脱保護を示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：２０－７０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ））により精製して、化合物１８２　２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２８ｍｇ、５４．３０μｍｏｌ、３５．０７％収率）を明るい黄色の固体として得た。

化合物１８２：$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ），　２．３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．５９　（ｍ，　２Ｈ），　２．６６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８５　（ｍ，　１Ｈ），　３．１０　（ｍ，　２Ｈ），　３．８９　（ｍ，　１Ｈ），　５．６７　（ｍ，　１Ｈ），　６．７４　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　８．０５　（ｍ，　１Ｈ），　８．３３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４８　（ｍ，　１Ｈ），　８．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．２１　（ｓ，　１Ｈ），　１３．１３　（ｓ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　５１５．２；実測値　５１６．２；Ｒｔ　＝　２．０５４分．

実施例１６２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８３）

【化４７１】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－シアノフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：１．９９ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１９８．２；実測値　１９９．２；Ｒｔ＝４．０５５分．

ステップ２：（Ｓ）－３－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾニトリルの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：０．３３ｇ（２６．１４％）。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９７　（ｄ，３Ｈ），　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１．９３　（ｍ，１Ｈ），　２．５４　（ｍ，　１Ｈ），　２．７０　（ｍ，　１Ｈ），　３．２７　（ｍ，１Ｈ），　４．０２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．８１　（ｍ，１Ｈ），　７．９９　（ｍ，　１Ｈ），　８．０５　（ｍ，　１Ｈ）．

ステップ３：３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾニトリルの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：０．３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２００．２；実測値　２０１．２；Ｒｔ＝０．５７８分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

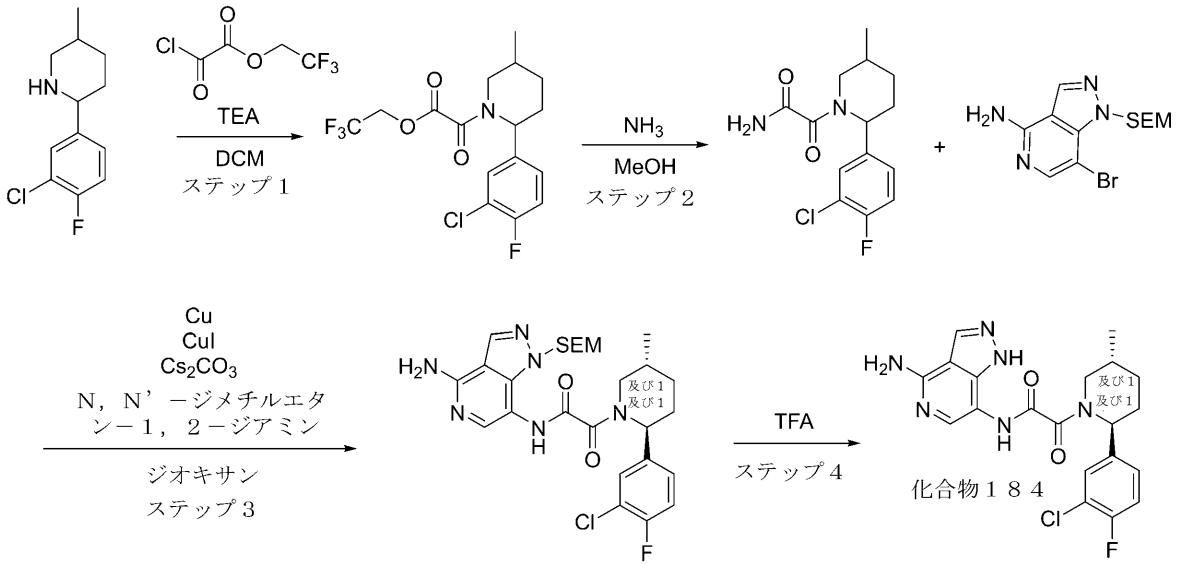
一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．５３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５４．２；実測値　３５５．２；Ｒｔ＝１．１６９分．

ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノフェニル）－５－メチルピペリジ

ン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ２によって調製した。収率：０．１３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２７１．２；実測値　２７２．２；Ｒｔ＝０．９６８分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：０．２５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５３３．２；実測値　５３４．２；Ｒｔ＝３．３９５分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８３）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．７１ｇ、４６．８４ｍｍｏｌ、２．１３ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１．４５ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５０．００ｍｇ、４６８．４３μｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、２０°Ｃで８時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（０．１５ｇ）でクエンチし、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；１０－１０－３５％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）に供して、粗生成物を含む２つの主要な画分を得た。２つの画分をＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；５－５－４５％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、純粋なＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３８ｍｇ、９４．１９μｍｏｌ、２０．１１％収率）を得た。
化合物１８３：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９２　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．２０　－　１．３３　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　－　１．６９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　２．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　－　２．２６　（ｍ，　１Ｈ），　２．７２　－　３．３０　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　５．０４　－　５．６２　（ｍ，　１Ｈ），　６．６４　－　６．９７　（ｍ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．６５　（ｍ，　２Ｈ），　７．６７　－　７．８０　（ｍ，　３Ｈ），　８．１０　－　８．３０　（ｍ，　２Ｈ），　９．６２　－　１０．６２　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５２　－　１３．３８　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：　計算値　４０３．２；実測値　４０４．２；Ｒｔ　＝　２．４８５分．
実施例１６３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８４）

【化４７２】




２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－ピペリジンの合成を中間体５２により得た。

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（２－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：０．８ｇ（９５．４４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８１．２；実測値　３８２．２；Ｒｔ＝４．３３０分．

ステップ２：２－（２－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

アンモニア（３５．６９ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－［２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（０．８ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、２－［２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．７ｇ、粗製）をオレンジ色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９８．２；実測値　２９９．２；Ｒｔ＝３．１６４分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成（

一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：５２ｍｇ（１３．８４％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　２０－４５％　水－ＭｅＯＨ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋$NH_3$）。

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８４）の合成

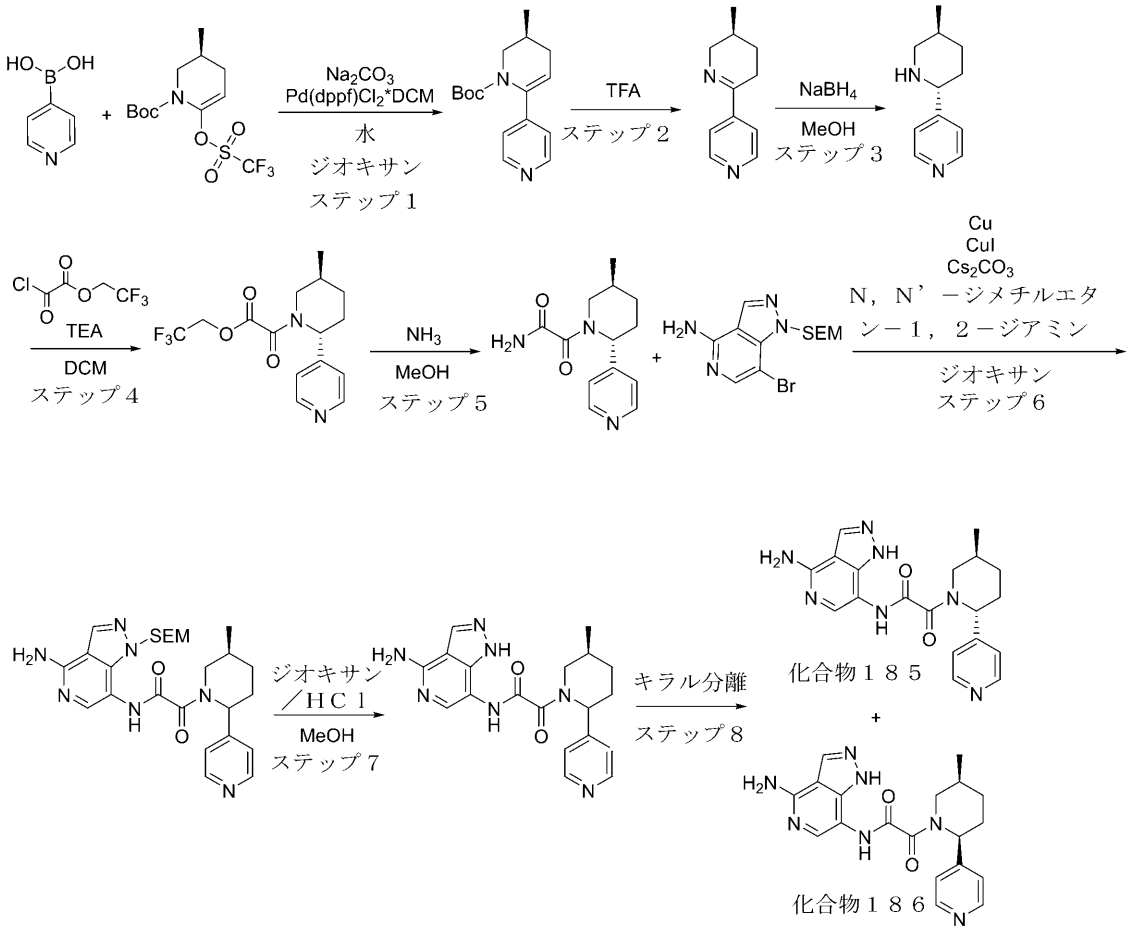
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０５２ｇ、９２．６７μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（３１７．００ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ、２１４．１９μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分３５－５０％ 水／ＭｅＯＨ＋$NH_3$ ３０／分；ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ カラム ＳｕｎＦｉｒｅ １９＊１００ｍｍ）に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドを明るい黄色の固体として得た。

化合物１８４：$^1$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ （ｐｐｍ） ０．９１ － １．０７ （ｍ， ３Ｈ），１．２６ － １．４５ （ｍ， １Ｈ），１．５６ － １．７２ （ｍ， １Ｈ），１．７４ － ２．１０ （ｍ， ２Ｈ），２．１３ － ２．２６ （ｍ， １Ｈ），２．８７ － ３．２１ （ｍ， １Ｈ），３．７２ － ４．１１ （ｍ， １Ｈ），４．９７ － ５．５９ （ｍ， １Ｈ），６．６２ － ７．２２ （ｍ， ２Ｈ），７．２９ － ７．４７ （ｍ， ２Ｈ），７．４７ － ７．５６ （ｍ， １Ｈ），７．５８ － ７．７８ （ｍ， １Ｈ），８．１１ － ８．３０ （ｍ， １Ｈ），１０．５７ （ｓ， １Ｈ），１２．７９ （ｓ， １Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ４３０．２；実測値 ４３１．２；Ｒｔ ＝ ２．８８３分．

実施例１６４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（５－メチル－２－（ピリジン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１８５及び化合物１８６）

【化４７３】




**ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－５，６－ジヒドロ－［２，４’－ビピリジン］－１（４Ｈ）－カルボキシレートの合成**

**一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１７４．２；実測値　１７５．２；Ｒｔ＝１．０６４分．**

**ステップ２：（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２，４’－ビピリジンの合成**

**一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：０．４ｇの粗製物。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１７４．２；実測値　１７５．２；Ｒｔ＝０．５１４分．**

**ステップ３：４－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ピリジンの合成**

**一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：０．４ｇの粗製物。**

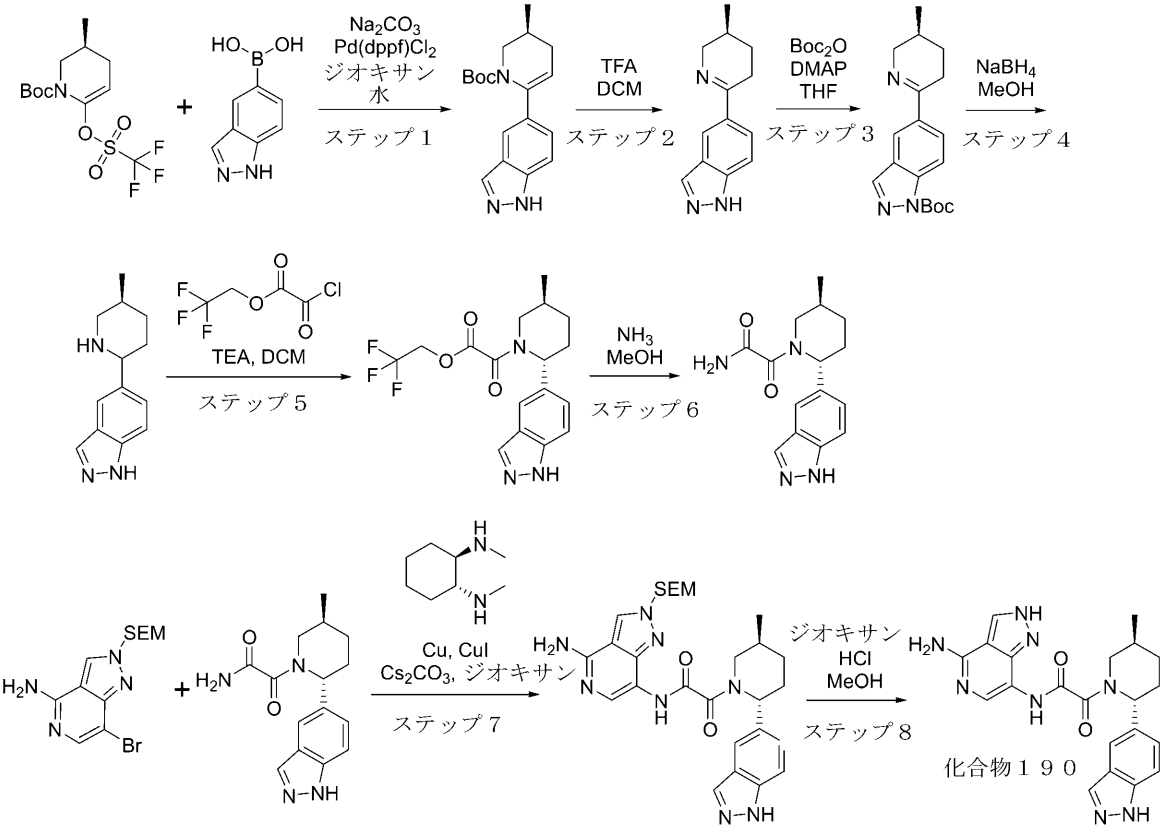
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１７６．２；実測値　１７７．２；Ｒｔ＝０．３５６分．**

**ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ピリジン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成**

**一般的な手順スキームＳ９ステップ１によって調製した。収率：１．６ｇの粗製物。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　（ｄ，３Ｈ），　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９０　（ｍ，２Ｈ），　２．１７　（ｍ，　１Ｈ），　３．２９　（ｍ，　１Ｈ），　４．６１　（ｍ，２Ｈ），　４．７８　（ｍ，　１Ｈ），　５．７２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１４　（ｍ，**

２Ｈ），　８．５９　（ｍ，　２Ｈ）．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ピリジン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
　一般的な手順スキームＳ９ステップ２によって調製した。収率：６８７．４ｍｇ（５７．３８％）。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４７．２；実測値　２４８．２；Ｒｔ＝１．３８３分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（５Ｓ）－５－メチル－２－（ピリジン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
　一般的な手順スキームＳ９ステップ３Ａによって調製した。収率：３６０ｍｇ（４９．９１％）。
　ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　３０－４５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　$NH_4OH$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５０９．２；実測値　５１０．２；Ｒｔ＝３．３９８分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（５－メチル－２－（ピリジン－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成（
　ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（４．２０ｇ、１６．０１ｍｍｏｌ、５．２５ｍＬ、１３．９％純度）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（４－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３６０ｍｇ、７０６．３３μｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で２０時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ　１００－ＳＴ　１００＊１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：５－５－２５％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　$H_2O$））に供して、生成物Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（４－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１５４ｍｇ、３６１．９８μｍｏｌ、５１．２５％収率、ＨＣＯＯＨ）の２つの画分をシス／トランス異性体（１５４ｍｇ、黄色の固体）の混合物としてとして得て、これらを合わせて、分取キラルＨＰＬＣに供した（次のステップ）。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７９．２；実測値　３８０．２；Ｒｔ＝０．６９３分．
ステップ８：キラル分離（化合物１８５及び化合物１８６）
　ラセミＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（４－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１５４ｍｇ、４０５．８９μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（２５０ｘ３０ｍｍ、１０ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：ＤＥＡ、５０：２５：２５：０．１；流量：４０ｍｌ／分）して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１２０．６ｍｇ、３１７．８６μｍｏｌ、７８．３１％収率）（ＲＴ＝３９．７９分）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－５－メチル－２－（４－ピリジル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３７．８ｍｇ、９９．６３μｍｏｌ、２４．５５％収率）（ＲＴ＝２７．３１分）を得た。
　分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてヘキサン（０．１％ＥＤＡ）－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物１８５のＲｅｌ時間は５１．

８５分、化合物１８６については３２．８５分であった。
化合物１８５：保持時間：５１．８５分
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９４　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．６３　（ｍ，　２Ｈ），　１．６８　－　２．２６　（ｍ，　３Ｈ），　２．７２　－　３．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４５　－　４．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．００　－　５．６４　（ｍ，　１Ｈ），　６．２１　－　６．８３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９９　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．５１　－　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１２　－　８．２１　（ｍ，　１Ｈ），　８．２４　－　８．６０　（ｍ，　２Ｈ），　９．６２　－　１０．５７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６５　－　１３．４１　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３７９．２；実測値　３８０．２；Ｒｔ　＝　０．５９２分．
化合物１８６：保持時間：３２．８５分
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７９．２；実測値　３８０．２；Ｒｔ＝０．６１６分．
実施例１６５．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１９０）
【化４７４】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート
　５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（２ｇ、７．１３ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及び（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－３，４－ジヒド

ロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（４．０６ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（３９．９１ｍＬ）中で一緒に混合し、炭酸ナトリウム（３．０２ｇ、２８．５１ｍｍｏｌ、１．１９ｍＬ）（$H_2O$（１５．００ｍＬ）中の溶液）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで再充填し、この操作を３回繰り返した。シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（２９１．０８ｍｇ、３５６．４３μｍｏｌ）を、アルゴン流下で反応混合物に加え、この反応混合物を、１００℃で６０時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。水（８０ｍＬ）を残渣に加え、３０分間撹拌し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２．５ｇ、粗製）を黒色の油として得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１３．１９；実測値　３１４．２；Ｒｔ＝１．３６３分．

ステップ２：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２．５ｇ、７．９８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（７０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（９．１０ｇ、７９．７７ｍｍｏｌ、６．１５ｍＬ）を加えた。この反応混合物を２５℃で１８時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を温水（４０ｍＬ）で希釈し、この溶液を黒色のレジンからデカントした。$K_2CO_3$を水溶液に加えて、アルカリ反応させ、形成された沈殿物を濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄して、（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（０．６ｇ、２．８１ｍｍｏｌ、３５．２７％収率）を白色の固体として得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１３．１４；実測値　２１４．２；Ｒｔ＝０．５６２分．

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－カルボキシレート

ＴＨＦ（１９．３５ｍＬ）中の（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（０．６ｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（３４．３７ｍｇ、２８１．３２μｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（６１３．９８ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ、６４５．６１μＬ）を滴下して加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了したら、溶媒を蒸発させて乾燥させ、残渣を$CHCl_3$に溶解し、$NaHSO_4$水溶液（５０ｍＬの水中の０．５ｇ）で洗浄し、有機層を乾燥させ、蒸発させて、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－カルボキシレート（０．６ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１３．１９；実測値　３１４．２；Ｒｔ＝０．７７６分．

ステップ４：５－（（５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール

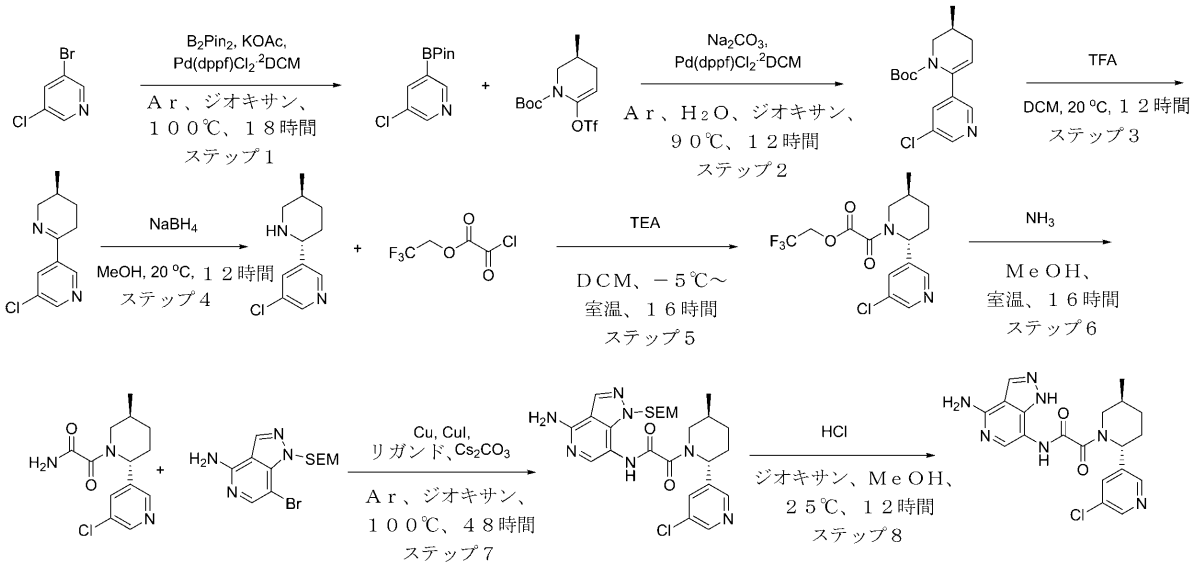
ＭｅＯＨ（１４．９５ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－カルボキシレート（０．３ｇ、９５７．２６μｍｏｌ）の混合物を０℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（５４．３２ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、５０．５８μＬ）を一度に加えた。得られた混合物を２５℃で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させて乾燥させ、水（２０ｍＬ）を加え、得られた混合物を$K_2CO_3$で塩基性にして、アルカリ性ｐＨにし、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮して、５－（（５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（０．２ｇ、粗製）を黄色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１６．

２；Ｒｔ＝０．８７５分．
ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテート
５－（（５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（０．３ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２８２．０１ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、３８８．４４μＬ）を、ＤＣＭ（１９．８８ｍＬ）中で一緒に混合し、得られた溶液を氷浴中で５℃まで冷却した。２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２９２．００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を前の溶液に滴下して加え、得られた混合物を室温まで温め、２０時間撹拌した。混合物をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。得られた粗生成物をＤＣＭ（１９．８８ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（２８２．０１ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、３８８．４４μＬ）、及び２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２９２．００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を３時間撹拌し、次いで混合物をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテート（０．３ｇ、粗製）を得て、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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６９．１４；実測値　３７０．２；Ｒｔ＝１．１６７分．
ステップ６：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド
２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテート（２３６．０２ｍｇ、６３９．０４μｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解した。得られた透明な溶液を２５℃で１５時間放置した。反応が完了したら、得られた混合物を濃縮して乾燥させて、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（０．２１ｇ、粗製）を褐色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８６．１５；実測値　２８７．２；Ｒｔ＝０．９７６分．
ステップ７：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（４－アミノ－２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド
ジオキサン（５．０３ｍＬ）中の２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（２１０ｍｇ、７３３．４２μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２７６．９６ｍｇ、８０６．７７μｍｏｌ）、ｃｕ（９．３２ｍｇ、１４６．６８μｍｏｌ）、炭酸セシウム（３５８．４５ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２７．９４ｍｇ、１４６．６８μｍｏｌ、４．９７μＬ）、及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス－メチル－１，２－シクロヘキサン－ジアミン（２０．８６ｍｇ、１４６．６８μｍｏｌ、２３．１３μＬ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で２４時間撹拌した。その後、溶媒を蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得て、次いで粗生成物をＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００×１９ｍｍ、５μｍ；移動相：１０－１０－７０％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＡＣＮ）に供して、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（４－アミノ－２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－

２－オキソアセトアミド（１０８．１ｍｇ、粗製）を褐色の油として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５４８．３２；実測値 ５４９．２；Ｒｔ＝０．９７４分．
ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（４－アミノ－２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（０．１０８ｇ、１９６．８３μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（２ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。その後、溶媒を蒸発させて乾燥させ、粗生成物を得て、次いで粗生成物をＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ １８ ＳＭＢ１００－５Ｔ １００×１９ｍｍ、５μｍ；移動相：２０－４５％ ０－５分 $Ｈ_{2}Ｏ$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＡＣＮ））に供して、次いでＨＰＬＣ（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ ＰＦＰ １００×２１．２ｍｍ ５μｍ；移動相：２０－４５％ ０－５分 $Ｈ_{2}Ｏ$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＡＣＮ）により精製して、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソアセトアミド（５．７ｍｇ、１２．２７μｍｏｌ、６．２３％収率、ＨＣＯＯ－）を褐色の固体として得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ ０．７１ － １．１０ （ｍ，３Ｈ），１．２６ － １．５４ （ｍ，１Ｈ），１．５４ － １．９６ （ｍ，２Ｈ），１．９８ － ２．２４ （ｍ，１Ｈ），２．２４ － ２．３６ （ｍ，１Ｈ），２．７４ － ３．０５ （ｍ，１Ｈ），３．７５ － ４．１４ （ｍ，１Ｈ），５．０５ － ５．９１ （ｍ，１Ｈ），６．５７ － ７．０７ （ｍ，２Ｈ），７．２０ － ７．４５ （ｍ，１Ｈ），７．５２ － ７．７４ （ｍ，２Ｈ），７．８１ － ８．０９ （ｍ，１Ｈ），８．０９ － ８．３８ （ｍ，２Ｈ），９．５４ － １０．５８ （ｍ，１Ｈ），１２．５８ － １３．４２ （ｍ，２Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４１８．２１；実測値 ４１９．２；Ｒｔ ＝ １．８２３分．
実施例１６６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０３）

【化４７５】



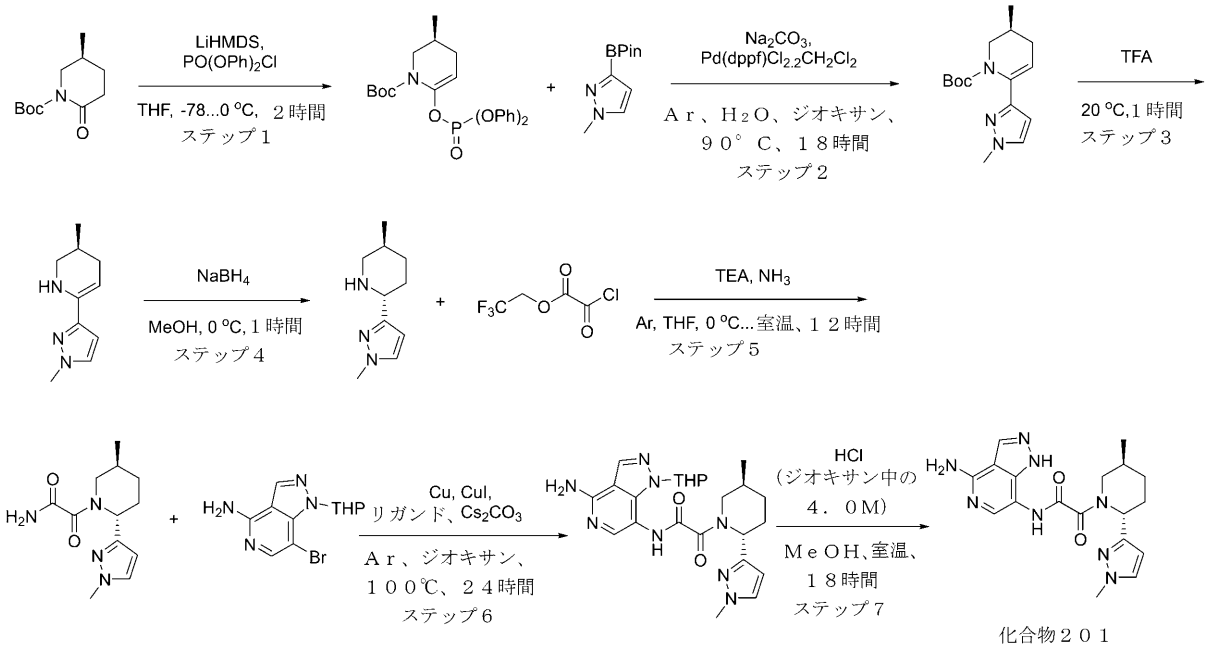

化合物２０３

ステップ１：３－クロロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンの合成
３－ブロモ－５－クロロ－ピリジン（５ｇ、２５．９８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２・ＤＣＭ（１．０６ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（７．６５ｇ、７７．９５ｍｍｏｌ、４．８７ｍＬ）、及びビス（ピナコラート）ジボロン（７．２６ｇ、２８．５８ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（４０ｍＬ）中で一緒に混合し、得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、得られた混合物を１００℃（油浴）で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をＦＣＣ（１２％～９５％のヘキサン中のＭＴＢＥ）によって精製した。３－クロロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３．２ｇ、１３．３６ｍｍｏｌ、５１．４２％収率）を明るい黄色の固体として得た。
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－クロロ－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
３－クロロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３．２ｇ、１３．３６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．０８ｇ、１４．７０ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２．８３ｇ、２６．７２ｍｍｏｌ、１．１２ｍＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２・ＤＣＭ（５４５．３５ｍｇ、６６７．８０μｍｏｌ）を、ジオキサン（３０ｍＬ）＋水（７ｍＬ）中アルゴン下で混合し、次いで９０℃で１２時間バイアル中で一晩撹拌した。固体を濾過し、濾液をＥＡで希釈し、有機層を分離し、水層を追加のＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－クロロ－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．９１ｇ、粗製）を赤色のガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$ ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３０９．２；Ｒｔ＝１．５２１分．
ステップ３：３－クロロ－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テト

ラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－クロロ－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．９１ｇ、１９．１４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２５ｍＬ）及びＴＦＡ（２５ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた透明な溶液を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ＭＴＢＥで抽出し（３回）、その後、水層をＮａＯＨで塩基性化し、ＤＣＭで抽出し（３回）、合わせたＤＣＭ層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。反応は成功した。３－クロロ－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．９ｇ、９．１０ｍｍｏｌ、４７．５７％収率）を赤色の液体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２０９．０；実測値　２０９．０；Ｒｔ＝０．５３８分．
ステップ４：３－クロロ－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジンの合成
ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中の３－クロロ－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．９ｇ、９．１０ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（６８８．９０ｍｇ、１８．２１ｍｍｏｌ、６４１．４３μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水とＤＣＭとの間で分配した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。３－クロロ－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（１．１ｇ、５．２２ｍｍｏｌ、５７．３４％収率）を赤色の油として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２１１．２；実測値　２１１．２；Ｒｔ＝０．７００分．
ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
３－クロロ－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（１．１ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（６０７．５２ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ、８３６．８０μＬ）をそれに加えた。得られた混合物を、氷／メタノール浴中で－５℃まで冷却し、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２，２，２　－トリフルオロエチル２　－クロロ－２　－オキソ－アセテート（１．０９ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。水（１５ｍＬ）を反応混合物に加え、有機層を分離した。水層をＤＣＭ（２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水性$NaHCO_3$（２５ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．７ｇ、４．６６ｍｍｏｌ、８９．２８％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３６５．２；実測値　３６５．２；Ｒｔ＝１．３４３分．
ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．７ｇ、４．６６ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．３７ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２８２．２；実測値　２８２．２

；Ｒｔ＝０．９７６分．
ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
銅（２．２６ｍｇ、３５．４９μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６７．６０ｍｇ、３５４．９４μｍｏｌ、１２．０３　μＬ）、炭酸セシウム（４６２．５９ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、７０９．８８μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５５．８８ｍｇ、７４５．３７μｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１９６．９０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；２０－４５％　０－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、純粋なＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（８２ｍｇ、１５０．７０μｍｏｌ、２１．２３％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４４．２；実測値　５４４．２；Ｒｔ＝０．９９２分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０３）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８２４．１９ｍｇ、２２．６１ｍｍｏｌ、１．０３ｍＬ）を、メタノール（９９９．７６μＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（８２ｍｇ、１５０．７０μｍｏｌ）の溶液に加え、２５℃で１２時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をメタノール（２ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（７０ｍｇ）で中和し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ　１００－ＳＴ　１００＊１９ｍｍ　５ｕｍ；１０－１０－３５％　０－１－６分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－クロロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１９ｍｇ、４１．３１μｍｏｌ、２７．４１％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８６　－　１．０４　（ｍ，３Ｈ），　１．２７　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　－　１．７３　（ｍ，１Ｈ），　１．８４　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０２　－　２．１８　（ｍ，１Ｈ），　２．１９　－　２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．７３　－　３．００　（ｍ，１Ｈ），　３．７７　－　４．１２　（ｍ，　１Ｈ），　４．９０　－　５．６２　（ｍ，１Ｈ），　６．６４　－　６．８３　（ｍ，　２Ｈ），　７．５０　－　７．７１　（ｍ，１Ｈ），　７．８２　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　８．１５　－　８．４２　（ｍ，１Ｈ），　８．５０　－　８．６０　（ｍ，　２Ｈ），　９．６８　－　１０．５７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５６　－　１２．７９　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４１４．２；実測値　４１４．２；Ｒｔ　＝　１．９６８分．
実施例１６７．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－

イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０１）
【化４７６】



化合物２０１

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－ジフェノキシホスホリルオキシ－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（２４５．１８ｇ、２９３．０５ｍｍｏｌ、２７２．４２ｍＬ、２０％純度）（ＴＨＦ／エチルベンゼン中の１．０８Ｍ）を、－７８℃に冷却したＴＨＦ（５００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｇ、２３４．４４ｍｍｏｌ）の溶液にアルゴン下で滴下して加えた。得られた溶液を－７８℃で１．５時間撹拌し、次いで［クロロ（フェノキシ）ホスホリル］オキシベンゼン（６２．９８ｇ、２３４．４４ｍｍｏｌ、４８．４５ｍＬ）を、－７０℃を下回る温度を維持しながら滴下して加えた。反応混合物を０℃まで温め（冷却浴から取り外した）、次いで水（２００ｍｌ）及びＭＴＢＥ（５００ｍｌ）で希釈した。有機層を分離し、水層をＭＴＢＥ（３００ｍｌ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を１０％水酸化ナトリウム水溶液（２＊２００ｍｌ）で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンに溶解し、得られた濁った溶液をシリカゲルパッド（１００ｍｌ）を通して濾過した。シリカゲルパッドをヘキサン（４＊２５０ｍｌ）でさらに洗浄した。合わせた濾液を真空中で蒸発させて、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－ジフェノキシホスホリルオキシ－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１００ｇ、２２４．５０ｍｍｏｌ、９５．７６％収率）を明るい黄色の油として得て、これを次のステップで直接使用した。
$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）０．９４（ｍ，３Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．７０（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｍ，１０Ｈ）．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
ジオキサン（１８０ｍＬ）及び水（６０ｍＬ）中の１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（１０ｇ、４８．

０６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－ジフェノキシホスホリルオキシ－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２５．１９ｇ、４８．０６ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（１．９６ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（１５．２８ｇ、１４４．１９ｍｍｏｌ、６．０４ｍＬ）の混合物を、アルゴン雰囲気下９０℃で１８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。残渣を、０から１００パーセントのクロロホルム－ＭｅＣＮ勾配で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、２８．８４ｍｍｏｌ、６０．０１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２２．２；実測値　２２２．２；Ｒｔ＝１．３８１分．

ステップ３：（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

ＴＦＡ（５２．６２ｇ、４６１．４９ｍｍｏｌ、３５．５５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、２８．８４ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。砕いた氷（５０ｇ）を残渣に加え、ｐＨを１０％炭酸カリウム水溶液で１０に調節した。得られた混合物をＥＡ（２＊７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（４．７ｇ、２６．５２ｍｍｏｌ、９１．９３％収率）を黄色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１７８．２；実測値　１７８．２；Ｒｔ＝０．６６８分．

ステップ４：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）ピペリジンの合成

水素化ホウ素ナトリウム（１．５０ｇ、３９．７８ｍｍｏｌ、１．４０ｍＬ）を、メタノール（１００ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（４．７ｇ、２６．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊７５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）ピペリジン（４ｇ、２２．３１ｍｍｏｌ、８４．１５％収率）を黄色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８０．２；実測値　１８０．２；Ｒｔ＝０．５５８分．

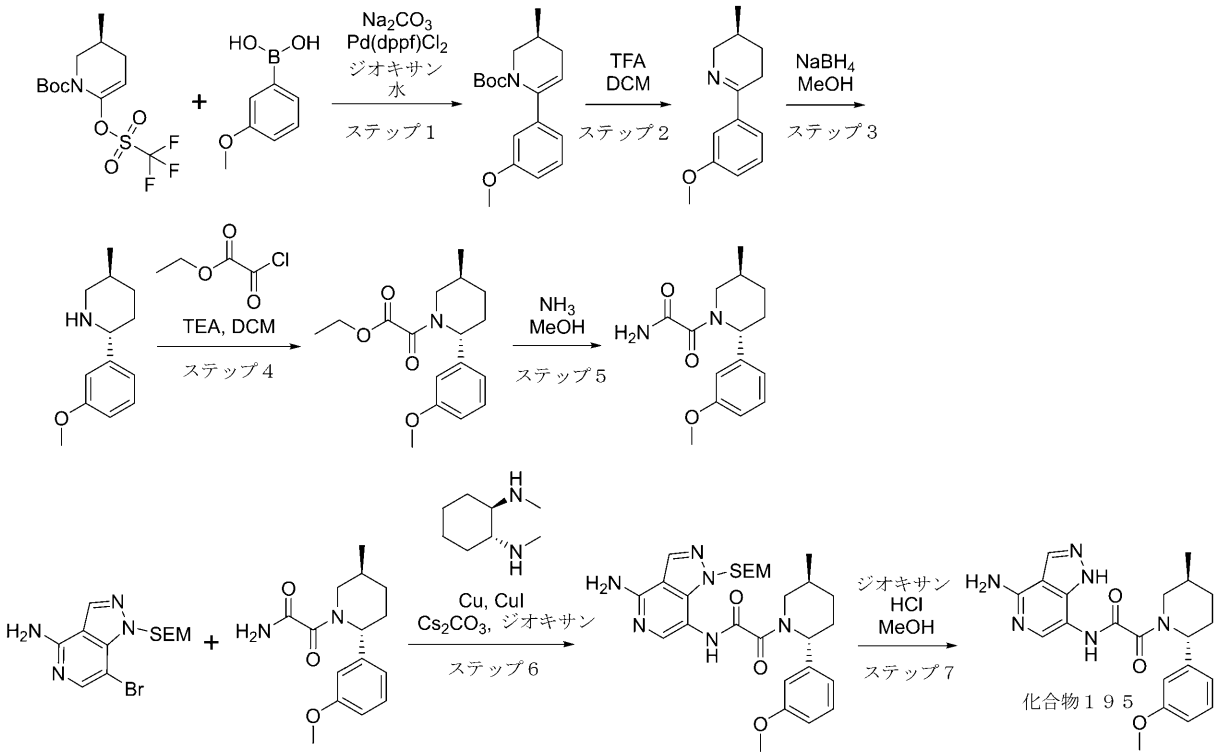
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（５０．１１ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）ピペリジン（３ｇ、１６．７４ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３．３９ｇ、３３．４７ｍｍｏｌ、４．６７ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４．７８ｇ、２５．１０ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、アンモニアを０℃で１０分間バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１２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て、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（４ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ、９５．４９％収率）を得た。

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３

－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（７６５．７５ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（２０．６１ｍｇ、３２４．２９μｍｏｌ）、ＣｕＩ（１７４．８０ｍｇ、９１７．８１μｍｏｌ、３１．１０μＬ）、炭酸セシウム（１．５０ｇ、４．５９ｍｍｏｌ、６５２．９３μＬ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１３０．５５ｍｇ、９１７．８１μｍｏｌ）を、ジオキサン（１３ｍＬ）中で混合し、Ａｒで５分間パージし、次いで密閉反応バイアル中で１００℃で２４時間加熱した。最終混合物を濾過し、ジオキサンを真空中で蒸発させて、Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２ｇ、粗製）を褐色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４６７．２；実測値　４６７．２；Ｒｔ＝０．９８１分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０１）の合成
メタノール（１５ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１６．４１ｇ、４５．０１ｍｍｏｌ、１５．６３ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ　１００－ＳＴ　１００＊１９ｍｍ　５ｕｍ；０－０－１５％　０－１．３－５．３分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、化合物２０１＿２　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１９８．７ｍｇ、４６３．７７μｍｏｌ、２５．７６％収率、ＨＣＯ２Ｈ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７８　－　１．０２　（ｍ，３Ｈ），　１．３１　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．５４　－　１．７４　（ｍ，１Ｈ），　１．８４　－　１．９６　（ｍ，　２Ｈ），　２．０７　－　２．１２　（ｍ，１Ｈ），　２．６６　－　２．９３　（ｍ，　１Ｈ），　３．６７　－　３．７１　（ｍ，０．６Ｈ），　３．７６　－　３．８４　（ｍ，　３Ｈ），　４．００　－　４．０６　（ｍ，　０．４Ｈ），　４．７４　－　５．７３　（ｍ，　１Ｈ），　６．０６　－　６．２７　（ｍ，　１Ｈ），　６．７９　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．５６　－　７．６５　（ｍ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．８７　（ｍ，　１Ｈ），　８．１８　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　９．５４　－　１０．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６８　－　１３．５０　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３８３．２；実測値　３８３．２；Ｒｔ　＝　１．７４２分．
実施例１６８．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１９５）

【化４７７】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－メトキシフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．４５ｇ、１５．７９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（４．１９ｇ、３９．４９ｍｍｏｌ、１．６５ｍＬ）、及び水（３０ｍＬ）を、１．４－ジオキサン（１６０ｍＬ）中の（３－メトキシフェニル）ボロン酸（２ｇ、１３．１６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$－ＤＣＭ（５３７．４２ｍｇ、６５８．０９μｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、８０℃で１８時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（６０ｍＬ）で希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（３×２０ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－メトキシフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（３．４ｇ、１１．２１ｍｍｏｌ、８５．１４％収率）を褐色のガムとして得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２０４．１４；実測値２０４．０；Ｒｔ＝１．４０３分．

ステップ２：（Ｓ）－６－（３－メトキシフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン

トリフルオロ酢酸（１９．１７ｇ、１６８．１０ｍｍｏｌ、１２．９５ｍＬ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－メトキシフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．４ｇ、１１．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈した。得られた生

成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２×１０ｍＬ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、（Ｓ）－６－（３－メトキシフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．４５ｇ、１２．０５ｍｍｏｌ、１０７．５５％収率）を褐色のガムとして得て、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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２０４．１４；実測値　２０４．２；Ｒｔ＝０．６７９分．

ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン

水素化ホウ素ナトリウム（２．２８ｇ、６０．２６ｍｍｏｌ、２．１２ｍＬ）を、メタノール（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－メトキシフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．４５ｇ、１２．０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン（１．８ｇ、８．７７ｍｍｏｌ、７２．７５％収率）を褐色のガムとして得た。

ステップ４：エチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテート

（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン（１．８ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（８８７．２２ｍｇ、８．７７ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、次いで２０ｍＬのＤＣＭ中のエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．２０ｇ、８．７７ｍｍｏｌ、９７９．６３μＬ）を１０分間で滴下して加えた。溶液を一晩撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$の水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、エチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテート（１．９５ｇ、６．３９ｍｍｏｌ、７２．８３％収率）を褐色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０６．１７；実測値　３０６．２；Ｒｔ＝１．４４６分．

ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

エチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテート（１．９５ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／メタノール（３０ｍＬ）溶液（１０重量％）に溶解し、一晩撹拌し、次いで真空中で濃縮して、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１．３５ｇ、４．８９ｍｍｏｌ、７６．５１％収率）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７７．１６；実測値　２７７．２；Ｒｔ＝１．１５８分．

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド

７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３１０．５８ｍｇ、９０４．７２μｍｏｌ）、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（０．２５ｇ、９０４．７２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５１．６９ｍｇ、２７１．４１μｍｏｌ、９．２０μＬ）、炭酸セシウム（５８９．５５ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミ

ン（５７．９１ｍｇ、４０７．１２μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（３ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１２時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで濾液を蒸発させた。反応混合物を濾過し、次いで濾液を蒸発させた。残渣を１５ｍＬのＤＣＭに溶解し、アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３８５ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５３９．２８；実測値　５３９．２；Ｒｔ＝１．３７７分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

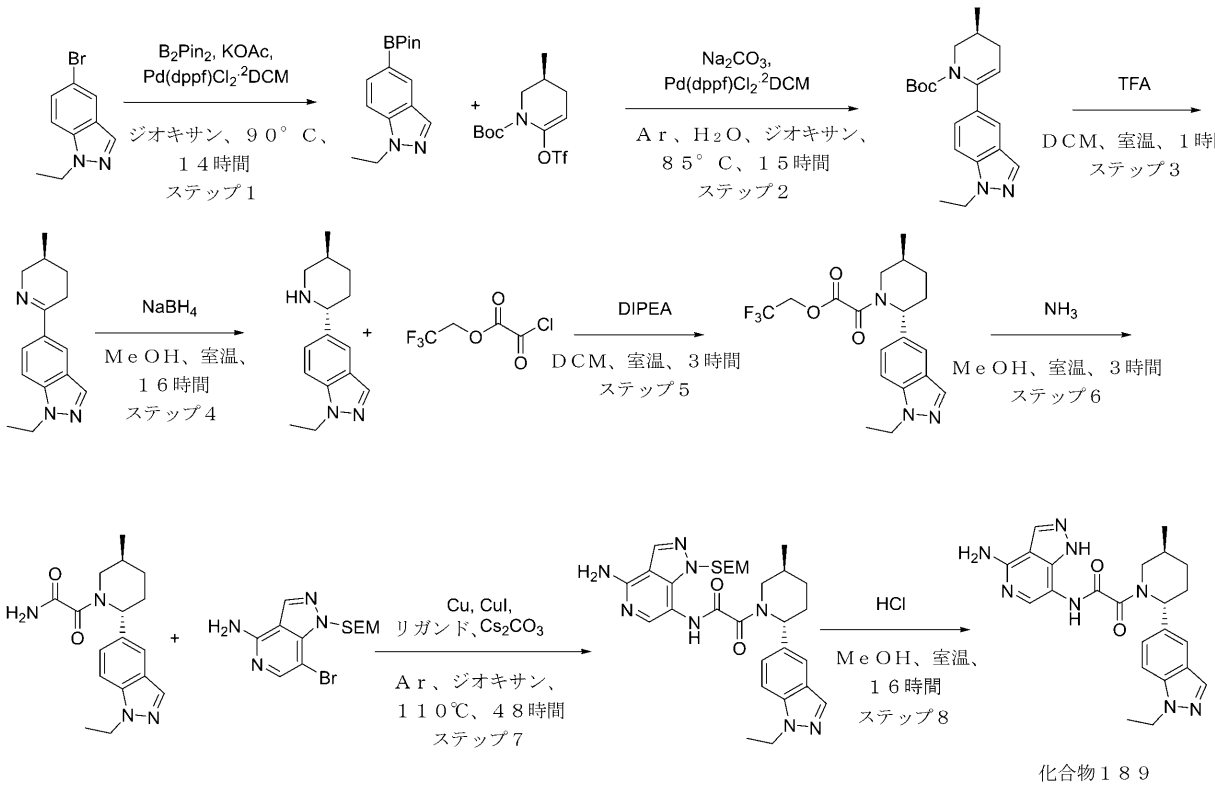
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３８５ｇ、７１４．６７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（１４．２９ｍｏｌ、１ｍＬ）をそれに加えた。次いで、それを室温で２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させた。粗生成物をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：２－１０分　４０－１００％ＭｅＯＨ＋$NH_3$　３０ｍｌ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－メトキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（０．０３９ｇ、９５．４８μｍｏｌ、０．０１３４％収率）を明るい褐色の固体として得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．００　－　１．０７　（ｍ，３Ｈ），　１．２７　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６２　－　１．７３　（ｍ，１Ｈ），　１．８２　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　２．２４　（ｍ，２Ｈ），　３．５７　－　４．０８　（ｍ，　５Ｈ），　５．２４　－　５．６０　（ｍ，１Ｈ），　６．８０　－　６．９３　（ｍ，　３Ｈ），　７．２４　－　７．７８　（ｍ，２Ｈ），　７．８９　－　８．００　（ｍ，　１Ｈ），　８．６４　－　９．６３　（ｍ，２Ｈ），　１２．４８　－　１３．０９　（ｍ，　１Ｈ），　１３．７３　－　１５．０７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４０９．２２；実測値　４０９．２；Ｒｔ　＝　１．２２１分．

実施例１６９．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１８９）の合成

【化４７８】



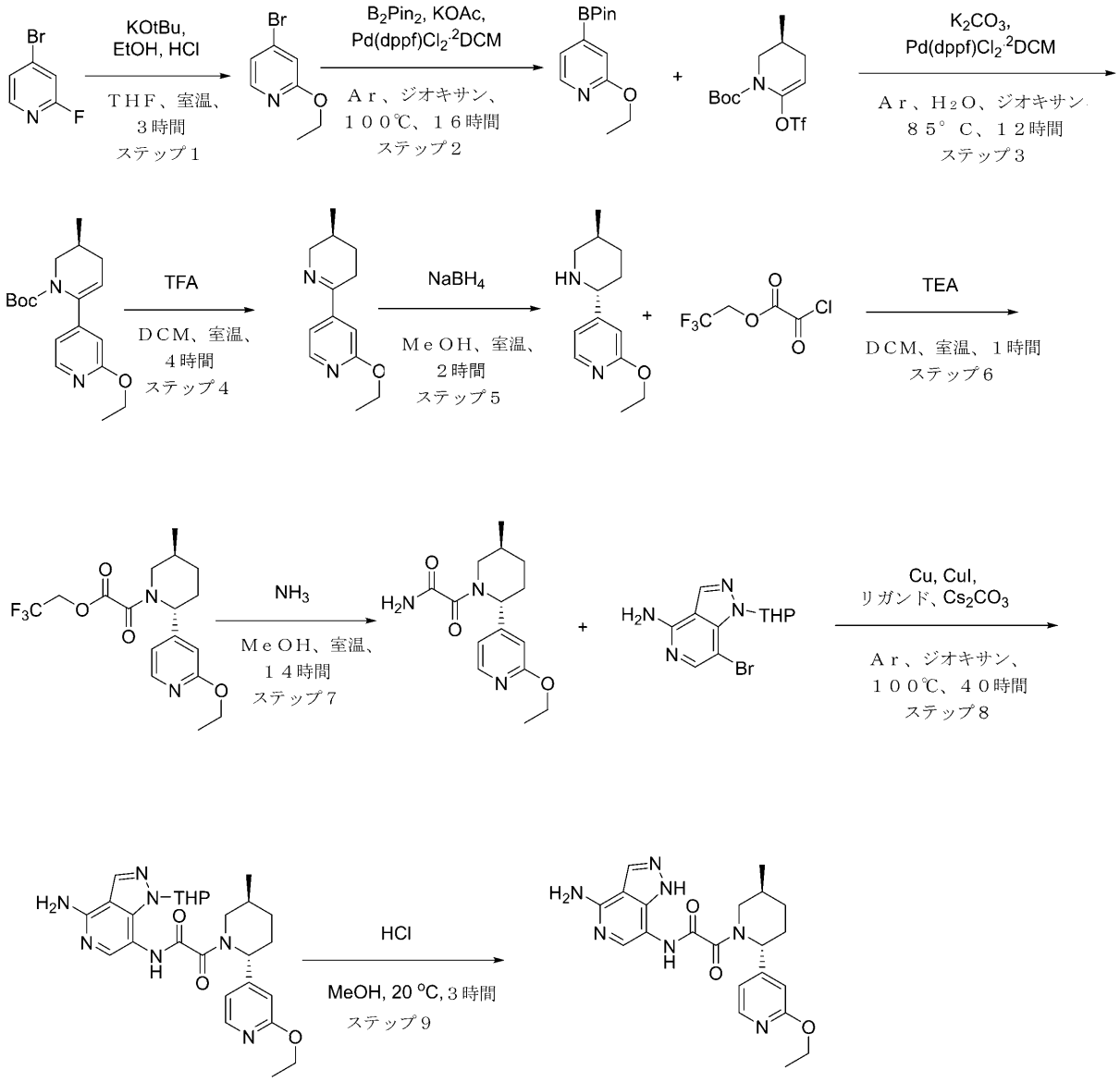

化合物１８９

ステップ１：１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成
５－ブロモ－１－エチル－インダゾール（６ｇ、２６．６６ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（７．４５ｇ、２９．３２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２　ＤＣＭ（１．０９ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（７．８５ｇ、７９．９７ｍｍｏｌ、５．００ｍＬ）の混合物を、１，４－ジオキサン（１５０．８３ｍＬ）中で９０℃で１４時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、$SiO_2$のパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して、１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（１０ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７３．２；実測値　２７３．２；Ｒｔ＝１．３４６分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（１－エチルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（６ｇ、２２．０５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１２．９４ｇ、３７．４８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（７．０１ｇ、６６．１４ｍｍｏｌ、２．７７ｍＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ（９００．２１ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７５．００ｍＬ）及び水（２５．００ｍＬ）の混合物中、不活性雰囲気下、８５℃で１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を冷却し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離

し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（１－エチルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１０．２ｇ、粗製）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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４２．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝１．４４０分．
ステップ３：１－エチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（１－エチルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１０．２ｇ、２９．８７ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（７．４０ｇ、６４．９０ｍｍｏｌ、５ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）の混合物に溶解し、室温で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＤＣＭに溶解し、$NaHCO_3$溶液で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、１－エチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（８ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２４２．２；実測値　２４２．２；Ｒｔ＝０．９１０分．
ステップ４：１－エチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
水素化ホウ素ナトリウム（２．５１ｇ、６６．３０ｍｍｏｌ、２．３４ｍＬ）を、メタノール（５０ｍＬ）中の１－エチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（８ｇ、３３．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮した。残渣をＤＣＭに溶解し、$NaHCO_3$溶液で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、１－エチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（７．６ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２４４．２；実測値　２４４．２；Ｒｔ＝０．８７９分．
ステップ５：エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
エチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４．４８ｇ、３２．７９ｍｍｏｌ、３．６６ｍＬ）を、ＤＣＭ（７０ｍＬ）中の１－エチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（７．６ｇ、３１．２３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５．２５ｇ、４０．６０ｍｍｏｌ、７．０７ｍＬ）の氷浴で冷却した撹拌溶液に滴下して加えた。完了したら、反応混合物を水で洗浄した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（６．９ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４４．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝１．１８０分．
ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（６．９ｇ、２０．０９ｍｍｏｌ）を、メタノール（５０ｍＬ）中の飽和アンモニア溶液に溶解した。反応混合物を一晩撹拌し、減圧下で濃縮して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４．４ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１５．２；Ｒｔ＝１．０１０分．

ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５００．００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４５１．２７ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、銅（０．０９ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２５０．３５ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、４４．５５μＬ）、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス－メチル－１，２－シクロヘキサン－ジアミン（１８６．９８ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、２０７．２９　μＬ）を、ジオキサン（１５ｍＬ）中で混合した。反応混合物をＡｒ雰囲気下で１００℃で４８時間撹拌した。完了したら、反応混合物をＤＣＭで希釈した。有機層をアンモニア水溶液で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣに供し、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２７ｇ、４６．８１μｍｏｌ、３．５６％収率）を３つの画分で得た。全ての画分を組み合わせ、次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７７．２；実測値　５７７．２；Ｒｔ＝１．１０５分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１８９）の合成
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２７ｇ、４６．８１μｍｏｌ）を、ＨＣｌ　／ジオキサン溶液に溶解し、一晩撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣに供し、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．００３６ｇ、８．０６μｍｏｌ、１７．２２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４４７．２；実測値　４４７．２；Ｒｔ＝１．２４９分．
実施例１７０．Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１８７）

【化４７９】




化合物１８７

**ステップ１：４－ブロモ－２－エトキシ－ピリジンの合成**

**カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６．６９ｇ、５９．６６ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）及びエタノール（９．１６ｇ、１９８．８８ｍｍｏｌ、１１．６１ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（７ｇ、３９．７８ｍｍｏｌ、４．０９ｍＬ）の氷冷した溶液に少しずつ加えた。添加が完了したら、冷却浴から取り除き、得られた溶液を２５℃で２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（４０ｍＬ）とＭＴＢＥ（７０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させた。得られたＭＴＢＥ溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２９．０１ｇ、７９．５５ｍｍｏｌ、２８．７２ｍＬ、１０％純度）を撹拌しながら滴下して加えた。得られた白色の沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥで洗浄した。次いで、それを１０％$K_2CO_3$溶液（４０ｍＬ）とＭＴＢＥ（７０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、$K_2CO_3$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、４－ブロモ－２－エトキシ－ピリジン（５．８５ｇ、２８．９５ｍｍｏｌ、７２．７９％収率）を残した。**

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．３６　（ｔ，　３Ｈ），　４．３３　（ｑ，　２Ｈ），　６．９１　（ｓ，　１Ｈ），　６．９９　（ｄ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　１Ｈ）．

ステップ２：２－エトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンの合成

４－ブロモ－２－エトキシ－ピリジン（５．８５ｇ、２８．９５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（８．４６ｇ、３３．３０ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（５．６８ｇ、５７．９１ｍｍｏｌ、３．６２ｍＬ）を、ジオキサン（９０ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、ＰｄＣｌ$_2$＊ｄｐｐｆ＊ｄｃｍ（４７２．８９ｍｇ、５７９．０７μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。次いで、それをＭＴＢＥ（９０ｍＬ）で希釈し、シリカゲルの薄層を通して濾過し、減圧下で濃縮して、２－エトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（９．２ｇ、粗製）を残した。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．３２　（ｍ，　１２Ｈ），　１．３６　（ｔ，　３Ｈ），　４．３３　（ｑ，　２Ｈ），　７．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄ，　１Ｈ），　８．１５　（ｄ，　１Ｈ）．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－エトキシ－４－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

炭酸カリウム（２．０４ｇ、１４．７７ｍｍｏｌ、８９１．５４μＬ）を、ジオキサン（３０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中の２－エトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２．３ｇ、７．３９ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、８．６９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、ＰｄＣｌ$_2$＊ｄｐｐｆ＊ｄｃｍ（１２０．６４ｍｇ、１４７．７２μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で８５℃で１２時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣をＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で抽出した。得られた溶液をシリカゲルの短いパッドを通して濾過し、減圧下で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－エトキシ－４－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．４ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１９．２；実測値　３１９．２；Ｒｔ＝１．６２０分．

ステップ４：２－エトキシ－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成

トリフルオロ酢酸（８．５９ｇ、７５．３７ｍｍｏｌ、５．８１ｍＬ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－エトキシ－４－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．４ｇ、７．５４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（４０ｍＬ）に取り込んだ。不溶性タール材料をコットンウールプラグを通して濾過した。透明な濾液を固体Ｋ$_2$ＣＯ$_3$でｐＨ１０に塩基性化し、ＤＣＭ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＫ$_2$ＣＯ$_3$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、２－エトキシ－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．４７ｇ、６．７２ｍｍｏｌ、８９．１０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１９．０；実測値　２１９．０；Ｒｔ＝０．７７７分．

ステップ５：２－エトキシ－４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジンの合成

メタノール（３０ｍＬ）中の２－エトキシ－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．４７ｇ、６．７３ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（３８２．１５ｍｇ、１０．１０ｍｍｏｌ、３５５．８２μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水（２０ｍＬ）とＤＣＭ（４０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、$K_2CO_3$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、２－エトキシ－４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（１．３８ｇ、６．２６ｍｍｏｌ、９３．０２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２２１．２；実測値　２２１．２；Ｒｔ＝０．７７１分．

ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
２－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）酢酸（３８０．７３ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の２－エトキシ－４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（３７５ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（３４４．４８ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ、４７４．４９　μＬ）の氷冷した溶液に滴下して加えた。添加が完了したら、冷却浴から取り除き、得られた混合物を２５℃まで温め、１時間撹拌した。次いで、１０％$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（２０ｍＬ）を加え、撹拌を１０分間続けた。次いで、有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（６０５ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、９４．９５％収率）を残した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３７５．２；実測値　３７５．２；Ｒｔ＝１．２５２分．

ステップ７：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（６０５ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を、アンモニア（メタノール中の７Ｎ）（３．９０ｇ、３５．４５ｍｍｏｌ、５ｍＬ、１５．５％純度）に溶解した。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５２０ｍｇ、粗製）を残した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２９２．２；実測値　２９２．２；Ｒｔ＝０．９３０分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２６０ｍｇ、８９２．４１μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、銅（５．６７ｍｇ、８９．２４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（８４．９８ｍｇ、４４６．２１μｍｏｌ、１５．１２μＬ）、（Ｓ，Ｓ）－（＋）－Ｎ，Ｎ′－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（６３．４７ｍｇ、４４６．２１μｍｏｌ、７０．３６μＬ）、及び炭酸セシウム（５８１．５３ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコをアルゴンでパージし、得られた混合物を不活性雰囲気下、１００℃で４０時間撹拌した。次いで、それを酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、ＨＰＬＣ（４

０－８０％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／$NH_4OH$　流量：３０ｍＬ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１００ｘ３０ｍｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１３５ｍｇ、２６５．９７μｍｏｌ、２９．８０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５０９．２；実測値　５０９．２；Ｒｔ＝３．０７４分．

ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１８７）の合成

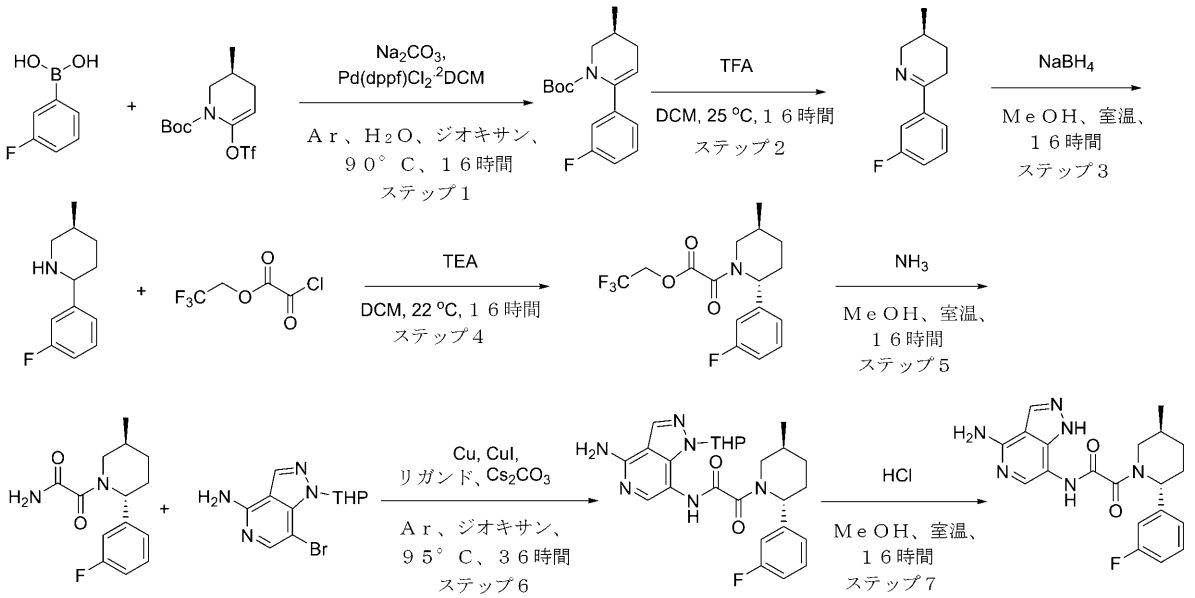
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．０１ｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１０％純度）を、メタノール（２ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１３５ｍｇ、２６５．９７μｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で３時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣をＨＰＬＣ（５－５－３０％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ　／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エトキシ－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４３ｍｇ、９１．５９μｍｏｌ、３４．４４％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８６　－　１．０４　（ｍ，３Ｈ），　１．２６　－　１．４２　（ｍ，　４Ｈ），　１．５３　－　１．７５　（ｍ，１Ｈ），　１．７５　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６　－　２．２４　（ｍ，２Ｈ），　２．６９　－　３．４８　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　－　４．３５　（ｍ，３Ｈ），　４．８２　－　５．６１　（ｍ，　１Ｈ），　６．４０　－　７．０１　（ｍ，４Ｈ），　７．４５　－　７．７５　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　－　８．２９　（ｍ，３Ｈ），　９．５７　－　１０．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１２．１８　－　１３．６７　（ｍ，　２Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４２４．２；実測値　４２４．２；Ｒｔ　＝　２．５０６分．

実施例１７１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９８）

【化４８０】




化合物１９８

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－フルオロフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．９４ｇ、１４．２９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３．０３ｇ、２８．５９ｍｍｏｌ、１．２０ｍＬ）、及び水（１２ｍＬ）を、１．４－ジオキサン（３６ｍＬ）中の（３－フルオロフェニル）ボロン酸（２ｇ、１４．２９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ2・ＤＣＭ（５８３．６５ｍｇ、７１４．７０μｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、９０℃で１６時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１２０ｍＬ）で希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（３＊２０ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－フルオロフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、粗製）を褐色の油として得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］+ ｍ／ｚ：計算値　２３６．０；実測値　２３６．０；Ｒｔ＝１．７１５分．
ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－フルオロフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
トリフルオロ酢酸（１４．８０ｇ、１２９．８０ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－フルオロフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で１６時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊２０ｍＬ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊４０ｍ

Ｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－フルオロフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．１２ｇ、５．８６ｍｍｏｌ、３４．１３％収率）を得て、これを次のステップで直接使用した。

ステップ３：ｒａｃ－（５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－ピペリジンの合成

ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－フルオロフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．１２ｇ、５．８６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（６６４．６４ｍｇ、１７．５７ｍｍｏｌ、６１８．８５μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。水（２ｍＬ）を反応混合物に加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。水（３０ｍＬ）を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭ（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－ピペリジン（０．９ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　１９５．２；実測値　１９５．２；Ｒｔ＝０．６０９分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（３７９．５１ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ０中のｒａｃ－（５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－ピペリジン（０．３５ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（２１９．９１ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ、３０２．９１μＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２２℃まで温め、１６時間撹拌した。次いで、それを水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（４９２ｍｇ、粗製）を得て、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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４８．０；実測値　３４８．０；Ｒｔ＝１．５４０分．

ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

メタノール／ＮＨ３（５Ｎ）（５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（４９２ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３９０ｍｇ、粗製）を得た。

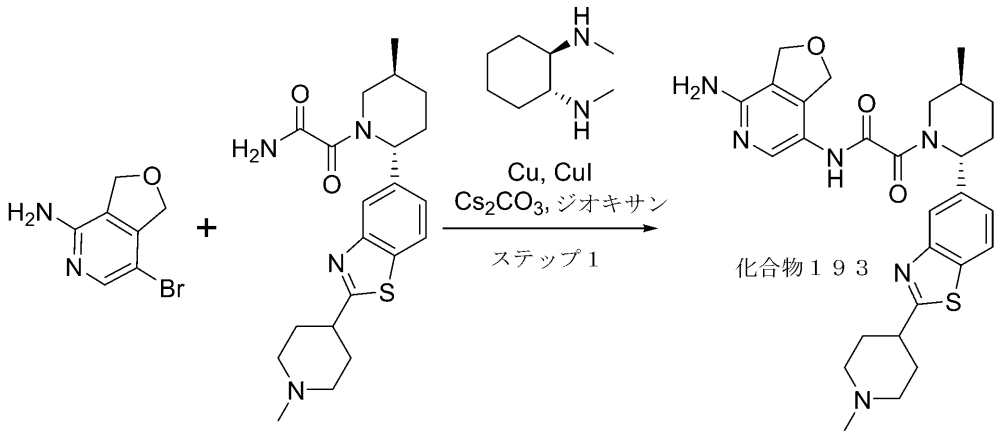
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２６５．２；実測値　２６５．２；Ｒｔ＝０．９５４分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、５６７．５５μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１７７．０８ｍｇ、５９５．９３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２１．６２ｍｇ、１１３．５１μｍｏｌ、３．８５μＬ）、炭酸セシウム（３６９．８４ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（９６．８７ｍｇ、６８１．０６μｍｏｌ）を、アルゴン下でジオキサン（４．００ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で９５℃で３６時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾ

ロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３５ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４８１．２；実測値　４８１．２；Ｒｔ＝１．１９９分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９８）の合成
ＭｅＯＨ（４．００ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３５ｇ、３７１．４６μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１．００ｍＬ）を２５℃で加えた。得られた混合物を１６時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、次いで逆相ＨＰＬＣ（０－２－１０分　３－１０－５５　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１ＦＡ；流量３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＡＣＮ）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－フルオロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３２ｍｇ、７２．３３μｍｏｌ、１９．４７％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８５　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．２５　－　１．４８　（ｍ，　１Ｈ），　１．５７　－　１．７５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５　－　２．３８　（ｍ，　２Ｈ），　２．６４　－　３．１３　（ｍ，　１Ｈ），　３．７０　－　４．１９　（ｍ，　１Ｈ），　４．８７　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　６．６０　－　６．９２　（ｍ，　２Ｈ），　６．９１　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　７．１６　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．７５　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　－　８．２５　（ｍ，　１Ｈ），　９．５９　－　１０．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１２．３２　－　１３．５２　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３９７．２；実測値　３９７．２；Ｒｔ　＝　１．０８５分．
実施例１７２．Ｎ－（４－アミノ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９３）

【化４８１】




出発７－ブロモ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミンの合成は、化合物１８８の記述に記載されている。

ステップ１：Ｎ－（４－アミノ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

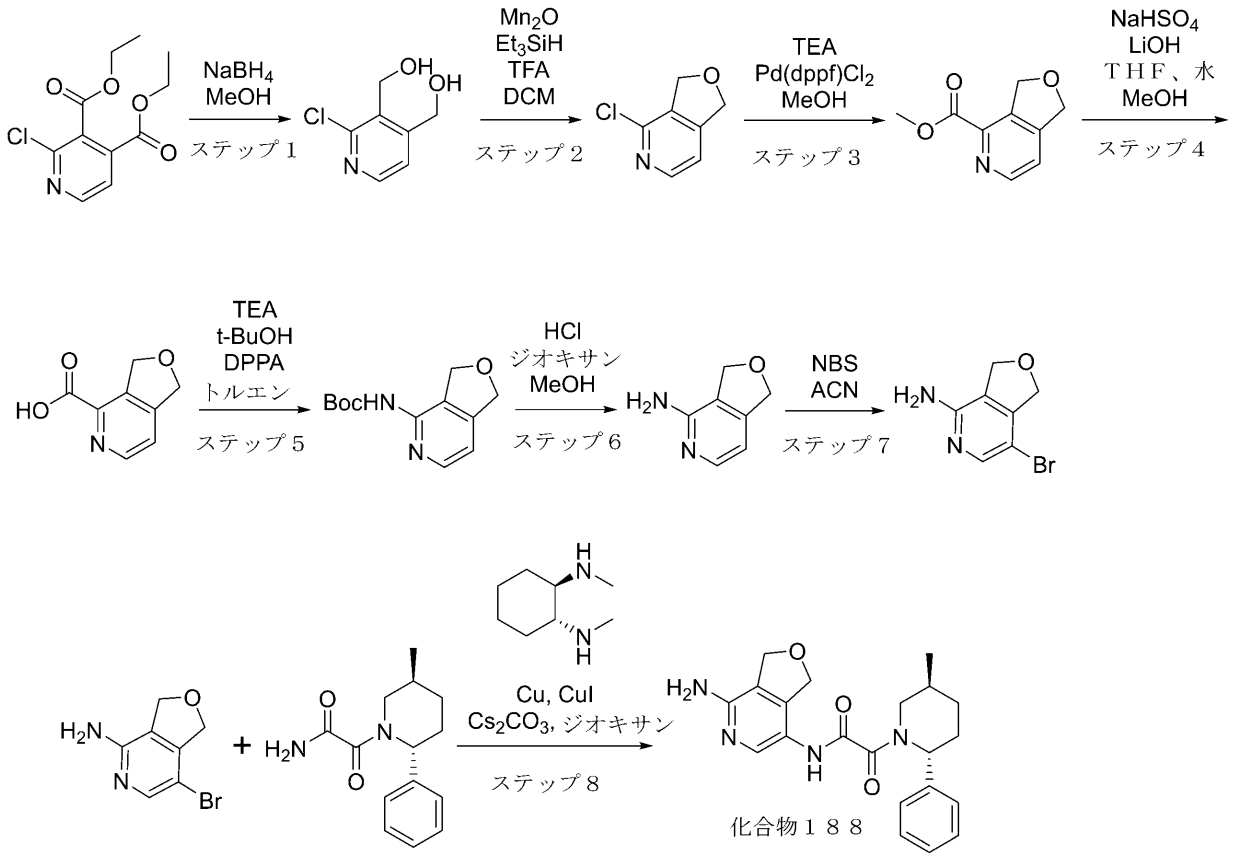
７－ブロモ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（８ｍｇ、３７．２０μｍｏｌ）、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１８．６３ｍｇ、４６．５０μｍｏｌ）、銅（４７２．８３μｇ、７．４４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（７．０８ｍｇ、３７．２０μｍｏｌ、１．２６μＬ）、炭酸セシウム（２４．２４ｍｇ、７４．４０μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（７．９４ｍｇ、５５．８０μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（４ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で１８時間加熱し、冷却した。反応混合物をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　２０－２０－４５％　０－２－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）　標的質量５３４　カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００×１９ｍｍ、５μｍ）に供して、再精製して（試料情報：１ｇ／Ｌ　$NH_4HCO_3$－ＡＣＮ　２０－３５％　ＡＣＮ　０．５－６分　５ｍｌ／分．ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　７．８×７５ｍｍ、５μｍ）、Ｎ－（４－アミノ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（５ｍｇ、９．３５μｍｏｌ、２５．１４％収率）を明るい黄色の固体として得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８１　－　１．０６　（ｍ，３Ｈ），　１．３０　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．９５　（ｍ，４Ｈ），　２．０２　－　２．１０　（ｍ，　４Ｈ），　２．１５　－　２．３３　（ｍ，４Ｈ），　２．７４　－　３．２２　（ｍ，　４Ｈ），　３．３８　－　４．０８　（ｍ，２Ｈ），　４．５９　－　４．９５　（ｍ，　４Ｈ），　５．１４　－　５．８０　（ｍ，１Ｈ），　５．９０　－　６．０６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．４５　（ｍ，１Ｈ），　７．７０　－　７．９４　（ｍ，　２Ｈ），　８．０３　－　８．１１　（ｍ，１Ｈ），　１０．３８　－　１０．６５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ－Ｈ］$^-$　ｍ／ｚ：　計算値　５３３．２７；実測値　５３３．２；Ｒｔ　＝　１．７７５分．

実施例１７３．Ｎ－（４－アミノ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１８８）

【化４８２】




ステップ１：［２－クロロ－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］メタノール

エタノール（２００ｍＬ）中のジエチル２－クロロピリジン－３，４－ジカルボキシレート（１５ｇ、５８．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（８．８１ｇ、２３２．８６ｍｍｏｌ、８．２０ｍＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、ｐＨをギ酸で５に調整した。溶媒を真空下で除去し、残渣を勾配クロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＭＴＢＥ）により精製して、［２－クロロ－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］メタノール（４．１ｇ、２３．６２ｍｍｏｌ、４０．５７％収率）を明るい黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　１７４．０３；実測値　１７４．０；Ｒｔ＝０．５１２分．

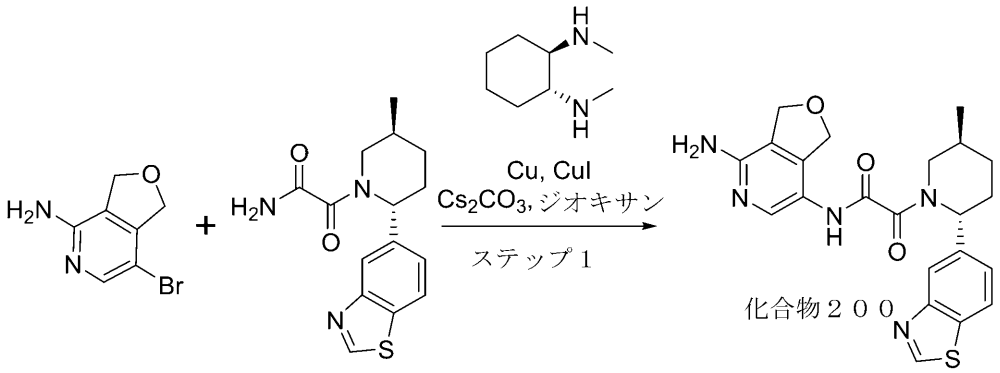
ステップ２：４－クロロ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン

ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の［２－クロロ－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］メタノール（４．１ｇ、２３．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、二酸化マンガン（６．８４ｇ、７８．６５ｍｍｏｌ）、トリエチルシラン（１９．９１ｇ、１７１．２３ｍｍｏｌ、２７．３５ｍＬ）、及びトリフルオロ酢酸（８０．７９ｇ、７０８．５４ｍｍｏｌ、５４．２２ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で２４時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を勾配クロマトグラフィー（ヘキサン－ＭＴＢＥ）により精製して、４－クロロ－１，３

－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン（１ｇ、６．４３ｍｍｏｌ、２７．２１％収率）を明るい黄色の油として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１５６．０２；実測値　１５６．０；Ｒｔ＝０．７６０分．
ステップ３：メチル１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボキシレート
トリエチルアミン（６６３．４０ｍｇ、６．５６ｍｍｏｌ、９１３．７７μＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$－ＤＣＭ（４４６．１６ｍｇ、５４６．３４μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の４－クロロ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン（０．８５ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物をＣＯ雰囲気（３０ｂａｒ）下で１２０℃で２４時間オートクレーブ中で撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水（１０ｍＬ）に取り込み、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、メチル１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボキシレート（０．９ｇ、５．０２ｍｍｏｌ、９１．９４％収率）を褐色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８０．０７；実測値　１８０．０；Ｒｔ＝０．８８４分．
ステップ４：１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボン酸
ＴＨＦ（２０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボキシレート（０．９ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１５ｍＬ）中の水酸化リチウム、一水和物（３５０ｍｇ、８．３４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、水（１５ｍＬ）中の硫酸水素ナトリウム一水和物（１．１８ｇ、８．５４ｍｍｏｌ）の溶液。溶媒を蒸発させて乾燥させ、残渣をＴＨＦ（２×５０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣をトルエン（３０ｍＬ）に取り込み、蒸発させて、１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボン酸（０．６５ｇ、３．９４ｍｍｏｌ、７８．３６％収率）を明るい黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１６６．０５；実測値　１６６．０；Ｒｔ＝０．２４６分．
ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）カルバメート
トルエン（５０ｍＬ）中の１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボン酸（０．６５ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブタノール（１．１７ｇ、１５．７４ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ）、及びジフェニルホスホリルアジド（１．６２ｇ、５．９０ｍｍｏｌ、１．２７ｍＬ）の溶液に、トリエチルアミン（１．１９ｇ、１１．８１ｍｍｏｌ、１．６５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を８０℃で１８時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗反応混合物を次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３７．１３；実測値　２３７．０；Ｒｔ＝０．８７３分．
ステップ６：４－クロロ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）カルバメート（０．９ｇ、３．８１ｍｍｏｌ）の溶液、及びジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（４ｇ、１０９．７１ｍｍｏｌ）を、２５℃で４時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を５０ｍｌの水に取り込み、ＤＣＭ（３＊２０ｍｌ）で洗浄した。水層を蒸発させて乾燥させ、残渣をＣＨＣｌ３（５０ｍｌ）に取り込み、ＮＨ３を５分間溶液を通してバブリングした。ＮＨ４Ｃｌ－沈殿物を濾過し、溶媒を蒸発させて、１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（０．５ｇ、３．６７ｍｍｏｌ、９６．４１％収率）を明るい黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１３７．０７；実測値　１３７．０；Ｒｔ＝０．１８９分．

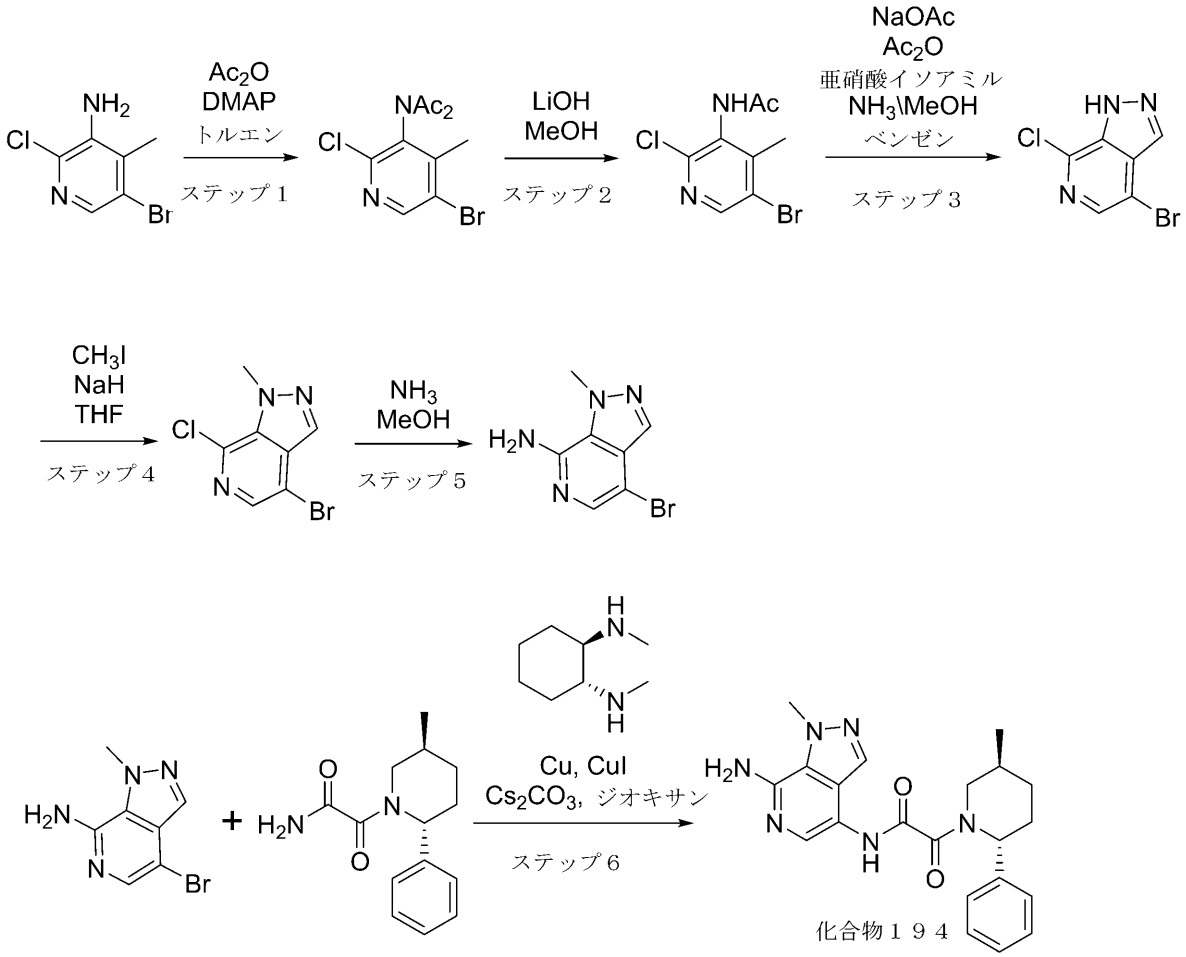
ステップ７：７－ブロモ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン
ＡＣＮ（３０ｍＬ）中の１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（０．５ｇ、３．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（７１８．９９ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ）を加え、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　１０－１０－４０％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　アセトニトリル）　標的質量２１５　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５μｍ）により精製して、７－ブロモ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（５９ｍｇ、２７４．３６μｍｏｌ、７．４７％収率）を明るい黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１４．９９；実測値　２１５．０；Ｒｔ＝０．５１０分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
７－ブロモ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（０．０２ｇ、９３．００μｍｏｌ）、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（２６．３４ｍｇ、１０６．９５μｍｏｌ）、銅（１．１８ｍｇ、１８．６０μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１７．７１ｍｇ、９３．００μｍｏｌ、３．１５μＬ）、炭酸セシウム（６０．６０ｍｇ、１８６．０１μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１９．８４ｍｇ、１３９．５０μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（４ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、９０℃で１８時間加熱し、冷却した。反応混合物をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　１５－２０－４５％　０－１－６分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＡＣＮ　標的質量３８０　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５μｍ　１３０Ａ）に供して、再精製して（デバイス（移動相、カラム）：システム　３０－３０－８０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　メタノール）　標的質量３８０　カラム：ＰＨＥＮＹＬ　ＳＭＢ１００－５　１００×１９ｍｍ　５μｍ）、Ｎ－（４－アミノ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（８ｍｇ、２１．０３μｍｏｌ、２２．６１％収率）を明るい黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８１．２２；実測値　３８１．２；Ｒｔ＝２．３９０分．
実施例１７４．Ｎ－（４－アミノ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２００）

【化４８３】




出発７－ブロモ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミンの合成は、化合物１８８の記述に記載されている
ステップ１：Ｎ－（４－アミノ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
７－ブロモ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（２０ｍｇ、９３．００μｍｏｌ）、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（２８．２２ｍｇ、９３．００μｍｏｌ）、銅（１．１８ｍｇ、１８．６０μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１０．６３ｍｇ、５５．８０μｍｏｌ、１．８９μＬ）、炭酸セシウム（３３．３３ｍｇ、１０２．３０μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（７．９４ｍｇ、５５．８０μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（３ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、８５℃で７２時間加熱し、冷却した。反応混合物をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　２０－７０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　標的質量４３７．５２　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５μｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１２ｍｇ、２７．４３μｍｏｌ、２９．４９％収率）を明るい黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４３８．１８；実測値　４３８．２；Ｒｔ＝２．２８１分．
実施例１７５．Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１９４）

【化４８４】




ステップ１：Ｎ－アセチル－Ｎ－（５－ブロモ－２－クロロ－４－メチル－３－ピリジル）アセトアミド

５－ブロモ－２－クロロ－４－メチル－ピリジン－３－アミン（５ｇ、２２．５８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２．７６ｇ、２２．５８ｍｍｏｌ）、及び無水酢酸（６．９１ｇ、６７．７３ｍｍｏｌ、６．３９ｍＬ）を、トルエン（９９．０７ｍＬ）中で混合し、１００℃で４８時間加熱した。反応混合物をＨＣｌ（１Ｎ）、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して、Ｎ－アセチル－Ｎ－（５－ブロモ－２－クロロ－４－メチル－３－ピリジル）アセトアミド（７．１ｇ、粗製）をベージュ色の固体として得た。

ステップ２：Ｎ－（５－ブロモ－２－クロロ－４－メチル－３－ピリジル）アセトアミド

水酸化リチウム一水和物、９８％（４．１９ｇ、９９．８２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中のＮ－アセチル－Ｎ－（５－ブロモ－２－クロロ－４－メチル－３－ピリジル）アセトアミド（６．１ｇ、１９．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、Ｎ－（５－ブロモ－２－クロロ－４－メチル－３－ピリジル）アセトアミド（４．４ｇ、１６．７０ｍｍｏｌ、８３．６４％収率）をピンク色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２６２．９６；実測値　２６３．０；Ｒｔ＝２．００２分．

ステップ３：４－ブロモ－７－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン

酢酸カリウム（２．４６ｇ、２５．０５ｍｍｏｌ、１．５７ｍＬ）、及び無水酢酸（５

．１１ｇ、５０．０９ｍｍｏｌ、４．７３ｍＬ）を、乾燥ベンゼン（２０４．６５ｍＬ）中のＮ－（５－ブロモ－２－クロロ－４－メチル－３－ピリジル）アセトアミド（４．４ｇ、１６．７０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を加熱還流し、亜硝酸イソアミル（３．９１ｇ、３３．３９ｍｍｏｌ、４．４７ｍＬ）をこの温度で加え、１６時間還流を続けた。次いで不溶性物質を濾過し、濾液を真空蒸発させた。残渣をメタノール中のアンモニウムの飽和溶液（２８４．３６ｍｇ、１６．７０ｍｍｏｌ）に溶解し、得られた溶液を室温で２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物を２００ｍＬのＥｔＯＡｃに溶解し、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、４－ブロモ－７－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（３．６ｇ、１５．４９ｍｍｏｌ、９２．７５％収率）をオレンジ色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２３１．９３；実測値　２３２．０；Ｒｔ＝２．５５２分．

ステップ４：４－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン

水素化ナトリウム（９４１．８６ｍｇ、２３．５５ｍｍｏｌ、鉱油中の６０％分散液）を、乾燥ＴＨＦ（４８．７５ｍＬ）中の４－ブロモ－７－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（３．６ｇ、１５．４９ｍｍｏｌ）の溶液に少しずつ加えた。３０分後、ヨードメタン（２．８６ｇ、２０．１３ｍｍｏｌ、１．２５ｍＬ）を滴下して加え、次いで室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、所望の化合物をＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣＣ－Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；０～３０％のＡＣＮを含む１２０ｇ　$SiO_2$　クロロホルム／ＡＣＮ、流量＝８５ｍＬ／分、Ｒｖ＝５－９７５ＣＶに供して、４－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（１．２ｇ、４．８７ｍｍｏｌ、３１．４４％収率）をオフホワイト色の固体として得た。

ステップ５：４－ブロモ－１－メチルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン

４－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（１．２０ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、アンモニア（１．２４ｇ、７３．０２ｍｍｏｌ）を溶液を通してバブリングし、この混合物をオートクレーブ中で１２５°Ｃで９６時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、蒸発させた。残渣をＣＣ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ、４０ｇ　$SiO_2$、酢酸エチル／メタノール、流量＝４０ｍｌ／分、ＲＶ＝７、１－８、８ＣＶ）により精製して、４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（０．２ｇ、８８０．８２μｍｏｌ、１８．０９％収率）をベージュ色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２２７．０；実測値　２２７．０；Ｒｔ＝０．５３０分．

ステップ６：Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

（Ｓ，Ｓ）－（＋）－Ｎ，Ｎ′－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（３７．５９ｍｇ、２６４．２５μｍｏｌ、４１．６７μＬ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３３．５５ｍｇ、１７６．１６μｍｏｌ、５．９７μＬ）、銅（粉末）（１１．１９ｍｇ、１７６．１６μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２２９．５９ｍｇ、７０４．６６μｍｏｌ、１００．２６μＬ）を、ジオキサン（４．９６ｍＬ）中の４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（８０．００ｍｇ、３５２．３３μｍｏｌ）、及び２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（８６．７８ｍｇ、３５２．３３μｍｏｌ）の溶液に加えた。反応容器をアルゴンでパージし、混合物を不活性雰囲気下で１００℃で４８時間撹拌した。次いで、それを冷却し、ＭｅＯＨで希釈し、シリカゲルの短いパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（第１の実行：２３－３０－７０－１００％　０－２－６－６．１分；３０ｍｌ／分　水－ＭｅＯＨ＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋$NH_3$）；標的質量３９３　カラム　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　５μＭ　１９×１

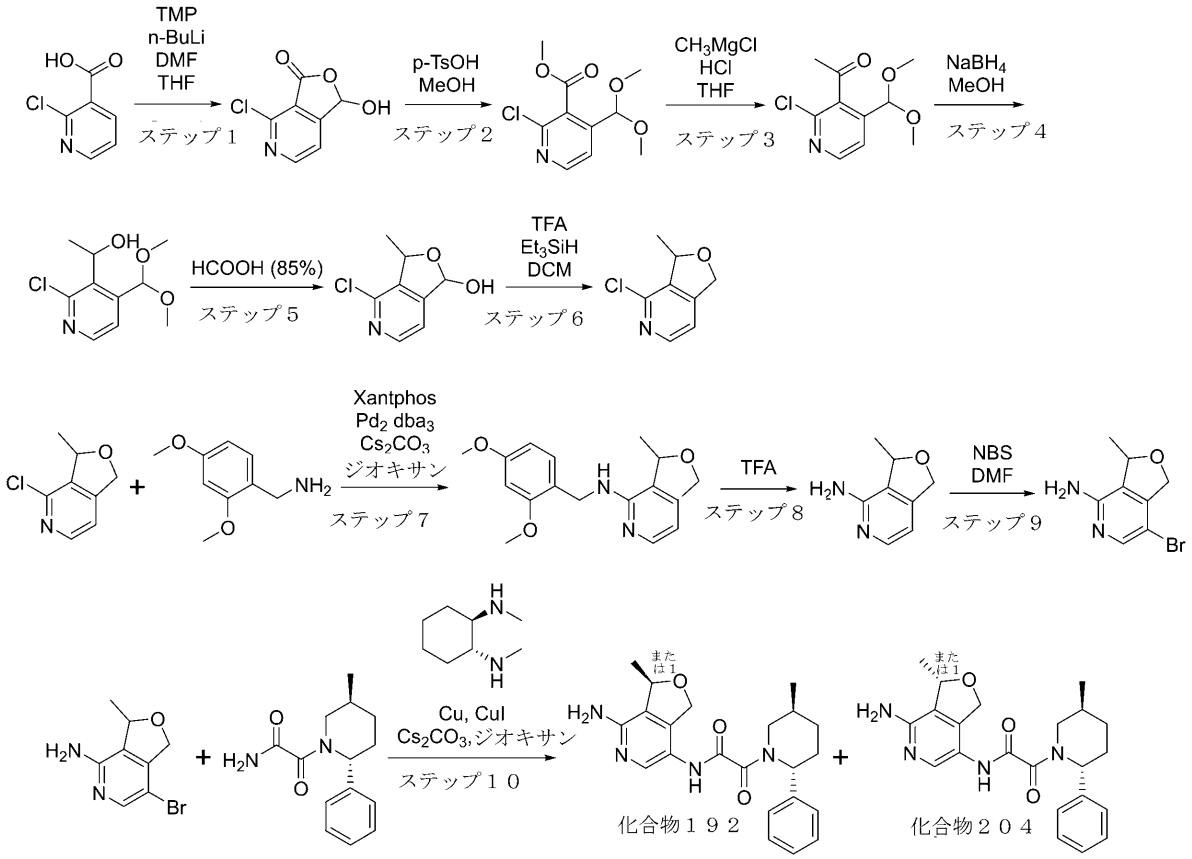
００ｍｍ．第２の実行：３３－４０－７０－１００％　０－２－７－７．１分；３０ｍｌ／分　水－ＭｅＯＨ（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）；標的質量３９３　カラム　Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＰＦＰ　５μＭ　２１．２×１００ｍｍ　（Ｒ））により精製して、Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（４．７ｍｇ、１１．９８μｍｏｌ、３．４０％収率）を無色のガムとして得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０４　（ｄ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６３　－　１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．２７　（ｍ，　２Ｈ），　２．７２　－　３．１９　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　－　４．０７　（ｍ，　１Ｈ），　４．２０　－　４．２８　（ｍ，　３Ｈ），　５．０６　－　５．６６　（ｍ，　１Ｈ），　６．１６　－　６．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．４８　（ｍ，　４Ｈ），　７．７１　－　７．９６　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５７　－　１０．８４　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３９３．２３；実測値　３９３．２；Ｒｔ　＝　２．６３４分．

実施例１７６．２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９２）、及び２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０４）

【化４８５】




**ステップ１：４－クロロ－１－ヒドロキシ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－オン**

２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（３２．２８ｇ、２２８．４９ｍｍｏｌ、３８．５６ｍＬ）を、ＴＨＦ（３００ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を－１０℃まで冷却した。ｎ－ブチルリチウム（６３．６４ｇ、２２８．４９ｍｍｏｌ、９２．２３ｍＬ、２３％純度）を－１０℃で滴下して加え、得られた混合物を１０分間撹拌した。前の混合物を－８０℃まで冷却し、２－クロロピリジン－３－カルボン酸（１２ｇ、７６．１６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を－５０℃で３時間撹拌し、次いで－８０℃まで冷却した。ＤＭＦ（３３．４０ｇ、４５６．９９ｍｍｏｌ、３５．３８ｍＬ）を加え、得られた混合物を１．５時間撹拌した。反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。水（２００ｍＬ）を加え、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。水層をｐＨ２に酸性化し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（勾配、８％～１００％のクロロホルム中のＡＣＮ）により精製して、４－クロロ－１－ヒドロキシ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－オン（６．５ｇ、３５．０３ｍｍｏｌ、４５．９９％収率）を黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１８６．０；実測値　１８６．０；Ｒｔ＝０．６６３分．

**ステップ２：メチル２－クロロ－４－（ジメトキシメチル）ピリジン－３－カルボキシレート**

４－クロロ－１－ヒドロキシ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－オン（６．３ｇ、３３．９５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１２５ｍＬ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホン

酸一水和物（６４５．８１ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ、５２０．８１μＬ）を加えた。得られた混合物を加熱還流し、一晩還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）に再溶解した。得られた溶液を$NaHCO_3$水溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、メチル２－クロロ－４－（ジメトキシメチル）ピリジン－３－カルボキシレート（７．０８ｇ、２８．８０ｍｍｏｌ、８４．８３％収率）を黄色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２４６．０６；実測値　２４６．２；Ｒｔ＝１．０９７分．

ステップ３：１－［２－クロロ－４－（ジメトキシメチル）－３－ピリジル］エタノン

メチル　２－クロロ－４－（ジメトキシメチル）ピリジン－３－カルボキシレート（５．６４ｇ、２２．９４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１７０ｍＬ）に溶解し、得られた溶液をＡｒ雰囲気下の氷／メタノール浴中で０℃まで冷却した。ＴＨＦ中の３Ｍメチルマグネシウムクロリド（５．１５ｇ、６８．８１ｍｍｏｌ）を滴下して加え、浴から取り外した。得られた混合物を室温まで温め、３０分間撹拌した。次いで、反応混合物を７０℃（油浴）で一晩加熱した。反応混合物を氷浴中で冷却し、塩酸で希釈し、３６％ｗ／ｗ水溶液（６．９７ｇ、６８．８１ｍｍｏｌ、６．０１ｍＬ、３６％純度）（＋４０ｍＬの水）を滴下して加えた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、１－［２－クロロ－４－（ジメトキシメチル）－３－ピリジル］エタノン（４．９２ｇ、２１．４１ｍｍｏｌ、９３．３６％純度）を赤色の濃厚な油として得、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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２３０．０６；実測値　２３０．２；Ｒｔ＝１．０５２分．

ステップ４：１－［２－クロロ－４－（ジメトキシメチル）－３－ピリジル］エタノール

１－［２－クロロ－４－（ジメトキシメチル）－３－ピリジル］エタノン（４．７７ｇ、２０．７６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を氷／メタノール浴中で０℃まで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（２．７５ｇ、７２．６６ｍｍｏｌ、２．５６ｍＬ）を少しずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（１００ｍＬ）を残渣に加えた。得られた混合物をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に再溶解し、得られた混合物を氷／メタノール浴中で０℃まで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（３．９３ｇ、１０３．８１ｍｍｏｌ、３．６６ｍＬ）を少しずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（１００ｍＬ）を残渣に加えた。得られた混合物をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、１－［２－クロロ－４－（ジメトキシメチル）－３－ピリジル］エタノール（４．５７ｇ、１９．７２ｍｍｏｌ、９４．９９％純度）を赤色の濃厚な油として得、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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２３２．０８；実測値　２３２．０；Ｒｔ＝１．０１５分．

ステップ５：４－クロロ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール

１－［２－クロロ－４－（ジメトキシメチル）－３－ピリジル］エタノール（４．５７ｇ、１９．７２ｍｍｏｌ）を、８５％ギ酸（４０ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$水溶液（２×４５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（勾配、１０％～５０％のヘキサン中のＭＴＢＥ）により精製して、４－クロロ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（９４８ｍｇ、５．１１ｍｍｏｌ、２５．９０％収率）を

白色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８６．０３；実測値　１８６．０；Ｒｔ＝０．８２６分．
ステップ６：４－クロロ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン
４－クロロ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（６３０ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に懸濁し、トリフルオロ酢酸（１．９４ｇ、１６．９７ｍｍｏｌ、１．３０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、トリエチルシラン（１．１８ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ、１．６３ｍＬ）を滴下して加えた。得られた混合物を３時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌの水中の２ｇ）に注ぎ、得られた混合物をＤＣＭ（３×４５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣（７５３ｍｇ）を他のバッチの粗生成物と組み合わせ、ＦＣＣ（ヘキサン－ＭＴＢＥ　３：１）により精製して、４－クロロ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン（１．１５ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１７０．０４；実測値　１７０．０；Ｒｔ＝１．０５９分．
ステップ７：Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン
４－クロロ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン（９８４ｍｇ、５．８０ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（１．２６ｇ、７．５４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．７８ｇ、１１．６０ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（５０３．５４ｍｇ、８７０．２４μｍｏｌ）、及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３９８．４５ｍｇ、４３５．１２μｍｏｌ）を、ジオキサン（２０ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、アルゴンを３回再充填した。得られた混合物を１１０℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を他のバッチの残渣と組み合わせ、ＦＣＣ（ヘキサン－ＭＴＢＥ　３：１）により精製して、Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（４７２ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、２７．０９％収率）を赤味がかったガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０１．１６；実測値　３０１．２；Ｒｔ＝０．７２８分．
ステップ８：３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン
Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（４３０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（８．６ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭｅＯＨで２回再蒸発させて、３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（３００ｍｇ、粗製）を明るい褐色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１５１．０９；実測値　１５１．０；Ｒｔ＝０．４１８分．
ステップ９：７－ブロモ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン
３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（２００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を氷浴中で０℃まで冷却した。ＤＭＦ（４ｍＬ）中のＮ－ブロモスクシンイミド（２３７．０３ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃でゆっくりと滴下して加えた。添加が完了した後、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物を水（２×２５ｍＬ）及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（勾配、１０％～５０％の$CHCl_3$中のＡＣＮ）により精製して、７－ブロモ－３－メチル－１，３－ジヒ

ドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（４０．３ｍｇ、１７５．９３μｍｏｌ、１３．２１％収率）、及び１１１ｍｇの第２の画分を得て、これをＨＰＬＣ（０－２－９分、３－１０－５０％　ＡＣＮ／水＋ＮＨ$_4$ＯＨ、３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＡＣＮ）、標的ＭＩ　２３０、カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５μＭ）により精製して、７－ブロモ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（７．５ｍｇ、３２．７４μｍｏｌ、２．４６％収率）を赤色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２９．０；実測値　２２９．０；Ｒｔ＝０．６０６分．

ステップ１０：２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド、及び
２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

８ｍｌバイアルに７－ブロモ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（４０．３ｍｇ、１７５．９３μｍｏｌ）、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（４３．３３ｍｇ、１７５．９３μｍｏｌ）、銅（５５９．０１μｇ、８．８０μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１６．７５ｍｇ、８７．９６μｍｏｌ、２．９８μＬ）、（ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１８．７７ｍｇ、１３１．９４μｍｏｌ）、炭酸セシウム（１１４．６４ｍｇ、３５１．８５μｍｏｌ）、及びジオキサン（１．５ｍＬ）を充填した。得られた混合物をアルゴンで５分間パージし、バイアルをキャップし、１００℃で４０時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）ですすぎ、濾液をＨＰＬＣに供し、精製して（０－２－９分、１３－２０－３５％　ＡＣＮ／水＋ＮＨ$_4$ＯＨ、３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＡＣＮ）、標的ＭＩ　３９５、カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５μＭ）、１３．６ｍｇのラセミ体を得て、これをキラル分離して（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）－Ｖ、移動相：ＭｅＯＨ：ＩＰＡ、５０：５０、流量：１２ｍｌ／分．Ｒｔ（化合物２０４）＝２２．３５８分、Ｒｔ（化合物１９２）＝４７．９９１分）、２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（４．２７ｍｇ、１０．８２μｍｏｌ、１２．３１％収率）、及び２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（３．７６ｍｇ、９．５３μｍｏｌ、１０．８４％収率）を明るい黄色のガムとして得た。

化合物１９２：

１Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９３　－　１．０４　（ｍ，３Ｈ），　１．２４　－　１．３６　（ｍ，　４Ｈ），　１．５９　－　１．７１　（ｍ，１Ｈ），　１．８１　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６　－　２．２６　（ｍ，２Ｈ），　２．７２　－　３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．３６　－　４．０１　（ｍ，１Ｈ），　４．５２　－　４．９７　（ｍ，　２Ｈ），　５．００　－　５．６３　（ｍ，２Ｈ），　５．７２　－　６．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　－　７．４２　（ｍ，５Ｈ），　７．７４　－　７．９０　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４１　（ｓ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　２２９．０；実測値　３９５．２；Ｒｔ　＝　２．５８７分．

化合物２０４：

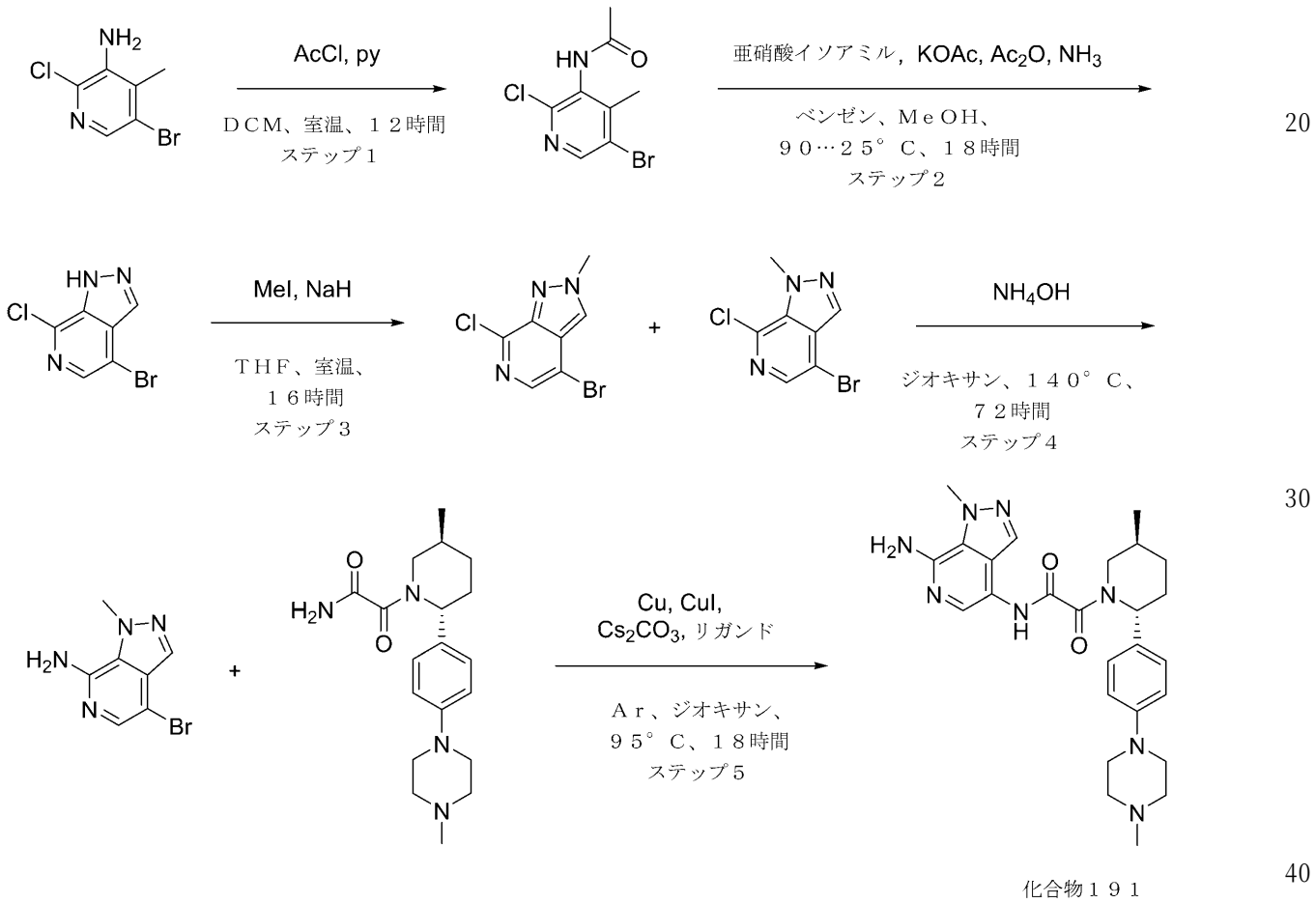
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９１　－　１．０４　（ｍ，

３Ｈ），１．２６－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．７４－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．３７－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．９５（ｍ，２Ｈ），５．０６－５．６３（ｍ，２Ｈ），５．８１－６．２６（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．４１（ｍ，５Ｈ），７．７４－７．８８（ｍ，１Ｈ），１０．２９－１０．５０（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値２２９．０；実測値３９５．２；Ｒｔ＝２．４０７分．

実施例１７７．Ｎ－（７－アミノ－１－メチルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９１）

【化４８６】




化合物１９１

４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミンの合成（ステップ１～４）を化合物１９４で以前に記載した。

ステップ５：Ｎ－（７－アミノ－１－メチルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９１）の合成

４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（０．１ｇ、４４０．４１μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１７

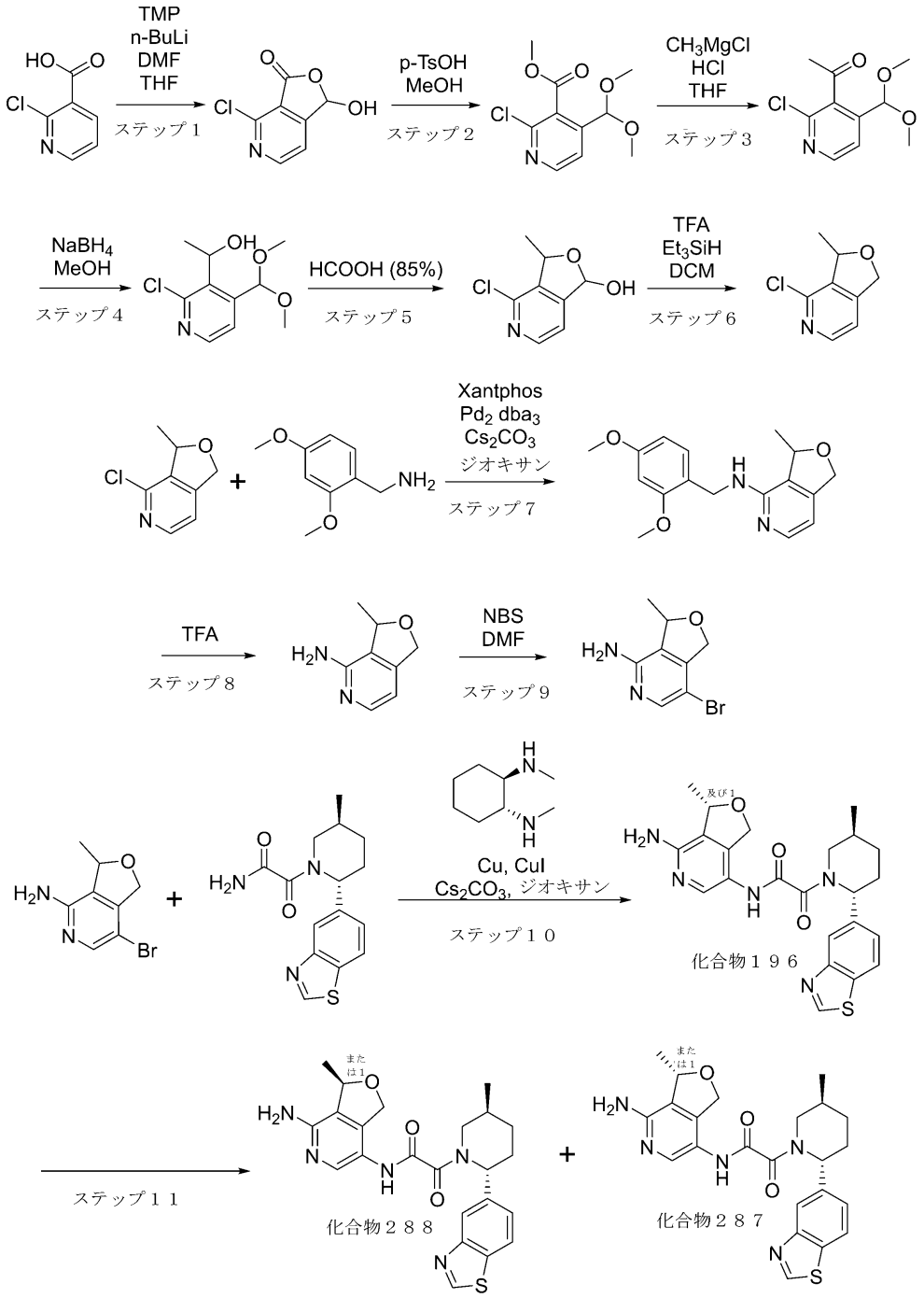
４．４５ｍｇ、５０６．４７μｍｏｌ）、銅（５．６０ｍｇ、８８．０８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５０．３３ｍｇ、２６４．２５μｍｏｌ、８．９５μＬ）、炭酸セシウム（１７２．１９ｍｇ、５２８．４９μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３７．５９ｍｇ、２６４．２５μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（４ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、９５℃で１８時間加熱し、冷却した。反応混合物をＨＰＬＣ（（移動相、カラム）：システム　２０－２０－７０％　０－１．３－６．３分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ）に供して、Ｎ－（７－アミノ－１－メチルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４６ｍｇ、９３．７６μｍｏｌ、２１．２９％収率）を得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９１　－　１．０７　（ｍ，３Ｈ），　１．２８　－　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．７４　（ｍ，１Ｈ），　１．８１　－　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　－　２．１０　（ｍ，１Ｈ），　２．１５　－　２．２１　（ｍ，　４Ｈ），　２．４０　－　２．４４　（ｍ，４Ｈ），　２．７２　－　２．７８　（ｍ，　０．３Ｈ），　３．０９　－　３．１４　（ｍ，　４Ｈ），　３．１８　－　３．２５　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．３８　－　３．９９　（ｍ，　１Ｈ），　４．２２　－　４．３０　（ｍ，　３Ｈ），　４．９７　－　５．６３　（ｍ，　１Ｈ），　６．１４　－　６．２４　（ｍ，　２Ｈ），　６．８９　－　６．９８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　－　７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．７４　－　７．９７　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５３　－　１０．８８　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋２Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４９２．２；実測値　４９２．２；Ｒｔ　＝　１．６３４分．

実施例１７８．Ｎ－（４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９６）、２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８７））、及び２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８８）

【化４８７】




ステップ１０：Ｎ－（４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９６）

８ｍｌバイアルに２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７９．４６ｍｇ、２６１．９２μｍｏｌ）、７－ブロモ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（５０ｍｇ、２１８．２７μｍｏｌ）、銅（６９３．５１μｇ、１０．９１μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２０．７８ｍｇ、１０９．１４μｍｏｌ、３．７０μＬ）、（ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，

２－ジアミン（２３．２９ｍｇ、１６３．７０μｍｏｌ）、炭酸セシウム（１４２．２３ｍｇ、４３６．５４μｍｏｌ）、及びジオキサン（２ｍＬ）を充填した。得られた混合物をアルゴンで５分間パージした。バイアルを密閉し、週末にわたって８０℃で加熱した。反応混合物をＭｅＯＨ（２ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液をＨＰＬＣに供し、精製して（３－１０－４０％，　０－２－１０　Ｈ２Ｏ／ＭｅＣＮ、流量３０ｍｌ／分（（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭｅＣＮ）、標的質量４５１、カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）、Ｎ－（４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３２．７ｍｇ、７２．４２μｍｏｌ、３３．１８％収率）を得た

１Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１．００　－　１．１２（ｍ，　３Ｈ），　１．２４　－　１．３６　（ｍ，　４Ｈ），　１．６５　－　１．７６（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０７　－　２．２５（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．７８　－　３．２９（ｍ，　１Ｈ），　３．３９　－　４．１０　（ｍ，　１Ｈ），　４．５２　－　４．９９（ｍ，　２Ｈ），　５．１２　－　５．７３　（ｍ，　２Ｈ），　５．７８　－　５．９４（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　－　７．５６　（ｍ，　１Ｈ），　７．７２　－　７．９２（ｍ，　１Ｈ），　７．９６　－　８．１０　（ｍ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄ，　１Ｈ），　９．４０　（ｓ，　１Ｈ），　１０．３７　－　１０．６０　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４５１．２；実測値　４５２．２；Ｒｔ　＝　２．７０６分．

ステップ１１：２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８７）、及び２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８８）

Ｎ－（４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２４ｍｇ、５３．１５μｍｏｌ）を、分離して（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ　（２５０ｘ２１ｍｍ、５ｍｋｍ）－ＩＩ；移動相：ヘキサン（０．１％ＤＥＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５　流量：１４ｍＬ／分；ｍ＝０，０２４ｍｇ、１回の注入、２４ｍｇ／注入、Ｖ＝２　ｌ、１、１時間）、２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（９．７１ｍｇ、２１．５０μｍｏｌ、４０．４６％収率）、及び２－オキソ－Ｎ－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－４－アミノ－３－メチル－１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（８．８２ｍｇ、１９．５３μｍｏｌ、３６．７５％収率）を得た

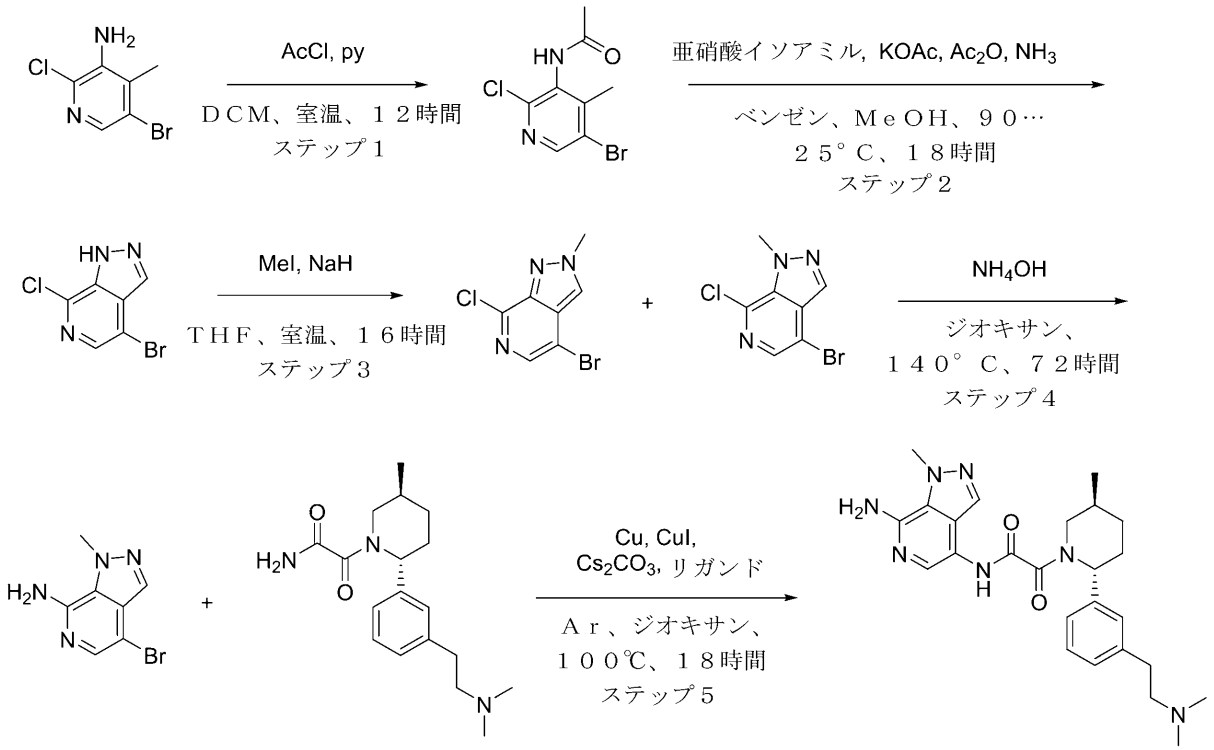
ＲＴ（化合物２８７）＝２５．２０６分

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９３　－　１．０８　（ｍ，３Ｈ），　１．２１　－　１．３９　（ｍ，　４Ｈ），　１．６６　－　１．７７　（ｍ，１Ｈ），　１．８４　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　－　２．３３　（ｍ，２Ｈ），　２．７６　－　３．２４　（ｍ，　１Ｈ），　３．４０　－　４．１３　（ｍ，１Ｈ），　４．４９　－　４．９９　（ｍ，　２Ｈ），　５．０９　－　６．２３　（ｍ，４Ｈ），　７．３２　－　７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．７４　－　７．９０　（ｍ，１Ｈ），　７．９８　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　－　８．２６　（ｍ，

１Ｈ），９．３０－９．４４（ｍ，１Ｈ），１０．４０－１０．５７（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値４５１．２；実測値４５２．２；Ｒｔ＝２．６５９分．
ＲＴ（化合物２８８）＝５４．３４９分
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ ０．９４－１．１０（ｍ，３Ｈ），１．２４－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．９７（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．７５－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．３９－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．５３－５．０３（ｍ，２Ｈ），５．１４－６．２８（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０８（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．２０（ｍ，１Ｈ），９．３２－９．７０（ｍ，１Ｈ），１０．３９－１０．５４（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値４５１．２；実測値４５２．２；Ｒｔ＝２．６６４分．

**実施例１７９．Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９７）**

【化４８８】




化合物１９７

**４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミンの合成（ステップ１～４）を化合物１９４で以前に記載した。**
**２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成説明を化合物２３０において得た。**

ステップ５：Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９７）の合成

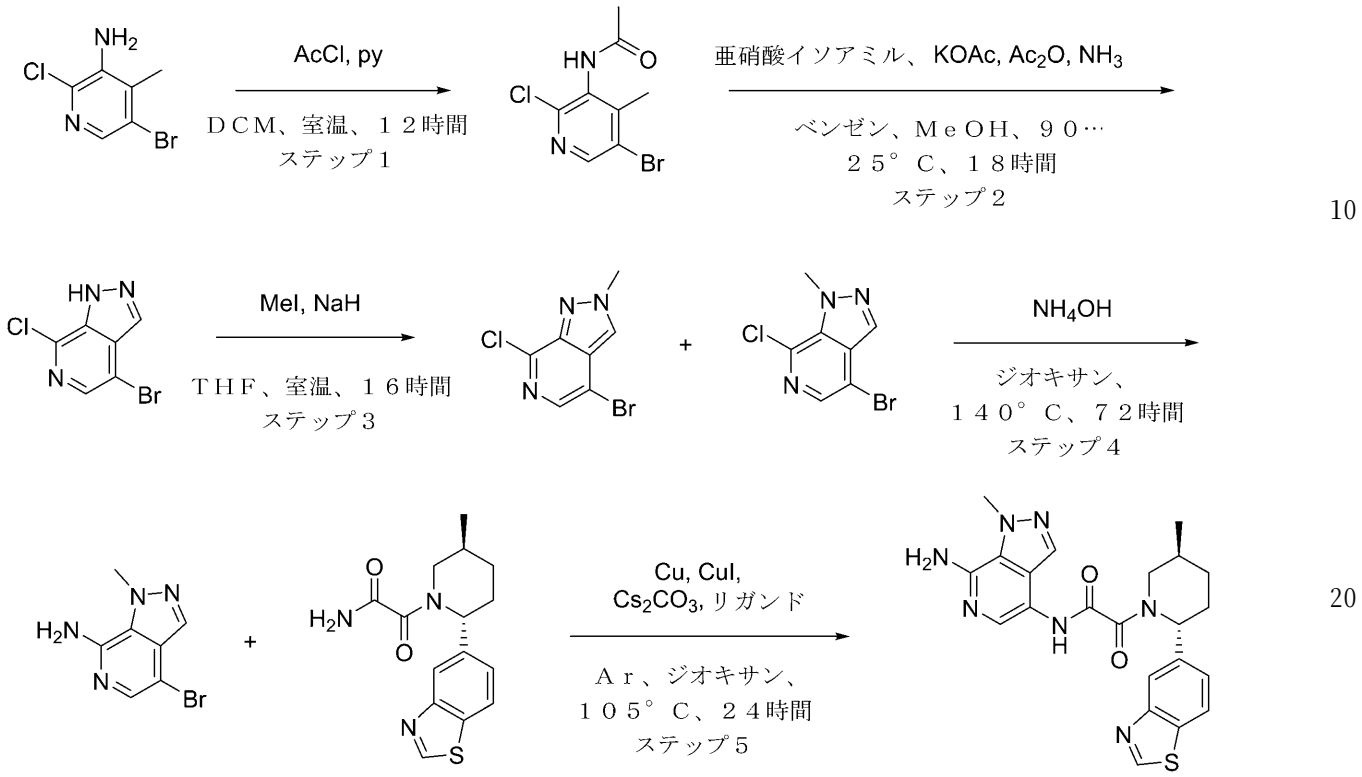
４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（０．１ｇ、４４０．４１μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１６０．７７ｍｇ、５０６．４７μｍｏｌ）、銅（５．６０ｍｇ、８８．０８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５０．３３ｍｇ、２６４．２５μｍｏｌ、８．９５μＬ）、炭酸セシウム（１７２．１９ｍｇ、５２８．４９μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３７．５９ｍｇ、２６４．２５μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（４ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で１８時間加熱し、冷却した。反応混合物をＨＰＬＣ（（移動相、カラム）：システム　２５－２５－７５％　０－１．３－６．３分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ）に供して、Ｎ－（７－アミノ－１－メチルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４８ｍｇ、１０３．５４μｍｏｌ、２３．５１％収率）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０１　－　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．２８　－　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．６０　－　１．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　２．０９　（ｍ，　１Ｈ），　２．１３　－　２．１６　（ｍ，　６Ｈ），　２．１９　－　２．２６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３９　－　２．４６　（ｍ，　２Ｈ），　２．６８　－　２．７５　（ｍ，　２Ｈ），　３．１４　－　３．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　－　４．０５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２１　－　４．２９　（ｍ，　３Ｈ），　５．０７　－　５．６１　（ｍ，　１Ｈ），　６．１５　－　６．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．０６　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２０　－　７．３３　（ｍ，　２Ｈ），　７．７６　－　７．９７　（ｍ，　２Ｈ），　１０．６２　－　１０．８０　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４６４．２；実測値　４６４．２；Ｒｔ　＝　１．４７７分．

実施例１８０．Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９９）

【化４８９】




化合物１９９

４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミンの合成（ステップ１～４）を化合物１９４で以前に記載した。

ステップ５：Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１９９）の合成

１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１４０ｍｇ、４６１．４７μｍｏｌ）、４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（１００ｍｇ、４４０．４１μｍｏｌ）、銅（５ｍｇ、７８．６８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（７０．００ｍｇ、３６７．５５μｍｏｌ、１２．４６μＬ）、炭酸セシウム（２００．８９ｍｇ、６１６．５７μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（７０．００ｍｇ、４９２．１３μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で２４時間撹拌した。反応混合物を冷却し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：１０－１０－６０％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．２％ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル））に供して、化合物１９９－Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５８ｍｇ、１２９．０２μｍｏｌ、２９．３０％収率）を明るい褐色の固体として得た。

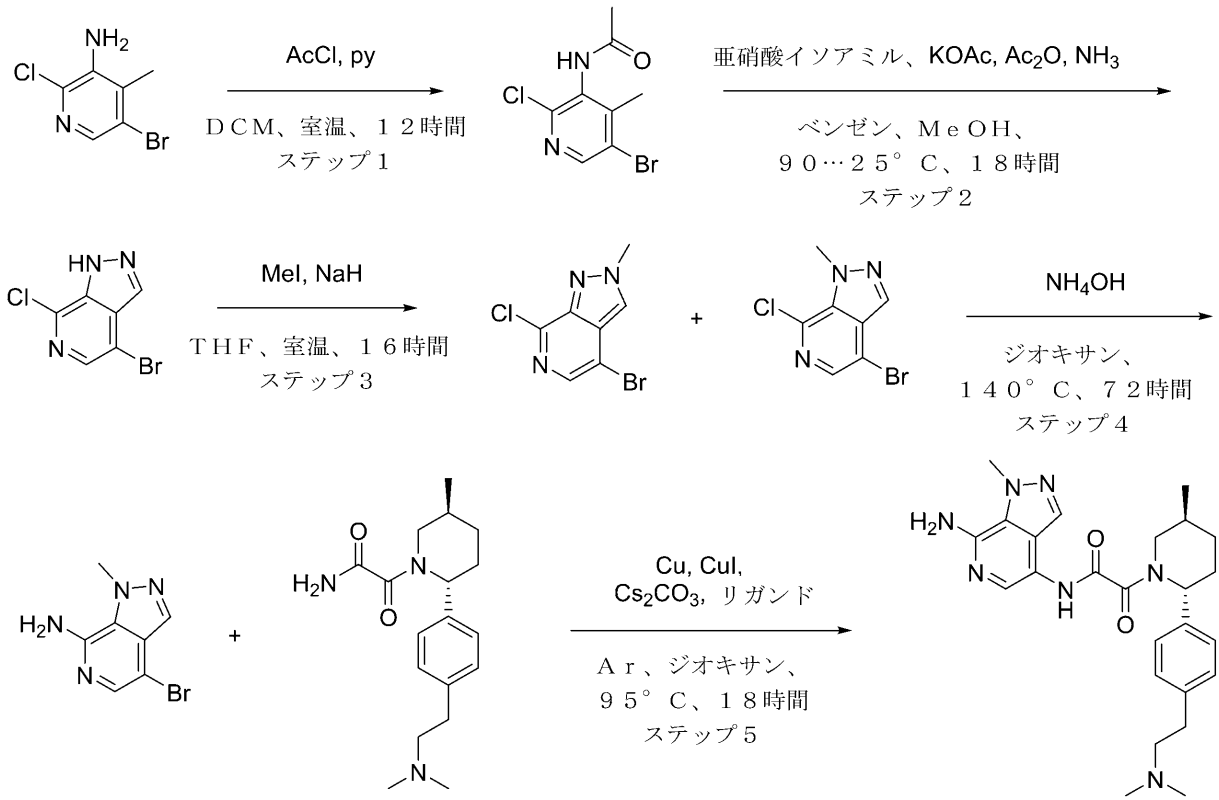
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．００　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１０　－

２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．８５－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．４２－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．３４（ｍ，３Ｈ），５．１６－５．８５（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｓ，２Ｈ），７．４３－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．８５－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．１０－８．２５（ｍ，２Ｈ），９．３４－９．４６（ｍ，１Ｈ），１０．８７－１１．１１（ｍ，１Ｈ），１２．２４－１３．１７（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４５０．２；実測値　４５０．２；Ｒｔ　＝　２．１５４分．

実施例１８１．Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０２）

【化４９０】




化合物２０２

４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミンの合成（ステップ１～４）を化合物１９４で以前に記載した。

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成説明を化合物２６３において得た。

ステップ５：Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０２）の合成

４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（０．１ｇ、４４０．４１μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメ

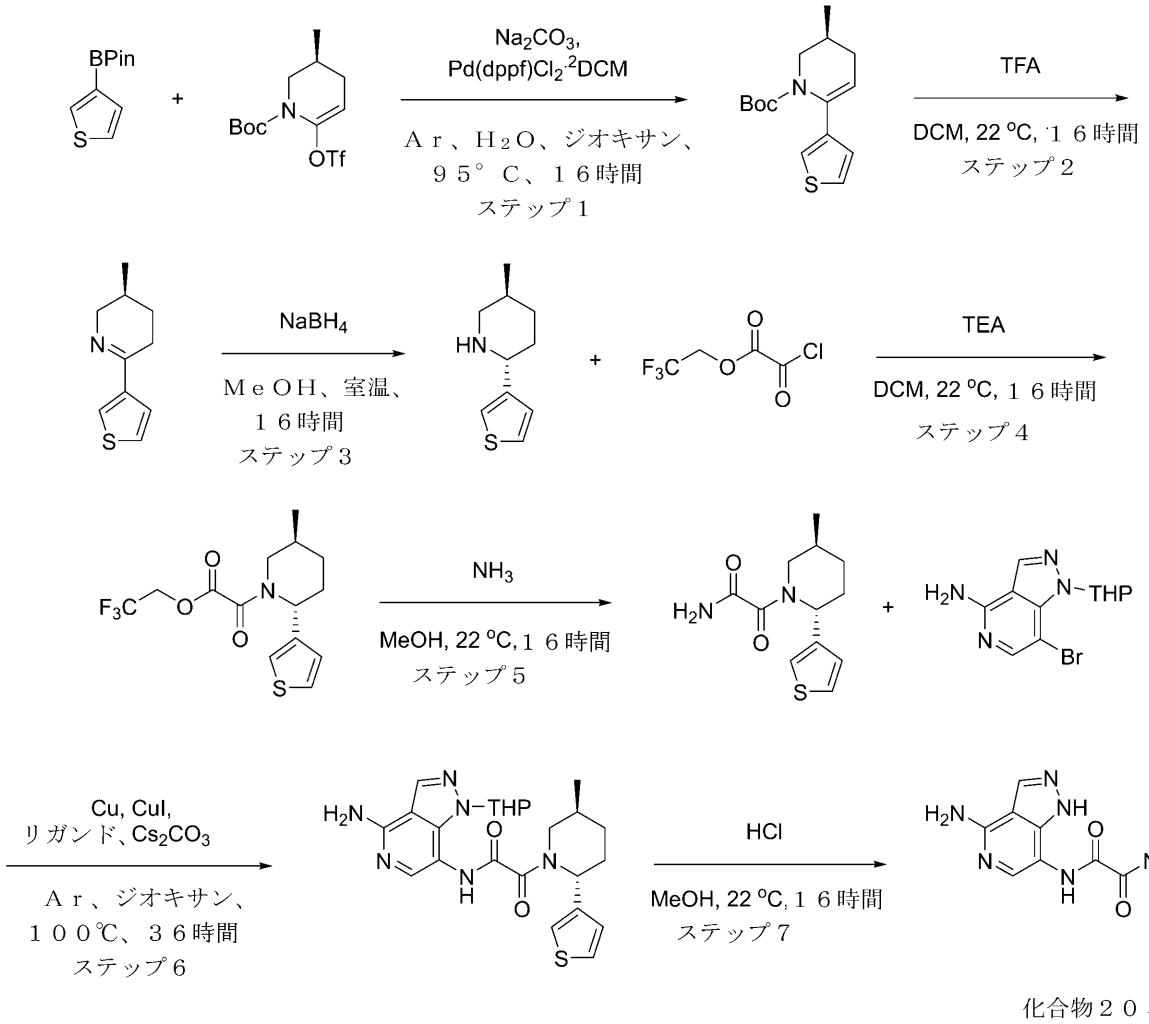
チルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１６０．７７ｍｇ、５０６．４７μｍｏｌ）、銅（５．６０ｍｇ、８８．０８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５０．３３ｍｇ、２６４．２５μｍｏｌ、８．９５μＬ）、炭酸セシウム（１７２．１９ｍｇ、５２８．４９μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３７．５９ｍｇ、２６４．２５μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサンを加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、９５℃で１８時間加熱し、冷却した。反応混合物をＨＰＬＣ（（移動相、カラム）：システム３０－３０－８０％　０－１．３－６．３分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ）に供して、Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３７ｍｇ、７９．８１μｍｏｌ、１８．１２％収率）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９３　－　１．０５　（ｍ，３Ｈ），　１．２４　－　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．６１　－　１．７１　（ｍ，１Ｈ），　１．８０　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９９　－　２．１３　（ｍ，１Ｈ），　２．１４　－　２．１６　（ｍ，　６Ｈ），　２．１７　－　２．２７　（ｍ，１Ｈ），　２．３９　－　２．４６　（ｍ，　２Ｈ），　２．６５　－　２．７１　（ｍ，２Ｈ），　２．７７　－　３．２６　（ｍ，　１Ｈ），　３．４０　－　４．０７　（ｍ，１Ｈ），　４．１７　－　４．３４　（ｍ，　３Ｈ），　４．９８　－　５．６３　（ｍ，１Ｈ），　６．１４　－　６．６３　（ｍ，　２Ｈ），　７．１８　－　７．３２　（ｍ，４Ｈ），　７．６７　－　８．１５　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５８　－　１０．７８　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４６４．２；実測値　４６４．２；Ｒｔ　＝　１．４５５分．

実施例１８２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０５）

【化４９１】




化合物２０５

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－チエニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

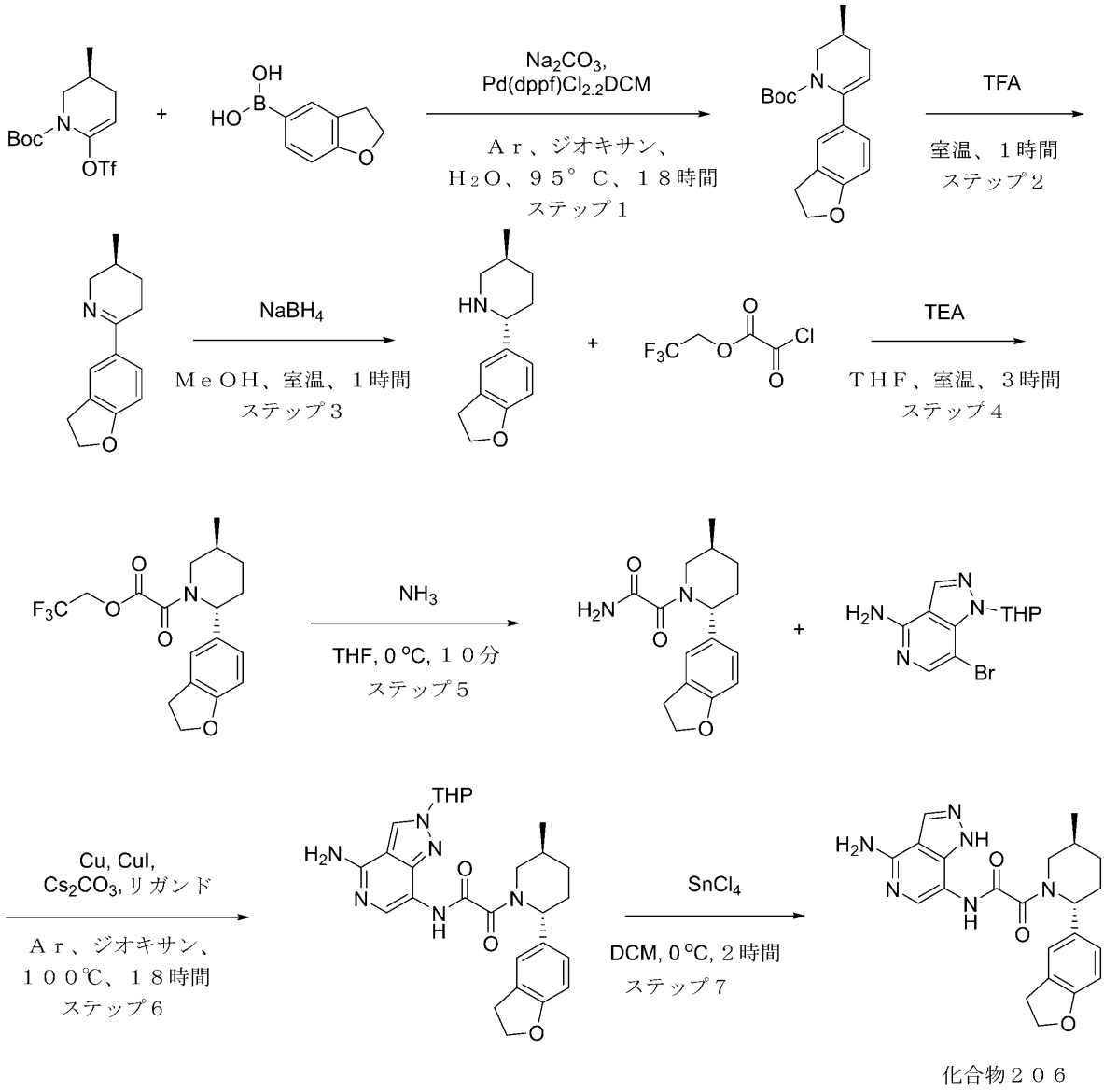
**ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．６２ｇ、１０．４７ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２．２２ｇ、２０．９４ｍｍｏｌ、８７６．６５μＬ）、及び水（１２ｍＬ）を、１．４－ジオキサン（３６ｍＬ）中の４，４，５，５－テトラメチル－２－（３－チエニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．２ｇ、１０．４７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ（４２７．５６ｍｇ、５２３．５６μｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、９５℃で１６時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１２０ｍＬ）で希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（３＊２０ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－チエニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、粗製）を褐色の油として得て、これを次のステップで直接使用した。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８０．２；実測値　２８０．２；Ｒｔ＝１．３２８分．**

ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－チエニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
トリフルオロ酢酸（７．４５ｇ、６５．３４ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－チエニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、１３．６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加え、得られた溶液を２２℃で１６時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊２０ｍＬ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－チエニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．１１ｇ、６．１９ｍｍｏｌ、４５．５２％収率）を得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８０．０；実測値　１８０．０；Ｒｔ＝０．７３７分．
ステップ３：ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）ピペリジンの合成
ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－チエニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．１１ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（７０２．６６ｍｇ、１８．５７ｍｍｏｌ、６５４．２５μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。水（２ｍＬ）を反応混合物に加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。水（３０ｍＬ）を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭ（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）ピペリジン（０．８８ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８２．２；実測値　１８２．２；Ｒｔ＝０．３２６分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセテートの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２３１．１７ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）ピペリジン（０．２ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１３３．９５ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、１８４．５１μＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２２℃まで温め、１６時間撹拌した。次いで、それを水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセテート（３７４ｍｇ、粗製）を得て、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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３６．０；実測値　３３６．０；Ｒｔ＝１．３１３分．
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
メタノール／$NH_3$（５Ｎ）（５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセテート（３７４ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、２２℃で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、７９２．６１μｍｏｌ、７１．０７％収率）を得た。
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル

－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、７９２．６１μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２３５．５２ｍｇ、７９２．６１μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３０．１９ｍｇ、１５８．５２μｍｏｌ、５．３７μＬ）、炭酸セシウム（５１６．４９ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１３５．２９ｍｇ、９５１．１３μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で３６時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（５０５ｍｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４６９．２；実測値　４６９．２；Ｒｔ＝０．９７０分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０５）の合成
ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（５０５ｍｇ、４７４．２１μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２２℃で加えた。得られた混合物を１６時間撹拌した。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、次いで逆相ＨＰＬＣ（システム　０－２－１０分　２８－３５－５５％　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１$NH_4OH$　流量３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（４８．９ｍｇ、１２７．１９μｍｏｌ、２６．８２％収率）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７２　－　１．０５　（ｍ，３Ｈ），　１．２４　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．５５　－　２．０６　（ｍ，３Ｈ），　２．１０　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．６０　－　３．２５　（ｍ，１Ｈ），　３．６７　－　４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　４．９１　－　５．９４　（ｍ，１Ｈ），　６．３１　－　６．９３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９８　－　７．２１　（ｍ，１Ｈ），　７．２４　－　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．７５　（ｍ，２Ｈ），　８．１３　－　８．２２　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９３　（ｓ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３８５．０；実測値　３８５．０；Ｒｔ　＝　１．０３３分．
実施例１８３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０６）

【化４９２】




化合物２０６

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

ジオキサン（６０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．０５ｇ、１４．６４ｍｍｏｌ）、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イルボロン酸（２ｇ、１２．２０ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３．８８ｇ、３６．５９ｍｍｏｌ、１．５３ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・$CH_2Cl_2$（５９７．６６ｍｇ、７３１．８６μｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた混合物を９５℃で１８時間撹拌し、冷却した。有機層を分離し、蒸発させ、残渣をＭＴＢＥ（２００ｍｌ）に溶解し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、粗生成物を得て、これを勾配クロマトグラフィー（ヘキサン－ＭＴＢＥ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（

２．３ｇ、７．２９ｍｍｏｌ、５９．７８％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１６．２；実測値　２１６．２；Ｒｔ＝１．６５９分．
ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（２０ｇ、１７５．４０ｍｍｏｌ、１３．４２ｍＬ）に取り込んだ。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、蒸発させ、ブライン（５ｍＬ）で希釈した。溶液のｐＨを$NaHCO_3$で８～９に調節し、ＤＣＭ（３＊１５ｍＬ）で抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．８ｇ、３．７２ｍｍｏｌ、５０．９６％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１６．２；実測値　２１６．２；Ｒｔ＝０．６５１分．
ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチルピペリジンの合成
$NaBH_4$（１７５．７３ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ、１６３．６２μＬ）を、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をブライン（５ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－ピペリジン（１ｇ、４．６０ｍｍｏｌ、９９．０７％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１８．２；実測値　２１８．２；Ｒｔ＝０．６７８分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－ピペリジン（１ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２．３３ｇ、２３．０１ｍｍｏｌ、３．２１ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２．１９ｇ、１１．５０ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。反応混合物を次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７２．４；Ｒｔ＝１．３２９分．
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．７ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）の溶液を通して、アンモニアを０℃で１０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍｌ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物（１．５ｇ）を得て、これを勾配クロマトグラフィー（$CHCl_3$－ＡＣＮ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．８５ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、６４．３９％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８９．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝０．９３４分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、５２０．２２μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２００．９６ｍｇ、６７６．２８μｍｏｌ）、銅（６．６１ｍｇ、１０４．０４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５９．４５ｍｇ、３１２．１３μｍｏｌ、１０．５８μＬ）、炭酸セシウム（２０３．４０ｍｇ、６２４．２６μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４４．４０ｍｇ、３１２．１３μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で１８時間加熱し、冷却した。無機沈殿物を濾過し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２５ｇ、粗製）を得た。

この物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５０５．２；実測値　５０５．２；Ｒｔ＝１．１６０分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０６）の合成

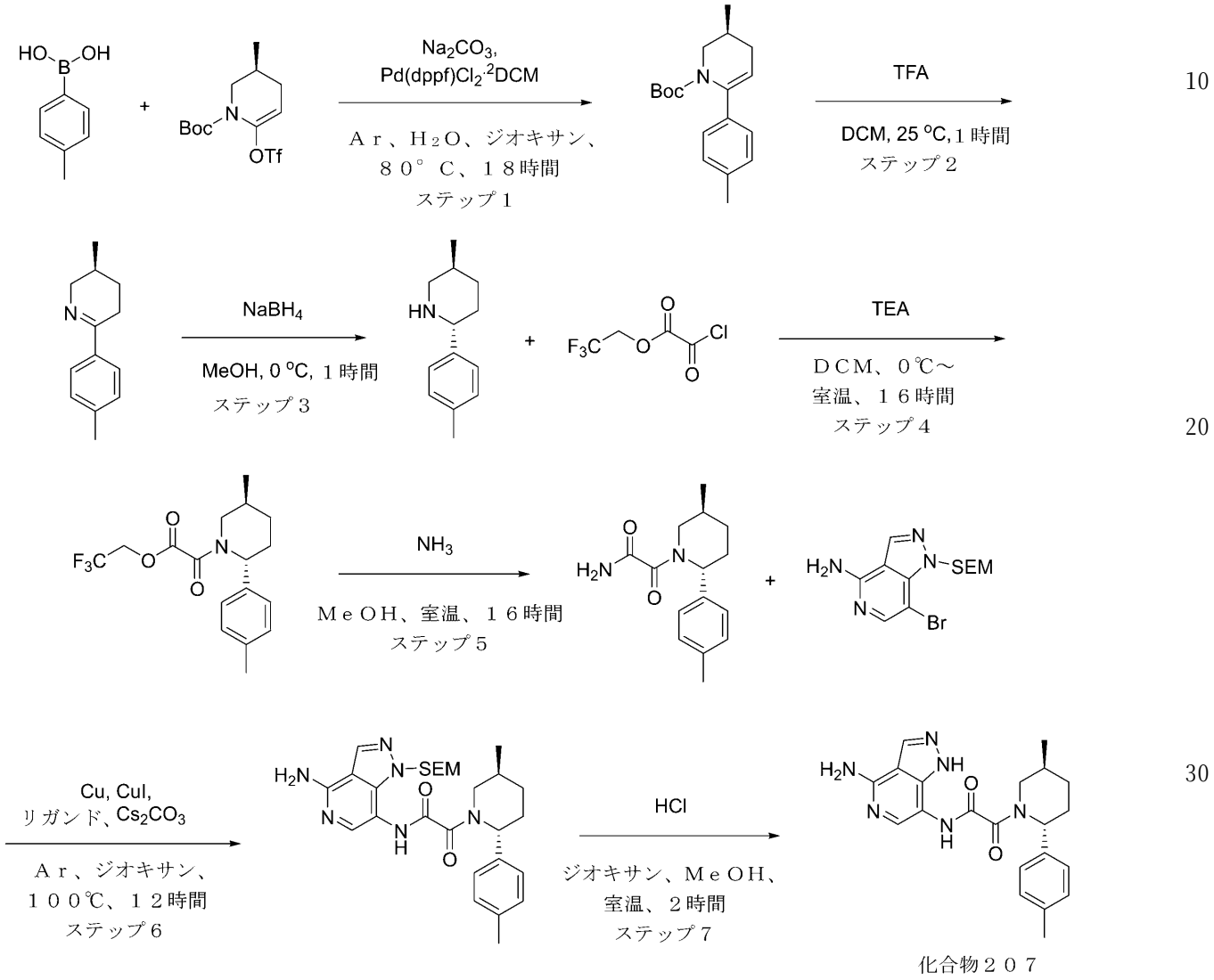
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３００ｍｇ、５９４．５５μｍｏｌ）の溶液に、０℃で$SnCl_4$（１．５５ｇ、５．９５ｍｍｏｌ、６９５．８４μＬ）を少しずつ加えた。この反応混合物を、２０ｍｌの水及び約１０ｍＬの$NH_3$水溶液に取り込んで２時間撹拌した。生成物をＤＣＭで抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、粗生成物（２００ｍｇ）を得て、これをＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　３０－３０－６５％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４　ｍＬ／分　メタノール）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、再精製して（デバイス（移動相、カラム）：システム　１０－１０－４５％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２４ｍｇ、５７．０８μｍｏｌ、９．６０％収率）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．６８　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．２０　－　１．３５　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　－　２．２４　（ｍ，　４Ｈ），　２．６５　－　３．２６　（ｍ，　３Ｈ），　３．３７　－　４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　４．３８　－　４．５７　（ｍ，　２Ｈ），　４．８７　－　５．８５　（ｍ，　１Ｈ），　６．３３　－　６．８２　（ｍ，　３Ｈ），　６．８４　－　７．２９　（ｍ，　２Ｈ），　７．４６　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　８．０８　－　８．２５　（ｍ，　１Ｈ），　９．５２　－　１０．５８　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５６　－　１３．３７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４２１．２；実測値　４２１．２；Ｒｔ　＝　２．６３３分．

**実施例１８４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０７）**

**【化４９３】**




化合物２０７

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（ｐ－トリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

**ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（９．１４ｇ、２６．４８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（７．０２ｇ、６６．２０ｍｍｏｌ、２．７７ｍＬ）、及び水（３９．５６ｍＬ）を、１．４－ジオキサン（１５８．２３ｍＬ）中のｐ－トリルボロン酸（３ｇ、２２．０７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２・ＤＣＭ（９００．９９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、８０℃で１８時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（６０ｍＬ）で希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（３＊２０ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮して、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－**

６－（ｐ－トリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、１５．６６ｍｍｏｌ、７０．９６％収率）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３２．２；実測値　２３２．２；Ｒｔ＝１．７７６分．

ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（ｐ－トリル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

トリフルオロ酢酸（１１．９０ｇ、１０４．３９ｍｍｏｌ、８．０４ｍＬ）を、ジクロロメタン中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（ｐ－トリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊１０ｍＬ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（ｐ－トリル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．１３ｇ、６．０３ｍｍｏｌ、８６．７０％収率）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８８．２；実測値　１８８．２；Ｒｔ＝０．８１８分．

ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）ピペリジンの合成

水素化ホウ素ナトリウム（１．１４ｇ、３０．１７ｍｍｏｌ、１．０６ｍＬ）を、メタノール（１４．３７ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（ｐ－トリル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．１３ｇ、６．０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）ピペリジン（１．０５ｇ、５．５５ｍｍｏｌ、９１．９３％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１９０．２；実測値　１９０．２；Ｒｔ＝０．９０３分．

ステップ４：エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセテートの合成

ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）ピペリジン（１．０５ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５６１．２９ｍｇ、５．５５ｍｍｏｌ、７７３．１２μＬ）を、ＤＣＭに溶解し、氷水浴で冷却し、次いで２０ｍＬのＤＣＭ中のエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（７５７．３３ｍｇ、５．５５ｍｍｏｌ、６１９．７５μＬ）を１０分間で滴下して加えた。溶液を一晩撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$の水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、４．１５ｍｍｏｌ、７４．７６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９０．２；実測値　２９０．２；Ｒｔ＝１．４２４分．

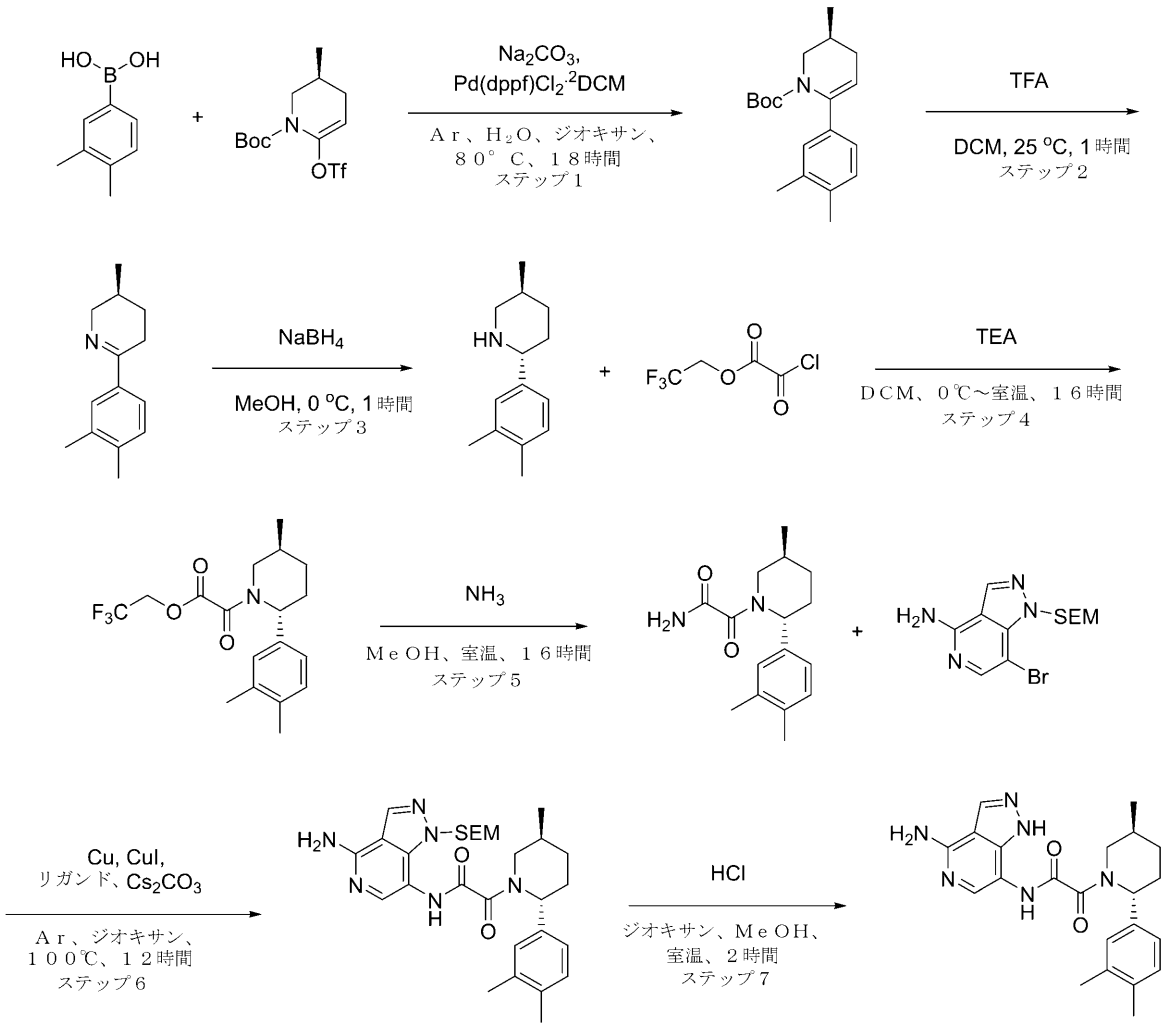
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／メタノール（３０ｍＬ）溶液（１０重量％）に溶解し、一晩撹拌し、次いで真空中で濃縮して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリ

ジル］アセトアミド（０．５５ｇ、２．１１ｍｍｏｌ、５０．９５％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２６１．２；実測値　２６１．２；Ｒｔ＝１．２００分．
ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３２９．６７ｍｇ、９６０．３２μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２５ｇ、９６０．３２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５４．８７ｍｇ、２８８．１０μｍｏｌ、９．７６μＬ）、炭酸セシウム（６２５．７８ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（６１．４７ｍｇ、４３２．１４μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（３ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１２時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで蒸発させた。反応混合物を濾過し、次いで蒸発させた。残渣を１５ｍＬのＤＣＭに溶解し、アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４７ｇ、８９９．１５μｍｏｌ、９３．６３％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２３．２；実測値　５２３．２；Ｒｔ＝１．２８５分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０７）の合成
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４７ｇ、８９９．１５μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（１７．９８ｍｍｏｌ、１ｍＬ）をそれに加えた。次いで、それを室温で２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させた。粗生成物をＨＰＬＣにより精製し、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（ｐ－トリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０３３７ｇ、８５．８７μｍｏｌ、９．５５％収率）を得た。
クロマトグラフィーデータ：
２－１０分　３０－５５％　水－メタノール＋$NH_3$；流量：３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬメタノール）
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．６７　－　１．０５　（ｍ，３Ｈ），　１．１９　－　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．６１　－　１．７６　（ｍ，１Ｈ），　１．７７　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９８　－　２．３２　（ｍ，５Ｈ），　２．７０　－　３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４１　－　４．１２　（ｍ，１Ｈ），　４．８９　－　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　６．１５　－　６．８０　（ｍ，２Ｈ），　６．８５　－　７．１３　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　－　７．２７　（ｍ，３Ｈ），　７．４９　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　８．１０　－　８．２７　（ｍ，１Ｈ），　９．１８　－　１１．０８　（ｍ，　１Ｈ），　１１．９７　－　１３．７１　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３９３．２；実測値　３９３．２；Ｒｔ　＝　１．３２８分．
実施例１８５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５

－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０８）

【化４９４】




化合物２０８

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３，４－ジメチルフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．５３ｇ、１６．００ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（４．２４ｇ、４０．００ｍｍｏｌ、１．６７ｍＬ）、及び水（３９．７８ｍＬ）を、１．４－ジオキサン（１５９．１１ｍＬ）中の（３，４－ジメチルフェニル）ボロン酸（２ｇ、１３．３３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２　ＤＣＭ（５４４．４９ｍｇ、６６６．７５μｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、８０℃で１８時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（６０ｍＬ）で希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（３＊２０ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮して、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３，４－ジメチルフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、１２．６１ｍｍｏｌ、９４．５４％収率）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４６．２；実測値　２４６．２；Ｒｔ＝１．６６７分．

ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３，４－ジメチルフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

トリフルオロ酢酸（１１．３５ｇ、９９．５３ｍｍｏｌ、７．６７ｍＬ）を、ジクロロメタン中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３，４－ジメチルフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、６．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊１０ｍＬ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３，４－ジメチルフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．２ｇ、５．９６ｍｍｏｌ、８９．８４％収率）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２０２．２；実測値　２０２．２；Ｒｔ＝０．８９６分．

ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピペリジンの合成

水素化ホウ素ナトリウム（１．１３ｇ、２９．８１ｍｍｏｌ、１．０５ｍＬ）を、メタノール（１４．３８ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３，４－ジメチルフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．２ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピペリジン（１．１ｇ、５．４１ｍｍｏｌ、９０．７６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２０４．２；実測値　２０４．２；Ｒｔ＝０．９７５分．

ステップ４：エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－ピペリジン（１．１ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５４７．４５ｍｇ、５．４１ｍｍｏｌ、７５４．０６μＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、次いで２０ｍＬのＤＣＭ中のエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（７３８．６６ｍｇ、５．４１ｍｍｏｌ、６０４．４７μＬ）を１０分間で滴下して加えた。溶液を一晩撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$の水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．５ｇ、４．９４ｍｍｏｌ、９１．３９％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０４．２；実測値　３０４．２；Ｒｔ＝１．４７４分．

ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．２６ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／メタノール（３０ｍＬ）溶液（１０重量％）に溶解し、一晩撹拌し、次いで真空中で濃縮して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．８２ｇ、２．９９ｍｍｏｌ、７２．０７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７５．２；実測値　２７５．２；Ｒｔ＝１．２６１分．

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３１２．８２ｍｇ、９１１．２２μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２５ｇ、９１１．２２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５２．０６ｍｇ、２７３．３７μｍｏｌ、９．２６μＬ）、炭酸セシウム（５９３．７９ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（５８．３３ｍｇ、４１０．０５μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（３ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１２時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで蒸発させた。反応混合物を濾過し、次いで蒸発させた。残渣を１５ｍＬのＤＣＭに溶解し、アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４３ｇ、８０１．１３μｍｏｌ、８７．９２％収率を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３７．２；実測値　５３７．４；Ｒｔ＝１．３１６分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０８）の合成

Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４３ｇ、８０１．１３μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（１６．０２ｍｍｏｌ、１ｍＬ）をそれに加えた。次いで、それを室温で２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させた。粗生成物をＨＰＬＣにより精製し、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３，４－ジメチルフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２６ｇ、６３．９６μｍｏｌ、７．９８％収率）を得た。

クロマトグラフィーデータ：

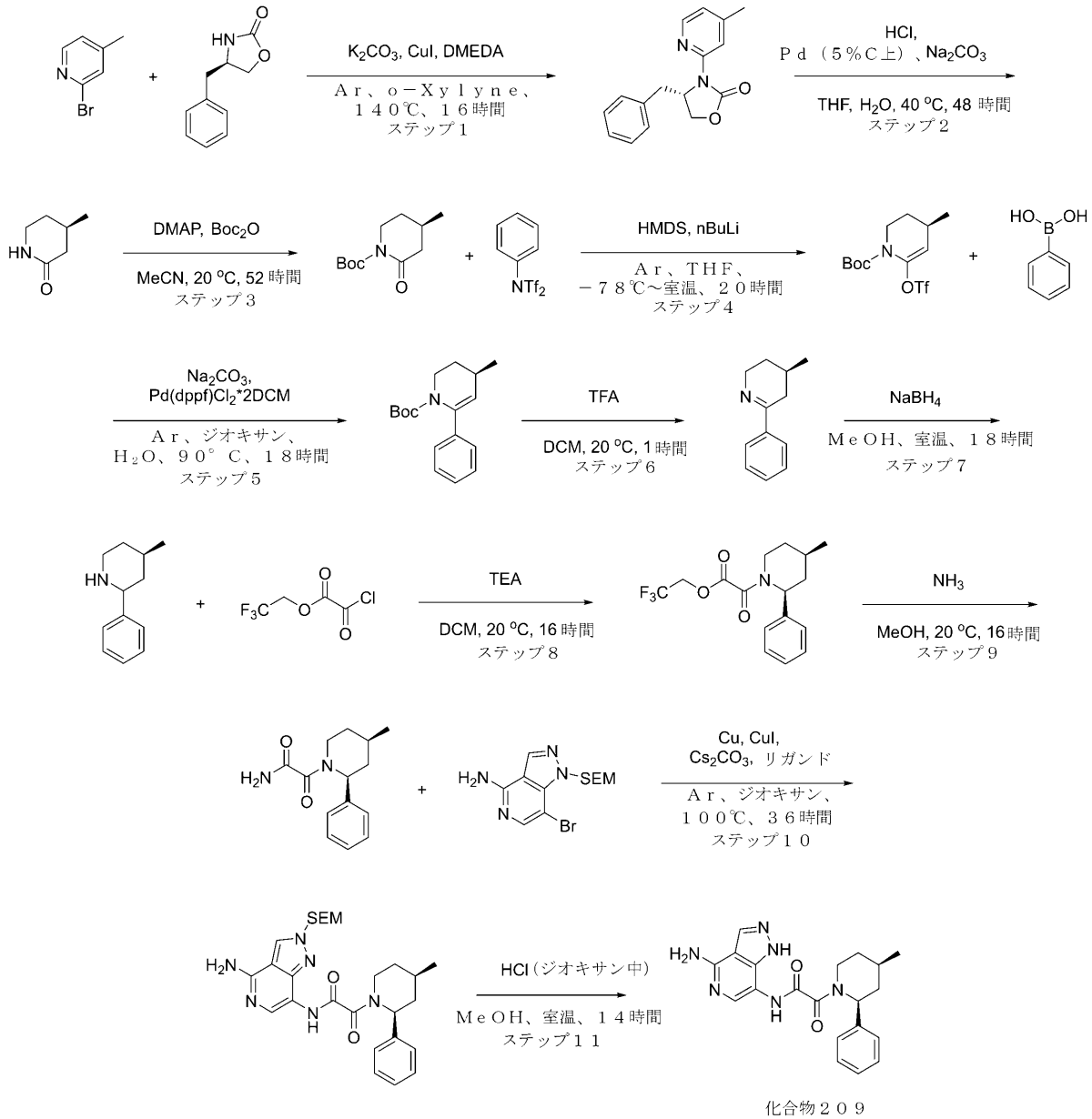
２－１０分　３０－５５％　水－メタノール＋$NH_3$；３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４　ｍＬ　メタノール）

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７１　－　１．０７　（ｍ，３Ｈ），　１．２１　－　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．４３　－　２．０５　（ｍ，３Ｈ），　２．１４　－　２．２５　（ｍ，　６Ｈ），　２．７３　－　３．２４　（ｍ，１Ｈ），　３．３５　－　４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　４．６１　－　５．６８　（ｍ，１Ｈ），　６．６５　－　７．５５　（ｍ，　５Ｈ），　７．６８　－　８．３８　（ｍ，２Ｈ），　９．５６　－　１０．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５９　－　１３．４２　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４０７．２；実測値　４０７．２；Ｒｔ　＝　１．４２７分．

実施例１８６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０９）

【化４９５】




化合物２０９

**ステップ１：ｒａｃ－（４Ｒ）－４－ベンジル－３－（４－メチル－２－ピリジル）オキサゾリジン－２－オンの合成**

**２－ブロモ－４－メチルピリジン（９．７ｇ、５６．３９ｍｍｏｌ、６．２８ｍＬ）、ｒａｃ－（４Ｒ）－４－ベンジルオキサゾリジン－２－オン（９．９９ｇ、５６．３９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５３６．９６ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ、９５．５４μＬ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン（４９７．０６ｍｇ、５．６４ｍｍｏｌ、６１５．９４μＬ）、及び炭酸カリウム－粒状（１５．５９ｇ、１１２．７８ｍｍｏｌ、６．８１ｍＬ）を、ｏ－キシレン（１２０ｍＬ）中で混合し、反応混合物をアルゴンでパージした。反応混合物を１４０℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣（１８ｇ）をＦＣＣ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ $SiO_2$、０～１００％の$CHCl_3$－$CH_3CN$、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝４．２）により精製して、ｒａｃ－（４Ｒ）－４－ベンジル－３－（４－メチル－２－ピリジル）オキサゾリジン－２－オン（８．４５ｇ、３１．４９ｍｍｏｌ、５５．８５％収率）を得た。**

$^1$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ （ｐｐｍ） ２．３５ （ｓ，３Ｈ），２．９９ （ｍ，１Ｈ），３．１２ （ｍ，１Ｈ），４．２１ （ｍ，１Ｈ），４．３９ （ｍ，１Ｈ），５．５ （ｍ，１Ｈ），７．０１ （ｄ，１Ｈ），７．２３ （ｍ，５Ｈ），７．８９ （ｓ，１Ｈ），８．３１ （ｄ，１Ｈ）．

ステップ２：ｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチルピペリジン－２－オンの合成

５００ｍＬのオートクレーブにｒａｃ－（４Ｒ）－４－ベンジル－３－（４－メチル－２－ピリジル）オキサゾリジン－２－オン（８．４５ｇ、３１．４９ｍｍｏｌ）、及びパラジウム、５％活性炭ペースト上、５Ｒ４３７（３．３５ｇ、３．１５ｍｍｏｌ、１０％純度）を充填した。ＴＨＦ（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）をそれに加え、続いて塩酸ＡＣＳグレード３６～３８％（７．６６ｇ、７５．５８ｍｍｏｌ、９．５７ｍＬ、３６％純度）を加えた。オートクレーブを水素ガスで３回加圧及び減圧した後、最終的な水素圧力を５０ａｔｍに設定した。反応混合物を５０ａｔｍ、４０℃で４８時間撹拌した。オートクレーブを室温まで冷却し、慎重に減圧した。反応混合物を炭酸ナトリウム（１３．３５ｇ、１２５．９７ｍｍｏｌ、５．２７ｍＬ）に慎重に注ぎ、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＴＨＦ（１５０ｍＬ）ですすぎ、濾液を真空中で濃縮した。残渣を水（７５ｍＬ）に再溶解し、ＤＣＭ（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＦＣＣ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ $SiO_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１０．３）により精製して、ｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチルピペリジン－２－オン（３ｇ、２６．５１ｍｍｏｌ、８４．１８％流量）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ （ｐｐｍ） １．０１ （ｓ，３Ｈ），１．２２ （ｍ，１Ｈ），１．８７ （ｍ，３Ｈ），２．３８ （ｍ，１Ｈ），３．３１ （ｍ，２Ｈ），６．１６ （ｂｒ ｓ，１Ｈ）．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチルピペリジン－２－オン（３ｇ、２６．５１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２９．００ｍＬ）に溶解し、ＤＭＡＰ（３２３．８９ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）をそれに加えた。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（７．５２ｇ、３４．４７ｍｍｏｌ、７．９１ｍＬ）を滴下して加え、得られた混合物を２０℃で５２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＤＣＭ（７０ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を１０％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．３ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 １５８．０；実測値 １５８．０；Ｒｔ＝０．９２１分．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ヘキサメチルジシラザン（１．８５ｇ、１１．４４ｍｍｏｌ、２．３９ｍＬ）を、ＴＨＦ（１６ｍＬ）に溶解し、得られた混合物をアルゴン雰囲気下で－７８°Ｃまで冷却した。ｎ－ブチルリチウム（７２０．８８ｍｇ、１１．２５ｍｍｏｌ、４．５１ｍＬ）を、－７８℃で滴下して加え、得られた溶液を３０分間撹拌した。ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、９．３８ｍｍｏｌ）の溶液を、－７８℃で滴下して加え、得られた混合物を－７８℃で１．５時間撹拌した。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（３．５２ｇ、９．８５ｍｍｏｌ）を、－７８℃で前の混合物に一度に加え、得られた混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を水（３５ｍＬ）及びＭＴＢＥ（６５ｍＬ）で希釈し、有機層を分離した。水層をＭＴＢＥ（６５ｍＬ）でさらに抽出し、合わせた有機

層を１０％水酸化ナトリウム水溶液（３＊２５ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンで希釈し、３０分間撹拌した。得られた濁った溶液を油性残渣からデカントし、シリカゲルの短いパッド（２０ｇの乾燥シリカゲル）で濾過し、蒸発させて、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、４．６３ｍｍｏｌ、４９．４１％収率）を得て、これをさらに精製することなく使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ－ｔＢｕ]$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２９０．０；実測値　２９０．０；Ｒｔ＝１．４７５分．

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－６－フェニル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（７０６．１５ｍｇ、５．７９ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（１．２３ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ、４８４．８７μＬ）を、ジオキサン（１８ｍＬ）及び水（６ｍＬ）の混合物中で一緒に混合した。得られた混合物を真空化し、アルゴンを３回再充填した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・ＤＣＭ（１８９．１８ｍｇ、２３１．６６μｍｏｌ）を前の混合物に加え、得られた混合物を９０℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２＊７５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ－ｔＢｕ]$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２１８．２；実測値　２１８．２；Ｒｔ＝１．５４９分．

ステップ６：ｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－６－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

トリフルオロ酢酸（７．４０ｇ、６４．９０ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－６－フェニル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、７．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊２０ｍＬ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－６－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（５２８ｍｇ、粗製）を得て、これを次のステップで直接使用した。

ステップ７：ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－ピペリジンの合成

ｒａｃ－（４Ｓ）－４－メチル－６－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（５２８ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（３４５．８７ｍｇ、９．１４ｍｍｏｌ、３２２．０４μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。水（２ｍＬ）を反応混合物に加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。水（１０ｍＬ）を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭ（２＊３５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－ピペリジン（４４６ｍｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ｍ／ｚ：計算値　１７６．２；実測値　１７６．２；Ｒｔ＝０．８７０分．

ステップ８：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－[ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル]アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４５２．１６

ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－ピペリジン（４１６ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（２８８．２１ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ、３９６．９８μＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１６時間撹拌した。次いで、それを水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセテート（０．７ｇ、粗製）を得て、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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３０．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝１．５２９分．

ステップ９：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

メタノール／$NH_3$（５Ｎ）（１０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセテート（０．７ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（２－１０分　３０－９０％　$H_2O$－ＭｅＯＨ＋$NH_3$、３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＭｅＯＨ＋$NH_3$）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊２０　５マイクロメートル）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（２４７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、４７．１８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２４７．２；実測値　２４７．２；Ｒｔ＝０．９０２分．

ステップ１０：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（１７０ｍｇ、６９０．２０μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２８４．３３ｍｇ、８２８．２４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２６．２９ｍｇ、１３８．０４μｍｏｌ、４．６８μＬ）、炭酸セシウム（４４９．７６ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１１７．８１ｍｇ、８２８．２４μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（６．００ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で３６時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（２－１０分　４０－８０％　$H_2O$－ＭｅＯＨ＋ＦＡ　３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（５７．９ｍｇ、１１３．８２μｍｏｌ、１６．４９％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５０９．２；実測値　５０９．４；Ｒｔ＝１．０１５分．

ステップ１１：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２０９）の合成

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（５７．９ｍｇ、１１３．８２μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２０℃で加えた。得られた混合物を１４時間撹拌した。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、次いで逆相ＨＰＬＣ（２－１０分　２０－４０％　$H_2O$－ＭｅＣＮ＋ＦＡ、３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　Ｍ

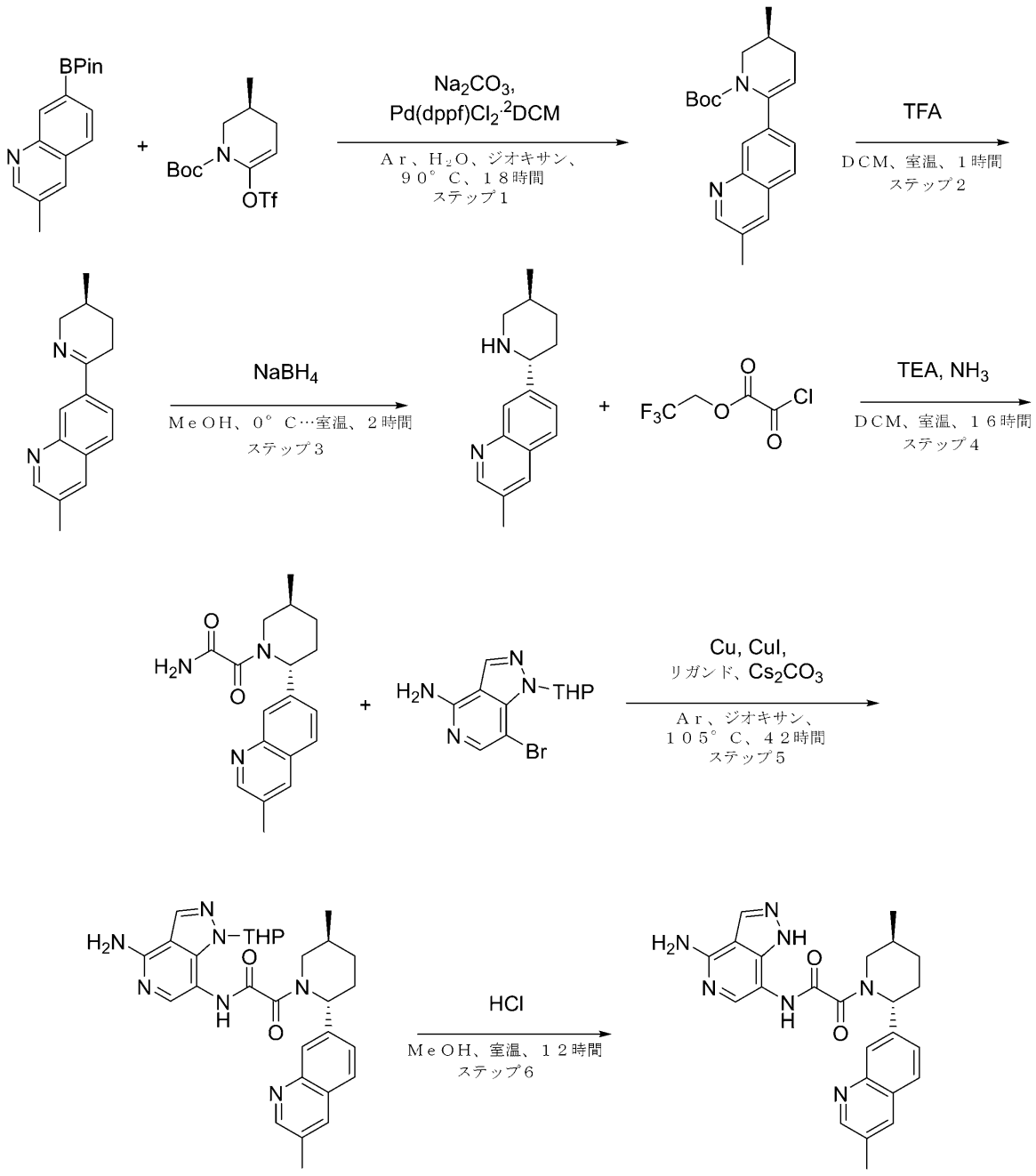
ｅＯＨ＋ＦＡ） カラム：Ｃｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８ １００＊１９、５マイクロメートル）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（１７．２ｍｇ、４０．５２μｍｏｌ、３５．６０％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） ０．６１ － ０．９２ （ｍ， ３Ｈ）， １．１０ － １．３３ （ｍ， １Ｈ）， １．５４ － ２．１４ （ｍ， ４Ｈ）， ３．４８ － ４．１１ （ｍ， ２Ｈ）， ４．８８ － ５．４９ （ｍ， １Ｈ）， ６．４４ － ６．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０２ － ７．５３ （ｍ， ５Ｈ）， ７．６９ － ８．２０ （ｍ， ２Ｈ）， ９．６２ － １０．５０ （ｍ， １Ｈ）， １２．３６ － １３．３８ （ｍ， １Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ３７９．２；実測値 ３７９．２；Ｒｔ ＝ １．００６分．

実施例１８７．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１０）

【化４９６】




化合物２１０

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－メチル－７－キノリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．４７ｇ、２４．５２ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（７．０９ｇ、６６．８８ｍｍｏｌ、２．８０ｍＬ）、及び水（９８．９４ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（１７．８１ｍＬ）中の前のステップからの粗製３－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（６ｇ、２２．２９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰ

ｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２ＤＣＭ（９１０．２６ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、次いで濾過した。濾過ケーキを１．４－ジオキサン（２＊２５ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－メチル－７－キノリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、粗製）を黒色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ステップ２：３－メチル－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリンの合成

トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－メチル－７－キノリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．０ｇ、２３．６４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、３－メチル－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（６．０ｇ、粗製）を得た。

ステップ３：３－メチル－７－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリンの合成

水素化ホウ素ナトリウム（２８５．７４ｍｇ、７．５５ｍｍｏｌ）を、メタノール（３０ｍＬ）中の３－メチル－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１．８ｇ、７．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで室温まで温め、真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製３－メチル－７－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（１．０ｇ、粗製）を得た。

ステップ４：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

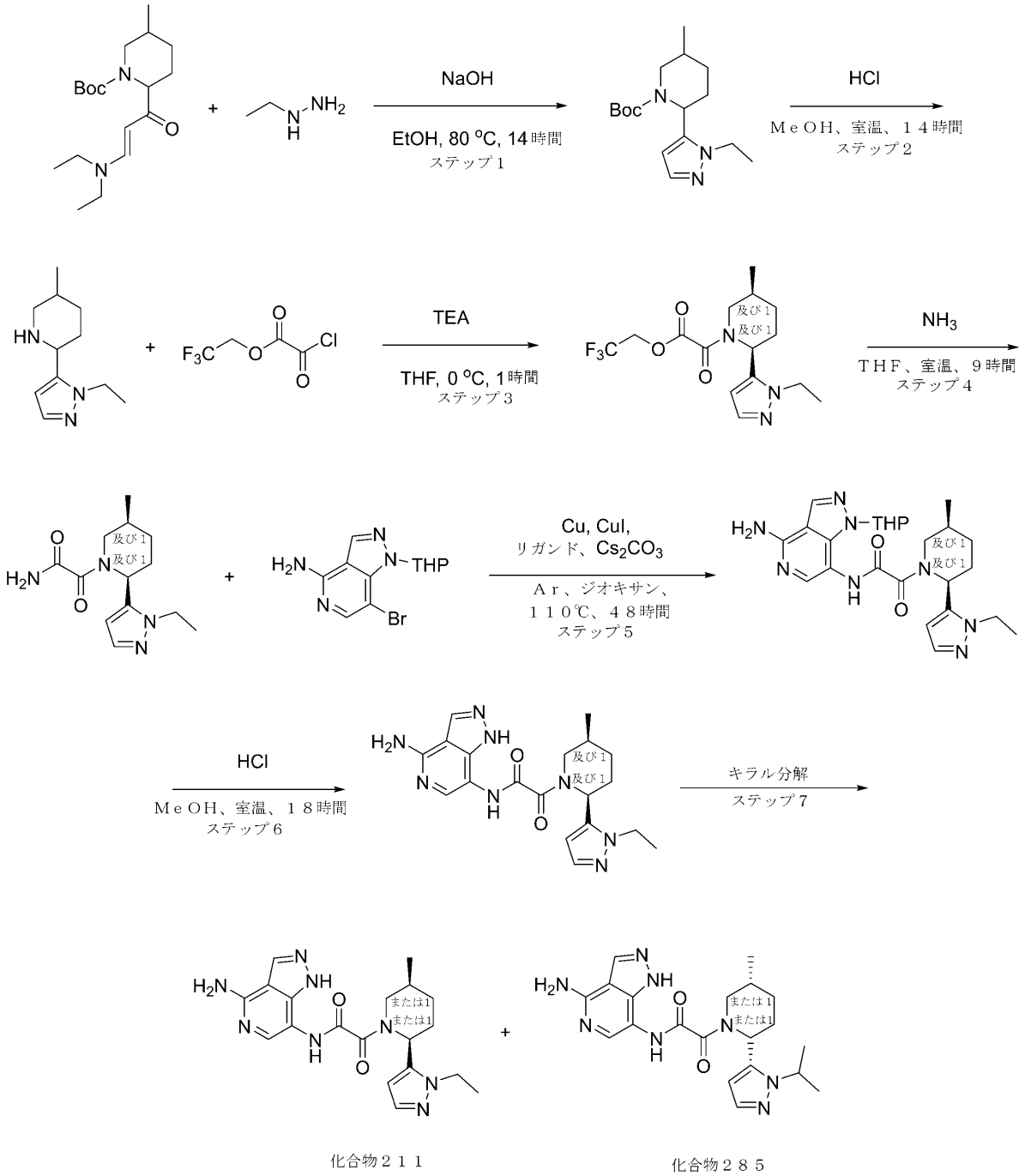
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－メチル－７－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（５００．０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（４２１．０２ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（５９４．４８ ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。得られた混合物を通して、アンモニア（３５．４３ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を２５℃で２０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（５００．０ｍｇ、粗製）を得た。

ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２００ｍｇ、６４２．３１μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２８６．２９ｍｇ、９６３．４６μｍｏｌ）、銅（５ｍｇ、７８．６８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１３０ｍｇ、６８２．５９μｍｏｌ、２３．１３μＬ）、炭酸セシウム（３１３．９１ｍｇ、９６３．４６μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１３０ｍｇ、９１３．９５μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４２時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをＴＨＦ（２＊５ｍＬ）及びジクロロメタン（３＊５ｍＬ）で連続的に洗浄した。合わせた濾液を

真空中で濃縮し、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（６５０ｍｇ、粗製）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５２８．２；実測値 ５２８．２；Ｒｔ＝２．７０６分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１０）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（４．２０ｇ、１６．０１ｍｍｏｌ、４ｍＬ、１３．９％純度）を、メタノール（４ｍＬ）中の前のステップからの粗製Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（６５０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ １８ ＳＭＢ１００－５Ｔ １００ｘ１９ｍｍ ５ｕｍ；移動相：５－５－３０ ０－２－５分 $H_2O$／アセトニトリル／０．２％ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ ４ｍＬ／分 アセトニトリル））に供して、４９ｍｇのＬＣＭＳによる９０％純度の粗生成物を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ １８ ＳＭＢ１００－５Ｔ １００ｘ１９ｍｍ ５ｕｍ；移動相：４０－４０－９０％ ０－１－６分 $H_2O$／ＭｅＯＨ；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ ４ｍＬ／分 水））により再精製して、化合物２１０ Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１７ｍｇ、３４．７３μｍｏｌ、２．８２％収率、ＨＣＯＯＨ）を黄色の固体として得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ ０．９４ － １．１０ （ｍ，３Ｈ），１．２８ － １．５５ （ｍ，１Ｈ），１．６５ － １．８２ （ｍ，１Ｈ），１．８７ － ２．０３ （ｍ，１Ｈ），２．１０ － ２．３１ （ｍ，１Ｈ），２．３５ － ２．４２ （ｍ，１Ｈ），２．４３ － ２．４６ （ｍ，３Ｈ），２．７３ － ３．２５ （ｍ，１Ｈ），３．７２ － ４．２２ （ｍ，１Ｈ），５．１２ － ５．９５ （ｍ，１Ｈ），６．５８ － ７．０６ （ｍ，２Ｈ），７．４５ － ７．６１ （ｍ，１Ｈ），７．６１ － ７．７８ （ｍ，１Ｈ），７．８１ － ７．９５ （ｍ，２Ｈ），８．０６ － ８．２６ （ｍ，２Ｈ），８．６４ － ８．７９ （ｍ，１Ｈ），９．５８ － １０．７０ （ｍ，１Ｈ），１２．６２ － １３．４５ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４４４．４；実測値 ４４４．４；Ｒｔ ＝ １．５５１分．
実施例１８８．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１１）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８５）

【化４９７】




ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成を記述：化合物２７２、化合物２５０において得た。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

エチルヒドラジン（２．３０ｇ、１７．２６ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）を、エタノール（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［（Ｅ）－３－（ジエチルアミノ）プロパ－２－エノイル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、１０．７９ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム、ペレット状、９８％（６９０．３３ｍｇ、１７．２６ｍｍｏｌ、３２４．１０μＬ）の撹拌溶液に加えた。反応混合物を還流凝縮器で８０℃で１４時間

撹拌し、次いで冷却し、真空中で蒸発させた。残渣を別のバッチの残渣と組み合わせ、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２＊３０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２９４．２；実測値　２９４．２；Ｒｔ＝１．３８２分．

ステップ２：２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジンの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８．００ｇ、２１９．４１ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）を、メタノール（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加えた。反応混合物を２５℃で１４時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で希釈し、次いで濾過し、ＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン（１．８ｇ、６．７６ｍｍｏｌ、８６．２６％収率、２ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　１９４．２；実測値　１９４．２；Ｒｔ＝０．７２３分．

ステップ３：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（３４３．５０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．４ｇ、１．５０ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（５３２．１６ｍｇ、５．２６ｍｍｏｌ、７３３．００μＬ）の撹拌溶液に０℃で滴下して加え、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４８．０；実測値　３４８．０；Ｒｔ＝１．３９８分．

ステップ４：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニア（６９６．２６ｍｇ、４０．８８ｍｍｏｌ）を、２０℃で反応混合物を通してバブリングし、２０℃で１時間、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をＴＨＦ（２×５ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、純粋な２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、５６７．４９μｍｏｌ、２７．７６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２６５．２；実測値　２６５．２；Ｒｔ＝０．９７０分．

ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

銅（１．８０ｍｇ、２８．３７μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５４．０４ｍｇ、２８３．７４μｍｏｌ、９．６２　μＬ）、炭酸セシウム（２７７．３５ｍｇ、８５１．２３μｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０．００ｍｇ、５６７．４９μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１８５．４９ｍｇ、６２４．２４μｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４０．３６ｍｇ、２８３．７４μｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を

ジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮して、粗製Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２７ｇ、５６１．８４μｍｏｌ、９９．０１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４８１．２；実測値　４８１．２；Ｒｔ＝１．０８６分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２．０５ｇ、５６．１８ｍｍｏｌ、２．５６ｍＬ）を、メタノール中のＮ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２７０．００ｍｇ、５６１．８４μｍｏｌ）の溶液に加え、２０℃で１８時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をＩＰＡ（５ｍＬ）でトリチュレーションし、濾過し、ＩＰＡ（５ｍＬ）で洗浄し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；５－５－２５％　０－１－６分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、Ａ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４３ｍｇ、１０８．４６μｍｏｌ、１９．３１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３９７．２；実測値　３９７．２；Ｒｔ＝２．２４８分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１１）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８５）の合成

ラセミＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４３．０ｍｇ、１０８．４６μｍｏｌ）を、ＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）－ＩＩ；移動相：ヘキサン（０．１％ＤＥＡ）：ＭｅＯＨ：ＩＰＡ、７０：１５：１５；流量：１２ｍＬ／分；注入体積：５００ｍｋｌ；Ｒｔ１（化合物２１１）＝２４．４８８分、Ｒｔ２（化合物２８５）＝３０．４３７分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１４．８ｍｇ、３４．４２％収率）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５．８ｍｇ、３６．７４％収率）を得た。

化合物２８５：

調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）－ＩＩ；移動相：ヘキサン（０．１％ＤＥＡ）：ＭｅＯＨ：ＩＰＡ、７０：１５：１５；流量：１２ｍＬ／分）＝３４．３５３分。

分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、７０：１５：１５；流量：０．６ｍＬ／分）＝３０．４３７分。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７０　－　０．９１　（ｍ，３Ｈ），　１．１３　－　１．３２　（ｍ，　３Ｈ），　１．４４　－　１．８３　（ｍ，３Ｈ），　１．８５　－　２．０９　（ｍ，　２Ｈ），　２．６０　－　２．８９　（ｍ，１Ｈ），　３．４０　－　４．２２　（ｍ，　３Ｈ），　５．４１　－　５．８３　（ｍ，１Ｈ），　６．０７　－　６．４９　（ｍ，　１Ｈ），　６．５９　－　６．９０　（ｍ，２Ｈ），　７．２４　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．６９　（ｍ，１Ｈ），　８．０９　－　８．２４　（ｍ，　１Ｈ），　９．６１　－　１０．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．７１　－　１３．４１　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３９７．２；実測値　３９７．２；Ｒｔ　＝　２．１７２分．

化合物２１１：

調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）－ＩＩ；移動相：ヘキサン（０．１％ＤＥＡ）：ＭｅＯＨ：ＩＰＡ、７０：１５：１５；流量：１２ｍＬ／分）＝２６．８５１分。

分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、７０：１５：１５；流量：０．６ｍＬ／分）＝２４．４８８分。

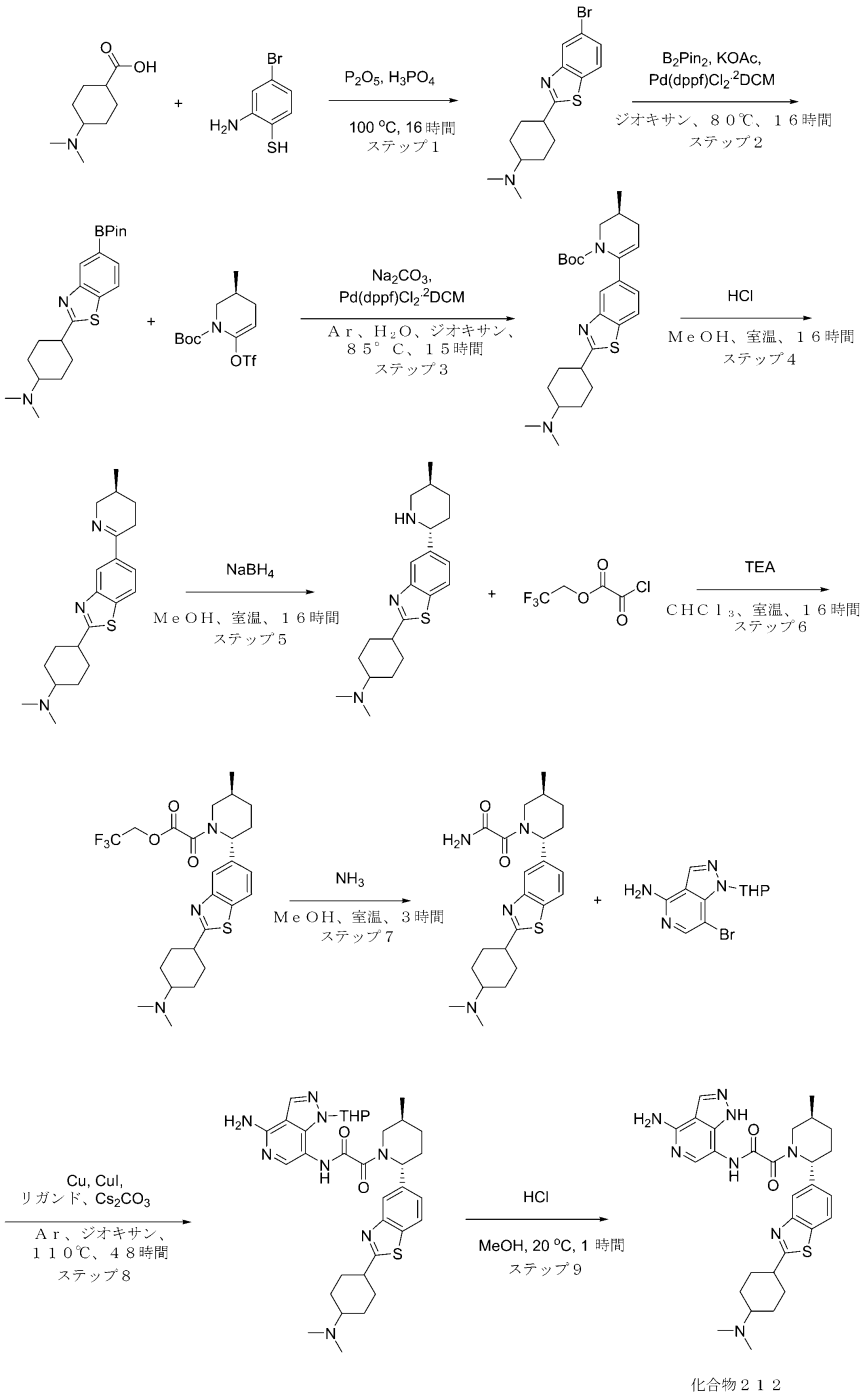
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７０　－　０．９１　（ｍ，３Ｈ），　１．１１　－　１．３０　（ｍ，　３Ｈ），　１．５０　－　２．１１　（ｍ，４Ｈ），　２．６１　－　３．０７　（ｍ，　１Ｈ），　３．３８　－　４．３６　（ｍ，４Ｈ），　５．３９　－　５．８５　（ｍ，　１Ｈ），　６．１０　－　６．４７　（ｍ，１Ｈ），　６．６２　－　６．８５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．４３　（ｍ，１Ｈ），　７．４４　－　７．６８　（ｍ，　１Ｈ），　８．１０　－　８．２５　（ｍ，１Ｈ），　９．６０　－　１０．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６９　－　１３．３８（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３９７．２；実測値　３９７．２；Ｒｔ　＝　２．１７０分．

実施例１８９．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド

（化合物２１２）

【化４９８】




化合物２１２

**ステップ１：４－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロヘキサンアミンの合成**

リン酸（１９．２１ｇ、１９５．９９ｍｍｏｌ、１１．３０ｍＬ）中の五酸化リン（Ｖ）（２７．８２ｇ、１９５．９９ｍｍｏｌ、１２．１０ｍＬ）の撹拌溶液に、１００℃で４－（ジメチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸（４ｇ、２３．３６ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－ブロモ－ベンゼンチオール（４ｇ、１９．６０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＮａＯＨによってｐＨ＝８に中和した。水相をＥｔＯＡｃ（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。反

応は成功した。所望の生成物４－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロヘキサンアミン（５ｇ、１４．７４ｍｍｏｌ、７５．１９％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３９．０；実測値　３３９．０；Ｒｔ＝０．９０３分．

ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロヘキサンアミンの合成

ジオキサン（１００ｍＬ）中の４－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロヘキサンアミン（５ｇ、１４．７４ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．８ｇ、１４．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（０．３ｇ、３６２．８８μｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液をアルゴンを用いて５０℃で０．５時間脱気した。酢酸カリウム（３ｇ、３０．５７ｍｍｏｌ、１．９１ｍＬ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（２００ｍＬ）でクエンチした。水相をＣＨＣｌ$_{3}$（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。反応は成功した。所望の生成物Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロヘキサンアミン（５．５ｇ、１４．２４ｍｍｏｌ、９６．６０％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８７．０；実測値　３８７．０；Ｒｔ＝１．１４４分．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

水（１０ｍＬ）及びジオキサン（２０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－４－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロヘキサンアミン（２ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、５．７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸ナトリウム（１．１０ｇ、１０．３５ｍｍｏｌ、４３３．３８μＬ）を加えた。得られた懸濁液をアルゴンを用いて５０℃で０．５時間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（０．２ｇ、２４１．９２μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、ＣＨＣｌ$_{3}$に溶解し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させた。反応は成功した。所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、５．０５ｍｍｏｌ、９７．５１％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４５６．４；実測値　４５６．４；Ｒｔ＝０．８７４分．

ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロヘキサンアミンの合成

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（２０ｍＬ）でク

エンチし、$NaHCO_3$でｐＨ＝８に中和した。水相を$CHCl_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。反応は成功した。所望の生成物Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロヘキサンアミン（１．７ｇ、４．７８ｍｍｏｌ、９４．７３％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５６．１；実測値　３５６．１；Ｒｔ＝０．７２７分．

ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロヘキサンアミンの合成

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－４－［５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロヘキサンアミン（１．７ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（０．３ｇ、７．９３ｍｍｏｌ、２７９．３３μＬ）を５℃で加えた。

得られた反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、水（２０ｍＬ）でクエンチした。水相を$CHCl_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。反応は成功した。所望の生成物Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロヘキサンアミン（１．５ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、８７．７４％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５８．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝０．７７１分．

ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

$CHCl_3$（１０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－４－［５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロヘキサンアミン（０．５ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（２１７．８０ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ、０．３ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（０．３ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を５°Ｃで加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、２５℃で１６時間撹拌した。１６時間後、反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、$CHCl_3$（２＊１０ｍＬ）で抽出した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。反応は成功した。所望の生成物２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．７ｇ、１．３７ｍｍｏｌ、９７．８５％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１２．２；実測値　５１２．２；Ｒｔ＝０．８９２分．

ステップ７：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．７ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＯＨ／$NH_3$（５ｍＬ）を加えた。得られた反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー（（移動相、カラム）：システム　５０－１００％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディング

ポンプ　４　ｍＬ／分　メタノール）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、生成物２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、４６６．６５μｍｏｌ、３４．１１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２９．２；実測値　４２９．２；Ｒｔ＝２．４３２分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

銅（１．４８ｍｇ、２３．３３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（４４．４４ｍｇ、２３３．３２μｍｏｌ、７．９１μＬ）、炭酸セシウム（２２８．０６ｍｇ、６９９．９７μｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、４６６．６５μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１４５．６０ｍｇ、４８９．９８μｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３３．１９ｍｇ、２３３．３２μｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮して、粗製Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、４６５．２４μｍｏｌ、９９．７０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６４６．２；実測値　６４６．２；Ｒｔ＝１．００７分．

ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド

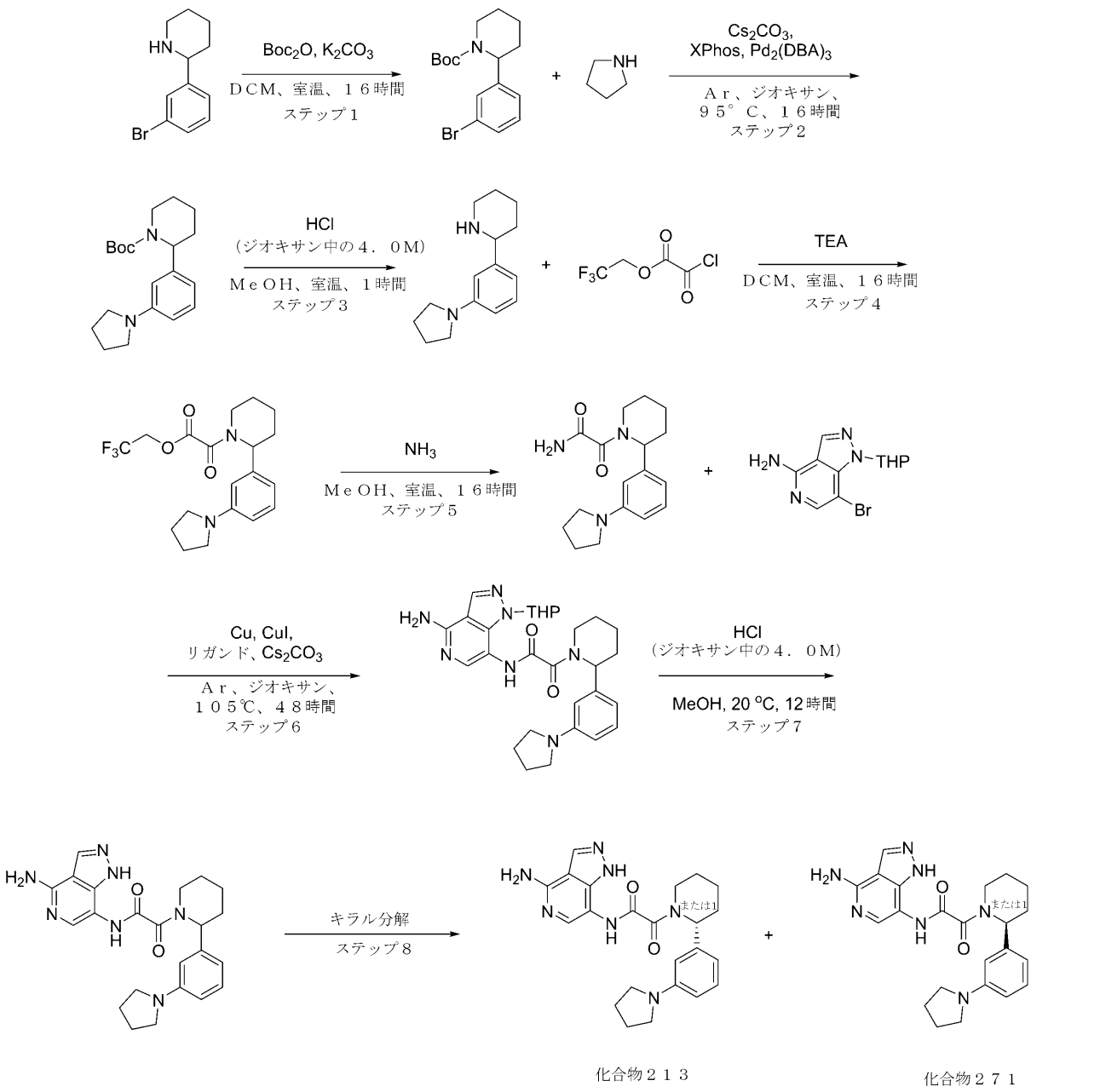
（化合物２１２）の合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８４８．１３ｍｇ、２３．２６ｍｍｏｌ、１．０６ｍＬ）を、メタノール（２．０９ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、４６５．２４μｍｏｌ）の溶液に加え、２０°Ｃで１時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をＩＰＡ（５ｍＬ）でトリチュレーションし、濾過し、ＩＰＡ（５ｍＬ）で洗浄し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；５－５－４０％　０－２－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、粗生成物（１つの画分）を得た。得られた物質をＨＰＬＣ（Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；０－２５％　０－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６ｍｇ、１０．０５μｍｏｌ、２．１６％収率、ＨＣｌ）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ｄｍｓｏ） δ ０．１６ － １．１１ （ｍ，３Ｈ），１．３１ － １．４８ （ｍ，３Ｈ），１．５１ － １．９８ （ｍ，８Ｈ），２．１０ － ２．２２ （ｍ，３Ｈ），２．２５ （ｓ，６Ｈ），３．０１ － ３．０９ （ｍ，２Ｈ），３．７５ － ４．１５ （ｍ，１Ｈ），５．０９ － ５．８１ （ｍ，１Ｈ），６．５３ － ７．１０ （ｍ，２Ｈ），７．３３ － ７．５７ （ｍ，１Ｈ），７．５９ － ７．７８ （ｍ，１Ｈ），７．８４ － ８．０１ （ｍ，１Ｈ），８．０１ － ８．３２ （ｍ，３Ｈ），９．５９ － １０．７１ （ｍ，１Ｈ），１２．５３ － １３．４６ （ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ５６１．２；実測値 ５６１．２；Ｒｔ ＝ ２．１０２分．

実施例１９０．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１３）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ）－２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７１）

【化４９９】




化合物２１３　　化合物２７１

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成**

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（１．９１ｇ、８．７４ｍｍｏｌ、２．０１ｍＬ）を、ＤＣＭ（４７．２４ｍＬ）中の炭酸カリウム（１．７３ｇ、１２．４９ｍｍｏｌ、７５３．９６μＬ）、及び２－（３－ブロモフェニル）ピペリジン（２ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）に室温で滴下して加えた。室温で一晩撹拌した後、水を溶液に加えた。有機相を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、８．２３ｍｍｏｌ、９８．８１％収率）を明るい黄色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２４０．０；実測値　２４０．０；Ｒｔ＝１．７３３分．

**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）ピペリジン－**

１－カルボキシレートの合成
ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、ピロリジン（１３０．６４ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、１５２．６２μＬ）、及び炭酸セシウム（９５７．５７ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を３回繰り返し、次いで（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（５１．０２ｍｇ、８８．１７　μｍｏｌ）、及びトリス（１，５－ジフェニルペンタ－１，４－ジエン－３－オン）ジパラジウム（４０．３７ｍｇ、４４．０８μｍｏｌ）をアルゴン下で加え、反応混合物をアルゴン下、９５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷却し、$SiO_2$の層を通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４２ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、８６．４９％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３１．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ＝１．４０６分．
ステップ３：２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）ピペリジンの合成
ジオキサン／ＨＣｌ（１．２７ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を、ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４２ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）に室温で激しく撹拌しながら加えた。１時間後、反応混合物を真空中で濃縮した。水、ＤＣＭ（２０ｍｌ）、及び$NaHCO_3$を加えた。有機相を分離し、水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）ピペリジン（０．２８ｇ、１．２２ｍｍｏｌ、９５．６４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２３１．２；実測値　２３１．２；Ｒｔ＝０．９９６分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセテートの合成
２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）ピペリジン（０．２８ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（３０７．５０ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ、４２３．５６μＬ）を加えた。反応混合物を冷却し、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２７７．８８ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。その後、それを室温で一晩撹拌した。次いで水（１０ｍｌ）を加え、有機層をブラインで撹拌し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセテート（０．４５ｇ、１．１７ｍｍｏｌ、９６．３１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８５．１；実測値　３８５．１；Ｒｔ＝１．６０８分．
ステップ５：２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセテート（０．４５ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、室温で一晩撹拌した。次いで、それを真空中で蒸発させ、ＣＣ（$CHCl_3$－ＭｅＣＮを溶出混合物として使用した）に供して、２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、６６３．６１μｍｏｌ、５６．６９％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０２．２；実測値　３０２．２；Ｒｔ＝１．２４０分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３８４．５２ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［２－（３－ピ

ロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、９９５．４１μｍｏｌ）、Ｃｕ（１．２７ｍｇ、１９．９１μｍｏｌ）、ＣｕＩ（２８．４４ｍｇ、１４９．３１μｍｏｌ、５．０６μＬ）、炭酸セシウム（４８６．４９ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２１．２４ｍｇ、１４９．３１μｍｏｌ）を、ジオキサン（６ｍＬ）中で混合し、Ａｒで１５分間パージし、次いで密閉管中で１０５℃で４８時間加熱した。最終混合物を濾過し、ジオキサンを真空中で蒸発させた。０．４５ｇの粗生成物をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；５０－１００％　０－５分　$H_2O$／ＣＨ３ＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（６５．７０ｍｇ、１２６．９３μｍｏｌ、１２．７５％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１８．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ＝１．６１０分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３．２０ｇ、８７．７７ｍｍｏｌ、４ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（６５．７０ｍｇ、１２６．９３μｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌し、次いで蒸発させ、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ１８　ＳＭＢ１００－ＢＴ　１００＊１９ｍｍ；３０－８０％　０－－５分　$H_2O$／$CH_3OH$／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２７．１０ｍｇ、６２．５１μｍｏｌ、４９．２５％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４３４．２；実測値　４３４．２；Ｒｔ＝２．３７９分．

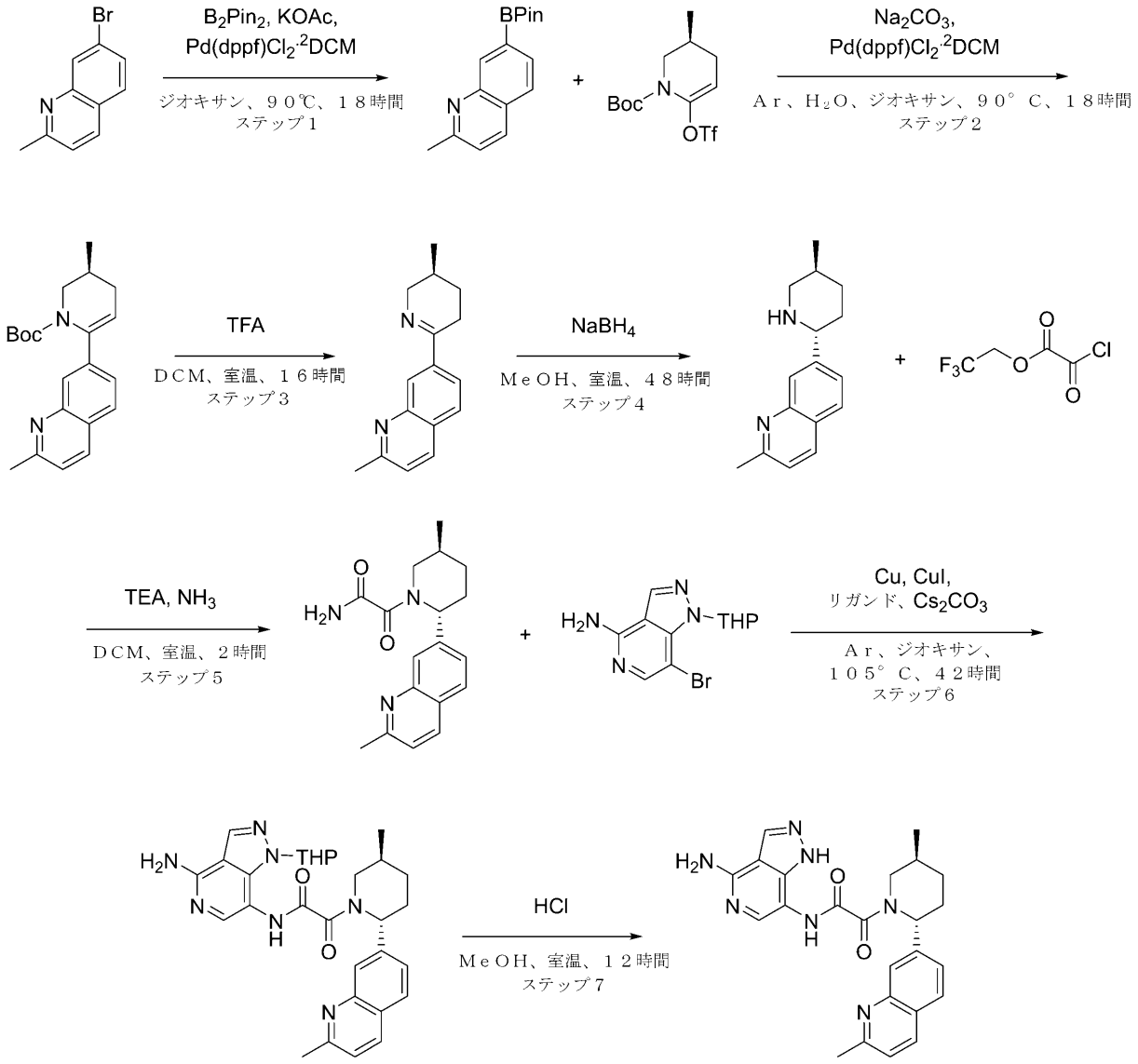
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１３）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ）－２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７１）の合成

Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２７．１０ｍｇ、６２．５１μｍｏｌ）を、キラルＨＰＬＣ精製（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＪ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－５０　流量：１０ｍＬ／分））に供して、２つの個別の鏡像異性体、化合物２１３　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－（３－ピロリジン－１－イルフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．００９６２ｇ、２２．１９μｍｏｌ、３５．５０％収率）、及び化合物２７１　Ｎ－（６－アミノ－３－ピリジル）－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－［２－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０５７７５ｇ、１２４．６０ｕｍｏｌ、５０．２２％収率）を得た。

化合物２１３：

調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：５０；流量：１２ｍＬ／分）＝１１．９０２分。
分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、７０：１５：１５；流量：０．６ｍＬ／分）＝１５．５９２分
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．４３　－　１．８３　（ｍ，４Ｈ），　１．８８　－　１．９５　（ｍ，　４Ｈ），　２．４１　－　２．４４　（ｍ，１Ｈ），　２．６０　－　２．７７　（ｍ，　１Ｈ），　３．０７　－　３．２７　（ｍ，５Ｈ），　３．６０　－　４．３８　（ｍ，　１Ｈ），　５．１７　－　５．７７　（ｍ，１Ｈ），　６．１６　－　６．４９　（ｍ，　２Ｈ），　６．５３　－　６．６０　（ｍ，１Ｈ），　６．６０　－　６．９２　（ｍ，　２Ｈ），　７．０３　－　７．２９　（ｍ，１Ｈ），　７．３９　－　７．８０　（ｍ，　１Ｈ），　８．０６　－　８．３６　（ｍ，１Ｈ），　９．４７　－　１０．５７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５１　－　１３．４１（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４３４．２；実測値　４３４．２；Ｒｔ　＝　２．７２０分．
　化合物２７１：
調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：５０；流量：１２ｍＬ／分）＝３１．０３８分。
分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、７０：１５：１５；流量：０．６ｍＬ／分）＝１２．３０２分。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．２４　－　１．８２　（ｍ，４Ｈ），　１．８３　－　２．０２　（ｍ，　４Ｈ），　２．４０　－　２．４４　（ｍ，１Ｈ），　２．６１　－　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　３．０３　－　３．２８　（ｍ，５Ｈ），　３．６３　－　４．３９　（ｍ，　１Ｈ），　５．１９　－　５．７３　（ｍ，１Ｈ），　６．１５　－　６．４６　（ｍ，　２Ｈ），　６．４９　－　６．６１　（ｍ，１Ｈ），　６．６２　－　７．０８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１１　－　７．３７　（ｍ，１Ｈ），　７．４９　－　７．８０　（ｍ，　１Ｈ），　８．１０　－　８．２２　（ｍ，１Ｈ），　９．４９　－　１０．５３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５４　－　１３．４１（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４３４．２；実測値　４３４．２；Ｒｔ　＝　２．７２０分．
実施例１９１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１５）

【化５００】




化合物２１５

**ステップ１：２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリンの合成**

**１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の７－ブロモ－２－メチル－キノリン（３ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．７７ｇ、１４．８６ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（３．３１ｇ、３３．７７ｍｍｏｌ、２．１１ｍＬ）の混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１．１０ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、９０℃で１８時間撹拌した。アリコートのＬＣＭＳは、出発ブロミドの完全な変換を示した。粗製２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（３．６４ｇ、粗製）を含む反応混合物（１ＨＮＭＲ及びＬＣＭＳに基づく収率）を次のステップで直接使用した。**

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７０．２；実測値　２７０．２；Ｒｔ＝１．１４２分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチル－７－キノリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．１４ｇ、１４．８８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（４．３０ｇ、４０．５７ｍｍｏｌ、１．７０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の前のステップからの粗製２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（３．６４ｇ、１３．５２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２･ＤＣＭ（５５２．２２ｍｇ、６７６．２１μｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、次いで濾過した。濾過ケーキを１．４－ジオキサン（２＊２５ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、ＬＣＭＳによる２８％純度の粗生成物（１５ｇ）を得て、これをヘキサン／ＭＴＢＥ勾配（０－１００％ＭＴＢＥ）を使用したシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、５５％純度の生成物ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチル－７－キノリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４．４３ｍｍｏｌ、３２．７７％収率）を黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；実測値　３３９．２；Ｒｔ＝１．０２７分．

ステップ３：２－メチル－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチル－７－キノリル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（０．６ｍＬ）と混合し、室温で一晩撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、２－メチル－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１．０６ｇ、３．３６ｍｍｏｌ、７５．７４％収率）を得た。

ステップ４：２－メチル－７－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリンの合成

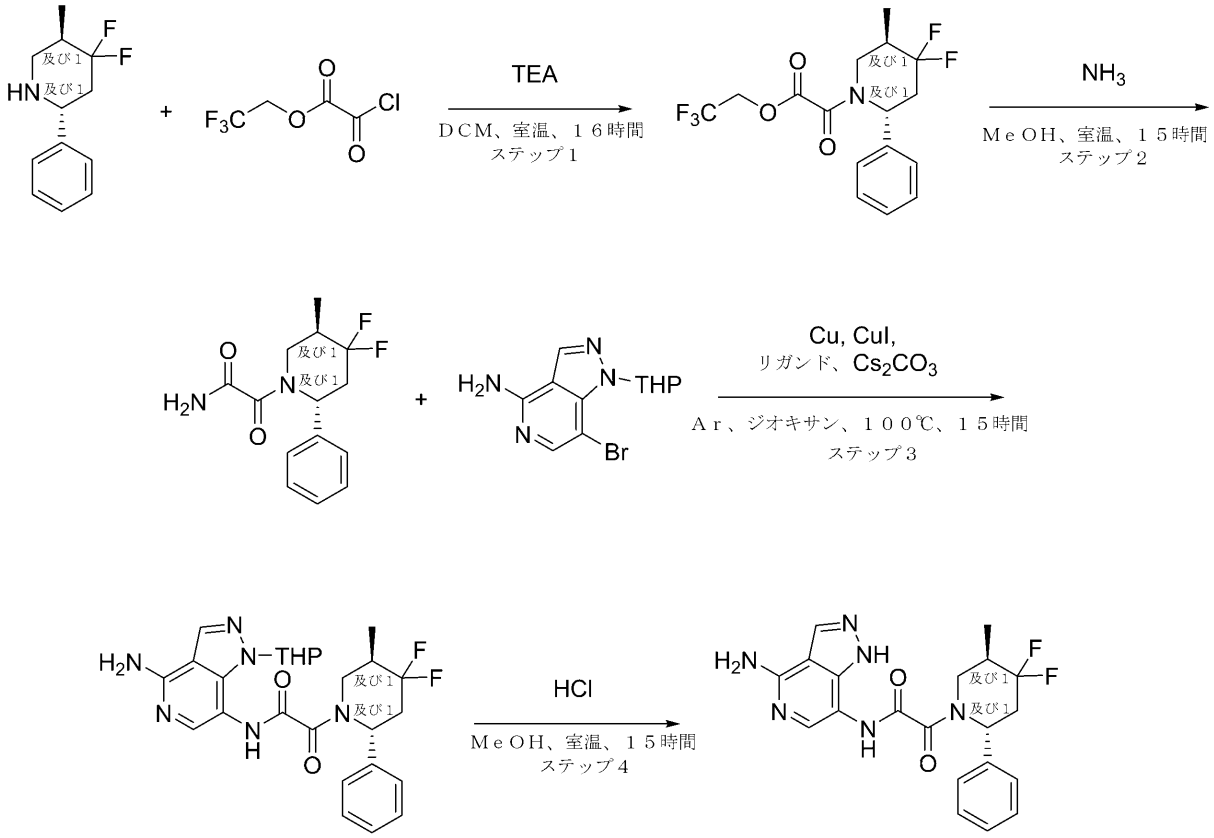
水素化ホウ素ナトリウム（１２６．９９ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の２－メチル－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（０．８ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加えた。得られた混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（２０ｍＬ）と混合した。生成物をＤＣＭ（３･１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、２－メチル－７－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（０．５２ｇ、８０６．７７ｍｇ、６４．４５％）を得た。

ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の２－メチル－７－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（０．５２ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（４３７．８６ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ、６０３．１２μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６１８．２６ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）を２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。得られた混合物を通して、アンモニア（３６．８５ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を２５℃で２０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５

Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、粗製）を得た。
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１６０ｍｇ、５１３．８５μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２２９．０３ｍｇ、７７０．７７μｍｏｌ）、銅（５ｍｇ、７８．６８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１２０ｍｇ、６３０．０９μｍｏｌ、２１．３５μＬ）、炭酸セシウム（２５１．１３ｍｇ、７７０．７７μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１２０ｍｇ、８４３．６４μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４２時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをＴＨＦ（２＊５ｍＬ）及びジクロロメタン（３＊５ｍＬ）で連続的に洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、粗製Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（５３０ｍｇ、粗製）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５２８．２；実測値　５２８．２；Ｒｔ＝２．３７０分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１５）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３．４２ｇ、１３．０６ｍｍｏｌ、４．２８ｍＬ、１３．９％純度）を、メタノール（４．９７ｍＬ）中の前のステップからの粗製Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（５３０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：５－３０％　０－５分　$H_2O$／アセトニトリル／０．１％　ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　水））に供して、化合物２１５　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－７－キノリル）－１－ピペリジル］アセトアミド（４０ｍｇ、８１．７１μｍｏｌ、８．１３％収率、ＨＣＯＯＨ）を黄色の固体として得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８２　－　１．１２　（ｍ，３Ｈ），　１．３１　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．４９　－　１．７９　（ｍ，２Ｈ），　１．８１　－　２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０９　－　２．２５　（ｍ，１Ｈ），　２．６１　－　２．７０　（ｍ，　３Ｈ），　３．８１　－　４．１５　（ｍ，１Ｈ），　５．１６　－　５．８９　（ｍ，　１Ｈ），　６．５７　－　７．００　（ｍ，２Ｈ），　７．３５　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．５９　（ｍ，１Ｈ），　７．６０　－　７．７７　（ｍ，　１Ｈ），　７．８２　－　８．０８　（ｍ，２Ｈ），　８．１４　－　８．２５　（ｍ，　２Ｈ），　９．６０　－　１０．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．３９　－　１３．５２　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４４４．２；実測値　４４４．２；Ｒｔ　＝　１．３４１分．
実施例１９２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－

フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１６）
【化５０１】




化合物２１６

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－ピペリジン（５３０ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（３８０．８１ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ、５２４．５３μＬ）をそれぞれ室温で加えた。得られた反応混合物を０℃まで冷却した。次いで、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４７７．９５ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を０℃でさらに３０分間撹拌し、次いで室温まで温め、１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（２×２０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色のガムとして得た。生成物を精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。所望の生成物２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセテート（８１４ｍｇ、粗製）を、褐色のガムとして単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３６６．０；実測値　３６６．０；Ｒｔ＝１．３０２分．

ステップ２：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

メタノール／$NH_3$（７Ｎ）（５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－

１－ピペリジル］アセテート（８１４ｇ、２．２３ｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１５時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（４５３ｍｇ、粗製）を得た。

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０．００ｍｇ、５３１．３８μｍｏｌ）、４－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（１７３．６９ｍｇ、５８４．５２μｍｏｌ）、銅（１．６９ｍｇ、２６．５７μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５０．６０ｍｇ、２６５．６９μｍｏｌ、９．００μＬ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（５６．６９ｍｇ、３９８．５３μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（３４６．２７ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（４．９９ｍＬ）中で混合した。反応混合物をアルゴンで５分間パージした。バイアルを密閉し、１００℃で１５時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨ（１０ｍＬ）ですすぎ、濾液を真空中で濃縮して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（３１５ｍｇ、粗製）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４９９．２；実測値　４９９．２；Ｒｔ＝０．８９９分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１６）の合成

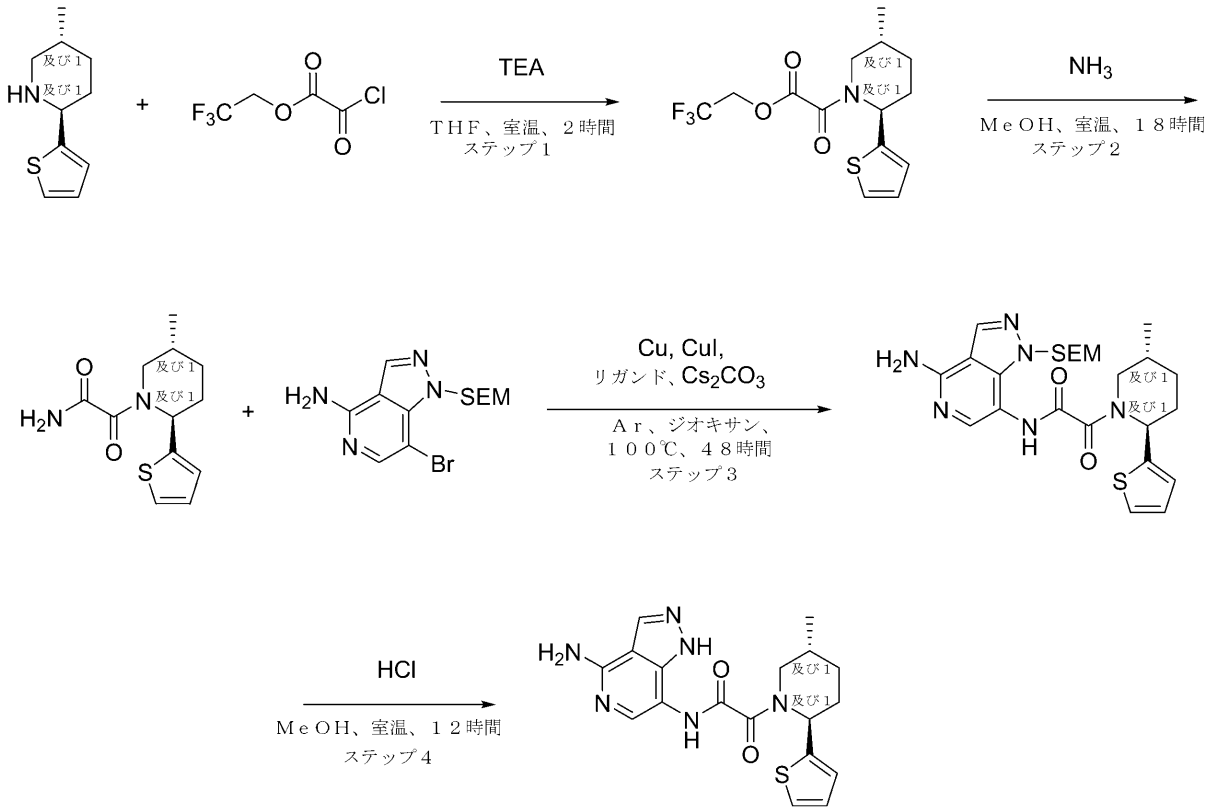
Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（３１５ｍｇ、６３１．８７μｍｏｌ）を、メタノール（３ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（３ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を室温で１５時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物をＨＰＬＣ（０－２－７分、停止時間＝９分　２３－３０－５５％　$H_2O$／ＭＥＯＨ／０．１$NH_4OH$；流量３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－４，４－ジフルオロ－５－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５．９ｍｇ、３８．３７μｍｏｌ、６．０７％収率）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０１　－　１．１５　（ｍ，３Ｈ），　２．１２　－　２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３　－　３．０４　（ｍ，２Ｈ），　３．４７　－　３．７８　（ｍ，　２Ｈ），　３．９７　－　４．４４　（ｍ，１Ｈ），　５．３２　－　６．３２　（ｍ，　１Ｈ），　６．６０　－　７．０２　（ｍ，２Ｈ），　７．０５　－　７．５７　（ｍ，　５Ｈ），　７．６０　－　８．１８　（ｍ，１Ｈ），　９．４６　－　１０．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．３９　－　１３．５１（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４１５．２；実測値　４１５．２；Ｒｔ　＝　１．００６分．

実施例１９３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１７）

【化５０２】




化合物２１７

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＴＨＦ（３０．１９ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）ピペリジン（０．５ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（４１８．６１ｍｇ、４．１４ｍｍｏｌ、５７６．６０μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（５７７．９３ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセテート（０．９ｇ、２．６８ｍｍｏｌ、９７．３１％収率）を黄色のガムとして得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３６．４；実測値　３３６．４；Ｒｔ＝３．７５４分．

ステップ２：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニア（４５．７１ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセテート（０．９ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、ＣＣ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；４０ｇ　$SiO_2$、０～４０％のアセトニトリルを含むクロロホルム／アセトニトリル、流量＝４０ｍＬ／分、Ｒｖ＝９，５－１２ＣＶ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエ

ニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５１ｇ、２．０２ｍｍｏｌ、７５．３１％収率）を明るい黄色の固体として得た。

ステップ３：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（５０ｍｇ、１９８．１５μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（６８．０２ｍｇ、１９８．１５μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１８．８７ｍｇ、９９．０８μｍｏｌ、３．３６μＬ）、炭酸セシウム（１２９．１２ｍｇ、３９６．３０μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２８．１９ｍｇ、１９８．１５μｍｏｌ）を、ジオキサン（５．００ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で４８時間４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（４０－６５％　２－７分；３０ｍＬ／分　水－アセトニトリル＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル）；カラム　ＸＢｒｉｄｇｅ　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））により精製した。Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３０．５ｍｇ、５９．２６μｍｏｌ、２９．９０％収率）をベージュ色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１５．２；実測値　５１５．２；Ｒｔ＝３．５４３分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１７）の合成

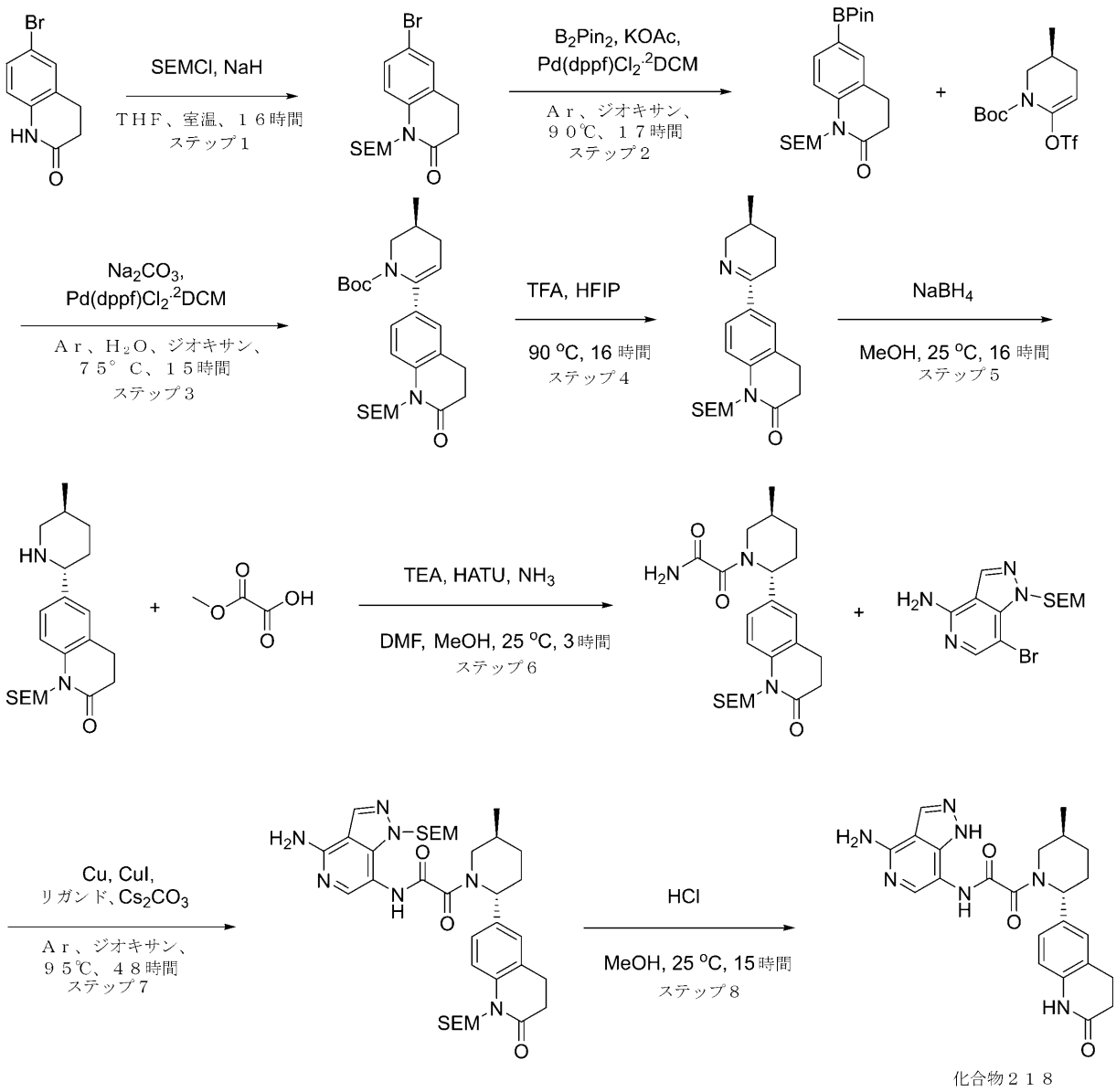
ＭｅＯＨ（１．７５ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３０．５ｍｇ、５９．２６μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２０３．３３ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ、２５４．１７μＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１２時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（第１の実行：１３－２０－５５％　０－２－７－７．１分；５０ｍＬ／分　水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＣＮ＋$NH_3$）；カラム　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　５ｕＭ　１９＊１００ｍｍ；第２の実行：３－１０－４５－１００％　０－２－９－９．１分；３０ｍＬ／分　水－ＭｅＣＮ＋ＦＡ（ローディングポンプ　４ｍＬ／分；アセトニトリル）；カラムＳｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　５ｕＭ　１９＊１００ｍｍ）に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－チエニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（６．１ｍｇ、１４．１７μｍｏｌ、２３．９１％収率、ＨＣＯＯＨ）を無色のガムとして得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８７　－　１．０６　（ｍ，３Ｈ），　１．３９　－　１．６０　（ｍ，　１Ｈ），　１．７９　－　２．２８　（ｍ，４Ｈ），　２．９０　－　３．０６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　－　４．１７　（ｍ，１Ｈ），　５．１８　－　５．９２　（ｍ，　１Ｈ），　６．６１　－　６．８６　（ｍ，２Ｈ），　６．８７　－　７．０７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２０　－　７．５０　（ｍ，１Ｈ），　７．５１　－　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．２２　（ｍ，１Ｈ），　９．５１　－　１０．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５４　－　１３．４７（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３８５．２；実測値　３８５．２；Ｒｔ　＝　２．３４２分．

**実施例１９４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－キノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１８）**

**【化５０３】**




化合物２１８

**ステップ１：６－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オンの合成**

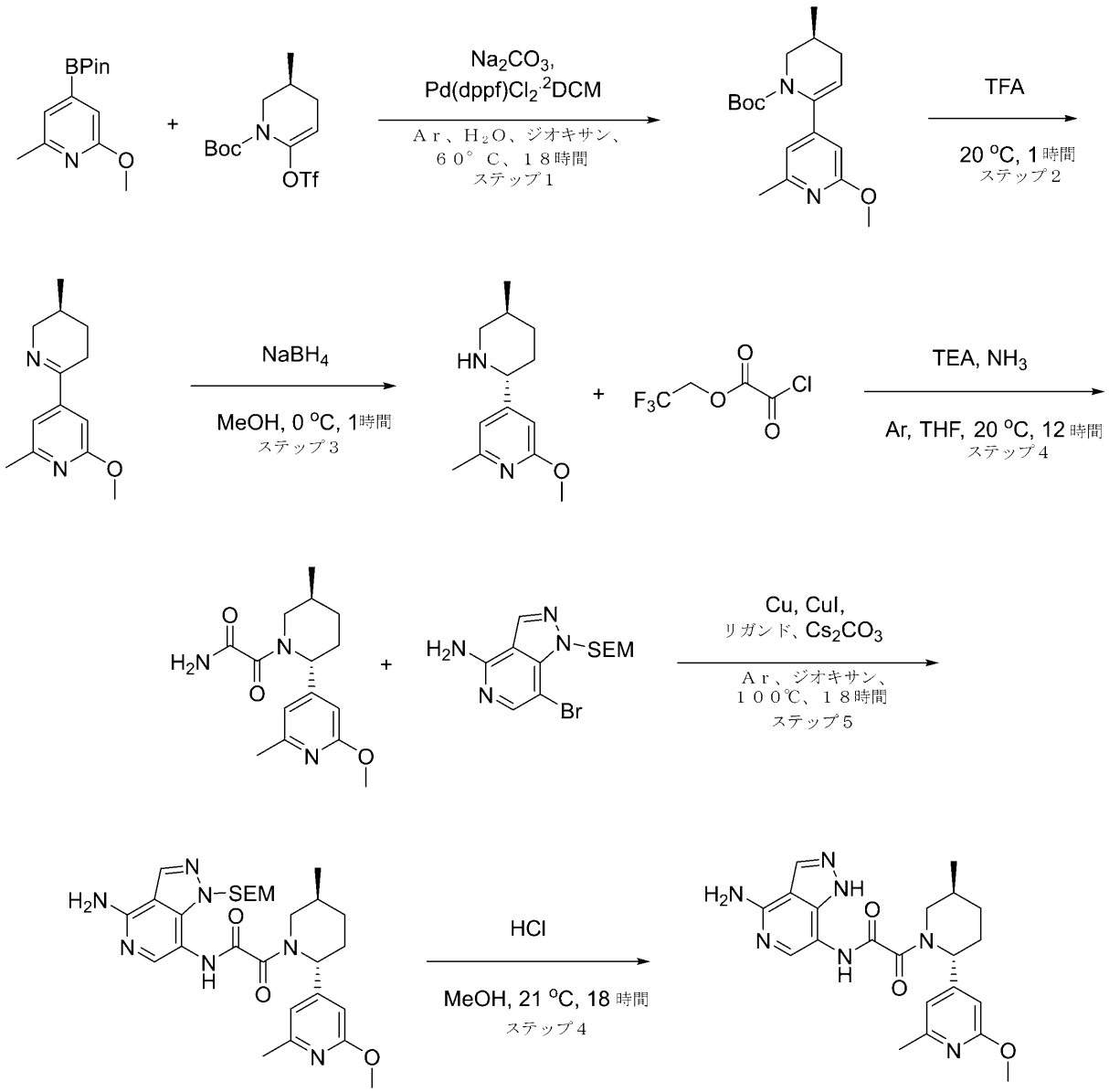
**水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１．１２ｇ、４８．６６ｍｍｏｌ）を、撹拌しながら、０℃に冷却したＴＨＦ中の６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－キノリン－２－オン（１０ｇ、４４．２３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を１時間撹拌し、次いで２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（８．８５ｇ、５３．０８ｍｍｏｌ、９．３９ｍＬ）を滴下して加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、水でクエンチし、濃縮した。残渣を水とＤＣＭとの間に分配した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、６－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オン（１５ｇ、粗製）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。
ステップ２：６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オンの合成
６－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オン（１４．２５ｇ、３９．９９ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１０．８６ｇ、４２．７８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１５．７０ｇ、１５９．９４ｍｍｏｌ、１０．００ｍＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２ＤＣＭ（１．６３ｇ、２．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３００ｍＬ）中で混合し、反応混合物を不活性雰囲気下、９０℃で１７時間撹拌した。完了したら、反応混合物を$SiO_2$の薄いパッドを通して濾過した。濾液をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オン（４ｇ、９．９２ｍｍｏｌ、２４．８０％収率）を得た。
クロマトグラフィーデータ：
Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　$SiO_2$、０～１００％のＨＥＸ－ＭＴＢＥ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝６．６
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－オキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オン（４ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．２６ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１．３９ｇ、１３．０９ｍｍｏｌ、５４７．９１μＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２　ＤＣＭ（１７７．３６ｍｇ、２１７．１８μｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（４５ｍＬ）の混合物中、不活性雰囲気下、７５℃で１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を冷却し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－オキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、粗製）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。
ステップ４：６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オンの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－オキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（７４０．００ｍｇ、６．４９ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ）及びＨＦＩＰ（７１０．９８ｍｇ、４．２３ｍｍｏｌ、２０ｍＬ）の混合物に溶解した。溶液を９０℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オン（２．１ｇ、粗製、ＴＦＡ）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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７３．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．０７３分．
ステップ５：６－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１－（２－トリ

メチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オンの合成
水素化ホウ素ナトリウム（３２７．２２ｍｇ、８．６５ｍｍｏｌ、３０４．６８μＬ）を、メタノール（２０ｍＬ）中の６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オン（２．１ｇ、４．３２ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）の溶液に室温で少しずつ加えた。反応混合物を一晩撹拌し、減圧下で濃縮して、６－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オン（２ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７５．２；実測値　３７５．２；Ｒｔ＝１．１７０．
ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－オキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ＨＡＴＵ（１．８３ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４．４６ｍＬ）中の６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－２－オン（１．５ｇ、４．００ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－２－オキソ－酢酸（６２５．０５ｍｇ、６．０１ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（２．０３ｇ、２０．０２ｍｍｏｌ、２．７９ｍＬ）の撹拌混合物に２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いでメタノール（１３．４３ｍＬ）を加え、アンモニア（６８．１９ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）を２５℃で２０分間反応混合物を通してバブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（システム　５０－１００％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４　ｍＬ／分　メタノール）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－オキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、４４８．８１μｍｏｌ、１１．２１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ＳＥＭ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３２９．２；Ｒｔ＝１．４２１分．
ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－オキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ジオキサン（３ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－オキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２００．００ｍｇ、４４８．８１μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１５４．０７ｍｇ、４４８．８１μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（８５．４８ｍｇ、４４８．８１μｍｏｌ、１５．２１μＬ）、炭酸セシウム（２１９．３５ｍｇ、６７３．２１μｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（９５．７６ｍｇ、６７３．２１μｍｏｌ）、及びＣｕ（２．８５ｍｇ、４４．８８μｍｏｌ）の混合物をアルゴン下、９５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（システム　６０－１００％　０－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　１００ｘ１９　ｍｍ　５　ｕｍ）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－オキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１３０ｍｇ、１８３．６１μｍｏ

ｌ、４０．９１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ７０８．４；実測値 ７０８．４；Ｒｔ＝１．３５２分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－キノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１８）の合成
ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－オキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロキノリン－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１３０ｍｇ、１８３．６１μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで逆相ＨＰＬＣ（システム ０－０－５５％ ０－１－６分 $H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％ＦＡ、流量３０ｍＬ／分（ローディングポンプ ４ｍＬ／分 ＭｅＯＨ）；カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ ＰＦＰ １００＊２１ ２ｍｍ ５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－キノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１４ｍｇ、２８．９３μｍｏｌ、１５．７６％収率、ＨＣｌ）を得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ｄｍｓｏ） δ ０．９１ － １．０７ （ｍ，３Ｈ），１．１８ － １．４０ （ｍ，１Ｈ），１．４６ － ２．２５ （ｍ，４Ｈ），２．４０ － ２．４４ （ｍ，２Ｈ），２．６３ － ２．９０ （ｍ，３Ｈ），３．７０ － ４．０８ （ｍ，１Ｈ），４．８７ － ５．５９ （ｍ，１Ｈ），６．５５ － ６．８９ （ｍ，３Ｈ），６．９４ － ７．２３ （ｍ，２Ｈ），７．５０ － ７．７７ （ｍ，１Ｈ），８．１５ － ９．６２ （ｍ，１Ｈ），９．８６ － １０．５２ （ｍ， ２Ｈ），１２．６２ － １３．３５ （ｍ， １Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ４４８．２；実測値 ４４８．２；Ｒｔ ＝ ２．１６５分．
実施例１９５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１９）

【化５０４】




化合物２１９

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ジオキサン（９０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）中の２－メトキシ－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）ピリジン（６．３ｇ、２５．２９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．７３ｇ、２５．２９ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（１．０３ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（８．０４ｇ、７５．８７ｍｍｏｌ、３．１８ｍＬ）の混合物を、アルゴン雰囲気下６０℃で１８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。残渣を０～１００パーセントのＤＣＭ－ＥＡ勾配で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カ

ルボキシレート（８ｇ、２５．１２ｍｍｏｌ、９９．３５％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１９．２；実測値　３１９．２；Ｒｔ＝１．３４０分．
ステップ２：２－メトキシ－６－メチル－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成
ＴＦＡ（４５．８４ｇ、４０２．００ｍｍｏｌ、３０．９７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、２５．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。砕いた氷（５０ｇ）を残渣に加え、ｐＨを１０％炭酸カリウム水溶液で１０に調節した。得られた混合物をＥＡ（２＊７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２－メトキシ－６－メチル－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（５．２ｇ、２３．８２ｍｍｏｌ、９４．８１％収率）を黄色の固体として得て、これを次のステップに直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１９．２；実測値　２１９．２；Ｒｔ＝０．６９３分．
ステップ３：２－メトキシ－６－メチル－４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジンの合成
水素化ホウ素ナトリウム（１．３５ｇ、３５．７３ｍｍｏｌ、１．２６ｍＬ）を、メタノール（１００ｍＬ）中の２－メトキシ－６－メチル－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（５．２ｇ、２３．８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊７５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２－メトキシ－６－メチル－４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（３．７８ｇ、１７．１６ｍｍｏｌ、７２．０３％収率）を黄色の固体として得て、これを次のステップに直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２１．１；実測値　２２１．１；Ｒｔ＝０．８０５分．
ステップ４：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－メトキシ－６－メチル－４－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（３．７８ｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３．４７ｇ、３４．３２ｍｍｏｌ、４．７８ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４．９０ｇ、２５．７４ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、アンモニア（２９２．２０ｍｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）を０℃で１０分間バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１２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て、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３ｇ、１０．３０ｍｍｏｌ、６０．０１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９２．２；実測値　２９２．２；Ｒｔ＝０．７９１分．
ステップ５：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３８０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５

Ｓ）－２－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３２２．５０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（７．４６ｍｇ、１１７．３３μｍｏｌ）、ＣｕＩ（６３．２４ｍｇ、３３２．０８μｍｏｌ、１１．２５μＬ）、炭酸セシウム（５４０．９９ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、２３６．２４μＬ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４７．２３ｍｇ、３３２．０８μｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、Ａｒで５分間パージし、次いで密閉管中で１００℃で１８時間加熱した。最終混合物を濾過し、ジオキサンを真空中で蒸発させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；５０－５０－９５％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２００ｍｇ、３６１．１９μｍｏｌ、３２．６３％収率）を明るい褐色の固体（シス／トランスの混合物）として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５５６．２；実測値　５５６．２；Ｒｔ＝１．２９０分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２１９）の合成

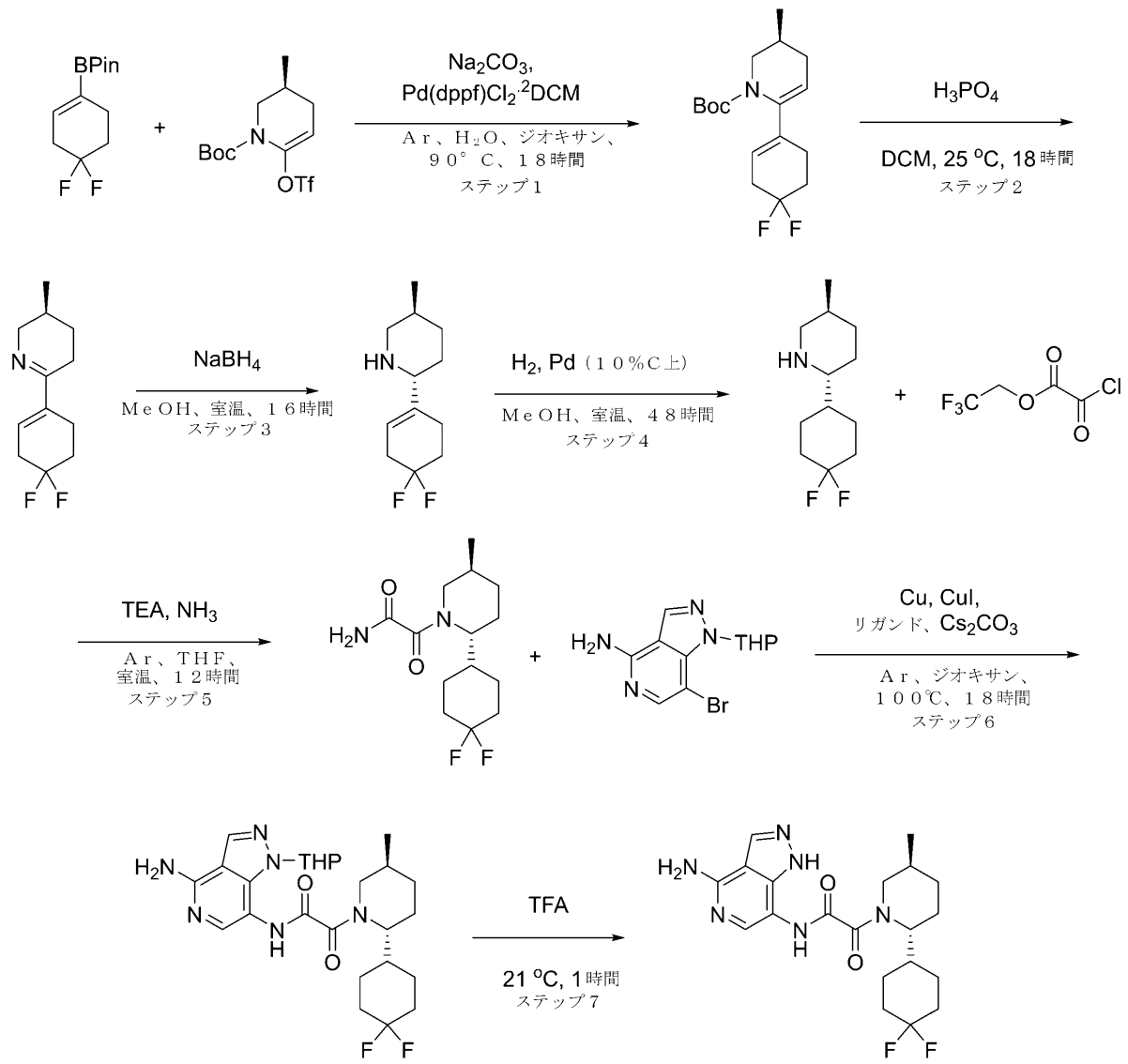
メタノール（３ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１６０．７１ｍｇ、２９０．２４μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．５９ｇ、４．３５ｍｍｏｌ、１．９８ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；３０－６０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、化合物２１９　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５．９ｍｇ、６１．１６μｍｏｌ、２１．０７％収率）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８４　－　１．０６　（ｍ，３Ｈ），　１．２０　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．５２　－　１．６８　（ｍ，１Ｈ），　１．６９　－　２．２２　（ｍ，　３Ｈ），　２．３１　－　２．４１　（ｍ，３Ｈ），　２．７２　－　３．２６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　－　４．１９　（ｍ，４Ｈ），　４．８４　－　５．９６　（ｍ，　１Ｈ），　６．２３　－　６．９２　（ｍ，４Ｈ），　７．４４　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　－　８．２８　（ｍ，１Ｈ），　９．５２　－　１０．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５４　－　１３．３７（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４２４．２；実測値　４２４．２；Ｒｔ　＝　１．８７５分．

実施例１９６．Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２０）

【化５０５】




化合物２２０

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

ジオキサン（１８２．８３ｍＬ）及び水（６０．９４ｍＬ）中の２－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４ｇ、１６．３９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．６６ｇ、１６．３９ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（６６９．１４ｍｇ、８１９．３９μｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（５．２１ｇ、４９．１６ｍｍｏｌ、２．０６ｍＬ）の混合物を、アルゴン雰囲気下９０℃で１８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。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（２＊７５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣を０～１００パーセントのヘキサン－ＭＴＢＥ勾配で溶出するシリカゲルフラッシュクロ

マトグラフィーにより精製して、生成物ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、６．３８ｍｍｏｌ、３８．９４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２５８．２；実測値　２５８．２；Ｒｔ＝１．５２２分．
ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
リン酸、８５％水溶液（３．７５ｇ、３８．２９ｍｍｏｌ、２．２１ｍＬ）を、ジクロロメタン（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２０ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで上部のジクロロメタン層をデカントした。砕いた氷（１０ｇ）及び水（２０ｍＬ）をジクロロメテン層のデカント後に残ったオレンジ色の残渣に加え、得られた混合物を、水酸化ナトリウムの１０％水溶液を用いてｐＨ１０に慎重に塩基性化した。明るい黄色の濁った溶液をジクロロメテン（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で慎重に蒸発させて（浴温度１５～２０℃）、ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．５ｇ、粗製）を明るい黄色のガムとして残し、これを生成物の不安定な性質のために次のステップで直ちに使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１４．２；実測値　２１４．２；Ｒｔ＝０．７１２分．
ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－５－メチル－ピペリジンの合成
水素化ホウ素ナトリウム（１３３．０４ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ、１２３．８７μＬ）を、メタノール（２０．０２ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－６－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（５００．００ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．５ｇ、粗製）を黄色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１６．２；実測値　２１６．２；Ｒｔ＝０．８２５分．
ステップ４：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－ピペリジンの合成
メタノール（３０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキセン－１－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．５ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、及びパラジウム、１０％炭素上（０．５ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の混合物を水素雰囲気下、２５℃で４８時間撹拌した。触媒を濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－ピペリジン（０．５ｇ、粗製）を黄色の油として得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１８．２；実測値　２１８．２；Ｒｔ＝０．７０９分．
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ＴＨＦ（１０．２１ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－ピペリジン（５００．００ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４６５．６７ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ、６４１．４２μＬ）の溶液に、２，２

，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６５７．５３ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、アンモニア（２９２．２０ｍｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）を０℃で１０分間バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１２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て、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．６ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８９．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝０．９８１分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５０．００ｍｇ、８６７．０５μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３８６．４７ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（５．８４ｍｇ、９１．９１μｍｏｌ）、ＣｕＩ（４９．５４ｍｇ、２６０．１２μｍｏｌ、８．８１μＬ）、炭酸セシウム（４２３．７６ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１８５．０５μＬ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３７．００ｍｇ、２６０．１２μｍｏｌ）を、ジオキサン（８．２６ｍＬ）中で混合し、Ａｒで２分間パージし、次いで密閉管中で１００℃で１８時間加熱した。最終混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、粗製）を褐色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５０５．２；実測値　５０５．２；Ｒｔ＝１．００１分．

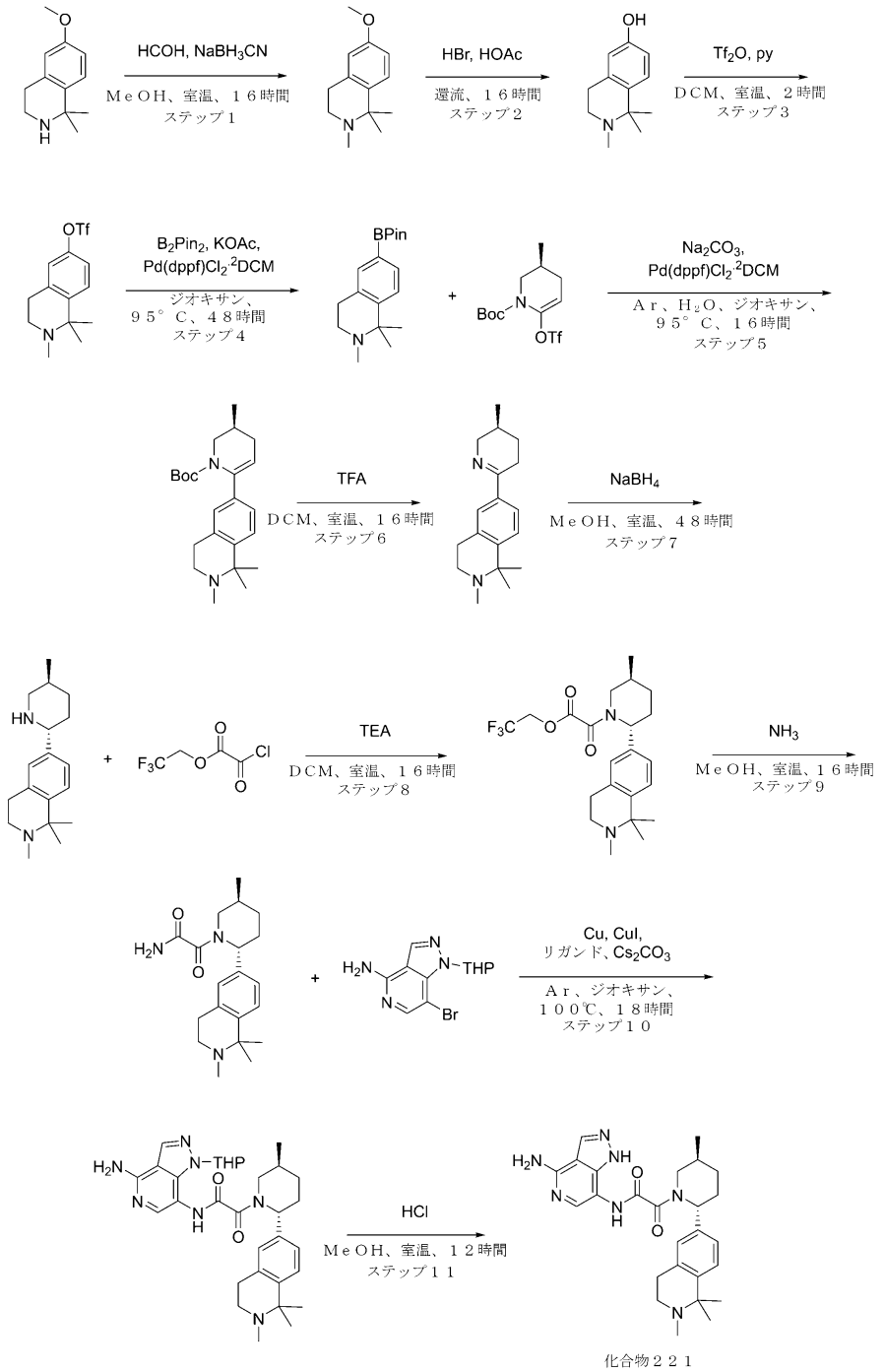
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２０）の合成

Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７００．００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（３．１６ｇ、２７．７５ｍｍｏｌ、２．１２ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣を$NH_4OH$（２ｍＬ、１０％水性）で希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　１００ｘ３０ｍｍ　５ｕｍ；２５－２５－５５％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／$NH_4OH$　流量：６０ｍＬ／分）により精製して、化合物２２０　Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５０．０ｍｇ、８．５７％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２１．２；実測値　４２１．２；Ｒｔ＝２．２００分．

実施例１９７．Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２１）

【化５０６】




化合物２２１

**ステップ１：６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリンの合成**

**６－メトキシ－１，１－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン（３．１７ｇ、１３．９２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を、４０ｍｌの水に溶解し、$K_2CO_3$をアルカリ性ｐＨまでに加え、得られた混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、蒸発させて、６－メトキシ－１，１－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン（３．１７ｇ、１３．９２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を塩基性形態として得た。１０～１５％メタノールで安定化させた３７％ホルムアルデヒド水溶液、ＡＣＳ、３６．５～３８．０％（１．４６ｇ、４８．７２ｍｍｏｌ、１．３５ｍＬ）、及び酢酸（１．６７ｇ**

、２７．８４ｍｍｏｌ、１．５９ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（５８．１７ｍＬ）中の６－メトキシ－１，１－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン（３．１７ｇ、１３．９２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の塩基性形態の撹拌溶液に２５°Ｃで加えた。得られた混合物を、２５°Ｃで０．５時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．７５ｇ、２７．８４ｍｍｏｌ）を、２５°Ｃで一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン（２ｇ、９．７４ｍｍｏｌ、６９．９９％収率）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２０６．２；実測値　２０６．２；Ｒｔ＝０．５７９分．

ステップ２：１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－オールの合成

臭化水素酸、４８％（２５．３３ｇ、３１３．０６ｍｍｏｌ、１７ｍＬ）、及び酢酸（２．６２ｇ、４３．６７ｍｍｏｌ、２．５ｍＬ）の混合物に、６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン（１．７ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を一晩加熱還流した。反応が完了したら、混合物を真空中で蒸発させ、２０ｍｌの水を加え、得られた混合物を$K_2CO_3$でアルカリ性ｐＨに塩基性化し、ＤＣＭ（３＊２０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－オール（１．２ｇ、６．２７ｍｍｏｌ、７５．７６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１９２．２；実測値　１９２．２；Ｒｔ＝０．５９８分．

ステップ３：（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）トリフルオロメタンスルホネートの合成

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－オール（１．４ｇ、７．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、ピリジン（１．１６ｇ、１４．６４ｍｍｏｌ、１．１８ｍＬ）を一度に加え、次いで得られた混合物を０℃まで冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２．４８ｇ、８．７８ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ）を滴下して加え、混合物を室温まで２時間加熱した。その後、得られた混合物をブライン（３＊１５ｍＬ）で洗浄し、有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）トリフルオロメタンスルホネート（２．３ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２５．２；Ｒｔ＝０．７５５分．

ステップ４：１，１，２－トリメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリンの合成

ジオキサン（５０ｍＬ）中の（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）トリフルオロメタンスルホネート（２．３ｇ、７．１１ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．８１ｇ、７．１１ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．４０ｇ、１４．２３ｍｍｏｌ、８８９．３４　μＬ）の混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・$CH_2Cl_2$（２９０．４６ｍｇ、３５５．６７μｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、９５℃で４８時間撹拌した。完了後、混合物を室温まで冷却し、６０ｍＬの水に注ぎ、得られた混合物をＤＣＭ（３＊２０ｍＬ）で抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、１，１，２－トリメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン（２．４ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０２．２；実測値　３０２．

２；Ｒｔ＝０．８７６分．
ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
１，１，２－トリメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン（２．３ｇ、７．６４ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．６９ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ）を、ジオキサ（３９．８０ｍＬ）中で一緒に混合し、炭酸ナトリウム（１．６２ｇ、１５．２７ｍｍｏｌ、６３９．２３μＬ）（水（１９．９０ｍＬ）中の溶液）をそれに加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで再充填し、この操作を３回繰り返した。シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（３１１．７７ｍｇ、３８１．７７μｍｏｌ）を、アルゴン流下で反応混合物に加え、この反応混合物を、９５℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた混合物に４０ｍＬの水を加え、１０分撹拌した後、混合物をＤＣＭ（３＊２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．７ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７１．２；実測値　３７１．２；Ｒｔ＝１．２３０分．
ステップ６：１，１，２－トリメチル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－３，４－ジヒドロイソキノリンの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．７ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（８０ｍＬ）に溶解し、１０分間撹拌した後、ＴＦＡ（１１．３９ｇ、９９．８６ｍｍｏｌ、７．６９ｍＬ）を少しずつ加え、得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌し続けた。完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を温水（４０ｍＬ）で希釈し、この溶液を黒色のレジンからデカントした。$K_2CO_3$を水溶液に加えてアルカリ化し、ＤＣＭ（３＊２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、１，１，２－トリメチル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－３，４－ジヒドロイソキノリン（１．２５ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７１．２；実測値　２７１．２；Ｒｔ＝０．５００分．
ステップ７：１，１，２－トリメチル－６－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－３，４－ジヒドロイソキノリンの合成
１，１，２－トリメチル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－３，４－ジヒドロイソキノリン（１．２ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解した。１０分後、水素化ホウ素ナトリウム（２５１．８３ｍｇ、６．６６ｍｍｏｌ、２３４．４８μＬ）を一度に加え、得られた混合物を２５℃で４８時間撹拌した。反応が完了したら、溶媒を蒸発させて乾燥させ、４０ｍＬの水を加え、得られた混合物をＤＣＭ（３＊２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、１，１，２－トリメチル－６－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－３，４－ジヒドロイソキノリン（０．９ｇ、３．３０ｍｍｏｌ、７４．４５％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７３．２；実測値　２７３．２；Ｒｔ＝０．５８８分．
ステップ８：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５

－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセテートの合成
１，１，２－トリメチル－６－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－３，４－ジヒドロイソキノリン（０．９ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（６６８．５９ｍｇ、６．６１ｍｍｏｌ、９２０．９２μＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中で一緒に混合し、得られた溶液を氷浴中で５℃まで冷却した。２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（９４４．０４ｍｇ、４．９６ｍｍｏｌ）を前の溶液に滴下して加え、得られた混合物を室温まで温め、１６時間撹拌した。反応が完了したら、混合物をブライン（２＊２０ｍＬ）で洗浄し、有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセテート（１．４ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２７．０；実測値　４２７．０；Ｒｔ＝１．０４１分．
ステップ９：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセテート（１．４ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）を$NH_3$／ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了したら、混合物を蒸発させて乾燥させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１ｇ、粗製）を得た。
ステップ１０：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３８９．３２ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、８７３．４６μｍｏｌ）、銅（１１．１０ｍｇ、１７４．６９μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１６６．３５ｍｇ、８７３．４６μｍｏｌ、２９．６０μＬ）、炭酸セシウム（５６９．１８ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１８６．３６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（５．００ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で１８時間加熱し、冷却した。沈殿物を$SiO_2$の薄層を通して濾過し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を蒸発させて、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、粗製）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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５６０．４；実測値　５６０．４；Ｒｔ＝０．６９１分．
ステップ１１：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２１）の合成
メタノール（５ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピ

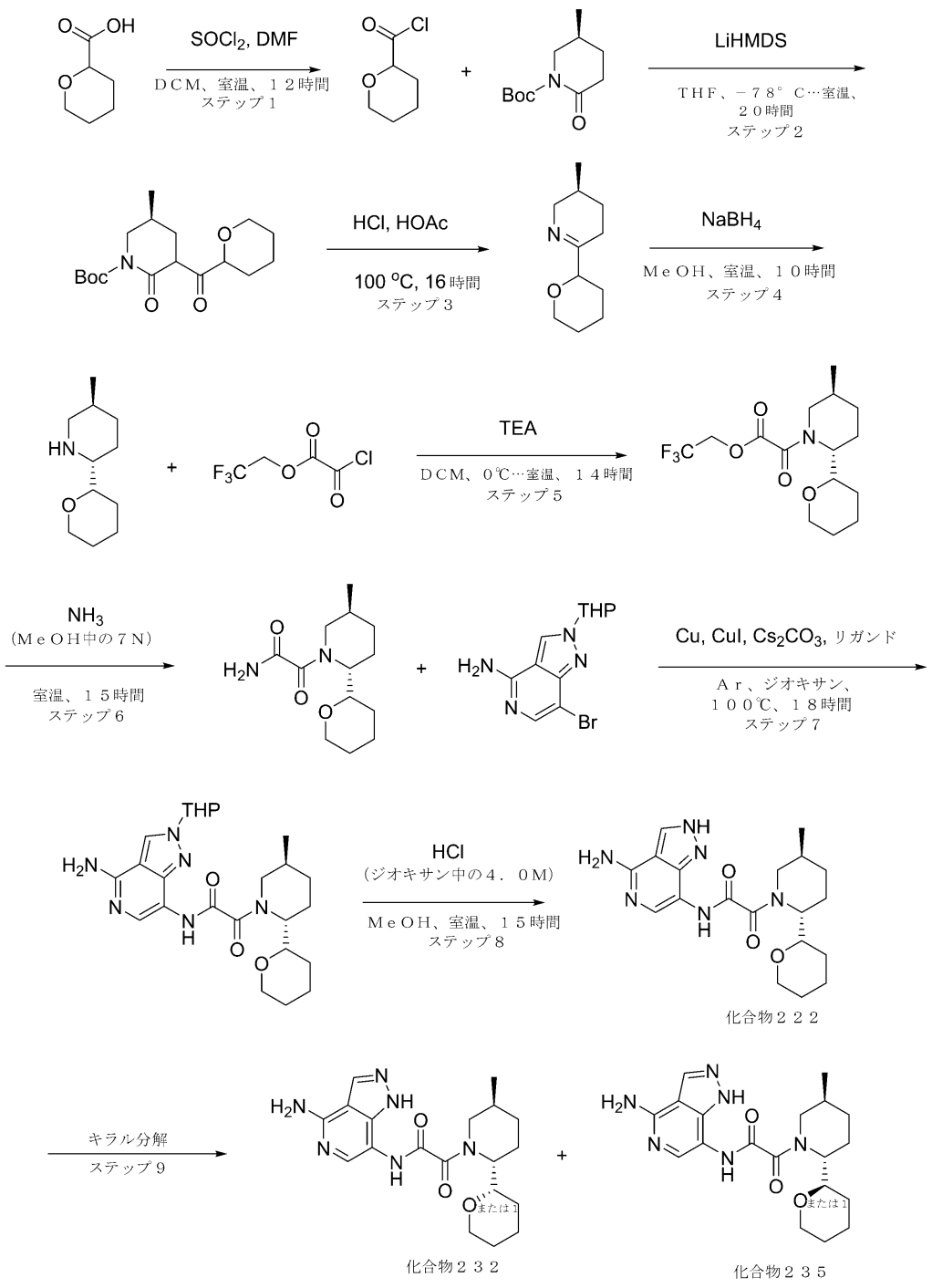
ラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、８９３．３３μｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｍの塩化水素、９９％（４ｇ、１０９．７１ｍｍｏｌ、５．００ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣ（（移動相、カラム）：システム　０－０－２０％　０－１．５－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１，１，２－トリメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（９０ｍｇ、１７２．５４μｍｏｌ、１９．３１％収率、ＨＣＯ２Ｈ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７３　－　１．０７　（ｍ，３Ｈ），　１．１９　－　１．３４　（ｍ，　１Ｈ），　１．３６　－　１．４６　（ｍ，６Ｈ），　１．６１　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８０　－　２．０１　（ｍ，１Ｈ），　２．０８　－　２．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．７１　－　２．８３　（ｍ，１Ｈ），　２．８４　－　２．９４　（ｍ，　２Ｈ），　２．９４　－　３．０８　（ｍ，３Ｈ），　３．４５　－　３．５４　（ｍ，　２Ｈ），　３．６９　－　４．０６　（ｍ，２Ｈ），　４．８７　－　５．７１　（ｍ，　１Ｈ），　６．６６　－　６．７７　（ｍ，１Ｈ），　６．９８　－　７．０９　（ｍ，　１Ｈ），　７．０９　－　７．２０　（ｍ，１Ｈ），　７．３０　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．５２　－　７．８２　（ｍ，１Ｈ），　８．１０　－　８．２３　（ｍ，　２Ｈ），　８．２６　－　１０．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．７７　（ｓ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋２Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４７７．２；実測値　４７７．２；Ｒｔ　＝　０．７２７分．

実施例１９８．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒｅｌ－（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３２）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒｅｌ－（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３５）

【化５０７】




ステップ１：テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボニルクロリドの合成

塩化チオニル（３．８４ｇ、３２．２７ｍｍｏｌ、２．３４ｍＬ）を、ＤＣＭ中のテトラヒドロピラン－２－カルボン酸（３．５ｇ、２６．８９ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（９８．２８ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、１０４．１１μＬ）の混合物に滴下して加えた。得られた溶液を２５℃で１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させて乾燥させ、テトラヒドロピラン－２－カルボニルクロリド（３．９ｇ、粗製）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）１．６０（ｍ，３Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｍ，

１Ｈ）．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－３－（テトラヒドロピラン－２－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
－７８℃で、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（４．７１ｇ、２８．１３ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２３．４４ｍｍｏｌ）の溶液にＡｒ流下で滴下して加えた。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ中のテトラヒドロピラン－２－カルボニルクロリド（３．４８ｇ、２３．４４ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で前の混合物に加えた。３０分後、溶液を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を$NaHSO_4$（２ｇ；１０％溶液）でクエンチし、ＤＣＭ（３＊５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＤＣＭを蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－３－（テトラヒドロピラン－２－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９．１８ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２２６．２；実測値　２２６．２；Ｒｔ＝１．４４６分．
ステップ３：（３Ｓ）－３－メチル－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
ＨＣｌ（濃）（３０ｍＬ）及び氷酢酸（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－３－（テトラヒドロピラン－２－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９．１８ｇ、２８．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１６時間加熱した。
反応混合物を室温まで温め、飽和$Na_2CO_3$水溶液でｐＨ＝１０に塩基性化し、次いでＤＣＭ（３×２０ｍｌ）で抽出した。有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、（３Ｓ）－３－メチル－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．８７ｇ、粗製）を得た
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　１８２．２；実測値　１８２．２；Ｒｔ＝０．５２５分．
ステップ４：（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピペリジンの合成
水素化ホウ素ナトリウム（５９８．９４ｍｇ、１５．８３ｍｍｏｌ、５５７．６７μＬ）を、メタノール（３０ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－メチル－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．８７ｇ、１５．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で一度に加えた。得られた混合物を２５℃で１０時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（１５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊１５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を水（１００ｍｌ）で希釈し、$NaHSO_4$でｐＨ＝３に酸性化し、得られた混合物をＤＣＭ（２×１００ｍｌ）で洗浄した。水溶液を炭酸カリウムでｐＨ＝９に塩基性化し、ＤＣＭ（２ｘ１００）で抽出した。有機相を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピペリジン（１．７６ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　１８４．２；実測値　１８４．２；Ｒｔ＝０．８２９分．
ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセテートの合成
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピペリジン（１．７６ｇ、９．６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（１．４６ｇ、１４．４０ｍｍｏｌ、２．０１ｍＬ）をそれぞれ室温で加えた。得られた反応混合物を０℃まで冷却した。次いで、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．８３ｇ、９．６０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を０℃でさらに３０分間撹拌し、次いで室温まで温め、１２時間撹拌した。完了したら

、反応混合物を水（２×２０ｍｌ）で洗浄した。次いで、有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色のガムとして得た。生成物を精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。所望の生成物２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセテート（３．１５ｇ、粗製）を、褐色のガムとして単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３８．２；実測値　３３８．４；Ｒｔ＝１．３８７分．

ステップ６：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

メタノール／ＮＨ３（７Ｎ）（１５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセテート（３．１５ｇ、９．３４ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１５時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、粗製１．８　２－オキソ－２－［２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．８ｇ、３．１５ｍｍｏｌ、３３．６９％収率）を得て、１ｇの物質をＨＰＬＣ（０－２－９分　１８－２５－４０％　メタノール／ｈ２ｏ＋ｎｈ４ｏｈ　３０ｍｌ／分（ローディングポンプ４ｍｌ　メタノール）、標的質量２５５ｌ　カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製して、２－オキソ－２－［２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（１９８．４ｍｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２５５．２；実測値　２５５．２；Ｒｔ＝１．１２５分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（１９８．４ｍｇ、７８０．１１μｍｏｌ）、４－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（２３１．８１ｍｇ、７８０．１１μｍｏｌ）、銅（２．４８ｍｇ、３９．０１μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（７４．２９ｍｇ、３９０．０５μｍｏｌ、１３．２２μＬ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（８３．２２ｍｇ、５８５．０８μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（５０８．３５ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合した。反応混合物をアルゴンで５分間パージした。バイアルを密閉し、２５℃で１５時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨ（１０ｍｌ）ですすぎ、濾液を真空中で濃縮して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（４５６ｍｇ、粗製）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４７１．２；実測値　４７１．２；Ｒｔ＝１．２０４分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２２）の合成

Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（４５６ｍｇ、９６９．０５μｍｏｌ）を、ジオキサン／ＨＣｌ（２ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を室温で１５時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物をＨＰＬＣ（３－１０

－５５％　０－２－１０分Ｈ２Ｏ／ＡＣＮ／０．１ＮＨ４ＯＨ、流量３０ｍｌ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＡＣＮ）　標的質量３８７　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製して、次いでＨＰＬＣ（０－７０％　０－２－１０分　Ｈ２Ｏ／ＭＥＯＨ／０．１ＦＡ、流量３０ｍｌ／分（（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭＥＯＨ）　標的質量３８７　カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により再精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（４１．２ｍｇ、１０６．６１μｍｏｌ、１１．００％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８７．２；実測値　３８７．４；Ｒｔ＝０．９２２分．

ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒｅｌ－（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３２）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒｅｌ－（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３５）の合成

Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－テトラヒドロピラン－２－イル－１－ピペリジル］アセトアミドを、キラルに分離して（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＤＥＡ）－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５．流量：１２ｍＬ／分；カラム温度：２４℃；波長：２０５ｎｍ．Ｒｅｔ時間（異性体Ａ）＝１９．８１２分；Ｒｅｔ時間（異性体Ｂ）＝２９．４８７分）、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒｅｌ－（２Ｒ）－テトラヒドロピラン－２－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１８．４５ｍｇ、４７．７４μｍｏｌ）（Ｒｅｔ時間（化合物２３２）＝１９．８１２分）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒｅｌ－（２Ｓ）－テトラヒドロピラン－２－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７．３７ｍｇ、１９．０７μｍｏｌ）（Ｒｅｔ時間（化合物２３５）＝２９．４８７分）を得た

調製用：

カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＤＥＡ）－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５．流量：１２ｍＬ／分；カラム温度：２４’Ｃ；波長：２０５ｎｍ．

Ｒｅｔ時間（化合物２３２）＝１９．８１２分；

Ｒｅｔ時間（化合物２３５）＝２９．４８７分

分析用：

カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－２；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＭｅＯＨ：ＩＰＡ、５０：２５：２５；流量：０．６ｍｌ／分

Ｒｅｔ時間（化合物２３２）＝９．７６３分；

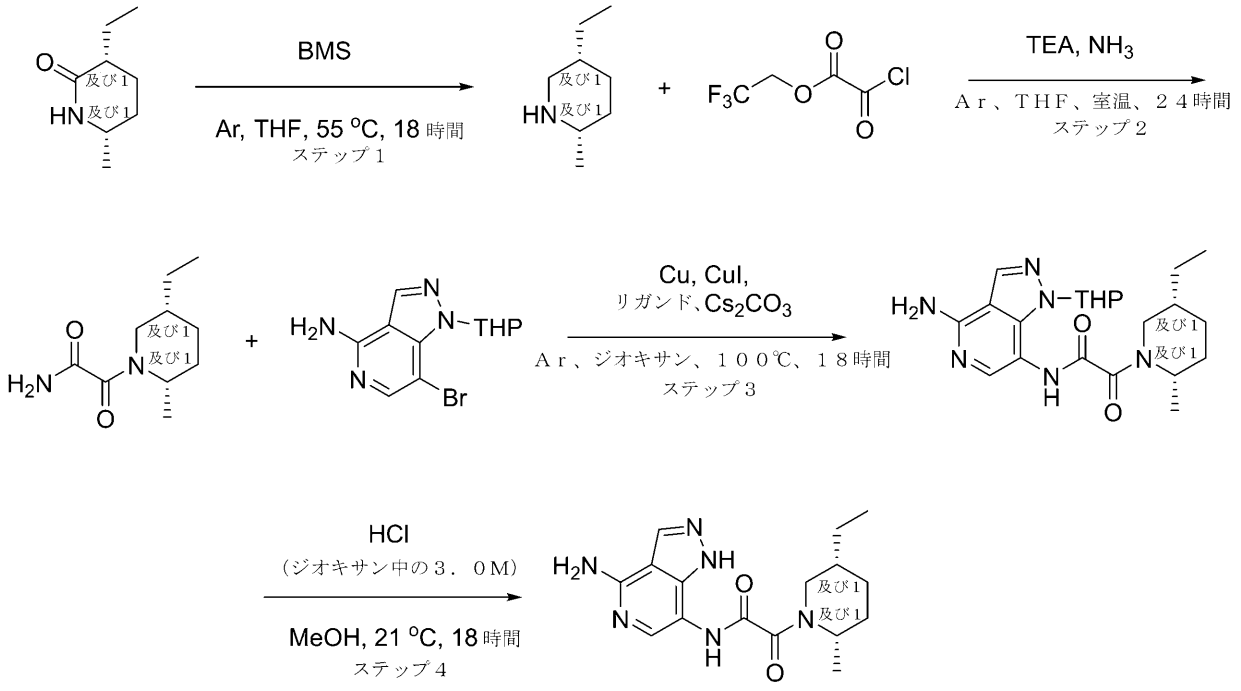
Ｒｅｔ時間（化合物２３５）＝１２．５７１分

化合物２３２：

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８１　－　０．９９　（ｍ，３Ｈ），　１．０９　－　１．６６　（ｍ，　７Ｈ），　１．６７　－　２．０２　（ｍ，４Ｈ），　２．６８　－　３．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．３６　－　４．３５　（ｍ，５Ｈ），　６．５９　－　６．８１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７　－　７．７８　（ｍ，１Ｈ），　８．０９　－　８．２５　（ｍ，　１Ｈ），　９．８９　（ｓ，　１Ｈ），　１

２．５４　－　１３．４２　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３８７．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ　＝　２．３７１分．
化合物２３５：
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９１　－　０．９８　（ｍ，３Ｈ），　１．１７　－　１．３２　（ｍ，　２Ｈ），　１．３２　－　１．６９　（ｍ，５Ｈ），　１．７０　－　２．０４　（ｍ，　４Ｈ），　２．８７　－　３．１３　（ｍ，１Ｈ），　３．４４　－　４．０４　（ｍ，　４Ｈ），　４．０７　－　４．４１　（ｍ，１Ｈ），　６．５６　－　６．７８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３９　－　７．８４　（ｍ，１Ｈ），　８．０８　－　８．２３　（ｍ，　１Ｈ），　９．２３　－　１０．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４４　－　１３．３１　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３８７．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ　＝　２．３９４分．

実施例１９９．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２３）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６９）
【化５０８】




化合物２２３

ステップ１：ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－ピペリジンの合成
ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｒ，６Ｓ）－３－エチル－６－メチル－ピペリジン－２－オン（０．５ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のボラン－ジメチルスルフィド（１．３４ｇ、１７．７０ｍｍｏｌ、１．６８ｍＬ）を０　℃でゆっくりと加えた。反応混合物をアルゴン下、５５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノールにゆっくりと注いだ。還流で３０分間撹拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を塩酸（２０％水性）でクエンチし、減圧下で濃縮して、ｒａｃ－（２Ｓ

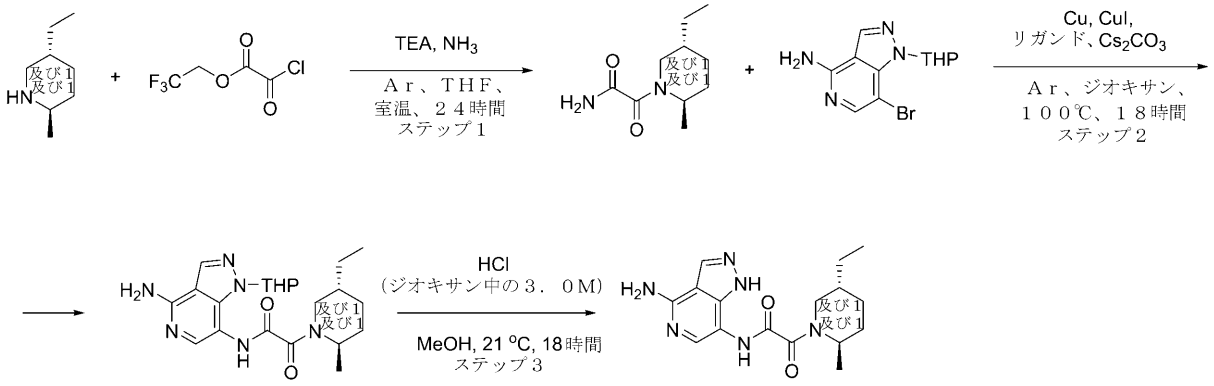
，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－ピペリジン（０．５ｇ、粗製、ＨＣｌ）を得た。
ステップ２：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－ピペリジン（５００．００ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（６１８．１９ｍｇ、６．１１ｍｍｏｌ、８５１．５０μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（８７２．８８ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、アンモニア（２９２．２０ｍｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）を０℃で１０分間バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１２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て、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、２．０２ｍｍｏｌ、６６．０５％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１９９．２；実測値　１９９．２；Ｒｔ＝０．９４７分．
ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（８９９．２７ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（１３．５９ｍｇ、２１３．８６μｍｏｌ）、ＣｕＩ（１１５．２７ｍｇ、６０５．２６μｍｏｌ、２０．５１μＬ）、炭酸セシウム（９８６．０３ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ、４３０．５８μＬ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（８６．０９ｍｇ、６０５．２６μｍｏｌ）を、ジオキサン（８ｍＬ）中で混合し、Ａｒで２分間パージし、次いで密閉管中で１００℃で１８時間加熱した。最終混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１ｇ、粗製）を褐色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４１５．２；実測値　４１５．２；Ｒｔ＝０．９９７分．
ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２３）の合成
メタノール（１０ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．００ｇ、５７９．０１μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の３．０Ｍの塩化水素溶液（４．２２ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ、４．０２ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；５－３０％　０－５分　$Ｈ_{2}Ｏ$／ＡＣＮ／０．１％　ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、化合物２２３　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６８ｍｇ、１８０．６５μｍｏｌ、３１．２０％収率、ＨＣＯ２Ｈ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７３　－　０．９１　（ｍ，３Ｈ），　１．１３　－　１．４５　（ｍ，　８Ｈ），　１．５３　－　１．７１　（ｍ，３Ｈ），　３．６８　－　３．８４　（ｍ，　１Ｈ），　４．２１　－　４．２９　（ｍ，１Ｈ），　６．６８　－　６．８２　（ｍ，　２Ｈ），　７．６４　－　７．７９　（ｍ，

１Ｈ），８．１６－８．２６（ｍ，１Ｈ），１０．０３－１０．６９（ｍ，１Ｈ），１２．０９－１３．４７（ｍ，２Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３１．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ　＝　１．９７７分．

Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６９）の合成

【化５０９】




化合物２６９

ステップ１：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（５３．６８ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－ピペリジン（０．５ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（７９５．３５ｍｇ、７．８６ｍｍｏｌ、１．１０ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．１２ｇ、５．８９ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、アンモニア（２９２．２０ｍｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）を０℃で１０分間バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１２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て、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、６４．１７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１９９．２；実測値　１９９．２；Ｒｔ＝０．８０１分．

ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０ｍｇ、７５６．５８μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３３７．２３ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（５．１０ｍｇ、８０．２０μｍｏｌ）、ＣｕＩ（４３．２３ｍｇ、２２６．９７μｍｏｌ、７．６９μＬ）、炭酸セシウム（３６９．７６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１６１．４７μＬ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３２．２８ｍｇ、２２６．９７μｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、Ａｒで２分間パージし、次いで密閉管中で１００℃で１８時間加熱した。最終混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキ

ソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、粗製）を褐色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４１５．２；実測値　４１５．２；Ｒｔ＝０．７９９分．

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６９）の合成

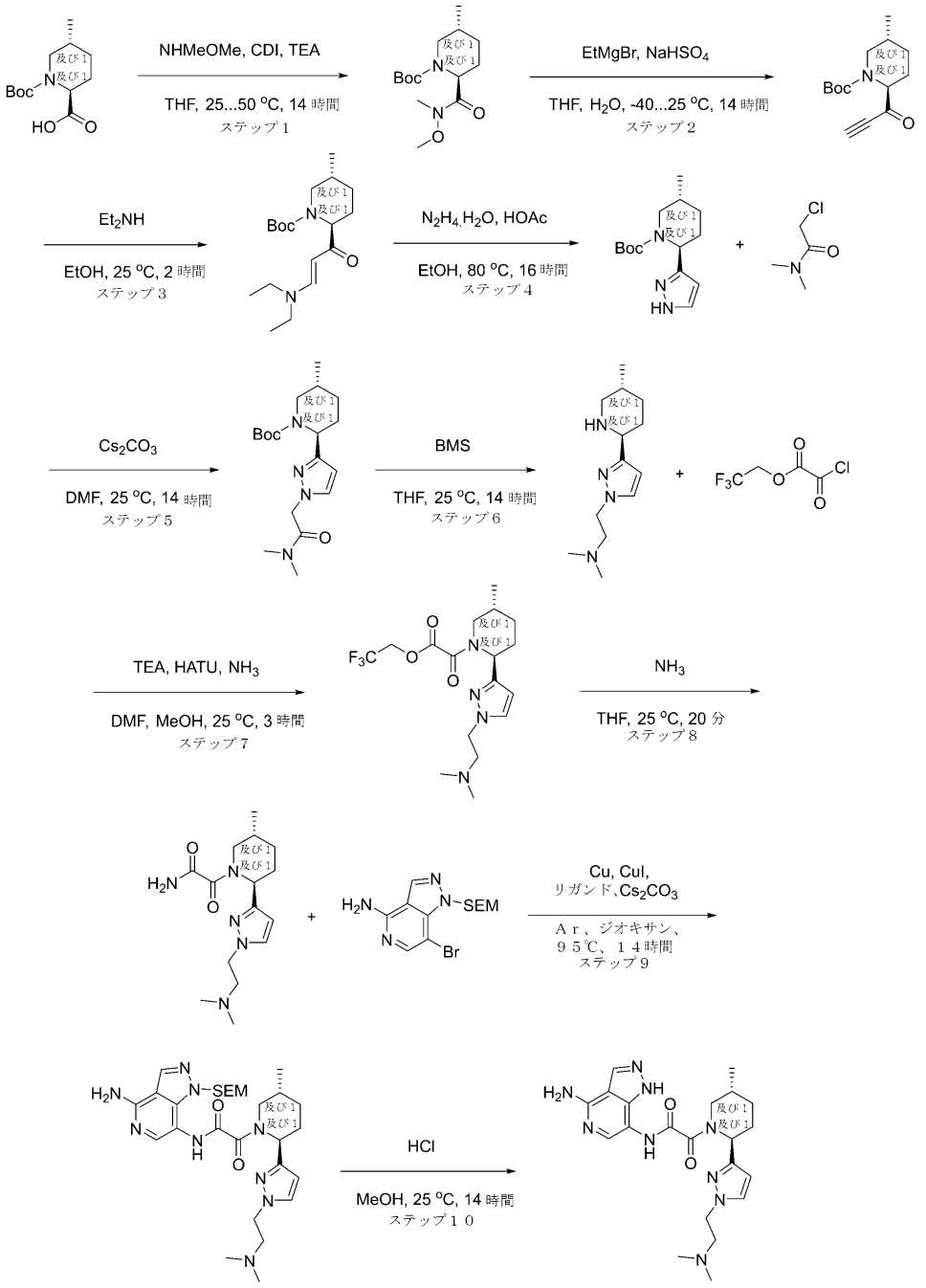
メタノール（１０ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５００．００ｍｇ、７２３．７６μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の３．０Ｍの塩化水素溶液（５．２８ｇ、１４．４８ｍｍｏｌ、５．０３ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１００ｘ３０ｍｍ；３０－８０％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／$NH_4OH$　流量：３０ｍＬ／分）により精製して、化合物２６９　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５０ｍｇ、１５１．３４μｍｏｌ、２０．９１％収率）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．２２　－　０．９７　（ｍ，４Ｈ），　１．０５　－　１．２８　（ｍ，　４Ｈ），　１．３２　－　１．９３　（ｍ，５Ｈ），　２．９３　－　３．４１　（ｍ，　１Ｈ），　３．６４　－　４．６９　（ｍ，２Ｈ），　６．４８　－　６．８４　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．７７　（ｍ，１Ｈ），　８．０５　－　８．２５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：　計算値　３３１．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ　＝　２．１２５分．

実施例２００．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２４）

【化５１０】




化合物２２４

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

カルボニルジイミダゾール（１．６０ｇ、９．８６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２２．７１ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－メチル－ピペリジン－２－カルボン酸（２．００ｇ、８．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で一度に加えた。得られた混合物を、炭酸ガス発生が完了するまで４５℃で撹拌し、次いでトリエチルアミン（１．６６ｇ、１６．４４ｍｍｏｌ、２．２９ｍＬ）、及びＮ－メトキシメタンアミン（１．４４ｇ、１４．８０ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で蒸発させた。残渣を５％硫酸水素ナトリウ

ム水溶液（７０ｍｌ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（１００ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、８．０３ｍｍｏｌ、９７．７０％収率）を得た。

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－プロパ－２－イノイル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［メトキシ（メチル）カルバモイル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．３０ｇ、８．０３ｍｍｏｌ）の溶液を、－４０℃でエチニルマグネシウムブロミド（５．１９ｇ、４０．１６ｍｍｏｌ、８０ｍＬ）（ＴＨＦ溶液中の０．５Ｍ）の撹拌溶液に滴下して加えた。得られた混合物を２５℃まで温め、この温度で１４時間撹拌し、次いで水（１００ｍＬ）中の硫酸水素ナトリウム（９．６４ｇ、８０．３２ｍｍｏｌ）に注いだ。得られた混合物を２時間撹拌し、次いで分液漏斗に移した。上部の有機層を分離し、水層をＭＴＢＥ（２＊５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２＊１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－プロパ－２－イノイル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、７．９６ｍｍｏｌ、９９．０８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１５２．２；実測値　１５２．２；Ｒｔ＝１．３８５分．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒａｃ－（Ｅ）－３－（ジエチルアミノ）プロパ－２－エノイル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－プロパ－２－イノイル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．００ｇ、７．９６ｍｍｏｌ）を、エタノール（５０．００ｍＬ）中のＮ－エチルエタンアミン（５８２．０２ｍｇ、７．９６ｍｍｏｌ、８２４．３９μＬ）の溶液で希釈した。得られた溶液を２５℃で１．５時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒａｃ－（Ｅ）－３－（ジエチルアミノ）プロパ－２－エノイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、７．７１ｍｍｏｌ、９６．８２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２５．２；Ｒｔ＝１．３９２分．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ヒドラジン；水和物（７４０．５９ｍｇ、１４．７９ｍｍｏｌ、７２１．１２μＬ）を、エタノール（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［ｒａｃ－（Ｅ）－３－（ジエチルアミノ）プロパ－２－エノイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．４０ｇ、７．４０ｍｍｏｌ）、及び酢酸（８８８．４１ｍｇ、１４．７９ｍｍｏｌ、８４６．９１μＬ）の撹拌溶液に加えた。反応混合物を還流凝縮器で８０℃で１６時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（２＊１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．９ｇ、７．１６ｍｍｏｌ、９６．８０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１６６．２；実測値　１６６．２；Ｒｔ＝１．２５７分．

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソ－エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（

１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８００．００ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸セシウム（１．４７ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）を加え、続いて２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（４３９．８１ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ、３７２．０９μＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注いだ。生成物をＭＴＢＥ（３＊５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＭＴＢＥを真空中で蒸発させて、粗生成物を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（システム　４０－９０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソ－エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．６８ｇ、１．９４ｍｍｏｌ、６４．３６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５１．２；実測値　３５１．２；Ｒｔ＝１．３１１分．

ステップ６：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピラゾール－１－イル］エタンアミンの合成

ボランジメチルスルフィド複合体（８６．７１ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１０８．２５μＬ）を、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソ－エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の溶液にアルゴン下で滴下して加えた。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。次いで、反応物をメタノール（１０ｍＬ）を滴下して加えることによってクエンチした。$H_2$の発生が停止したら、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を６Ｍ　ＨＣｌ（２０ｍｌ）で希釈した。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＴＨＦ（５０ｍＬ）で希釈した。形成した沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させて、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピラゾール－１－イル］エタンアミン（０．４ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２３７．４；実測値　２３７．４；Ｒｔ＝０．１６５分．

ステップ７：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピラゾール－１－イル］エタンアミン（４００．００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、３ＨＣｌ）、及びトリエチルアミン（５８５．３６ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ、８０６．２８μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６６１．２１ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）を２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。反応混合物を次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３９１．２；実測値　３９１．２；Ｒｔ＝０．７４１分．

ステップ８：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（４５０．００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の溶液を通して、アンモニア（１９６．３０ｍｇ、１１．５３ｍｍｏｌ）を２５℃で２０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジ

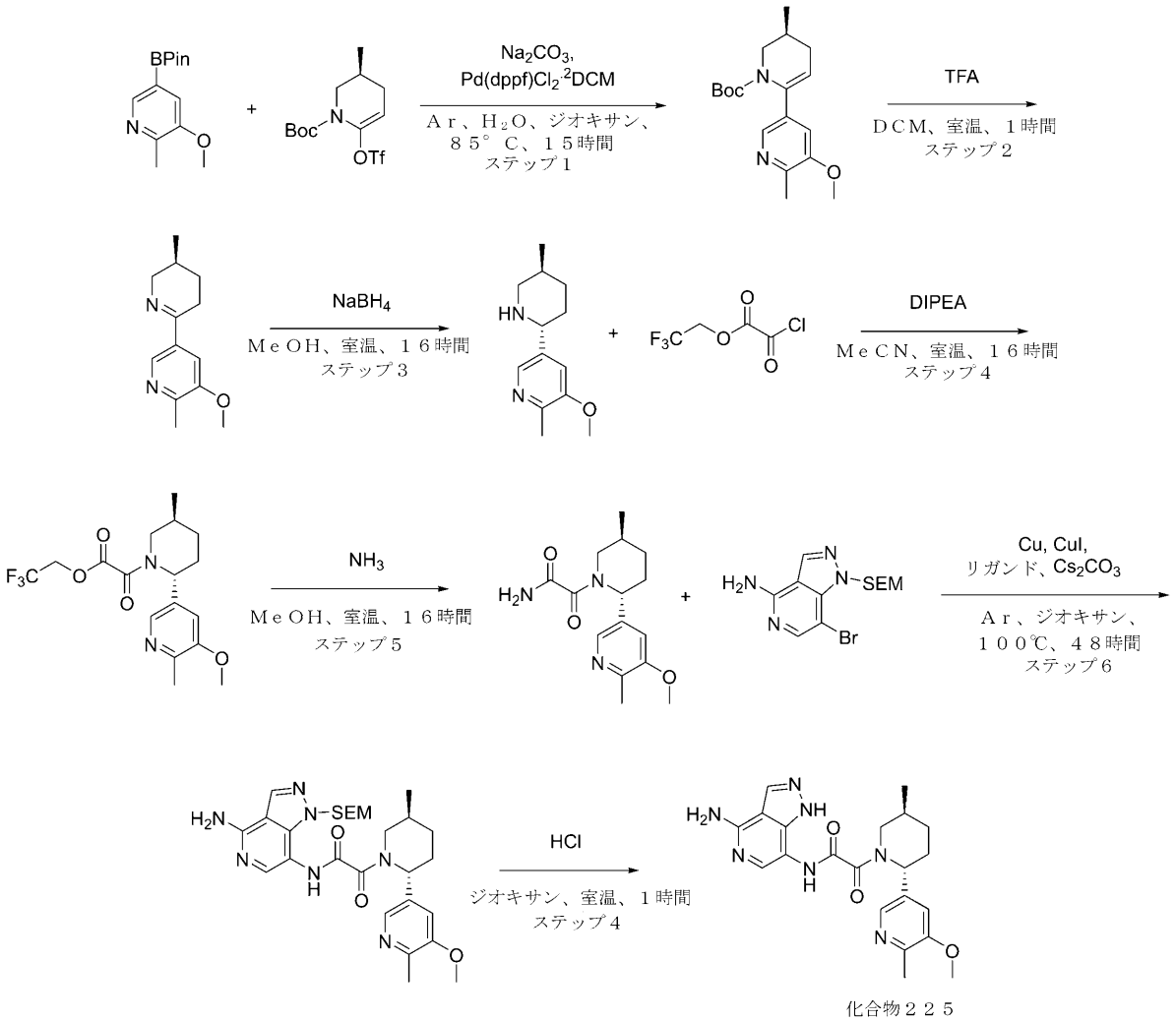
メチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２６ｇ、８４５．８３μｍｏｌ、７３．３８％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０８．２；実測値　３０８．２；Ｒｔ＝０．７３６分．
ステップ９：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ジオキサン（４．０１ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２６０．００ｍｇ、８４５．８３μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２９０．３７ｍｇ、８４５．８３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１６１．０９ｍｇ、８４５．８３μｍｏｌ、２８．６６μＬ）、炭酸セシウム（４１３．３８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１８０．４７ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、及びＣｕ（５．３８ｍｇ、８４．５８μｍｏｌ）の混合物をアルゴン下、９５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（システム　４０－４０－９０％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ０．１％$NH_4OH$、流量３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＡＣＮ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７１ｍｇ、１２４．６１μｍｏｌ、１４．７３％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５７０．４；実測値　５７０．４；Ｒｔ＝２．５６１分．
ステップ１０：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２４）の合成
ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７１ｍｇ、１２４．６１μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで逆相ＨＰＬＣ（０－０－３０％　０－１－６分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＡＣＮ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］ピラゾール－３－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２６ｍｇ、５９．１６μｍｏｌ、４７．４７％収率）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８４　－　１．０４　（ｍ，３Ｈ），　１．２０　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　－　２．００　（ｍ，３Ｈ），　２．０６　－　２．１４　（ｍ，　７Ｈ），　２．５６　（ｔ，　１Ｈ），　２．６０　－　２．６５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４　－　３．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．６５　－　４．０５　（ｍ，　１Ｈ），　４．０６　－　４．１８　（ｍ，　２Ｈ），　４．９０　－　５．６７　（ｍ，　１Ｈ），　５．９９　－　６．２３　（ｍ，　１Ｈ），　６．５９　－　６．８２　（ｍ，　２Ｈ），　７．４４　－　７．７４　（ｍ，　２Ｈ），

８．０９　－　８．２２　（ｍ，　１Ｈ），　９．５１　－　１０．５４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５９　－　１３．４１　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４４０．４；実測値　４４０．４；Ｒｔ　＝　１．６４２分．

実施例２０１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２５）

【化５１１】




化合物２２５

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

３－メトキシ－２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４．４ｇ、１７．６６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１０．３７ｇ、３０．０３ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（５．６２ｇ、５２．９９ｍｍｏｌ、２．２２ｍＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２　ＤＣＭ（７２１．２０ｍｇ、８８３．１３μｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）の混合物中、不活性雰囲気下、８５℃で１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を冷却し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機

層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、粗製）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１９．２；実測値　３１９．２；Ｒｔ＝１．０９６分．

ステップ２：３－メトキシ－２－メチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、１５．７０ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（７．４０ｇ、６４．９０ｍｍｏｌ、５ｍＬ）及びＤＣＭ（６ｍＬ）の混合物に溶解し、室温で０．５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、３－メトキシ－２－メチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（３．５ｇ、粗製、ＴＦＡ）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１９．２；実測値　２１９．２；Ｒｔ＝０．７４３分．

ステップ３：３－メトキシ－２－メチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジンの合成

３－メトキシ－２－メチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（３．５ｇ、１０．５６ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）を、メタノール（３０ｍＬ）に溶解し、続いて水素化ホウ素ナトリウム（１．２０ｇ、３１．６９ｍｍｏｌ、１．１２ｍＬ）を少しずつ加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を$NaHCO_3$溶液で処理し、ＭＴＢＥで抽出した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、３－メトキシ－２－メチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（３．８ｇ、１７．２５ｍｍｏｌ、１６３．２７％収率）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２１．０；実測値　２２１．０；Ｒｔ＝０．６３６分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

３－メトキシ－２－メチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（３．８ｇ、１７．２５ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（６．６９ｇ、５１．７５ｍｍｏｌ、９．０１ｍＬ）を、アセトニトリル（６０ｍＬ）に溶解し、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（３．６１ｇ、１８．９７ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して加えた。反応混合物を一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭと水との間に分配した。有機層を分離し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．９ｇ、５．０８ｍｍｏｌ、２９．４３％収率）を得た。

クロマトグラフィーデータ：Ｃｏｍｐａｎｉｏｎ　ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）、８０ｇ　$SiO_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝６０ｍＬ／分、ｃｖ＝１０

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７５．２；実測値　３７５．２；Ｒｔ＝０．８７８分．

ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート

（１．９ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）を、飽和アンモニア／メタノール溶液に溶解し、室温で一晩撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．２ｇ、４．１２ｍｍｏｌ、８１．１５％収率）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９２．２；実測値　２９２．；Ｒｔ＝０．７７５分．

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５６５．５９ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、銅（０．０１５ｇ、２３６．０３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１５ｇ、７８７．６１μｍｏｌ、２６．６９μＬ）、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス－メチル－１，２－シクロヘキサン－ジアミン（１９５．２９ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、２１６．５１μＬ）を、ジオキサン（１０ｍＬ）中で混合した。反応混合物をＡｒ雰囲気下で１００℃で４８時間撹拌した。完了したら、混合物を減圧下で濃縮し、ＤＭＳＯで処理して、濾過した。濾液をＨＰＬＣに供し、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、２７０．８９μｍｏｌ、１９．７３％収率）を２つの画分で得た。

ＨＰＬＣ：ｎ２－１０分　３０－６０％　水－ＡＣＮ＋ＦＡ

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５５４．４；実測値　５５４．４；Ｒｔ＝１．１１７分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２５）の合成

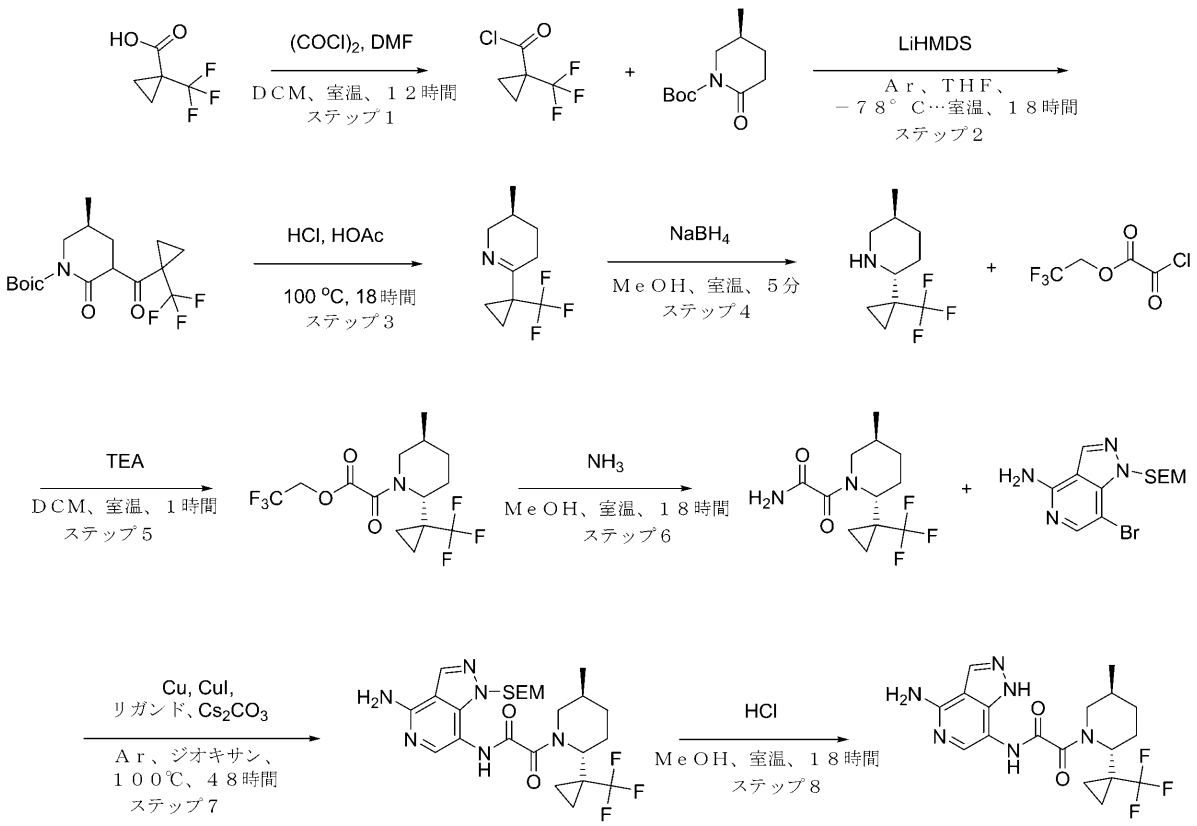
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、２７０．８９μｍｏｌ）を、ＨＣｌ／ジオキサン溶液に溶解し、室温で０．５時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０５ｇ、１１８．０７μｍｏｌ、４３．５９％収率）を得た。

ＨＰＬＣ：２－１０分　２０－６０％　水－　メタノール＋ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬメタノール）　カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９、５マイクロメートル

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７０　－　１．１４　（ｍ，３Ｈ），　１．２６　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．５５　－　１．７７　（ｍ，１Ｈ），　１．７９　－　２．３５　（ｍ，　６Ｈ），　２．７９　－　３．０６　（ｍ，１Ｈ），　３．７２　－　４．１０　（ｍ，　４Ｈ），　４．９９　－　５．７２　（ｍ，１Ｈ），　６．６０　－　７．２９　（ｍ，　３Ｈ），　７．４３　－　８．０２　（ｍ，２Ｈ），　８．１５　－　８．２９　（ｍ，　１Ｈ），　９．５６　－　１０．５８　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５０　－　１３．３４　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：　計算値　４２５．２；実測値　４

２５．２；Ｒｔ　＝　１．７８６分．
実施例２０２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２６）
【化５１２】




化合物２２６

ステップ１：１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボニルクロリドの合成
　１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボン酸（５ｇ、３２．４５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０３．０５ｍＬ）に溶解し、ＤＭＦ（２３．７２ｍｇ、３２４．４９μｍｏｌ、２５．１３μＬ）を加えた。次いで、オキサリルクロリド（４．５３ｇ、３５．６９ｍｍｏｌ、３．１１ｍＬ）を０℃で滴下して加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、有機層を集め、$Na_2SO_4$で洗浄し、蒸発させて、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボニルクロリド（４．７３ｇ、２７．４２ｍｍｏｌ、８４．４９％収率）を無色の液体として得た。
$^1H$ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）１．６０（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｍ，Ｈ）．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
　－７８℃で、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（２．８２ｇ、１６．８８ｍｍｏｌ、１６．８８ｍＬ）を、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ）の溶液にＡｒ流下で滴下して加えた。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ中の１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボニルクロリド

（２．９１ｇ、１６．８８ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で前の混合物に加えた。３０分後、溶液を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を$NaHSO_4$（１０％溶液）でクエンチし、ＤＣＭ（３＊５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＤＣＭを蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４．６ｇ、１３．１７ｍｍｏｌ、９３．６１％収率）をベージュ色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２９４．２；実測値　２９４．２；Ｒｔ＝２．５８６分．

ステップ３：ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

ＡｃＯＨ（５ｍＬ）及び６Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４．６ｇ、１３．１７ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で４８時間加熱した。反応混合物を室温まで温め、１５％ＮａＯＨでｐＨ１０に塩基性化し、次いでＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（３．６　ｇ、粗製）を褐色の油として得た

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９１　（ｄ，　３Ｈ），　１．２２　（ｍ，　５Ｈ），　１．５８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３２　（ｍ，　１Ｈ），　２．４９　（ｍ，　１Ｈ），　３．０１　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　（ｍ，　１Ｈ）．

ステップ４：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピペリジンの合成

ＭｅＯＨ（１４．６０ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（３．６ｇ、１２．２８ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（４６４．５７ｍｇ、１２．２８ｍｍｏｌ、４３２．５６μＬ）を一度に加え、得られた混合物を５分間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、ＤＣＭ／水の混合物中で分配した。水をＤＣＭ（５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機物を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、残渣を得て、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。ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピペリジン（２．２ｇ、粗製）を黄色の油として得た。

ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＤＣＭ（２５．３２ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］ピペリジン（０．６ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３５１．５７ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ、４８４．２５μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（５５１．５６ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、２．７７ｍｍｏｌ、９５．６０％収率）を淡い黄色のガムとして得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３６２．２；実測値　３６２．２；Ｒｔ＝３．７０１分．

ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニア（４７．１４ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、２．７７ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、残渣を得て、ＣＣ（ｉＮＴＥＲＣＨＩＭ；４０ｇ　$SiO_2$、０～２０％のＡＣＮを含む$CHCl_3$／ＡＣＮ、流量＝　４０ｍＬ／分、Ｒｖ＝７、５－１０ＣＶ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３８ｇ、１．３７ｍｍｏｌ、４９．３４％収率）を黄色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７９．２；実測値　２７９．２；Ｒｔ＝０．９７８分．

ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０，１５ｇ、５３９．０４μｍｏｌ）、ｍ７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１８５．０５ｍｇ、５３９．０４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５１．３３ｍｇ、２６９．５２μｍｏｌ、９．１３μＬ）、炭酸セシウム（３５１．２６ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（７６．６７ｍｇ、５３９．０４μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５．００ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で７２時間、４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を別のバッチと組み合わせ、ＨＰＬＣ（４５－６５％　２－６分；流量３０ｍＬ／分　水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＣＮ）；カラム　ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））により精製した。Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１７２．８ｍｇ、３１９．６１μｍｏｌ、５９．２９％収率）を褐色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４１．２；実測値　５４１．２；Ｒｔ＝３．５６７分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２６）の合成

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１７２．８ｍｇ、２３０．１２μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．６０ｇ、４３．８８ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（２０－４０％　２－７分；流量３０ｍＬ／分　水－ＡＣＮ＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＡＣＮ）；カラム　ＸＢＲＩＤＧＥ　Ｃ１８　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１－ピペリジル］アセトアミド（６４ｍｇ、１５５．９５μｍｏｌ、６７．７７％収率）をベージュ色の固体として得た。

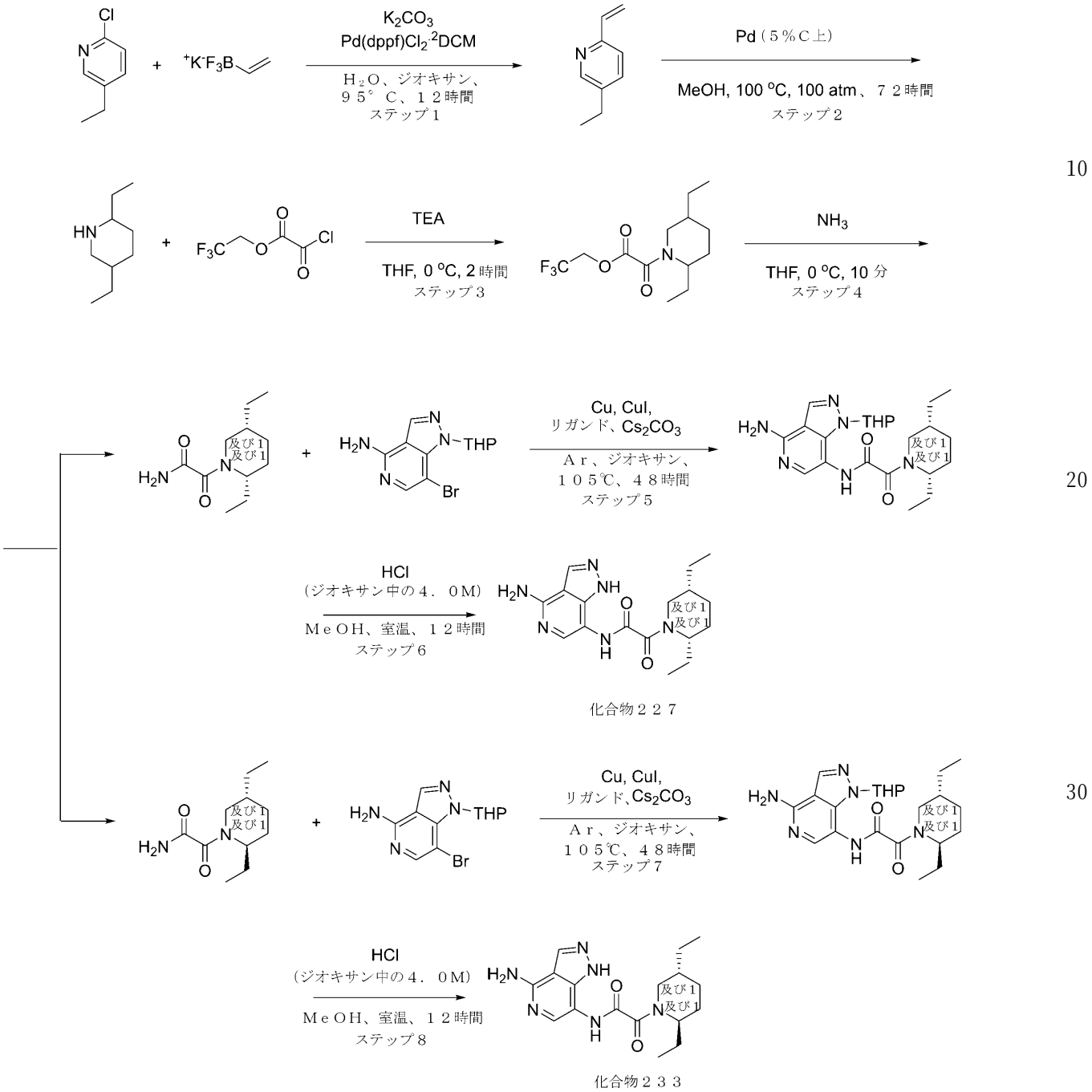
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８３　－　０．９８　（ｍ，７Ｈ），　１．０５　－　１．１８　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　－　１．７９　（ｍ，

１Ｈ），１．８３－２．０５（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．６８－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．９２（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．８３（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．８１（ｍ，１Ｈ），８．０５－８．２０（ｍ，１Ｈ），９．４２－１０．６０（ｍ，１Ｈ），１２．４５－１３．４６（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４１１．２；実測値　４１１．２；Ｒｔ　＝　１．１５０分．

実施例２０３．Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３３）、及びＮ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２７）

【化５１３】




ステップ１：５－エチル－２－ビニル－ピリジンの合成

ジオキサン（１５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）中の２－クロロ－５－エチル－ピリジン（４ｇ、２８．２５ｍｍｏｌ）、カリウムエテニルトリフルオロボラヌイド（４．９２ｇ、３６．７２ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１９．５２ｇ、１４１．２５ｍｍｏｌ、８．５２ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１．１５ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を９５℃で１２時間撹拌し、冷却し、有機層を分離し、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をＭＴＢＥに溶解し、水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、蒸発させて、粗生成物（３．５ｇ）を得た。これらの物質を別のバッチと組み合わせ、ヘキサンに溶解した。いくつかの不純物を濾過し、溶媒を蒸発させて、５－エチ

ル－２－ビニル－ピリジン（３．３ｇ、２４．７８ｍｍｏｌ、８７．７１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１３４．０；実測値　１３４．０；Ｒｔ＝０．４６７分．

ステップ２：２，５－ジエチルピペリジンの合成

メタノール（１００ｍＬ）中の５－エチル－２－ビニル－ピリジン（３．３ｇ、２４．７８ｍｍｏｌ）、５％炭素上パラジウム（３．０６ｇ、２４．７８ｍｍｏｌ）の混合物を１００ａｔｍの水素圧下、１００℃で７２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、触媒を濾過し、溶媒を真空中で除去して、２，５－ジエチルピペリジン（２．８ｇ、１９．８２ｍｍｏｌ、８０．０１％収率）（ジアステレオマーの混合物）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１４２．２；実測値　１４２．２；Ｒｔ＝０．４３３分．

ステップ３：２，２，２－トリフルオロエチル２－（２，５－ジエチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテートの合成

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の２，５－ジエチルピペリジン（２．８ｇ、１９．８２ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（４．０１ｇ、３９．６５ｍｍｏｌ、５．５３ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（７．５５　ｇ，　３９．６５　ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。反応混合物を次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９６．２；実測値　２９６．２；Ｒｔ＝１．０８６分．

ステップ４：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド、及び２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－（２，５－ジエチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテート（５．５ｇ、１８．６３ｍｍｏｌ）の溶液を通して、アンモニアを０℃で１０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍｌ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物（６ｇ）を得て、これを勾配クロマトグラフィー（ＭＴＢＥ－ＣＨＣｌ$_3$）により精製して、２．５ｇのジアステレオマーの混合物を得た。この混合物（１ｇ）をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　１０－１０－４５％　０－１－５分　Ｈ$_2$Ｏ／ＡＣＮ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により分離して、固体の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７０３ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ、３５．５６％収率）、及び油の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２８４ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、１４．３７％収率）を得た。

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド：

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１３．２；実測値　２１３．２；Ｒｔ＝２．３２１分．

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド：

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３１．２；実測値　２１３．２；Ｒｔ＝２．４０４分．

ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１ｇ、４７１．０６μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン

－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（２２３．９６ｍｇ、７５３．６９μｍｏｌ）、銅（５．９９ｍｇ、９４．２１μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（８９．７１ｍｇ、４７１．０６μｍｏｌ、１５．９６μＬ）、炭酸セシウム（３０６．９６ｍｇ、９４２．１２μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１００．５１ｍｇ、７０６．５９μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサンを加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで再充填し、１００℃で１８時間加熱し、冷却した。無機沈殿物を濾過し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、４６６．７２μｍｏｌ、９９．０８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２９．２；実測値　４２９．２；Ｒｔ＝０．８７３分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２７）の合成

ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、４６６．７２μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２ｇ、５４．８５ｍｍｏｌ、２．５０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で６時間撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　５－５５％　０－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％　ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　$H_2O$）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４３ｍｇ、１１０．１３μｍｏｌ、２３．６０％収率、ＨＣＯ２Ｈ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７７　－　０．９４　（ｍ，６Ｈ），　０．９９　－　１．４２　（ｍ，　５Ｈ），　１．４９　－　１．７９　（ｍ，５Ｈ），　３．７５　－　４．０１　（ｍ，　１Ｈ），　４．２５　－　４．４７　（ｍ，１Ｈ），　６．５７　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　－　７．７８　（ｍ，１Ｈ），　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄ，　１Ｈ），　９．３３　－　１０．５２　（ｍ，　１Ｈ），　１２．１２　－　１３．４９　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３４５．２；実測値　３４５．２；Ｒｔ　＝　２．１９９分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、９４２．１２μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－アミン（４４７．９２ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、銅（１１．９７ｍｇ、１８８．４２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１７９．４３ｍｇ、９４２．１２μｍｏｌ、３１．９３μＬ）、炭酸セシウム（６１３．９２ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２０１．０１ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで再充填し、１００℃で１８時間加熱し、冷却した。無機沈殿物を濾過し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、９３３．４３μｍｏｌ、９９．０８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２９．２；実測値　４２９．２；Ｒｔ＝０．８５８分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３３）の合成

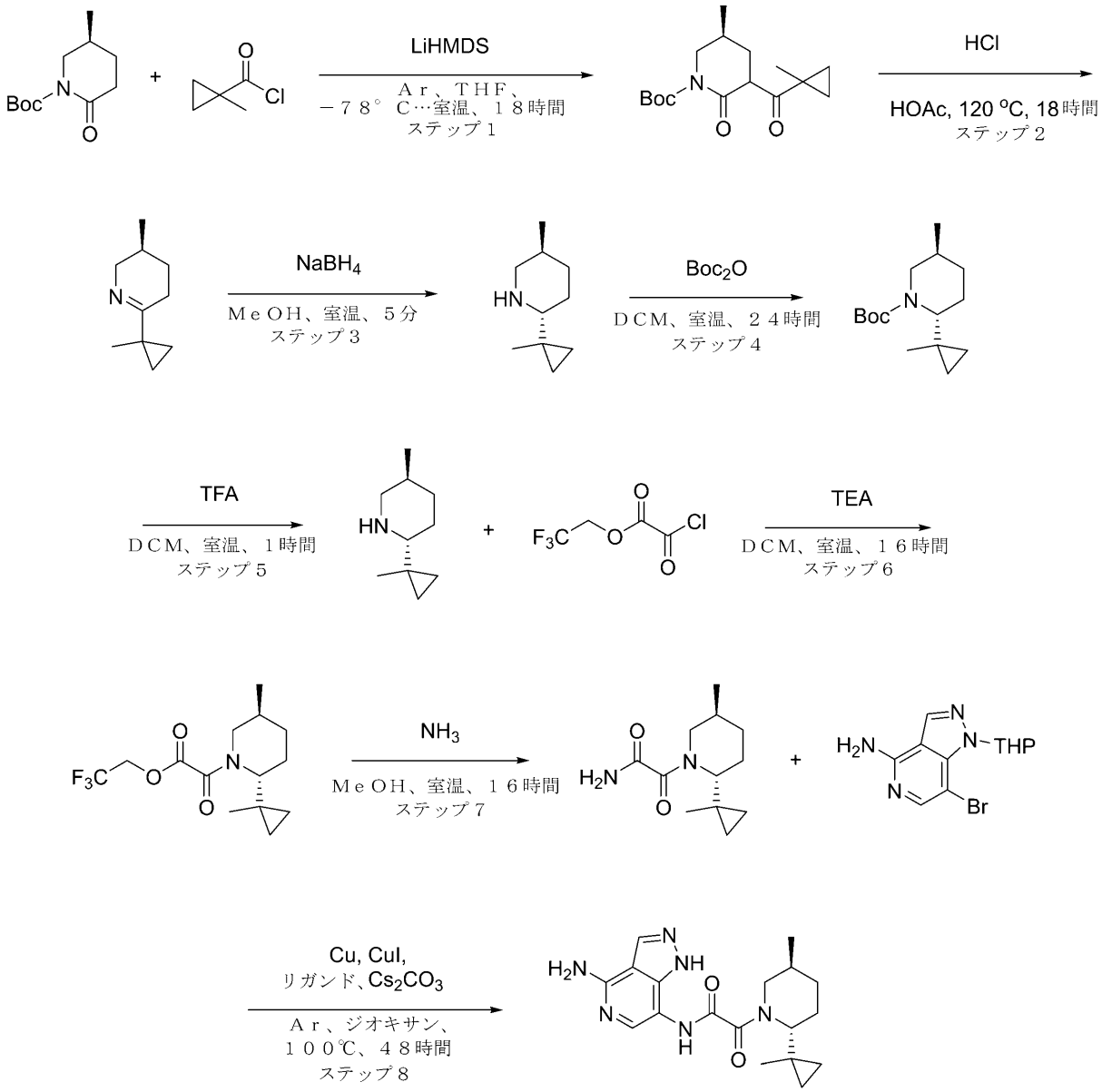
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、９３３．４３μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３ｇ、８２．２８ｍｍｏｌ、３．７５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　５－５－３５　０－１－５分$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分アセトニトリル）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１０９ｍｇ、２７９．１８μｍｏｌ、２９．９１％収率、ＨＣＯ２Ｈ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．４４　－　０．９３　（ｍ，６Ｈ），　１．２０　－　１．９３　（ｍ，　９Ｈ），　２．８６　－　３．３４　（ｍ，１Ｈ），　３．６８　－　４．４５　（ｍ，　２Ｈ），　６．４９　－　６．９６　（ｍ，２Ｈ），　７．３４　－　７．７９　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　－　８．３３　（ｍ，２Ｈ），　９．３６　－　１０．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４３　－　１３．５１（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３４５．２；実測値　３４５．２；Ｒｔ　＝　２．１１３分．

実施例２０４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２８）

【化５１４】




化合物２２８

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－３－（１－メチルシクロプロパンカルボニル）－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、１６．４１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下で－７８℃まで冷却した。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１６．４８ｇ、１９．６９ｍｍｏｌ、１８．３１ｍＬ、２０％純度）を－７８℃で滴下して加え、得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。ＴＨＦ（７ｍＬ）中の１－メチルシクロプロパンカルボニルクロリド（２．３３ｇ、１９．６９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加え、得られた混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。反応混合物を室温まで温めた。水性ＮａＨＳＯ４（７０ｍＬの水中の７ｇ）を滴下して加え、得られた混合物を１５分間撹拌した。前の混合物をＥｔＯＡｃ（２＊１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃

縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－３－（１－メチルシクロプロパンカルボニル）－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．３３ｇ、粗製）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４０．２；実測値　２４０．２；Ｒｔ＝１．４１５分．

ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－３－（１－メチルシクロプロパンカルボニル）－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．３３ｇ、１８．０４ｍｍｏｌ）を、ＡｃＯＨ（１５ｍＬ）に溶解し、６Ｎ　ＨＣｌ（１５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を１２０℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、$K_2CO_3$で塩基性化した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．０５ｇ、１３．５５ｍｍｏｌ、７５．１１％収率）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１５２．０；実測値　１５２．０；Ｒｔ＝０．４４４分．

ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジンの合成

ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルシクロプロピル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．０５ｇ、１３．５５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を０℃まで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（５１２．７８ｍｇ、１３．５５ｍｍｏｌ、４７７．４５μＬ）を一度に加え、得られた混合物を５分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（５０ｍＬ）を残渣に加えた。得られた混合物をＤＣＭ（２＊５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン（１．８２ｇ、１１．８７ｍｍｏｌ、８７．６１％収率）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１５４．２；実測値　１５４．２；Ｒｔ＝０．３７９分．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン（１．８２ｇ、１１．８７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（５．１８ｇ、２３．７５ｍｍｏｌ、５．４５ｍＬ）を滴下して加えた。得られた混合物を週末にわたって撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＦＣＣ（４：１ヘキサン－ＴＨＦから３：２ヘキサン－ＴＨＦ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［ｒａｃ－（２Ｓ）－５－ヒドロキシ－２－メチル－５－（１－メチルシクロプロピル）ペンチル］カルバメート（１．７４ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、５４．０５％収率）（副生成物）、及び粗生成物を得て、これをＦＣＣ（５：１ヘキサン－ＭＴＢＥから２：１ヘキサンＭＴＢＥ）により再精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３３７ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１１．２０％収率）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４０２ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、１３．３６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１９８．０；実測値　１９８．０；Ｒｔ＝１．６３３分．

ステップ５：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３３７ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。得られた溶液を１時間撹拌した。反応混合物を$K_2CO_3$水溶液（１５ｍｌの水中の５ｇ）に慎重に注ぎ、得られた混合物をＤＣＭ（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン（１４０ｍｇ、９１３．４６μｍｏｌ、６８．６８％収率）を得た。

ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）－１－ピペリジル］アセテートの合成

ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン（１４０ｍｇ、９１３．４６μｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１０１．６８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１４０．２４μＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を氷／メタノール浴中で－５℃まで冷却した。２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１８２．７２ｍｇ、９５９．１３μｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。水（５ｍＬ）を加え、有機層を分離した。水層をＤＣＭ（２＊１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）－１－ピペリジル］アセテート（２００ｍｇ、６５０．８１μｍｏｌ、７１．２５％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０８．２；実測値　３０８．２；Ｒｔ＝１．５４１分．

ステップ７：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）－１－ピペリジル］アセテート（２００ｍｇ、６５０．８１μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、ＮＨ３／ＭｅＯＨ（７ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を別のバッチからの残渣と組み合わせ、ＨＰＬＣ（０－２－９分、２８－３５－５５％$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１$NH_4OH$、流量３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３６．７ｍｇ、１６３．６２μｍｏｌ、２５．１４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２５．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝０．９３７分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２８）の合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３６．７ｍｇ、１６３．６２μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５３．４８ｍｇ、１７９．９８μｍｏｌ）、銅（５１９．９１μｇ、８．１８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１５．５８ｍｇ、８１．８１μｍｏｌ、２．７７μＬ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１７．４６ｍｇ、１２２．７２μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１０６．６２ｍｇ、３２７．２４μｍｏｌ）を、ジオキサン（１．５ｍＬ）中で混合した。得られた混合物をアルゴンで５分間パージした。反応混合物を１００℃で４８時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨ（５ｍＬ）ですすぎ、濾液を真空中で濃縮した。ギ酸（２ｍＬ）を残渣に加え、得られた混合物を一晩撹拌した。得られた混合物をＨＰＬＣ供し

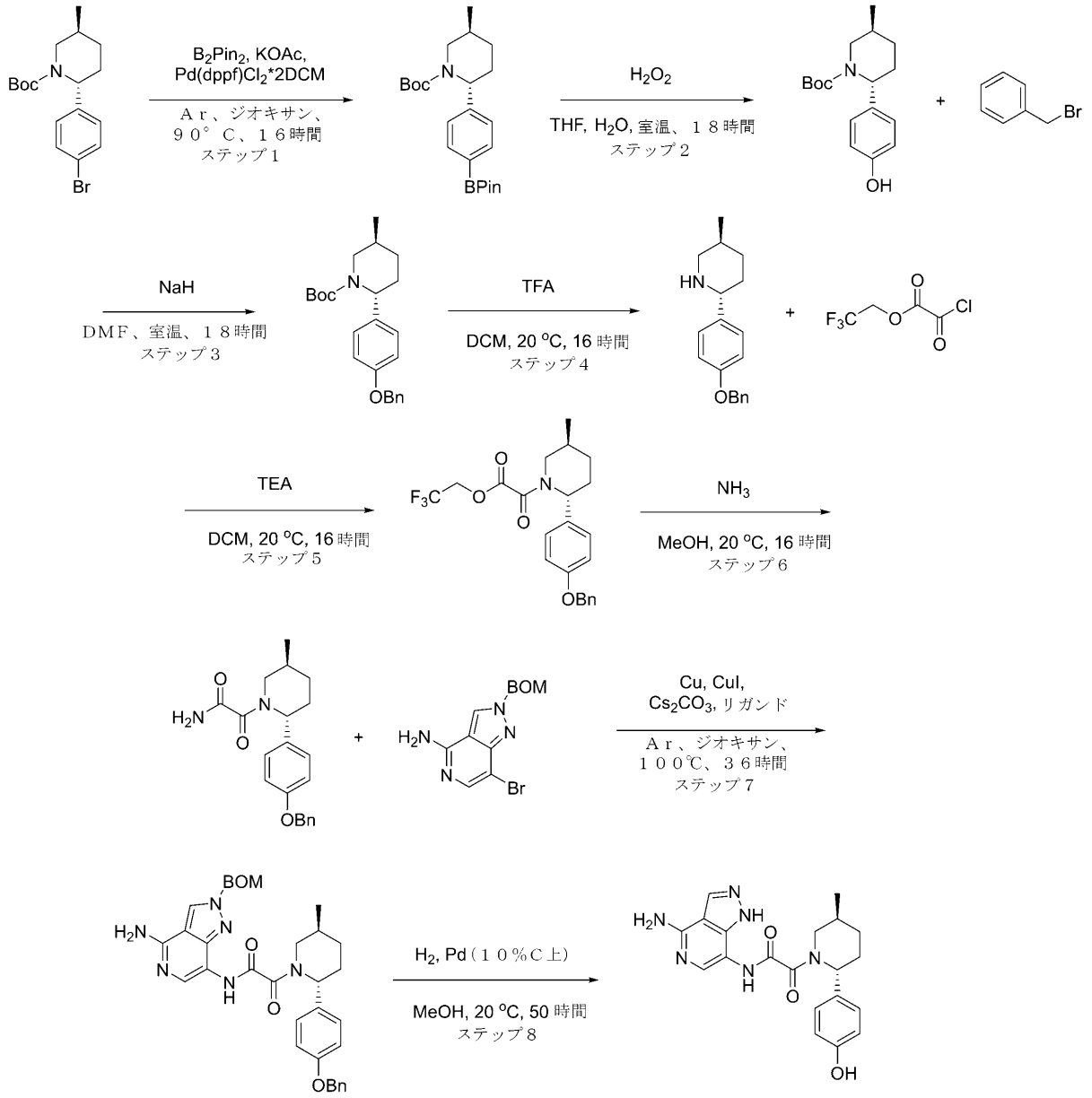
、精製して（０－９０％、０－２－１０分、$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１ＦＡ、流量３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＭｅＣＮ）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルシクロプロピル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１０．４ｍｇ、２５．８４μｍｏｌ、１５．７９％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．１３　－　０．７５　（ｍ，５Ｈ），　０．７９　－　１．０８　（ｍ，　８Ｈ），　１．４２　－　１．７１　（ｍ，２Ｈ），　１．８４　－　２．０２　（ｍ，　２Ｈ），　３．９２　－　４．０３　（ｍ，１Ｈ），　６．６２　－　６．７２　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３　－　８．１７　（ｍ，２Ｈ），　９．３７　－　１０．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４９　－　１３．３６（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３５７．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ　＝　０．９９６分．

実施例２０５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２９）

【化５１５】




化合物２２９

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成**

ジオキサン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ブロモフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６３７．１３ｍｇ、６．４９ｍｍｏｌ、４０５．８１μＬ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（７８８．４５ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン下で$Pd(dppf)_2Cl_2$ ＤＣＭ（１３８．３０ｍｇ、１６９．３６μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、１０ｍＬの酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をＦＣＣ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ

８０ｇ　ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１．３）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）の混合物中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、過酸化水素３５％（６９９．１０ｍｇ、２０．５６ｍｍｏｌ、６２９．８２μＬ）を加え、一晩撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）及びＭＴＢＥ（４０ｍＬ）で希釈し、チオ硫酸ナトリウムで処理し、次いで有機相を水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．８５ｇ、２．９２ｍｍｏｌ、１０６．４３％収率）を得た。

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．８５ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１２８．３５ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ、６０％純度）を一度に加えた。得られた混合物を１５分間撹拌し、ブロモメチルベンゼン（５４８．８２ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ、３８１．６５μＬ）を加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２＊１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３＊１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。

ステップ４：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－ピペリジンの合成

トリフルオロ酢酸（２．９８ｇ、２６．１４ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９６ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２０℃で１６時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン（６９０ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、９７．４５％収率）を得て、これを次のステップで直接使用した。

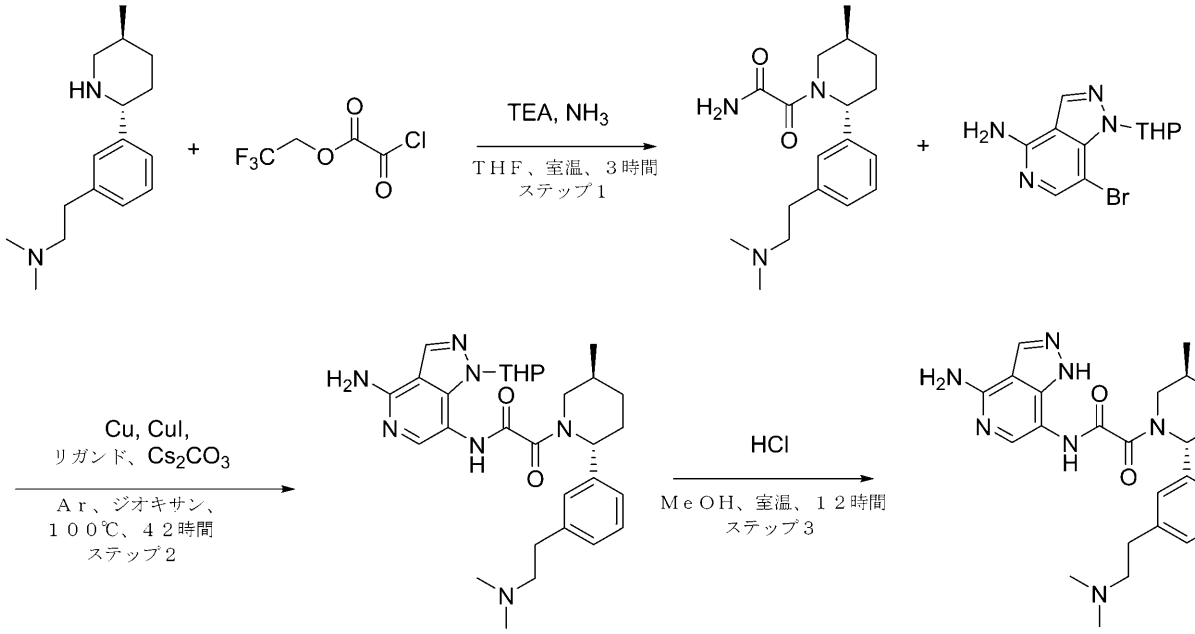
ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（５１１．６２ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン（６８７ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（２９６．４６ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、４０８．３５μＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１６時間撹拌した。次いで、それを水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートを得て、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。

ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
メタノール／$NH_3$（５Ｎ）（５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、次いで逆相ＨＰＬＣ（２８－３５－５０％ $H_2O$－ＭｅＣＮ、０－２－１０分、流量３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ ４ｍＬ ＭｅＣＮ）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８ ＳＭＢ１００－５Ｔ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）に供して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２７０ｍｇ、７６６．１２μｍｏｌ、５３．８１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３５３．２；実測値 ３５３．２；Ｒｔ＝１．３８２分．
ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－２－（ベンジルオキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１０６ｍｇ、３００．７７μｍｏｌ）、２－（ベンジルオキシメチル）－７－ブロモ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１００．２１ｍｇ、３００．７７μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１１．４６ｍｇ、６０．１５μｍｏｌ、２．０４μＬ）、炭酸セシウム（１９６．００ｍｇ、６０１．５４μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（５１．３４ｍｇ、３６０．９３μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で３６時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、次いで逆相ＨＰＬＣ（０－２－９分 ４３－５０－７０％ $H_2O$－ＭｅＣＮ、流量３０ｍＬ／分（ローディングポンプ ４ｍＬ ＭｅＣＮ）、カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８ ＳＭＢ１００－５Ｔ １００＊１９ｍｍ ５マイクロメートル）に供して、Ｎ－［４－アミノ－２－（ベンジルオキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４８ｍｇ、７９．３８μｍｏｌ、２６．３９％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ６０５．２；実測値 ６０５．４；Ｒｔ＝１．２９８分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２２９）の合成
ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－２－（ベンジルオキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ベンジルオキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３３ｍｇ、５４．５７μｍｏｌ）、及びパラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（５．８１ｍｇ、５４．５７μｍｏｌ）の混合物を、２０℃で５０時間水素化（１ａｔｍ）に供した。次いで、混合物を濾過し、蒸発させて乾燥させた。粗物質を別のバッチと組み合わせ、ＨＰＬＣ（１５ｍＭ $NH_4HCO_3$－ＡＣＮ １５－４０％ ＡＣＮ ０．５－６分、流量５ｍＬ／分、Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｐｈｅｎｙｌ ７．８＊７５ｍｍ、５ｍｋｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（８．６ｍｇ、２１．８０μｍｏｌ、３９．９５％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３９５．２；実測値 ３９５．２；Ｒｔ＝１．７５４分．

実施例２０６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３０）

【化５１６】




化合物２３０

ステップ１：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］エタンアミン（１．０５ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（８６２．４５ｍｇ、８．５２ｍｍｏｌ、１．１９ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．２２ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。得られた混合物を通して、アンモニア（７２．５８ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）を２５℃で２０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍｌ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、１．８ｇの粗生成物を得た。０．９ｇの粗製物を逆相ＨＰＬＣ（システム　３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４　ｍＬ／分　メタノール）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）に供して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、２９．５７％収率）を２つの画分で得た：

第１：１７３ｍｇ（９０％ＬＣＭＳ）

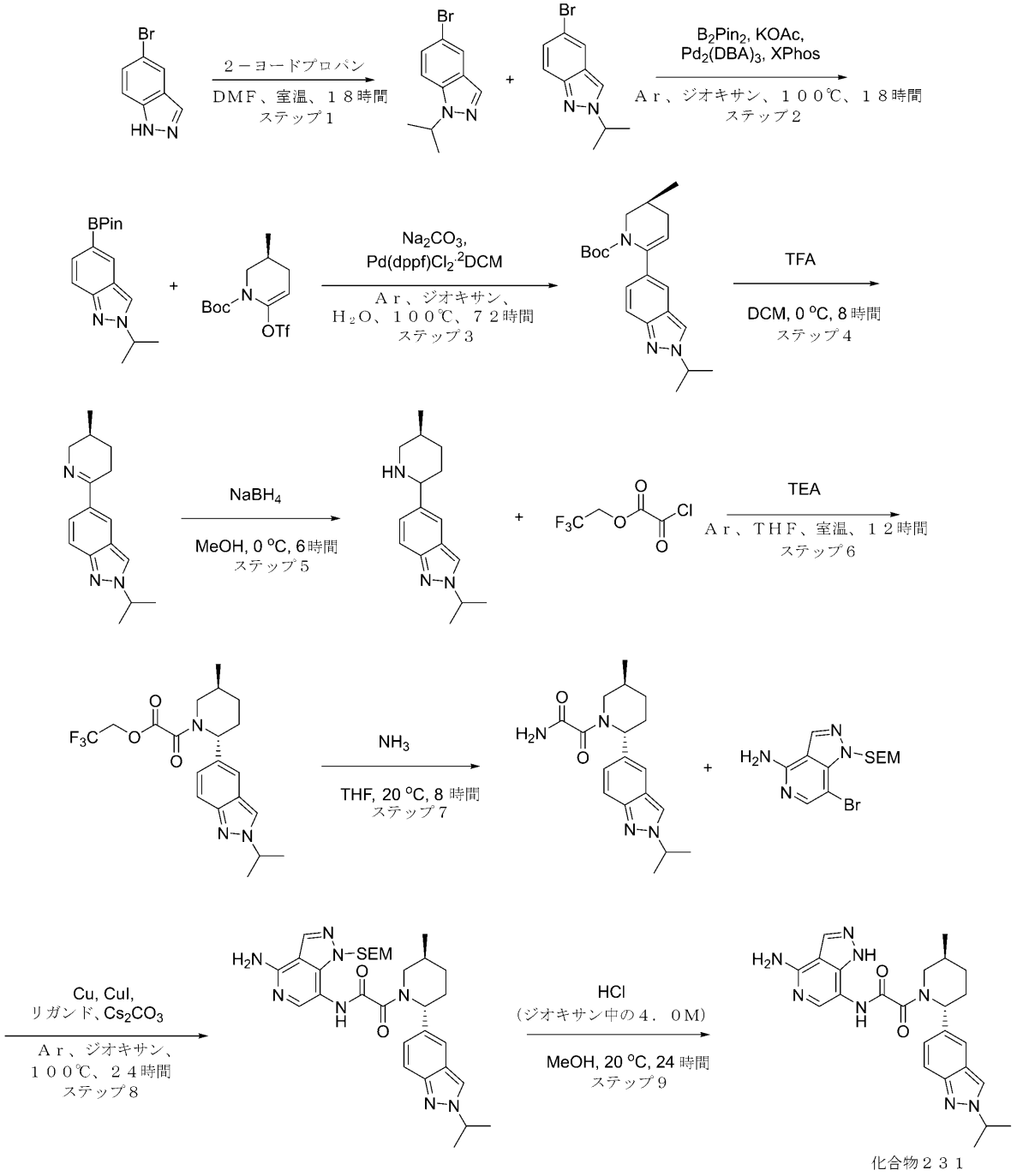
第２：２３６ｍｇ（９５％ＬＣＭＳ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１８．２；実測値　３１８．２；Ｒｔ＝１．７３０分．

ステップ２：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトア

ミドの合成
　１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２３６ｍｇ、７４３．４８μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３３０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、銅（５ｍｇ、７８．６８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１２０ｍｇ、６３０．０９μｍｏｌ、２１．３５μＬ）、炭酸セシウム（３６３．３６ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１２０ｍｇ、８４３．６４μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４２時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）で希釈し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１００ｘ３０ｍｍ；移動相：５０－１００％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／$NH_4OH$；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル）に供して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７０ｍｇ、１３１．１７μｍｏｌ、１７．６４％収率）を明るい褐色のガムとして得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５３４．２；実測値　５３４．２；Ｒｔ＝２．２７０分．
ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３０）の合成
　ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．０５ｇ、４．００ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１３．９％純度）を、メタノール（１ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７０ｍｇ、１３１．１７μｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：５－５－４５％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％　ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　$H_2O$））に供して、化合物２３０　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１４．９ｍｇ、３０．０７μｍｏｌ、２２．９２％収率、ＨＣＯＯＨ）を明るい黄色の固体として得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．１６　－　１．０８　（ｍ，３Ｈ），　１．１８　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．４６　－　２．０８　（ｍ，３Ｈ），　２．０９　－　２．３０　（ｍ，　７Ｈ），　２．５１　－　２．５８　（ｍ，２Ｈ），　２．６７　－　２．７６　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　－　３．２６　（ｍ，１Ｈ），　３．７０　－　４．１０　（ｍ，　１Ｈ），　５．２５　－　５．７１　（ｍ，１Ｈ），　６．５６　－　７．６９　（ｍ，　６Ｈ），　７．７１　－　８．３９　（ｍ，３Ｈ），　９．４９　－　１０．６６　（ｍ，　１Ｈ），　１２．２６　－　１３．６１（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４５０．２；実測値　４５０．２；Ｒｔ　＝　１．５６２分．
実施例２０７．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３１）ｒａｃ－

【化５１７】




化合物２３１

**ステップ１：５－ブロモ－１－イソプロピル－インダゾール、及び５－ブロモ－２－イソプロピル－インダゾールの合成**

**ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（２０ｇ、１０１．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム、無水物、９９％（４２．０９ｇ、３０４．５２ｍｍｏｌ、１８．３８ｍＬ）を加えた。得られた懸濁液を２５℃で１時間撹拌し、次いで２－ヨードプロパン（２２．４３ｇ、１３１．９６ｍｍｏｌ、１３．１９ｍＬ）を滴下して加え、得られた反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。１６時間後、反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）でクエンチし、ブライン（３＊１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｉ**

ｎｔｅｒｃｈｉｍ；３３０ｇ　ＳｉＯ２、５～２０％の酢酸エチルを含む石油エーテル／酢酸エチル、流量＝１３０ｍＬ／分、Ｒｖ＝４．５－６ＣＶ）により精製して、５－ブロモ－１－イソプロピル－インダゾール（８．０ｇ、３２．９６％収率）、及び５－ブロモ－２－イソプロピル－インダゾール（５．０ｇ、２０．６０％収率）を得た。

５－ブロモ－１－イソプロピル－インダゾール：

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．５６　（ｄ，６Ｈ），　４．８０　（ｓｅｐｔ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ）．

５－ブロモ－２－イソプロピル－インダゾール：

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．６４　（ｄ，１Ｈ），　４．７７　（ｓｅｐｔ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄ，　１Ｈ），　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　（ｓ，　１Ｈ）．

ステップ２：２－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成

酢酸カリウム（４．２７ｇ、４３．４９ｍｍｏｌ、２．７２ｍＬ）を、ジオキサン（１９８．６４ｍＬ）中の５－ブロモ－２－イソプロピル－インダゾール（５．２ｇ、２１．７５ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（７．１８ｇ、２８．２７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、Ｐｄ２（ｄｂａ）３（１９９．１４ｍｇ、２１７．４７μｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（２０７．３４ｍｇ、４３４．９４μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下、１００℃で１８時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で蒸発させ、水（１２０ｍｌ）に注ぎ、ＤＣＭ（２ｘ５０ｍｌ）で抽出し、真空中で乾燥させて、９ｇの粗生成物を得て、９ｇのそれをヘキサン／　ＭＴＢＥ勾配（１０－１００％ＭＴＢＥ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物２－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（６ｇ、２０．９７ｍｍｏｌ、９６．４１％収率）を得た。

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

炭酸ナトリウム（１．１１ｇ、１０．４８ｍｍｏｌ、４３８．８２μＬ）を、ジオキサン（６０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の２－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（３ｇ、１０．４８ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．６２ｇ、１０．４８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、ＰｄＣｌ$_{2}$＊ｄｐｐｆ＊ｄｃｍ（１０．４８ｍｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で１００℃で７２時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣を沸騰したＭＴＢＥ（６０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝４．３０分．

ステップ４：２－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成

トリフルオロ酢酸（２０ｇ、１７５．４１ｍｍｏｌ、１３．５１ｍＬ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキ

シレート（４ｇ、１１．２５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を０℃で８時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を２０％$K_2CO_3$水溶液（３０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、２－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（０．８ｇ、３．１３ｍｍｏｌ、２７．８４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２５６．２；実測値　２５６．２；Ｒｔ＝０．６３６分．

ステップ５：２－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成

水素化ホウ素ナトリウム（２３７．０３ｍｇ、６．２７ｍｍｏｌ、２２０．７０μＬ）を、メタノール（１０ｍＬ）中の２－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（０．８ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。得られた混合物を０℃で６時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．７ｇ、２．７２ｍｍｏｌ、８６．８１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２５８．２；実測値　２５８．４；Ｒｔ＝１．９５８分．

ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．７ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４１２．８２ｍｇ、４．０８ｍｍｏｌ、５６８．６３μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６２１．７６ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６８ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、６０．７７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４１２．０；実測値　４１２．０；Ｒｔ＝３．４０分．

ステップ７：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

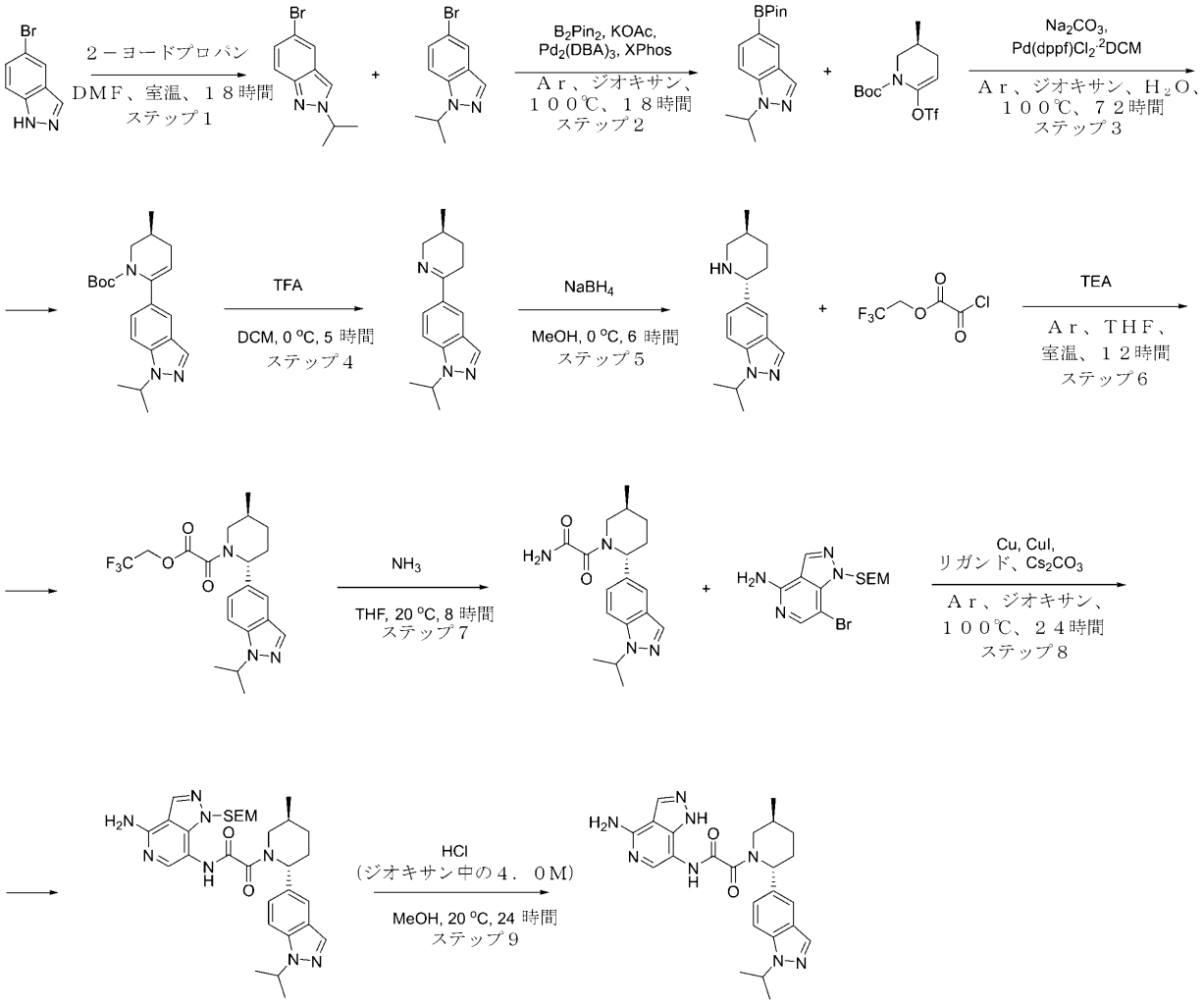
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６８ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１５ｍＬ）に溶解し、アンモニウム（２９．８２　ｍｇ、１．６５　ｍｍｏｌ）をブロウした。得られた溶液を２０℃で８時間撹拌した。得られた混合物を真空中で蒸発させ、残渣をＴＨＦ（２０ｍｌ＊２）でトリチュレーションし、濾過し、合わせた有機物を真空中で蒸発させ、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｅｘ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；４０－４５％　０－５分　$H_2O$／$CH_3CN$　流量：３０ｍＬ／分）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２６１ｇ、７９．４７μｍｏｌ、４．８１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３２９．２；Ｒｔ＝２．８５８分．

ステップ８：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２

－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
銅（２．２３ｍｇ、３５．０２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６６．６９ｍｇ、３５０．１７μｍｏｌ、１１．８７μＬ）、炭酸セシウム（４５６．３８ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２３ｇ、７００．３５μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５２．４５ｍｇ、７３５．３７μｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４９．８１ｍｇ、３５０．１７μｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮し、粗生成物をＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；５０－７５％　０－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１１ｇ、１８６．１９μｍｏｌ、２６．５９％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５９２．２；実測値　５９２．４；Ｒｔ＝２．５３９分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３１）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（６７８．８５ｍｇ、１８．６２ｍｍｏｌ、８４８．５７μＬ）を、メタノール（７．０９ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１１ｇ、１８６．１９μｍｏｌ）の溶液に加え、２０℃で２４時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をＩＰＡ（５ｍＬ）でトリチュレーションし、濾過し、ＩＰＡ（５ｍＬ）で洗浄し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；５－５－３０％　０－１－６分　Ｈ２Ｏ／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４２ｍｇ、８２．９１μｍｏｌ、４４．５３％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９８　－　１．０６　（ｍ，３Ｈ），　１．２２　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．５１　－　１．５５　（ｍ，６Ｈ），　１．７４　－　１．９３　（ｍ，　２Ｈ），　２．０２　－　２．１５　（ｍ，１Ｈ），　２．２２　－　２．３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６７　－　２．９７　（ｍ，１Ｈ），　３．７５　－　４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　４．７４　－　４．８８　（ｍ，１Ｈ），　５．３２　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．７１　－　７．００　（ｍ，２Ｈ），　７．１５　－　７．２９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．６４　（ｍ，２Ｈ），　７．６５　－　７．８０　（ｍ，　１Ｈ），　８．１９　－　８．２７　（ｍ，１Ｈ），　８．３０　－　８．４０　（ｍ，　１Ｈ），　９．５０　－　１０．６７　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６１　－　１３．３８　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４６１．２；実測値　４６１．４；Ｒｔ　＝　２．６５２分．
実施例２０８．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－

５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６６）の合成
【化５１８】




化合物２６６

ステップ１は、化合物２３１と同じである。
ステップ２：１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成
酢酸カリウム（５．７５ｇ、５８．５５ｍｍｏｌ、３．６６ｍＬ）を、ジオキサン（１４８．１７ｍＬ）中の５－ブロモ－１－イソプロピル－インダゾール（７ｇ、２９．２８ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（９．６６ｇ、３８．０６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、Ｐｄ２（ｄｂａ）３（２６８．０８ｍｇ、２９２．７５μｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（２７９．１２ｍｇ、５８５．５０μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下、１００℃で１８時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で蒸発させ、水（１２０ｍｌ）に注ぎ、ＤＣＭ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出し、真空中で乾燥させて、９ｇの粗生成物を得て、９ｇのそれをヘキサン／ＭＴＢＥ勾配（１０－１００％ＭＴＢＥ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（６ｇ、２０．９７ｍｍｏｌ、７１．６２％収率）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ （ｐｐｍ） １．３５ （ｍ，１２Ｈ），１．５９ （ｍ，６Ｈ），４．８５ （ｓｅｐｔ，１Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．７６ （ｍ，１Ｈ），８．０１ （ｍ，１Ｈ），８．２６（ｍ，１Ｈ）．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

炭酸ナトリウム（７４０．７３ｍｇ、６．９９ｍｍｏｌ、２９２．５５μＬ）を、ジオキサン（４０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（２ｇ、６．９９ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．８３ｇ、１３．９８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、ＰｄＣｌ$_2$＊ｄｐｐｆ＊ｄｃｍ（５７０．７２ｍｇ、６９８．８７μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で１００℃で７２時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣を沸騰したＭＴＢＥ（６０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３５６．２；実測値 ３５６．４；Ｒｔ＝４．２９４分．

ステップ４：１－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成

トリフルオロ酢酸（２０ｇ、１７５．４１ｍｍｏｌ、１３．５１ｍＬ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、８．４４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を０℃で５時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を２０％Ｋ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（３０ｍｌ）と酢酸エチル（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、１－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（１．３ｇ、５．０９ｍｍｏｌ、６０．３２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ２５６．４；実測値 ２５６．４；Ｒｔ＝２．２５９分．

ステップ５：１－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成

水素化ホウ素ナトリウム（３８５．１８ｍｇ、１０．１８ｍｍｏｌ、３５８．６４μＬ）を、メタノール（９．８２ｍＬ）中の１－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（１．３ｇ、５．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。得られた混合物を０℃で６時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、１－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．６ｇ、２．３３ｍｍｏｌ、４５．７９％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ２５８．４；実測値 ２５８．４；Ｒｔ＝１．９６８分．

ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＴＨＦ（２０．０８ｍＬ）中の１－イソプロピル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．６ｇ、２．３３ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３５３．８５ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ、４８７．３９μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（５３２．９４ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６８ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、７０．９０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１２．２；実測値　４１２．２；Ｒｔ＝３．９６３分．

ステップ７：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６８ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、アンモニウム（５９６．３４ｍｇ、３５．０２ｍｍｏｌ）をブロウした。得られた溶液を２０℃で８時間撹拌した。得られた混合物を真空中で蒸発させ、残渣をＴＨＦ（２０ｍＬ＊２）でトリチュレーションし、濾過し、合わせた有機物を真空中で蒸発させ、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｅｘ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；３５－３５－９０％　０－５分　$H_2O$／$CH_3OH$　流量：３０ｍＬ／分）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１６０ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３２９．２；Ｒｔ＝３．０２１分．

ステップ８：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

銅（３０．９６ｍｇ、４８７．２０μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（９２．７９ｍｇ、４８７．２０μｍｏｌ、１６．５１μＬ）、炭酸セシウム（１５８．７４ｍｇ、４８７．２０μｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１６ｇ、４８７．２０μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１６７．２５ｍｇ、４８７．２０μｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（６９．３０ｍｇ、４８７．２０μｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮して、粗製Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２８ｇ、４７３．９４μｍｏｌ、９７．２８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５９１．２；実測値　５９１．４；Ｒｔ＝１．０６５分．

ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６６）の合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．７３ｇ、４７．３９ｍｍｏｌ、２．１６ｍＬ）を、メタノール（５．７８ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシ

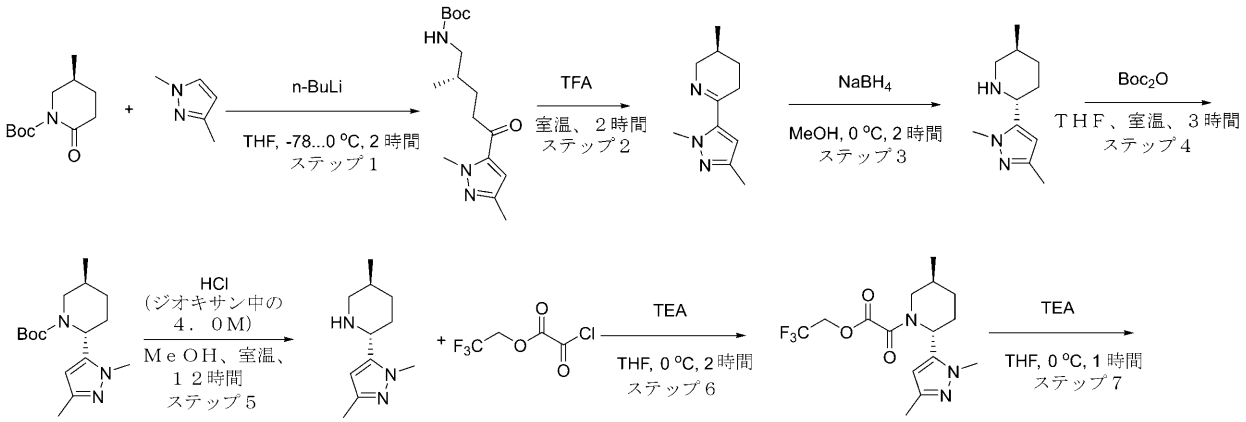
リルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２８ｇ、４７３．９４μｍｏｌ）の溶液に加え、２０℃で２４時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をＩＰＡ（５ｍＬ）と混合し、濾過し、ＩＰＡ（５ｍＬ）で洗浄し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；１０－２５％　０－５分　Ｈ２Ｏ／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１－イソプロピルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２６ｍｇ、５１．３３μｍｏｌ、１０．８３％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

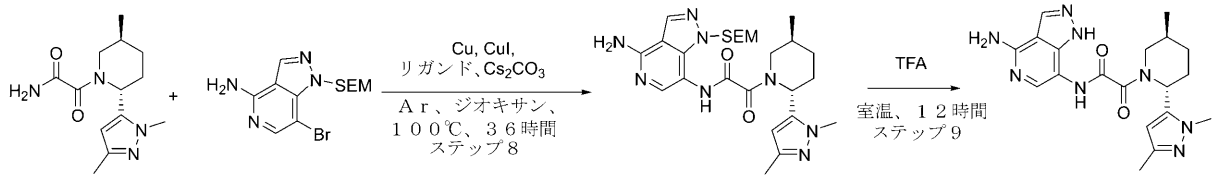
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９４　－　１．０９　（ｍ，３Ｈ），　１．２６　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．４２　－　１．４９　（ｍ，６Ｈ），　１．５５　－　２．３３　（ｍ，　４Ｈ），　２．６５　－　３．０８　（ｍ，１Ｈ），　３．７１　－　４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１　－　５．０３　（ｍ，１Ｈ），　５．０３　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　６．２４　－　７．０２　（ｍ，２Ｈ），　７．０７　－　７．６６　（ｍ，　２Ｈ），　７．６５　－　７．７６　（ｍ，２Ｈ），　７．９０　－　８．１７　（ｍ，　２Ｈ），　８．１６　－　８．２９　（ｍ，１Ｈ），　９．５７　－　１０．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．０６　－　１３．７７（ｍ，　２Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４６１．４；実測値　４６１．４；Ｒｔ　＝　２．３７０分．

実施例２０９．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５９）の合成

【化５１９】




化合物２５９

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［ｒａｃ－（２Ｓ）－５－（２，５－ジメチルピラゾ

ール－３－イル）－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメートの合成
ｎ－ブチルリチウム（５．７５ｇ、２０．６３ｍｍｏｌ、８．４５ｍＬ、２３％純度）（ヘキサン中の２．５Ｍ）を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１，３－ジメチルピラゾール（１．８０ｇ、１８．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に－７８℃で滴下して加えた。得られた重懸濁液を－７８℃で１時間撹拌し、次いでｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、１８．７６ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加え、反応混合物を０℃まで温めて、１時間撹拌した。得られた懸濁液を水（５０ｍＬ）及びＭＴＢＥ（１００ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移し、上部の有機層を分離した。水層をＭＴＢＥ（５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を水（２０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［ｒａｃ－（２Ｓ）－５－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメート（５．７ｇ、１８．４２ｍｍｏｌ、９８．２３％収率）を黄色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１０．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝１．０２８分．
ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
トリフルオロ酢酸（２９．６０ｇ、２５９．６０ｍｍｏｌ、２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［ｒａｃ－（２Ｓ）－５－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメート（５．７ｇ、１８．４２ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。砕いた氷（２０ｇ）を残渣に加え、ｐＨを１０％水酸化ナトリウム水溶液で１０に調整した。得られた混合物をジクロロメタン（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．４ｇ、１２．５５ｍｍｏｌ、６８．１１％収率）を黄色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１９３．２；実測値　１９３．２；Ｒｔ＝０．４１３分．
ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジンの合成
水素化ホウ素ナトリウム（４７４．７１ｍｇ、１２．５５ｍｍｏｌ、４４２．００μＬ）を、メタノール（４０ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．４ｇ、１２．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。得られた混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン（２ｇ、１０．３５ｍｍｏｌ、８２．４６％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１９４．２；実測値　１９４．２；Ｒｔ＝０．５５３分．
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［（３－メチルピラゾール－１－イル）メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ＴＨＦ（２９．９９ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン（２ｇ、１０．３５ｍｍｏｌ）、及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２．２６ｇ、１０．３５ｍｍｏｌ、２．３７ｍＬ）の溶液を、２５℃で３時間撹拌した。残渣を勾配クロマトグラフィー（ヘキサン－ＭＴＢＥ）により精製して、約２ｇの混合物を得て、これをＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　５５－９０％　０－５分　Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分（ロー

ディングポンプ　４ｍＬ／分　メタノール）　標的質量２９３．４１；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により再精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．６８ｇ、２．３２ｍｍｏｌ、４４．８０％収率）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［（３－メチルピラゾール－１－イル）メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９４ｇ、３．２０ｍｍｏｌ、６１．９３％収率）を得た。

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート：

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２９４．２；実測値　２９４．２；Ｒｔ＝１．３１４分．

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［（３－メチルピラゾール－１－イル）メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート：

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２９４．２；実測値　２９４．２；Ｒｔ＝１．３９７分．

ステップ５：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジンの合成

メタノール（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．６８ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、及びジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（５ｇ、１３７．１３ｍｍｏｌ、６．２５ｍＬ）を、２５℃で１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．６ｇ、２．２５ｍｍｏｌ、９７．２５％収率、２ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　１９４．２；実測値　１９４．２；Ｒｔ＝０．６５８分．

ステップ６　２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．６ｇ、２．２５ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びトリエチルアミン（１．１４ｇ、１１．２７ｍｍｏｌ、１．５７ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．２９ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。反応混合物を次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４８．２；実測値　３４８．２；Ｒｔ＝１．１７０分．

ステップ７：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．７５ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の溶液を通して、アンモニアを０℃で１０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、１．８９ｍｍｏｌ、８７．６０％収率）を得た。

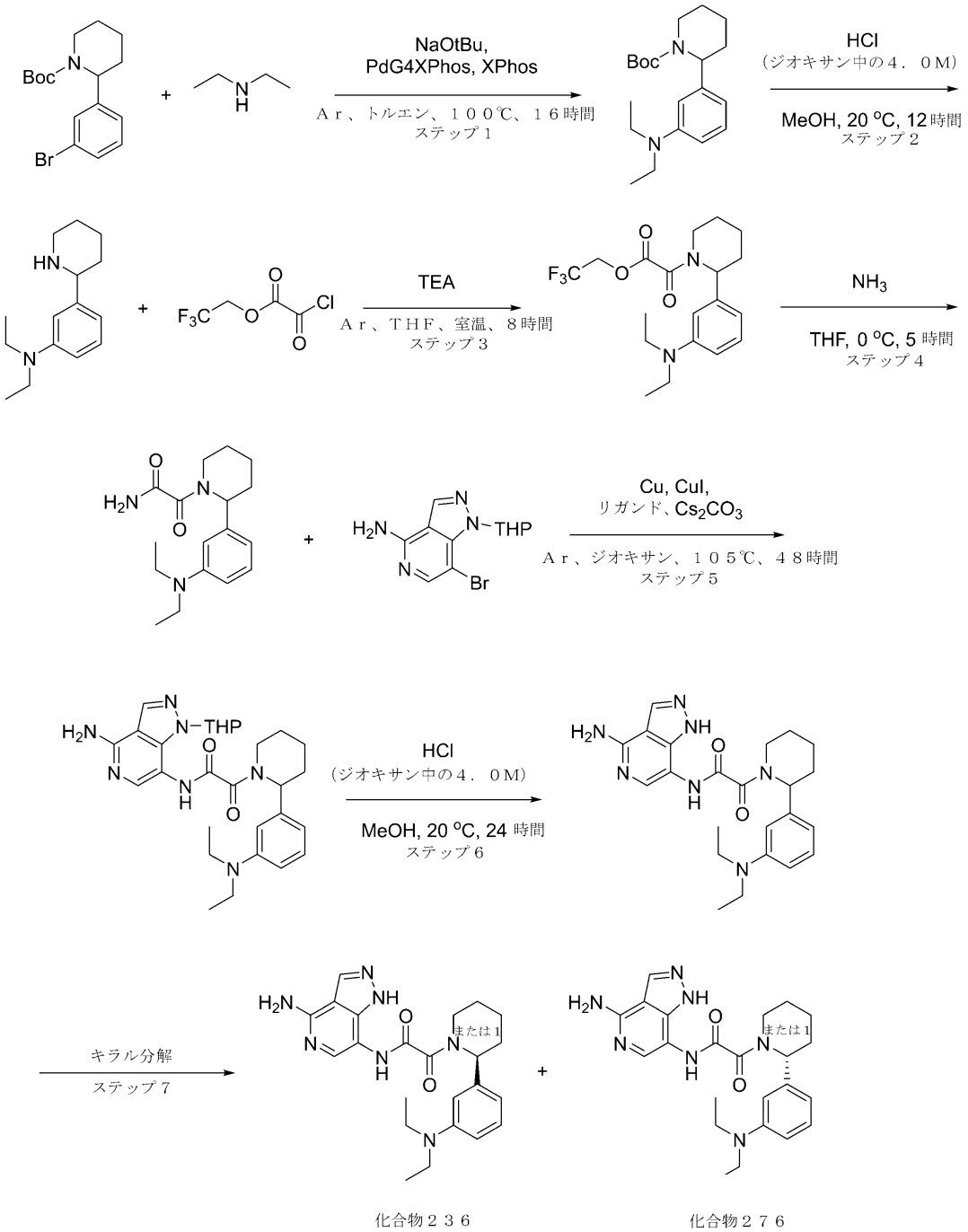
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２６５．２；実測値　２６５．２；Ｒｔ＝０．８００分．

ステップ８：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２

－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４６７．５６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、銅（１４．４３ｍｇ、２２７．００μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２１６．１６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、３８．４６μＬ）、炭酸セシウム（７３９．６０ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２４２．１６ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で３６時間加熱し、冷却した。無機沈殿物を濾過し、溶液をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　６０－６０－８５％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＯＨ）；ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１７６ｍｇ、３３４．１５μｍｏｌ、２９．４４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５２７．２；実測値　５２７．２；Ｒｔ＝１．１９７分．
ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５９）の合成
トリフルオロ酢酸（３ｇ、２６．３１ｍｍｏｌ、２．０３ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１７６ｍｇ、３３４．１５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　１５－６５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４　ｍＬ／分　メタノール）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４３ｍｇ、１０８．４６μｍｏｌ、３２．４６％収率）を得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８４　－　１．０５　（ｍ，３Ｈ），　１．２４　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　－　１．９６　（ｍ，２Ｈ），　１．９６　－　２．０３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．１４　（ｍ，４Ｈ），　２．９６　－　３．２３　（ｍ，　１Ｈ），　３．５４　－　３．６５　（ｍ，１Ｈ），　３．６６　－　３．７１　（ｍ，　２Ｈ），　３．７２　－　４．０９　（ｍ，１Ｈ），　５．５２　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　６．０９　－　６．２９　（ｍ，１Ｈ），　６．５２　－　６．９９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．７５　（ｍ，１Ｈ），　８．０６　－　８．２５　（ｍ，　１Ｈ），　９．５０　－　１０．５０　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４６　－　１３．４０　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３９７．２；実測値　３９７．２；Ｒｔ　＝　２．１２７分．
実施例２１０．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３６）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ）－２－［３

－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７６）

【化５２０】




**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成**

ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチルエタンアミン（３２２．４２ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ、４５６．６８μＬ）、ＸＰｈｏｓ（３５．０３ｍｇ、７３．４７μｍｏｌ）、ＰｄＧ４ＸＰｈｏｓ（６３．２２ｍｇ、７３．４７μｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．４１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ、２ｍＬ、２０％純度）を、トルエン（１５ｍＬ）中で混合し、Ａｒで１５分間パージし、次いで密閉管中で１００℃で１６時間加熱した

。最終混合物を真空中で水（２０ｍｌ）に注ぎ、ＤＣＭ（２ｘ２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３５ｇ、１．０５ｍｍｏｌ、７１．６４％収率）を得た。

ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジエチル－３－（２－ピペリジル）アニリンの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１２．４５ｇ、３４１．５０ｍｍｏｌ、１５．５６ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（２４．４４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．９５ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌し、次いで蒸発させ、ＭＴＢＥ（１５ｍＬ）に加え、得られた沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、Ｎ，Ｎ－ジエチル－３－（２－ピペリジル）アニリン（１．２５ｇ、４．０９ｍｍｏｌ、６９．８１％収率、２ＨＣｌ）を得た。

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） １．０５ （ｔ，６Ｈ），１．８８ （ｍ，９Ｈ），３．４９ （ｍ，２Ｈ），３．５０ （ｍ，２Ｈ），７．４７ （ｍ，４Ｈ），９．２８ （ｍ，１Ｈ），９．６１ （ｍ，１Ｈ）．

ステップ３：２，２，２－トリフルオロエチル２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテートの合成

ＴＨＦ（２９．６１ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジエチル－３－（２－ピペリジル）アニリン（１．２５ｇ、４．１１ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（１．６６ｇ、１６．４３ｍｍｏｌ、２．２９ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（７８２．５６ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で８時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（１．５９ｇ、４．１１ｍｍｏｌ、１００．００％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３８７．２；実測値 ３８７．２；Ｒｔ＝２．９７２分．

ステップ４：２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（１．６ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解し、アンモニウム（１．４９ｇ、８２．８１ｍｍｏｌ）をブロウした。得られた溶液を０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を真空中で蒸発させ、残渣をＴＨＦ（２０ｍｌ＊２）でトリチュレーションし、濾過し、合わせた有機物を真空中で蒸発させて、１．３ｇの粗生成物を得て、１．３ｇのそれをヘキサン／ＭＴＢＥ勾配（１０－１００％ＭＴＢＥ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．６５ｇ、２．１４ｍｍｏｌ、５１．７４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３０４．２；実測値 ３０４．２；Ｒｔ＝０．５８８分．

ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３８１．９７ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．３ｇ、９８８．８０μｍｏｌ）、Ｃｕ（３．１４ｍｇ、４９．４４μｍｏｌ、ＣｕＩ（１７５．６５ｍｇ、９２２．３１μｍｏｌ、３１．２６μＬ）、炭酸セシウム（４８３．２６ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジア

ミン（１７５．６５ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（６．００ｍＬ）中で混合し、Ａｒで１５分間パージし、次いで密閉管中で１０５℃で４８時間加熱した。最終混合物を濾過し、ジオキサンを真空中で蒸発させた。０．６ｇの粗生成物をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；３５－３５－７０％　０－１．３－５分　$H_2O$／$CH_3CN$／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０８３１ｇ、１５９．９２μｍｏｌ、１６．１７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５２０．２；実測値　５２０．４；Ｒｔ＝１．９２５分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２．４０ｇ、６５．８３ｍｍｏｌ、３ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０８３１ｇ、１５９．９２μｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２０℃で２４時間撹拌し、次いで蒸発させ、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ１８　ＳＭＢ１００－ＢＴ　１００＊１９ｍｍ；５０－８５％　０－５分　$H_2O$／$CH_3OH$／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０５０８ｇ、１１６．６４μｍｏｌ、７２．９４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４３６．２；実測値　４３６．２；Ｒｔ＝１．４１８分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３６）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ）－２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７６）の合成

Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０５０８ｇ、１１６．６４μｍｏｌ）を、キラルＨＰＬＣ精製（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＪ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ヘキサン－ＭｅＯＨ－ＩＰＡ－ＤＥＡ、７０－１５－１５－０．１　流量：１２ｍＬ／分）に供して、２つの個別の鏡像異性体、化合物２３６－Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１７１２ｇ、３９．３１μｍｏｌ、３３．７０％収率）、及び化合物２７６－Ｎ－（６－アミノ－３－ピリジル）－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－［２－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０５７７５ｇ、１２４．６０ｕｍｏｌ、５０．２２％収率）を得た。

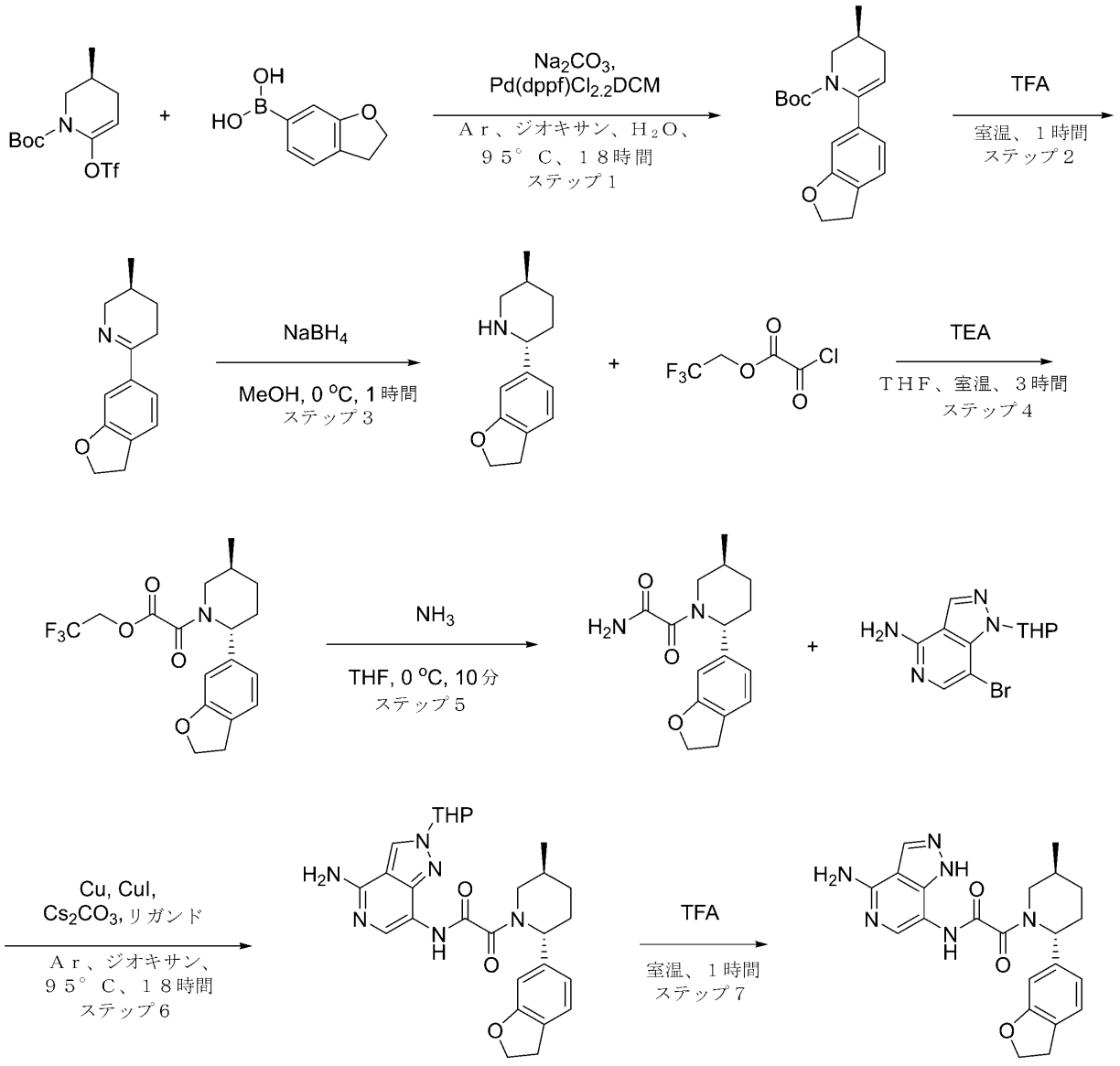
化合物２３６：

調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：ＤＥＡ、７０：１５：１５：０．０５；流量：１２ｍＬ／分）＝１７．１８０分。

分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、７０：１５：１５；

流量：０．６ｍＬ／分）＝１６．９０５分。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ） δ １．０１ － １．０８ （ｍ，６Ｈ），１．１５ － １．４９ （ｍ，２Ｈ），１．４７ － １．６９ （ｍ，３Ｈ），１．７３ － １．９５ （ｍ，１Ｈ），２．３８ － ２．４７ （ｍ，２Ｈ），２．６８ － ３．１０ （ｍ，１Ｈ），３．１５ － ３．２８ （ｍ，２Ｈ），３．５９ － ４．３８ （ｍ，１Ｈ），５．１６ － ５．７１ （ｍ，１Ｈ），６．３２ － ６．６２ （ｍ，３Ｈ），６．６２ － ６．９１ （ｍ，２Ｈ），７．０６ － ７．１８ （ｍ，１Ｈ），７．４９ － ７．７９ （ｍ，１Ｈ），８．０７ － ８．３０ （ｍ，１Ｈ），９．５３ － １０．５７ （ｍ，１Ｈ），１２．５８ － １３．４３ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４３６．２；実測値 ４３６．２；Ｒｔ ＝ １．３７５分．
化合物２７６：
調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：ＤＥＡ、７０：１５：１５：０．０５；流量：１２ｍＬ／分）＝２５．５８３分。
分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、７０：１５：１５；流量：０．６ｍＬ／分）＝２９．５６７分。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ） δ ０．９９ － １．０７ （ｍ，６Ｈ），１．１３ － １．４７ （ｍ，２Ｈ），１．４７ － １．７０ （ｍ，３Ｈ），１．７５ － １．９７ （ｍ，１Ｈ），２．３６ － ２．４６ （ｍ，２Ｈ），２．６９ － ３．１１ （ｍ，１Ｈ），３．１７ － ３．２８ （ｍ，２Ｈ），３．５９ － ４．３４ （ｍ，１Ｈ），５．１７ － ５．７０ （ｍ，１Ｈ），６．３５ － ６．５８ （ｍ，３Ｈ），６．６２ － ６．８９ （ｍ，２Ｈ），７．０８ － ７．１８ （ｍ，１Ｈ），７．４６ － ７．７９ （ｍ，１Ｈ），８．０９ － ８．２０ （ｍ，１Ｈ），９．５７ － １０．７３ （ｍ，１Ｈ），１２．５１ － １３．５２ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４３６．２；実測値 ４３６．２；Ｒｔ ＝ １．３７５分．
実施例２１１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３８）

【化５２１】




化合物２３８

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

ジオキサン（６０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．０５ｇ、１４．６４ｍｍｏｌ）、２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イルボロン酸（２ｇ、１２．２０ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３．８８ｇ、３６．５９ｍｍｏｌ、１．５３ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５９７．６６ｍｇ、７３１．８６μｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた混合物を９５℃で１８時間撹拌し、冷却した。有機層を分離し、蒸発させ、残渣をＭＴＢＥ（５００ｍｌ）に溶解し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３

．５ｇ、粗製）を得た。
粗物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１６．２；実測値　２１６．０；Ｒｔ＝１．３６２分．
ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、１１．１０ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（２０ｇ、１７５．４０ｍｍｏｌ、１３．４２ｍＬ）に取り込んだ。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、蒸発させ、水（１００ｍＬ）で希釈した。水溶液をＭＴＢＥ（２＊５０ｍＬ）で洗浄し、溶液のｐＨをＮａＯＨで８～９に調節し、ＤＣＭ（３＊５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．９ｇ、４．１８ｍｍｏｌ、３７．６７％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１６．２；実測値　２１６．２；Ｒｔ＝０．７６０分．
ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－ピペリジンの合成
$NaBH_4$（１５８．１５ｍｇ、４．１８ｍｍｏｌ、１４７．２６μＬ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．９ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をブライン（５ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．８ｇ、３．６８ｍｍｏｌ、８８．０６％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１８．０；実測値　２１８．０；Ｒｔ＝０．６９６分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．８ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．８６ｇ、１８．４１ｍｍｏｌ、２．５７ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．７５ｇ、９．２０ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。反応混合物を次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．０；実測値　３７２．０；Ｒｔ＝１．２８３分．
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．３ｇ、３．５０ｍｍｏｌ）の溶液を通して、アンモニアを０℃で１０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物（１．５ｇ）を得て、これを勾配クロマトグラフィー（$CHCl_3$－ＡＣＮ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４ｇ、１．３９ｍｍｏｌ、３９．６３％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８９．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝０．９４８分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０ｍｇ、５２０．２２μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２００．９６ｍｇ、６７６．２８μｍｏｌ）、銅（６．６１ｍｇ、１０４．０４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５９．４５ｍｇ、３１２．１３μｍｏｌ、１０．５８μＬ）、炭酸セシウム（２０３．４０ｍｇ、６２４．２６μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４４．４０ｍｇ、３１２．１３μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、９５℃で１８時間加熱し、冷却した。無機沈殿物を濾過し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３００ｍｇ、粗製）を得た。

この物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５０５．２；実測値　５０５．４；Ｒｔ＝１．００８分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３８）の合成

Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２９ｇ、５７４．７４μｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（８ｇ、７０．１６ｍｍｏｌ、５．３７ｍＬ）に溶解し、２５℃で１時間撹拌し、真空中で蒸発させて、粗生成物（０．５ｇ）を得、これをＨＰＬＣ：

１．デバイス（移動相、カラム）：システム　２０－２０－６５％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ

２．デバイス（移動相、カラム）：システム　３０－３０－６５％　０－１－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４　ｍＬ／分　メタノール）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ

３．デバイス（移動相、カラム）：システム　５－５－４５％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍにより精製して、

Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２７ｍｇ、５７．８８μｍｏｌ、１０．０７％収率、$HCO_2H$）を得た。

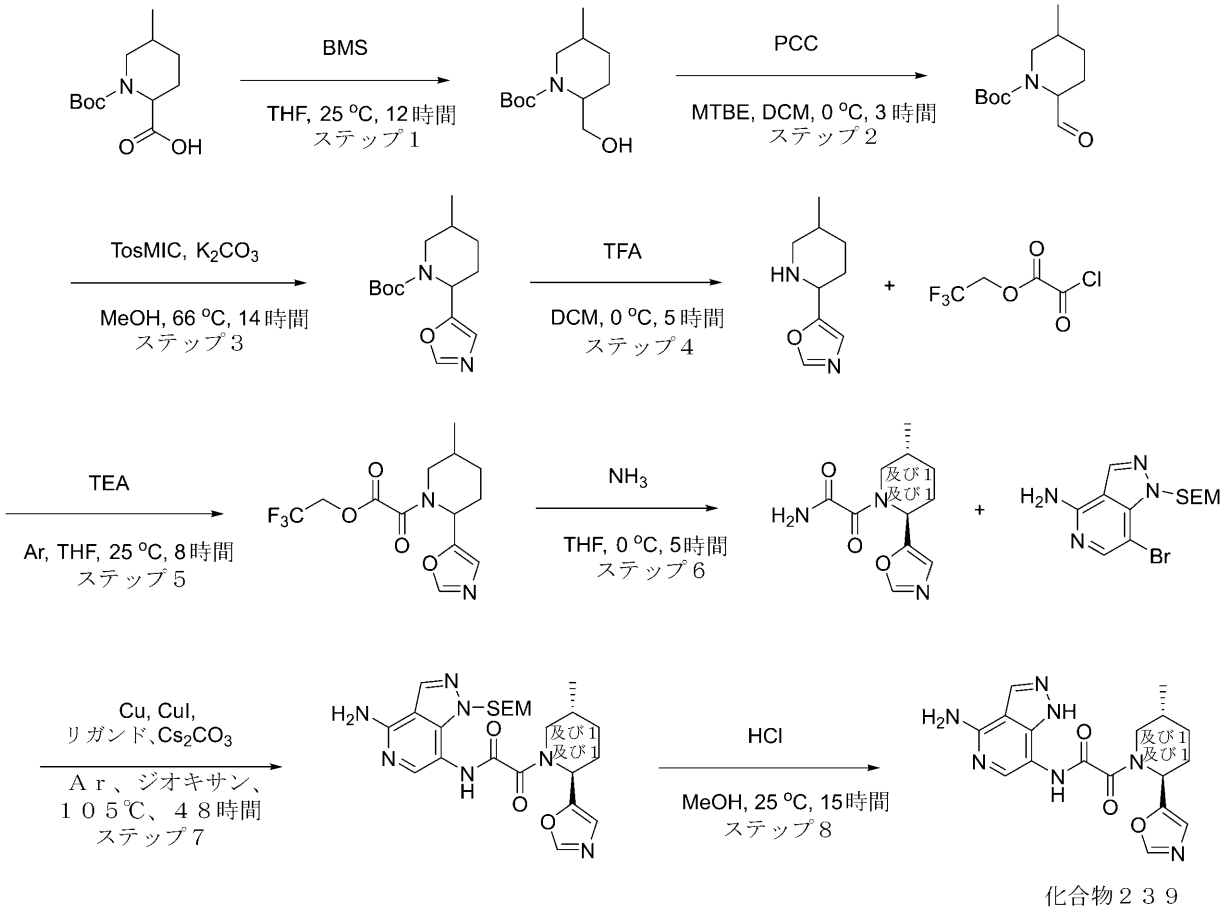
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　０．１０　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．１８　－　２．３３　（ｍ，　５Ｈ），　２．７３　－　３．２８　（ｍ，　３Ｈ），　３．６８　－　４．２６　（ｍ，　１Ｈ），　４．４０　－　４．６０

（ｍ，　２Ｈ），　４．８７　－　５．７０　（ｍ，　１Ｈ），　６．３９　－　６．９５（ｍ，　４Ｈ），　７．１１　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．７７（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．２６　（ｍ，　１Ｈ），　９．５２　－　１０．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４２　－　１３．５１　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４２１．２；実測値　４２１．２；Ｒｔ　＝　２．５３９分．

実施例２１２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３９）

【化５２２】




化合物２３９

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＴＨＦ（１０１．７５ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－メチル－ピペリジン－２－カルボン酸（３ｇ、１２．３３ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で撹拌して、ボランジメチルスルフィド複合体（１．４１ｇ、１８．５０ｍｍｏｌ、１．７５ｍＬ）を滴下して加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、メタノール（２０ｍｌ）を滴下して加えた。得られた混合物を蒸発させ、水（５０ｍＬ）に取り込み、ＤＣＭ（３＊５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、１２．２１ｍｍｏｌ、９９．０２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１７４．２；実測値　１７

４．２；Ｒｔ＝１．００３分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－ホルミル－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ＭＴＢＥ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＰＣＣ（５６４．００ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、得られた混合物を０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＭＴＢＥ（１００ｍＬ）に注ぎ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－ホルミル－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１５ｇ、６５９．９２μｍｏｌ、５０．４４％収率）を得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）０．９４（ｄ，３Ｈ），１．１６（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｍ，９Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｍ，１Ｈ），９．４８（ｓ，１Ｈ）．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－ホルミル－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、５．７２ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム－粒状（１．５８ｇ、１１．４４ｍｍｏｌ、６９０．３４μＬ）の溶液にアルゴン下、室温でＴｏｓＭＩＣ（１．３４ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、反応混合物を６６℃で１４時間撹拌した。得られた混合物を蒸発させ、水（６０ｍＬ）に取り込み、ＭＴＢＥ（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．８８ｍｍｏｌ、３２．８２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２６７．４；実測値 ２６７．４；Ｒｔ＝３．７２２分．
ステップ４：５－（５－メチル－２－ピペリジル）オキサゾールの合成
トリフルオロ酢酸（２５６．８６ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ、１７３．５６μＬ）を、ジクロロメタン中のｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．６ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を０℃で５時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を２０％Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液（３０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、５－（５－メチル－２－ピペリジル）オキサゾール（０．１５ｇ、９０２．４２μｍｏｌ、４０．０６％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 １６８．２；実測値 １６８．２；Ｒｔ＝０．７８８分．
ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－（５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテートの合成
ＴＨＦ（１４．８１ｍＬ）中の５－（５－メチル－２－ピペリジル）オキサゾール（０．１５ｇ、９０２．４２μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１３６．９７ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１８８．６７μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２０６．３０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で８時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－（５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテート（０．１７ｇ、５３０．８１μｍｏｌ、５８．８２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３２１．２；実測値 ３２１．２；Ｒｔ＝３．２５２分．
ステップ６：２－（５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル）－２－

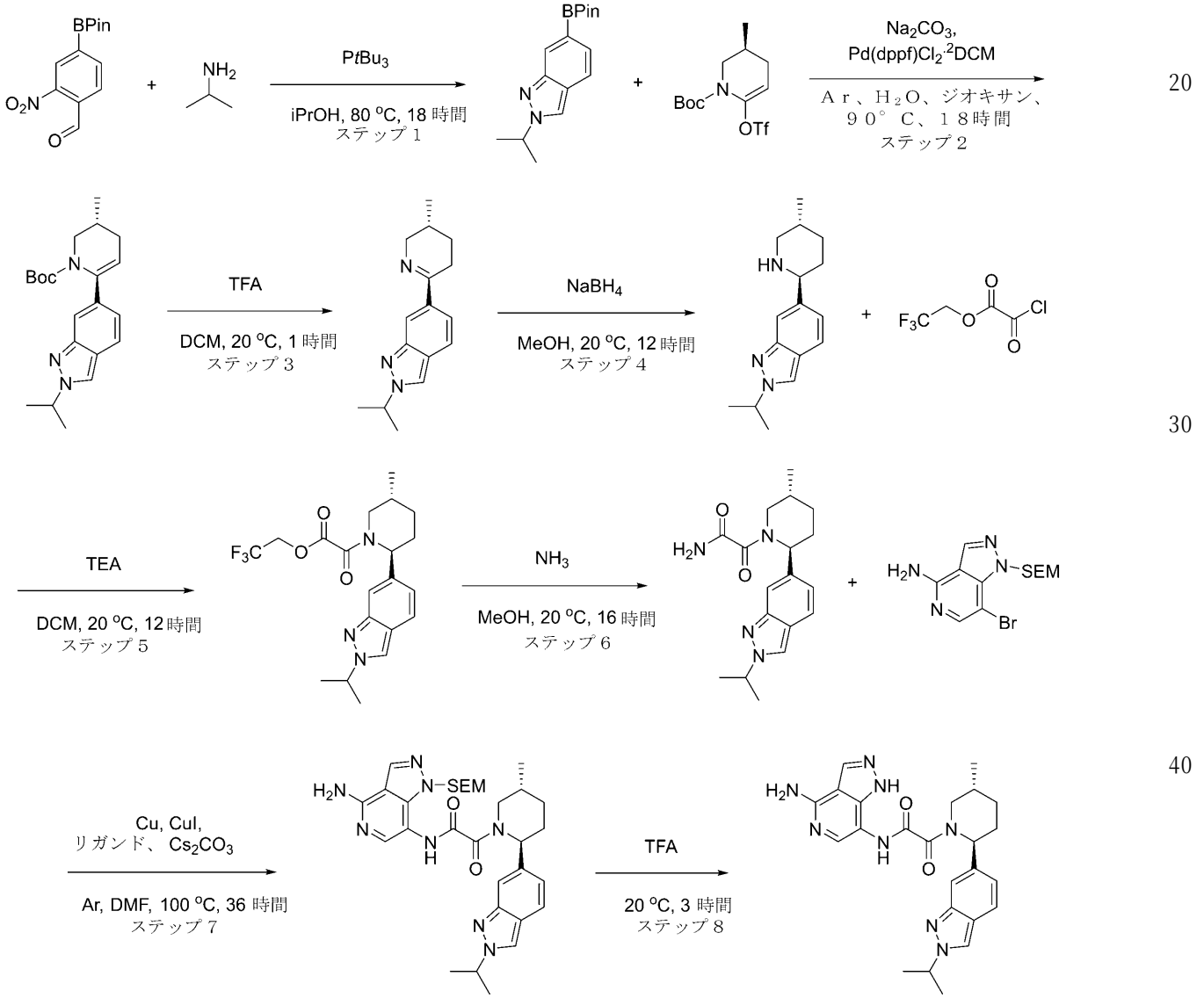
オキソ－アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－（５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテート（０．６ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解し、アンモニウム（６７５．９４ｍｇ、３９．６９ｍｍｏｌ）をブロウした。得られた溶液を０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を真空中で蒸発させ、残渣をＴＨＦ（２０ｍＬ＊２）でトリチュレーションし、濾過し、合わせた有機物を真空中で蒸発させ、２－（５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（０．３４ｇ、１．４３ｍｍｏｌ、７６．４９％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２３８．２；実測値　２３８．２；Ｒｔ＝１．９８５分．
ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（２８０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４４５．６６ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、銅（４．４６ｍｇ、７０．１２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１２０ｍｇ、６３０．０９μｍｏｌ、２１．３５μＬ）、炭酸セシウム（６００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１２０ｍｇ、８４３．６４μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４８時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）で希釈し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：４５－８０％　０－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％$NH_4OH$；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（９０ｍｇ、１８０．１３μｍｏｌ、１５．２６％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５００．２；実測値　５００．２；Ｒｔ＝３．２２５分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３９）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３．１５ｇ、１２．０１ｍｍｏｌ、３．００ｍＬ、１３．９％純度）を、メタノール（３ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（９０ｍｇ、１８０．１３μｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で１５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：０－０－３０％　０－１－６分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル））に供して、化合物２３９　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－オキサゾール－５－イル－１－ピペリジル］アセトアミド（４０ｍｇ、９６．２９μｍｏｌ、５３．４６％収率、ＨＣＯＯＨ）を明るい黄色の固体として得た。キラルＨＰＬＣによってシス／トランス異性体を分離する試みは、失敗した。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．６５　－　１．０１　（ｍ，３Ｈ），　１．２０　－　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．５５　－　１．７３　（ｍ，

１Ｈ），１．７３－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．９０－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．９５（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．９１－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．９４－５．８２（ｍ，１Ｈ），６．７６－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．７７（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．３９（ｍ，１Ｈ），９．５７－１０．６７（ｍ，１Ｈ），１２．６１－１３．６３（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値３７０．２；実測値３７０．２；Ｒｔ＝１．６２２分．

実施例２１３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４０）

【化５２３】




化合物２４０

ステップ１：２－イソプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジ

オキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成
２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアルデヒド（５ｇ、１８．０５ｍｍｏｌ）、及びプロパン－２－アミン（２．１３ｇ、３６．０９ｍｍｏｌ、３．０９ｍＬ）を、ｉ－ＰｒＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を密閉管中で８０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、トリ－ｎ－ブチルホスフィン、９５％（１０．９５ｇ、５４．１４ｍｍｏｌ、１３．３６ｍＬ）を加え、次いで得られた混合物を密閉管中で８０℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物をＦＣＣ（１６％～５０％のヘキサン中のＭＴＢＥ）によって精製した。反応は成功した。２－イソプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（１．３ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、２５．１７％収率）を褐色のガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８７．２；実測値　２８７．２；Ｒｔ＝１．３８０分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
２－イソプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（１．３ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．７３ｇ、５．００ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（９６２．９４ｍｇ、９．０９ｍｍｏｌ、３８０．３１μＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２・ＤＣＭ（１８５．４９ｍｇ、２２７．１３μｍｏｌ）を、ジオキサン（１０ｍＬ）＋水（３ｍＬ）中アルゴン下で混合し、次いで９０℃で１２時間バイアル中で一晩撹拌した。固体を濾過し、濾液をＥＡで希釈し、有機層を分離し、水層を追加のＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．５１ｇ、粗製）を赤色のガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５４．２；実測値　３５４．２；Ｒｔ＝１．２９７分．
ステップ３：２－イソプロピル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．５１ｇ、７．０６ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（１０ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた透明な溶液を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ＭＴＢＥで抽出し（３回）、その後、水層をＮａＯＨで塩基性化し、ＤＣＭで抽出し（３回）、合わせたＤＣＭ層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。反応は成功した。２－イソプロピル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（０．３５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１９．４１％収率）を褐色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２５６．２；実測値　２５６．２；Ｒｔ＝０．７５２分．
ステップ４：２－イソプロピル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中の２－イソプロピル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（０．３５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（１０３．７１ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ、９６．５６μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した

。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水とＤＣＭとの間で分配した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２－イソプロピル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．３ｇ、１．１７ｍｍｏｌ、８５．０４％収率）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２５８．２；実測値　２５８．４；Ｒｔ＝０．６４１分．

ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２４４．２６ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、２３２．６３μＬ）を、ＤＣＭ（１０．７７ｍＬ）中の２－イソプロピル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．３ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１３５．６４ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、１８６．８３μＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１２時間撹拌した。反応混合物を$Na_2CO_3$、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．３４ｇ、８２６．４１μｍｏｌ、７０．９０％収率）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４１２．２；実測値　４１２．２；Ｒｔ＝１．２１６分．

ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．３４ｇ、８２６．４１μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（$NH_3$）（１０ｍＬ）に溶解し、２０℃で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ乾燥させた。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１８ｇ、５４８．１０μｍｏｌ、６６．３２％収率）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．１；実測値　３２９．１；Ｒｔ＝１．１７２分．

ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１８ｇ、５４８．１０μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２２５．７９ｍｇ、６５７．７２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２０．８８ｍｇ、１０９．６２μｍｏｌ、３．７１μＬ）、炭酸セシウム（３５７．１６ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（９３．５５ｍｇ、６５７．７２μｍｏｌ）をアルゴン下、ＤＭＦ（５ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で３６時間一晩撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　３０－６０％　水－　ＭｅＣＮ＋ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分；ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＣＮ＋ＦＡ；カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。反応は成功した。Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチル

シリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２１ｇ、３５．５５μｍｏｌ、６．４９％収率）を褐色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５９１．２；実測値　５９１．２；Ｒｔ＝１．３９６分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４０）の合成

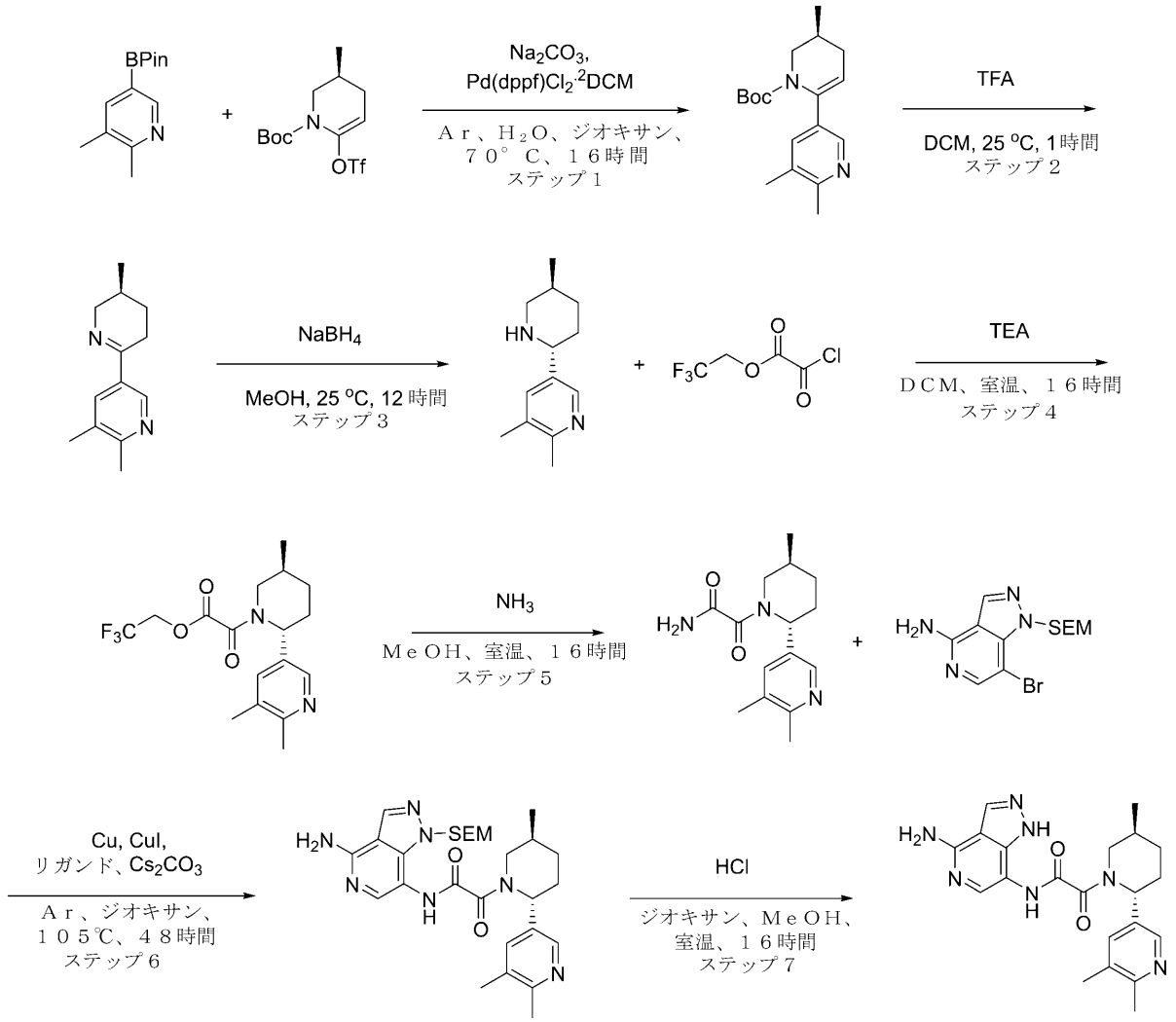
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２１ｇ、３５．５５μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１２１．５９ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、８２．１６μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　０－９０％　水－メタノール＋ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分；ローディングポンプ　４ｍＬ／分　メタノール＋ＦＡ　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。反応は成功した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．００５ｇ、９．８７μｍｏｌ、２７．７７％収率、ＨＣＯＯＨ）を明るい黄色の固体として得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９２　－　１．０８　（ｍ，３Ｈ），　１．２８　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．４５　－　１．５１　（ｍ，１Ｈ），　１．５１　－　１．５６　（ｍ，　６Ｈ），　１．６３　－　１．８６　（ｍ，１Ｈ），　１．８７　－　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１７　－　２．３５　（ｍ，１Ｈ），　２．７９　－　３．１４　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４　－　４．１６　（ｍ，１Ｈ），　４．７３　－　５．１１　（ｍ，　１Ｈ），　５．３４　－　５．７３　（ｍ，１Ｈ），　６．６２　－　６．９４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　－　７．１２　（ｍ，１Ｈ），　７．５４　－　７．５９　（ｍ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．６９　（ｍ，１Ｈ），　７．７２　－　８．１３　（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．２２　（ｍ，１Ｈ），　８．３２　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　９．４１　－　１０．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６８　－　１３．３０　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４６１．２；実測値　４６１．２；Ｒｔ　＝　０．７０５分．

実施例２１４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４１）

【化５２４】




化合物２４１

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

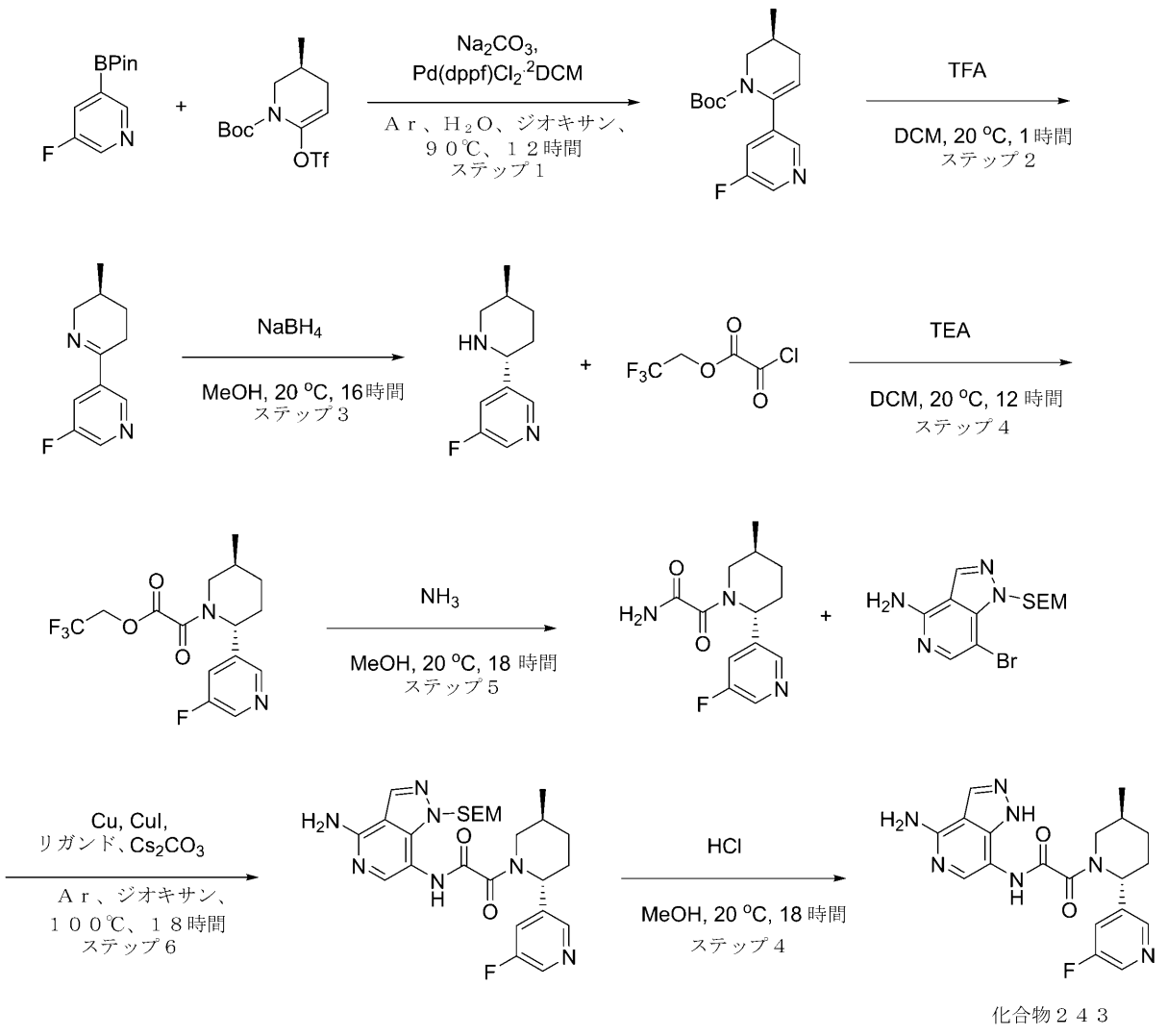
**２，３－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３ｇ、１２．８７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．４４ｇ、１２．８７ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（４．０９ｇ、３８．６１ｍｍｏｌ、１．６２ｍＬ）を、ジオキサン（２９．３２ｍＬ）及び水（９．７７ｍＬ）の混合物に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ（５２５．４８ｍｇ、６４３．４６μｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、７０℃で１６時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキを１，４－ジオキサン（２＊２０ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、１２．５７ｍｍｏｌ、９７．６４％収率）を得た。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０３．２；実測値　３０３．２；Ｒｔ＝１．１２２分．**

ステップ２：２，３－ジメチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成
ＴＦＡ（２１．４９ｇ、１８８．４９ｍｍｏｌ、１４．５２ｍＬ）を含むＤＣＭ（２５．４８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、１２．５７ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。水（５０ｍＬ）を残渣に加え、濾過し、次いでｐＨを１０％水酸化ナトリウム水溶液で１０に調整した。得られた混合物をジクロロメタン（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２，３－ジメチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．６ｇ、７．９１ｍｍｏｌ、６２．９４％収率）を褐色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２０３．２；実測値　２０３．２；Ｒｔ＝０．４６０分．
ステップ３：２，３－ジメチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジンの合成
ＭｅＯＨ（１９．４４ｍＬ）中の２，３－ジメチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．６ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム５９８．４６ｍｇ、１５．８２ｍｍｏｌ、５５７．２２μＬ）を０℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで２０ｍＬの水及び５０ｍＬのＥｔＯＡｃでクエンチした。合わせた有機相を２０ｍＬのブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，３－ジメチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（０．４６ｇ、２．２５ｍｍｏｌ、２８．４７％収率）を得て、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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２０５．２；実測値　２０５．２；Ｒｔ＝０．５１５分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
２，３－ジメチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（０．４６ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１９．５３ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（３４１．７４ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ、４７０．７２μＬ）を加えた。次いで反応混合物を冷却し、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（５１４．７０ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。その後、水（５０ｍＬ）を加え、有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６９ｇ、１．９３ｍｍｏｌ、８５．５２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５９．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ＝０．７３２分．
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６９ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨ（１．９３ｍｍｏｌ、２０ｍＬ）に溶解し、室温で一晩撹拌した。次いで、それを真空中で蒸発させ、ＨＰＬＣ（２－１０分　５０－７０％　ＭｅＯＨ＋$NH_3$；流量：３０ｍＬ／分）に供して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピ

ペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、１．８２ｍｍｏｌ、９４．３１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７６．２；実測値　２７６．２；Ｒｔ＝０．６９５分．
ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ジオキサン（３．９９ｍＬ）中の数ｍｇのＣｕ（２．３１　ｍｇ、３６．３２　μｍｏｌ）を含む７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２７４．２９ｍｇ、７９９．００μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、７２６．３６μｍｏｌ）、炭酸セシウム（３５４．９９ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（８２．６６ｍｇ、５８１．０９μｍｏｌ）、及びＣｕＩ（８３．００ｍｇ、４３５．８２μｍｏｌ、１４．７７μＬ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４８時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：３０－７０％　２－１０分　ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７３．９ｍｇ、１３７．４３μｍｏｌ、１８．９２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３８．２；実測値　５３８．２；Ｒｔ＝０．９４５分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４１）の合成
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７３．９ｍｇ、１３７．４３μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（１３７．４３μｍｏｌ、２ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を室温で１６時間撹拌した。溶液を蒸発させ、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：１０－３０％　２－１０分　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍＫ／ｍｉｎ）に供した。その後、３３．９ｍｇの粗製物をキラル分離（カラム：ＣｈｉｒａｌｐａｋＡＤ－Ｈ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）；ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５；流量：１２ｍＬ／分；ＲＴ＝　２４．２４分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５，６－ジメチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２１．２２ｍｇ、４６．７９μｍｏｌ、３４．０５％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。
分析用条件（カラム：ＡＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン（０．１％ＥＤＡ）－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物２４１のＲｅｌ時間は２０．１５分であった。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８８　－　１．０５　（ｍ，３Ｈ），　１．２９　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　－　１．８３　（ｍ，１Ｈ），　１．８４　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　１．９９　－　２．２１　（ｍ，２Ｈ），　２．２１　－　２．２９　（ｍ，　３Ｈ），　２．３６　－　２．４３　（ｍ，３Ｈ），　２．７３　－　３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　－　４．１１　（ｍ，１Ｈ），　４．９６　－　５．６５　（ｍ，　１Ｈ），　６．５２　－　６．８９　（ｍ，２Ｈ），　７．４２　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．８６　（ｍ，

１Ｈ），８．１２－８．２７（ｍ，２Ｈ），９．４２－１０．６０（ｍ，１Ｈ），１２．３７－１３．３８（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値４０８．２；実測値４０８．２；Ｒｔ＝１．４４９分．
実施例２１５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４３）
【化５２５】




化合物２４３

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－フルオロ－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
３－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．４１ｇ、９．８６ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１．９０ｇ、１７．９３ｍｍｏｌ、７５０．６８μＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ（３６６．１２ｍｇ、４４８．３３μｍｏｌ）を、ジオキサン（２０ｍＬ）＋水（５ｍＬ）中アルゴン下で混合し、次いで９０℃で１２時間バイアル中で一晩撹拌した。固体を濾過し、濾液をＥＡで希釈し、有機層を分離し、水層を追加のＥＡで抽出し、合わ

せた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－フルオロ－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．１６ｇ、粗製）を赤色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２９３．２；実測値　２９３．２；Ｒｔ＝１．１９５分．

ステップ２：３－フルオロ－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－フルオロ－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．１６ｇ、１４．２３ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１２ｍＬ）及びＤＣＭ（１２ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた透明な溶液を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ＭＴＢＥで抽出し（３回）、その後、水層をＮａＯＨで塩基性化し、ＤＣＭで抽出し（３回）、合わせたＤＣＭ層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。反応は成功した。３－フルオロ－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．６ｇ、８．３２ｍｍｏｌ、５８．４９％収率）を赤色のガムとして得た。

ステップ３：３－フルオロ－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジンの合成

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の３－フルオロ－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．６ｇ、８．３２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（６２９．７８ｍｇ、１６．６５ｍｍｏｌ、５８６．３９μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水とＤＣＭとの間で分配した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。３－フルオロ－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（１．２ｇ、６．１８ｍｍｏｌ、７４．２２％収率）を赤色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　１９５．２；実測値　１９５．２；Ｒｔ＝０．６５４分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．２９ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３５ｍＬ）中の３－フルオロ－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（１．２ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（７８１．４０ｍｇ、７．７２ｍｍｏｌ、１．０８ｍＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１２時間撹拌した。反応混合物を水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（２ｇ、５．７４ｍｍｏｌ、９２．９５％収率）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４９．２；実測値　３４９．２；Ｒｔ＝１．２６４分．

ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（２ｇ、５．

７４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ／ＮＨ$_3$（３５ｍＬ）に溶解し、２０℃で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ乾燥させた。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２ｇ、粗製）をオレンジ色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２６６．２；実測値　２６６．２；Ｒｔ＝０．９４７分．

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３８０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２９３．６５ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（７．４６ｍｇ、１１７．３３μｍｏｌ）、ＣｕＩ（６３．２４ｍｇ、３３２．０８μｍｏｌ、１１．２５μＬ）、炭酸セシウム（５４０．９９ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、２３６．２４μＬ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４７．２３ｍｇ、３３２．０８μｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、Ａｒで５分間パージし、次いで密閉管中で１００℃で１８時間加熱した。最終混合物を濾過し、ジオキサンを真空中で蒸発させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；４０－４０－７０％　０－１－６分　Ｈ$_2$Ｏ／ＡＣＮ／０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍＬ／分、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２０４ｍｇ、３８６．６１μｍｏｌ、３４．９３％収率）を明るい褐色の固体（シス／トランスの混合物）として得て、これを次のステップで直接使用した。

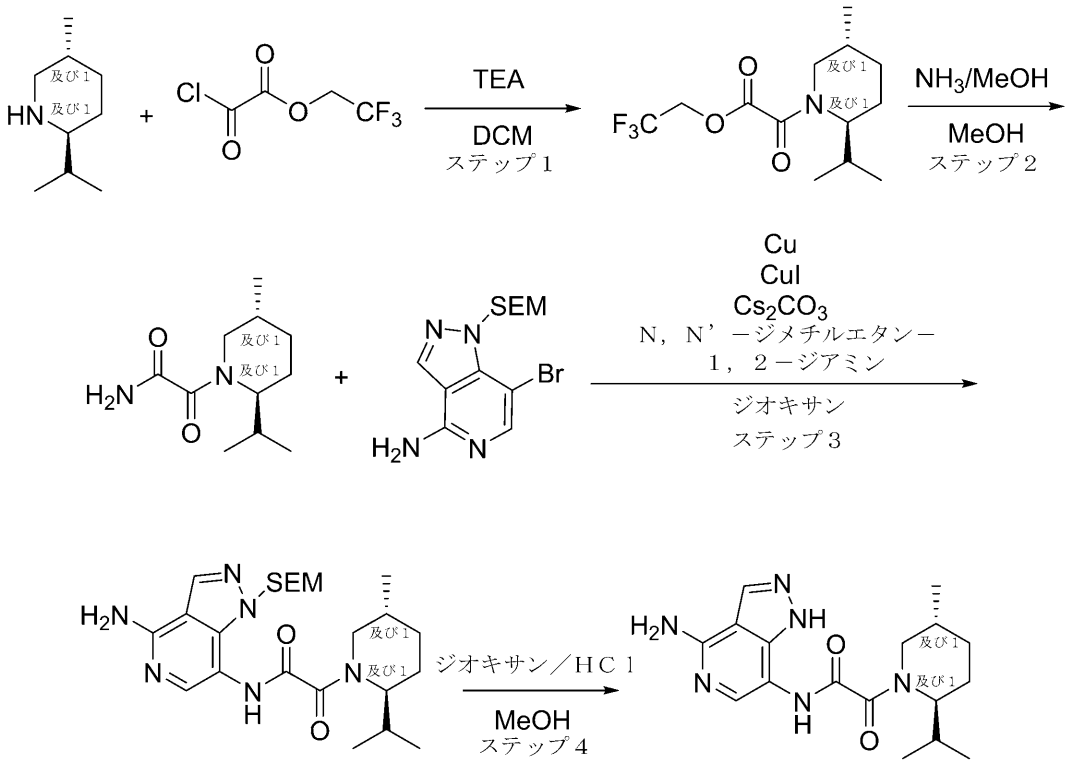
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　５２８．４；実測値　５２８．４；Ｒｔ＝１．２７０分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４３）の合成

メタノール（２ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２０４ｍｇ、３８６．６１μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２．１１ｇ、５．８０ｍｍｏｌ、２．６４ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；１０－５０％　０－５分　Ｈ$_2$Ｏ／ＭｅＯＨ／０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、化合物２４３　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５５ｍｇ、１３８．４０μｍｏｌ、３５．８０％収率）、及び２４％のシス不純物を含む２５ｍｇの粗画分を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８２　－　１．０９　（ｍ，３Ｈ），　１．２９　－　１．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１．５５　－　１．９７　（ｍ，２Ｈ），　２．０１　－　２．３１　（ｍ，　２Ｈ），　２．６９　－　３．１７　（ｍ，１Ｈ），　３．７２　－　４．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．１０　－　５．７３　（ｍ，１Ｈ），　６．６３　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７　－　８．２２　（ｍ，３Ｈ），　８．３０　－　８．５７　（ｍ，　２Ｈ），　９．６３　－　１０．６１　（ｍ

，　１Ｈ），　１２．６１　－　１３．３５　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３９８．２；実測値　３９８．２；Ｒｔ　＝　１．７０８分．
実施例２１６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２４４）
【化５２６】




化合物２４４

　ステップ１：ｒａｃ－２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
　ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチル－ピペリジン（１．２ｇ、６．７５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を、ＤＣＭ（１６．７１ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（２．３９ｇ、２３．６３ｍｍｏｌ、３．２９ｍＬ）を加えた。次いで反応混合物を冷却し、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．２９ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。その後、水（５０ｍｌ）を加え、有機層をブライン（２０ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、３．３９ｍｍｏｌ、５０．１５％収率）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９５．２；実測値　２９６．２；Ｒｔ＝１．２０７分．
　ステップ２：ｒａｃ－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
　２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、３．３９ｍｍｏｌ）を、

ＭｅＯＨ／ＮＨ$_3$（１５ｍＬ）に溶解し、室温で一晩撹拌した。次いで、それを真空中で蒸発させて、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．６ｇ、２．８３ｍｍｏｌ、８３．４６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２１２．２；実測値　２１３．２；Ｒｔ＝１．０８６分．

ステップ３：ｒａｃ－Ｎ－（４－アミノ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ジオキサン（４．９７ｍＬ）中の数ｍｇのＣｕ（４．４９ｍｇ、７０．６６μｍｏｌ）を含む７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５３３．６５ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６９０．６６ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１６０．８１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１６１．４８ｍｇ、８４７．９１μｍｏｌ、２８．７３　μＬ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４８時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：３０－７０％　２－１０分　ＭｅＣＮ、流量：３０ｍｌ／分）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７５．８ｍｇ、１５９．６９μｍｏｌ、１１．３０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４７４．２；実測値　４７５．２；Ｒｔ＝１．１８７分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２４４）の合成

Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７５．８ｍｇ、１５９．６９μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（１５９．６９μｍｏｌ、２ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を室温で１６時間撹拌した。溶液を蒸発させ、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：０－５０％　２－１０分　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２６．４ｍｇ、６７．６２μｍｏｌ、４２．３４％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

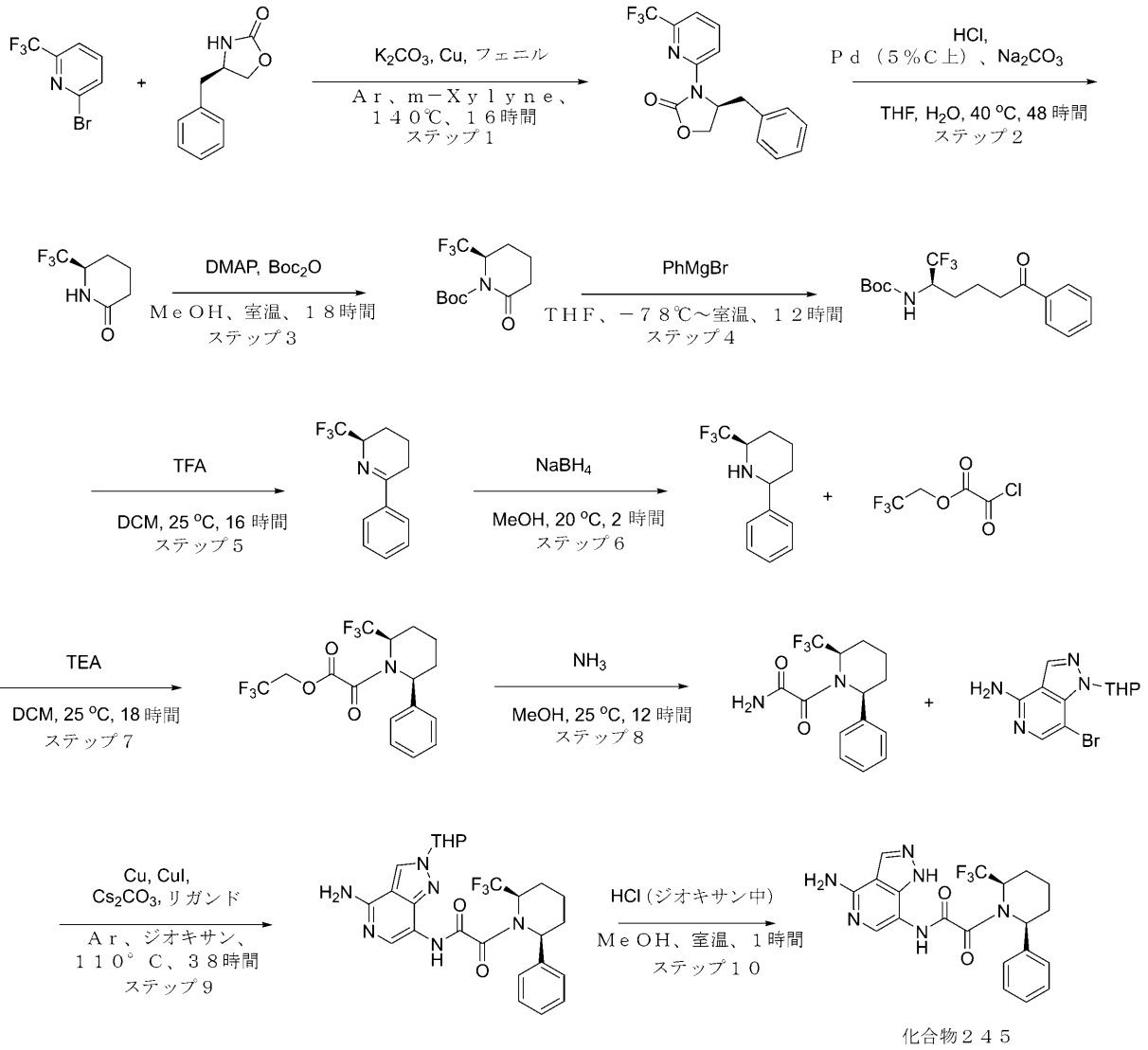
化合物２４４：

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．２３　－　０．８２　（ｍ，　３Ｈ），　０．８２　－　１．０２　（ｍ，　６Ｈ），　１．１７　－　１．４７　（ｍ，　１Ｈ），　１．５１　－　１．９１　（ｍ，　３Ｈ），　１．９４　－　２．２６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８９　－　３．０９　（ｍ，　１Ｈ），　３．３０　－　３．３１　（ｍ，　１Ｈ），　３．５９　－　３．６７　（ｍ，　１Ｈ），　３．９０　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　６．６１　－　７．５１　（ｍ，　２Ｈ），　７．７２　－　８．１８　（ｍ，　２Ｈ），　９．２７　－　１０．４９　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４０　－　１３．４５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋１］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３４４．２；実測値　３４５．２；Ｒｔ　＝　２．５６６分．

**実施例２１７．Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４５）**

**【化５２７】**




化合物２４５

**ステップ１：ｒａｃ－（４Ｒ）－４－ベンジル－３－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］オキサゾリジン－２－オンの合成**

**オーブン乾燥したシュレンク管に、２－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（１０ｇ、４４．２５ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（４Ｒ）－４－ベンジルオキサゾリジン－２－オン（７．８４ｇ、４４．２５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（７．９５ｇ、５７．５２ｍｍｏｌ、３．４７ｍＬ）、ＣｕＩ（８４２．７２ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、１４９．９５μＬ）、及び１，１０－フェナントロリン（１．２０ｇ、６．６４ｍｍｏｌ）を充填し、アルゴン雰囲気下に置いた。乾燥トルエン（０．５Ｍ）を固体に加え、混合物を１４０℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をシリカパッドを通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル（０％～１００％のＭＴＢＥ／ヘキサン）上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｒａｃ－（４Ｒ）－４－ベンジル－３－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］オキサゾリジン－２－オン（９．８ｇ、３０．４１ｍｍｏｌ、６８．７２％収率、）を得た。**

ステップ２：ｒａｃ－（６Ｓ）－６－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－オンの合成

オートクレーブにｒａｃ－（４Ｒ）－４－ベンジル－３－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］オキサゾリジン－２－オン（９．８ｇ、３０．４１ｍｍｏｌ）、及びパラジウム、５％活性炭ペースト上、５Ｒ４３７（６．４７ｇ、３．０４ｍｍｏｌ、５％純度）を充填した。ＴＨＦ（１２５ｍＬ）及び水（１２５ｍＬ）をそれに加え、続いて塩酸ＡＣＳグレード３６～３８％（７．３９ｇ、７２．９８ｍｍｏｌ、６．３７ｍＬ、３６％純度）を加えた。オートクレーブを水素ガスで３回加圧及び減圧した後、最終的な水素圧力を５０ａｔｍに設定した。反応混合物を５０ａｔｍ、４０℃で４８時間撹拌した。オートクレーブを室温まで冷却し、慎重に減圧した。反応混合物を炭酸ナトリウム（１２．８９ｇ、１２１．６３ｍｍｏｌ、５．０９ｍＬ）に慎重に注ぎ、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＴＨＦ（１５０ｍＬ）ですすぎ、濾液を真空中で濃縮した。残渣を水（７５ｍＬ）に再溶解し、ＤＣＭ（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を減圧（１ｔｏｒｒ）下で蒸留し、ｒａｃ－（６Ｓ）－６－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－オン（８４５ｍｇ、５．０６ｍｍｏｌ、１６．６３％収率）を得た。

$^1H$ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$） δ（ｐｐｍ） １．７４（ｍ，３Ｈ），１．９３（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ）．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（６Ｓ）－２－オキソ－６－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｒａｃ－（６Ｓ）－６－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－オン（０．８４５ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（１３ｍＬ）に溶解し、ＤＭＡＰ（６１．７７ｍｇ、５０５．６０μｍｏｌ）をそれに加えた。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１．２１ｇ、５．５６ｍｍｏｌ、１．２８ｍＬ）を滴下して加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を１０％クエン酸水溶液（３５ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（６Ｓ）－２－オキソ－６－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０６ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 １６８．２；実測値 １６８．２；Ｒｔ＝１．３１０分．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［ｒａｃ－（１Ｓ）－５－オキソ－５－フェニル－１－（トリフルオロメチル）ペンチル］カルバメートの合成

乾燥した２つ口フラスコに、ＴＨＦ（１５ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（６Ｓ）－２－オキソ－６－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０６ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）を撹拌しながら加え、溶液を－７８℃まで冷却した。フェニルマグネシウムブロミド（６．２３ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、６．３６ｍＬ、１５％純度）をｔ－Ｂｏｃ－ラクタムに１時間にわたって加え、内部温度を－７０℃を下回るように維持した。溶液を室温まで温め、１２時間撹拌した。飽和$NH_4Cl$水溶液を加えた（１０ｍＬ）。水層をＤＣＭで抽出し（３×１０ｍＬ）、有機層を合わせ、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［ｒａｃ－（１Ｓ）－５－オキソ－５－フェニル－１－（トリフルオロメチル）ペンチル］カルバメート（０．９６ｇ、粗製）を明るい黄色の油として得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ２４６．０；実測値 ２４６．０；Ｒｔ＝１．３１１分．

ステップ５：ｒａｃ－（２Ｓ）－６－フェニル－２－（トリフルオロメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

トリフルオロ酢酸（４．７５ｇ、４１．７０ｍｍｏｌ、３．２１ｍＬ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［ｒａｃ－（１Ｓ）－５－オキソ－５－フェニル－１－

（トリフルオロメチル）ペンチル］カルバメート（０．９６ｇ、２．７８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を２０％$K_2CO_3$水溶液（３０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（２Ｓ）－６－フェニル－２－（トリフルオロメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．４３ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２８．０；実測値　２２８．０；Ｒｔ＝１．２９６分．

ステップ６：ｒａｃ－（６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）ピペリジンの合成

ｒａｃ－（２Ｓ）－６－フェニル－２－（トリフルオロメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（４３０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を、メタノール（１０．０６ｍＬ）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（１０７．３９ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ、９９．９９μＬ）を少しずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を３時間撹拌した。水（５ｍＬ）を反応混合物に加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。水（１０ｍＬ）を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭ（２＊１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧中で濃縮した。得られた粗生成物を水（２０ｍＬ）で希釈し、$NaHSO_4$でｐＨ３に酸性化し、得られた混合物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。水溶液を炭酸カリウムでｐＨ９に塩基性化し、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機相を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ｒａｃ－（６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）ピペリジン（１２０ｍｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２３０．０；実測値　２３０．０；Ｒｔ＝０．８３６分．

ステップ７：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセテートの合成

ｒａｃ－（６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）ピペリジン（１２０ｍｇ、５２３．４７μｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（６３．５６ｍｇ、６２８．１６μｍｏｌ、８７．５５μＬ）を、ＤＣＭ（１．９５ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を氷／メタノール浴中で２５℃まで冷却した。ＤＣＭ（９７５．１３μＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１０９．７０ｍｇ、５７５．８１μｍｏｌ、７４．６２μＬ）の溶液を、２５℃で滴下して加え、得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。水（５ｍＬ）を残渣に加え、有機層を分離した。水層をＤＣＭ（１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセテート（１７０ｍｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８４．０；実測値　３８４．０；Ｒｔ＝１．４５１分．

ステップ８：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

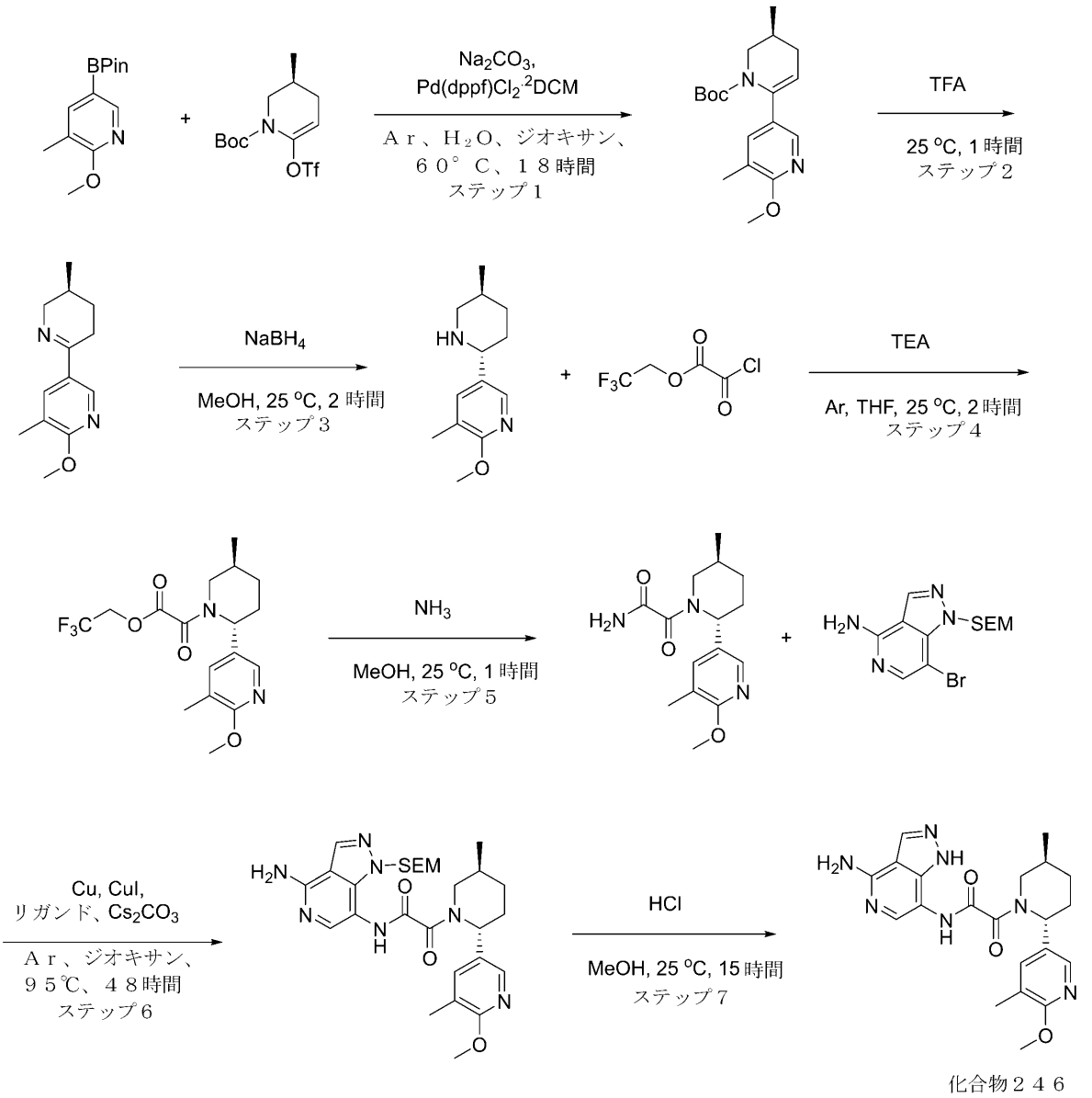
メタノール／ＮＨ３（７Ｎ）（２ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセテート（１７０ｍｇ、４４３．５３μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１２１ｍｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０１．０；実測値　３０１．０；Ｒｔ＝１．２４６分．

ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニ

ル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
８ｍＬバイアルに２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１３０ｍｇ、４３２．９４μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１４１．５１ｍｇ、４７６．２３μｍｏｌ）、銅（１．３８ｍｇ、２１．６５μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（４１．２３ｍｇ、２１６．４７μｍｏｌ、７．３４μＬ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４６．１９ｍｇ、３２４．７０μｍｏｌ）、炭酸セシウム（２８２．１２ｍｇ、８６５．８７μｍｏｌ）、及びジオキサン（３ｍＬ）を充填し、得られた混合物をアルゴンで５分間刺激した。バイアルを密閉し、１１０℃で３８時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０－２－１０分　４３－５０－７０％　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１$NH_4OH$、流量３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＭｅＯＨ；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　ＳＭＢ１００－５Ｔ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３２ｍｇ、６１．９５μｍｏｌ、１４．３１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１７．２；実測値　５１７．２；Ｒｔ＝１．１９４分．
ステップ１０：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４５）の合成
Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３２ｍｇ、６１．９５μｍｏｌ）を、メタノール（１ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（１ｍＬ）を加えた。得られた溶液を１時間撹拌し、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０－２－１０分　０－　８５％　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１ＦＡ；流量３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＡＣＮ）、カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（９．１ｍｇ、１９．０２μｍｏｌ、３０．７０％収率、ＨＣＯＯＨ）、及びＮ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｓ）－２－フェニル－６－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル］アセトアミド（４．７ｍｇ、９．８２μｍｏｌ、１５．８６％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$d_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．５７　－　１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　－　１．８４　（ｍ，　１Ｈ），　１．８７　－　２．１１　（ｍ，　３Ｈ），　２．８３　－　３．１７　（ｍ，　１Ｈ），　５．１１　－　５．４８　（ｍ，　１Ｈ），　５．４８　－　５．８４　（ｍ，　１Ｈ），　６．６２　－　６．９０　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．３６　（ｍ，　３Ｈ），　７．３８　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　－　８．２６　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４４　－　１０．８３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４６　－　１２．９５　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４３３．０；実測値　４３３．０；Ｒｔ　＝　１．０５１分．
実施例２１８．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４６）

【化５２８】




化合物２４６

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

**炭酸ナトリウム（２．３２ｇ、２１．９０ｍｍｏｌ、９１６．５６μＬ）を、ジオキサン（２５ｍＬ）及び水（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．７８ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ）、及び２－メトキシ－３－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３ｇ、１２．０４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２＊ＤＣＭ（８９４．０５ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で９５℃で１４時間撹拌した。反応溶液をデカントし、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それをＭＴＢＥ（２００ｍＬ）で希釈した。得られた濁った溶液を油性残渣からデカントした。ＭＴＢＥを真空中で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（６－メトキ**

シ－５－メチル－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、９．４２ｍｍｏｌ、８６．０６％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１９．２；実測値　３１９．４；Ｒｔ＝１．３９６分．
ステップ２：２－メトキシ－３－メチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、９．４２ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（４４．４０ｇ、３８９．４０ｍｍｏｌ、３０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＦＡを真空中で蒸発させた。残渣を水（１５０ｍＬ）で希釈した。得られた濁った溶液を油性残渣からデカントし、次いでＮａＨＣＯ$_3$で塩基性化した。生成物をＤＣＭ（３＊５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。ＤＣＭを真空中で蒸発させ、２－メトキシ－３－メチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．９ｇ、８．７０ｍｍｏｌ、９２．３８％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２１９．２；実測値　２１９．２；Ｒｔ＝０．６９１分．
ステップ３：２－メトキシ－３－メチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジンの合成
ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２－メトキシ－３－メチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（１．９ｇ、８．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（３２９．２９ｍｇ、８．７０ｍｍｏｌ、３０６．６０μＬ）を少しずつ加えた。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。メタノールを真空中で蒸発させた。残渣を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。ＤＣＭを蒸発させて、２－メトキシ－３－メチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（１．３ｇ、５．９０ｍｍｏｌ、６７．８０％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２１．２；実測値　２２１．２；Ｒｔ＝０．８９１分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
ＴＨＦ（２９．９９ｍＬ）中の２－メトキシ－３－メチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（１．３ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１．１９ｇ、１１．８０ｍｍｏｌ、１．６４ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．６９ｇ、８．８５ｍｍｏｌ）を２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。反応混合物を次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７５．０；実測値　３７５．０；Ｒｔ＝１．４３５分．
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（２ｇ、５．３４ｍｍｏｌ）の溶液を通して、アンモニア（９０９．８６ｍｇ、５３．４３ｍｍｏｌ）を２５℃で１０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物（０．８ｇ）を得て、これを逆相ＨＰＬＣ（システム　２５－７５％　０－５分　Ｈ$_2$Ｏ／Ｍ

ｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５９ｇ、２．０３ｍｍｏｌ、３７．９１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９２．２；実測値　２９２．２；Ｒｔ＝１．１２５分．

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ジオキサン（３ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２５ｇ、８５８．０９μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２９４．５８ｍｇ、８５８．０９μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１６３．４２ｍｇ、８５８．０９μｍｏｌ、２９．０８μＬ）、炭酸セシウム（４１９．３７ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１８３．０８ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、及びＣｕ（５．４５ｍｇ、８５．８１μｍｏｌ）の混合物をアルゴン下、９５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（６０－６０－１００％　０－１－６分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１４９ｍｇ、２６９．０９μｍｏｌ、３１．３６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５５４．２；実測値　５５４．２；Ｒｔ＝１．２９０分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４６）の合成

ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１４９ｍｇ、２６９．０９μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで逆相ＨＰＬＣ（１０－１０－４０％　０－１－６分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＡＣＮ）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＮＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（９０ｍｇ、１９５．６８μｍｏｌ、７２．７２％収率、ＨＣｌ）を得た。

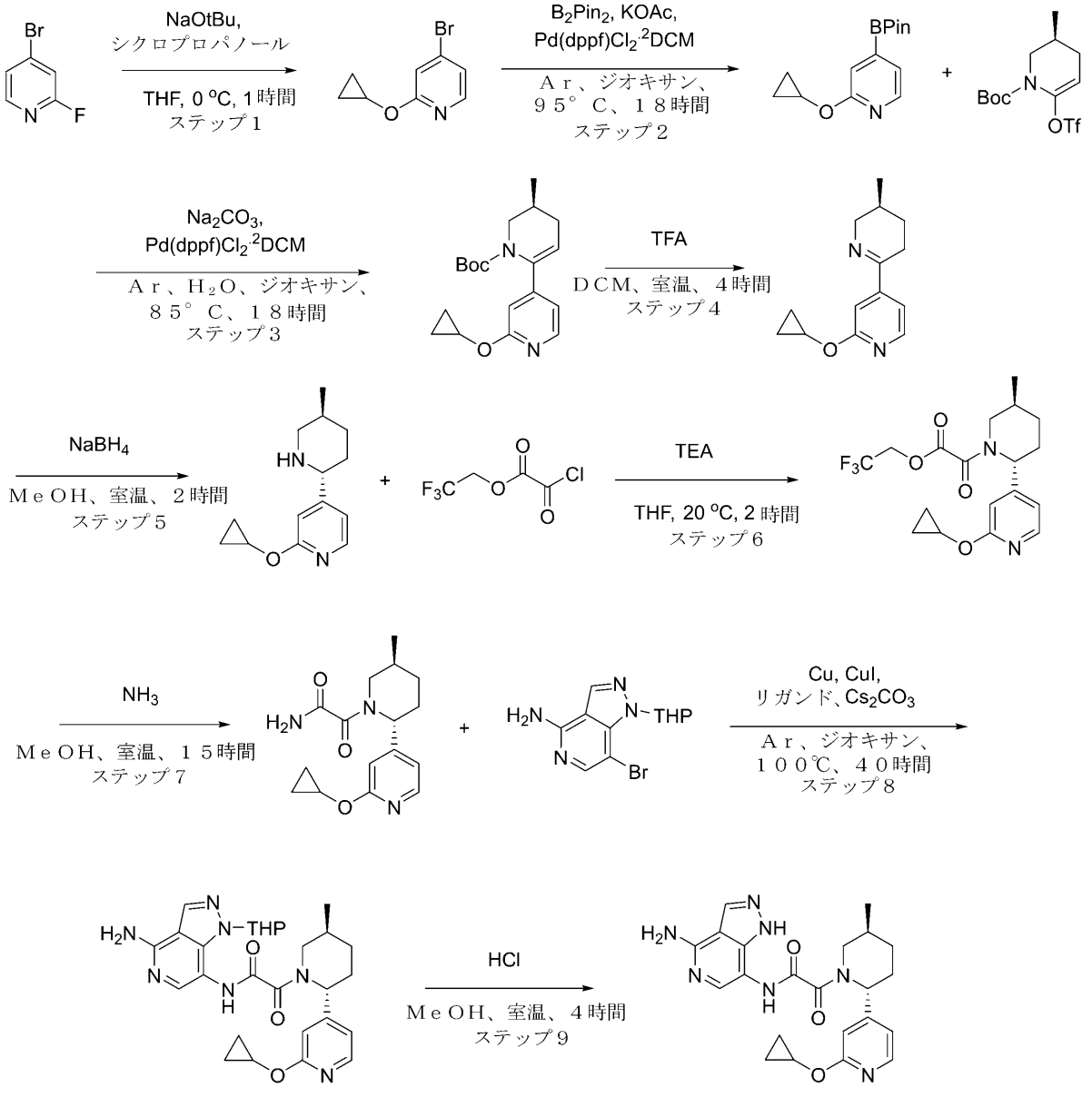
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．６７　－　１．０７　（ｍ，３Ｈ），　１．２０　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５１　－　２．２５　（ｍ，７Ｈ），　２．７４　－　３．０７　（ｍ，　１Ｈ），　３．６６　－　４．０９　（ｍ，４Ｈ），　４．９７　－　５．６９　（ｍ，　１Ｈ），　６．９３　－　７．２３　（ｍ，３Ｈ），　７．４５　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．７９　（ｍ，１Ｈ），　７．８０　－　７．９９　（ｍ，　１Ｈ），　８．１５　－　８．４５　（ｍ，

１Ｈ），　９．５４　－　１０．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６９　－　１３．５６　（ｍ，　１Ｈ）．

　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４２４．２；実測値　４２４．２；Ｒｔ　＝　２．５３４分．

実施例２１９．Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物　２４７）

【化５２９】




化合物２４７

ステップ１：４－ブロモ－２－（シクロプロポキシ）ピリジンの合成

　ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５．７３ｇ、５９．６６ｍｍｏｌ）を、撹拌ＴＨＦ（７０ｍＬ）に加え、１０分間撹拌し、０℃まで冷却した。ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（７ｇ、３９．７８ｍｍｏｌ、４．０９ｍＬ）及びシクロプロパノール（３．７０ｇ、６３．６４ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で撹拌反応混合物に

２回に分けて加え、同じ温度で１時間撹拌した。揮発性物質を蒸発させ、残渣を水（２０ｍＬ）と混合し、ＴＢＭＥ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、粗製４－ブロモ－２－（シクロプロポキシ）ピリジン（３．７ｇ、１７．２８ｍｍｏｌ、４３．４６％収率）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ （ｐｐｍ） ０．７８ （ｍ，４Ｈ），４．１５ （ｍ，１Ｈ），６．９６ （ｓ，１Ｈ），７．０２ （ｄ，１Ｈ），８．０３ （ｄ，１Ｈ）．

ステップ２：２－（シクロプロポキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンの合成

酢酸カリウム（３．３９ｇ、３４．５７ｍｍｏｌ、２．１６ｍＬ）を、ジオキサン（８０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（シクロプロポキシ）ピリジン（３．７ｇ、１７．２８ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．２７ｇ、２０．７４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（１．４１ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）を加え、脱気し、アルゴンで２回再充填し、９５℃で１８時間撹拌して、２－（シクロプロポキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４．５ｇ、１７．２３ｍｍｏｌ、９９．７０％収率）を得た。反応混合物２－（シクロプロポキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４．５ｇ、１７．２３ｍｍｏｌ、９９．７０％収率）。

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

炭酸ナトリウム（４．５７ｇ、４３．０８ｍｍｏｌ、１．８０ｍＬ）を、ジオキサン（６０ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）中の２－（シクロプロポキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４．５０ｇ、１７．２３ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６．５５ｇ、１８．９６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、ＰｄＣｌ$_{2}$＊ｄｐｐｆ＊ｄｃｍ（４２２．２０ｍｇ、５１７．００μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で８５℃で１８時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。得られた溶液をシリカゲルの短いパッドを通して濾過し、減圧下で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．５ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３３１．２；実測値 ３３１．２；Ｒｔ＝１．５８４分．

ステップ４：２－（シクロプロポキシ）－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成

トリフルオロ酢酸（２９．３３ｇ、２５７．２５ｍｍｏｌ、１９．８２ｍＬ）を、ジクロロメタン（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．５ｇ、２５．７２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（６０ｍＬ）に取り込んだ。不溶性タール材料をコットンウールプラグを通して濾過した。透明な濾液を固体Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$でｐＨ １０に塩基性化し、ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、２－（シクロプロポキシ）－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル

]ピリジン（４．３５ｇ、１８．８９ｍｍｏｌ、７３．４２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３１．２；実測値　２３１．２；Ｒｔ＝０．４９６分．
ステップ５：２－（シクロプロポキシ）－４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジンの合成
メタノール（８０ｍＬ）中の２－（シクロプロポキシ）－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（４．３５ｇ、１８．８９ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（１．０７ｇ、２８．３３ｍｍｏｌ、９９８．０２μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水（３０ｍＬ）とＤＣＭ（４０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、$K_2CO_3$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、２－（シクロプロポキシ）－４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（２．７１ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ、６１．７６％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３３．２；実測値　２３３．２；Ｒｔ＝０．７７４分．
ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２．８９ｇ、１５．１６ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の２－（シクロプロポキシ）－４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（２．７１ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１．８９ｇ、１８．６６ｍｍｏｌ、２．６０ｍＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、２時間撹拌した。次いで、得られた沈殿物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（５．１ｇ、粗製）を残した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値；実測値；Ｒｔ＝分．
ステップ７：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（５．１ｇ、９．２４ｍｍｏｌ）を、アンモニア（メタノール中の７Ｎ）（２３．３７ｇ、２０９．５４ｍｍｏｌ、３０ｍＬ、１５．２７％純度）に溶解した。得られた混合物を２５℃で１５時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ＭＴＢＥ／ＭｅＯＨ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．６ｇ、５．２７ｍｍｏｌ、５７．０８％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０４．２；実測値　３０４．２；Ｒｔ＝０．９８７分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２００ｍｇ、６５９．２９μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２２５．３０ｍｇ、７５８．１９μｍｏｌ）、銅（４．１９ｍｇ、６５．９３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６２．７８ｍｇ、３２９．６５μｍｏｌ、１１

．１７μＬ）、（Ｓ，Ｓ）－（＋）－Ｎ，Ｎ′－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（４６．８９ｍｇ、３２９．６５μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（４２９．６２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコをアルゴンでパージし、得られた混合物を不活性雰囲気下、１００℃で４０時間撹拌した。次いで、それを酢酸エチル（１５ｍｌ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４１０ｍｇ、粗製）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５２０．４；実測値　５２０．４；Ｒｔ＝０．７５９分．

ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物　２４７）の合成

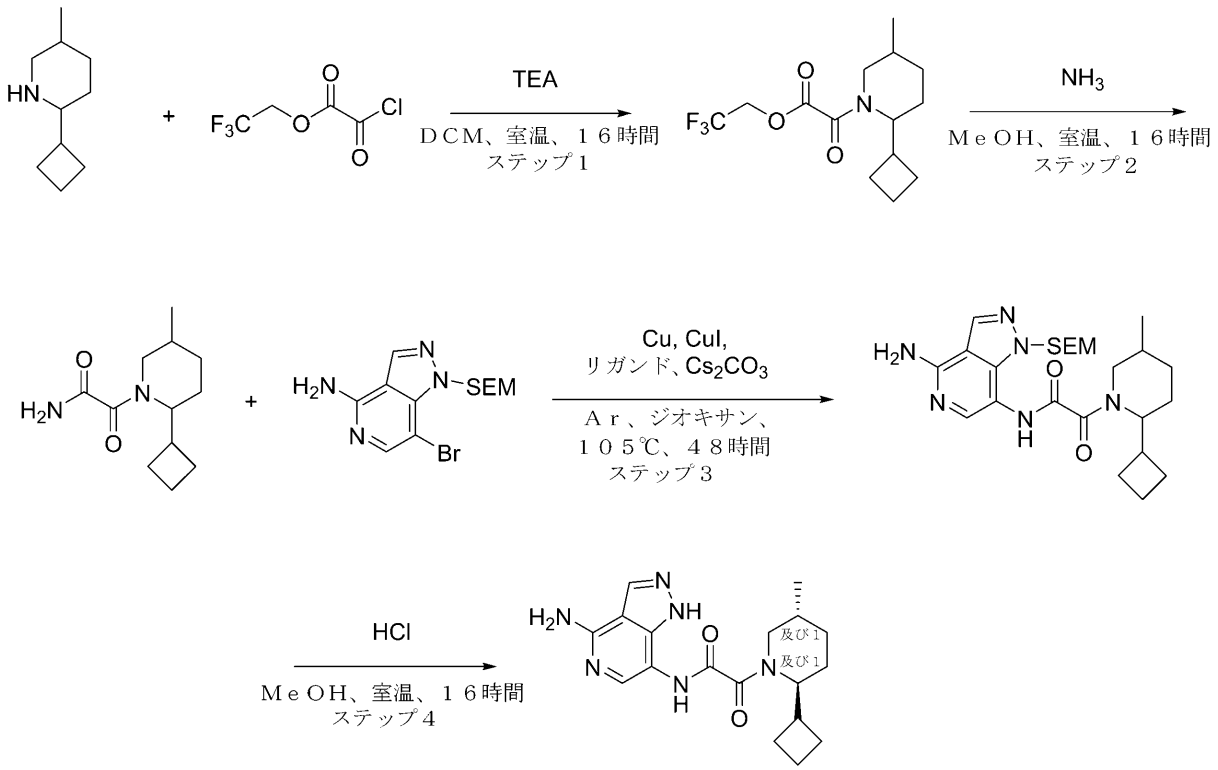
塩酸、３０％ｗ／ｗ水溶液（１．１５ｇ、９．４６ｍｍｏｌ、１ｍＬ、３０％純度）を、メタノール（４ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４１０ｍｇ、７８９．０８μｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を除去し、残渣をＨＰＬＣ（第１の実行：２０－２０－３５％　０－１．５－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分；カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００ｘ２０ｍｍ、５ｕｍ；第２の実行：２０－２０－４０％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（シクロプロポキシ）－４－ピリジル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１１．７ｍｇ、２４．３０μｍｏｌ、３．０８％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．１５　－　０．７７　（ｍ，４Ｈ），　０．８０　－　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．１７　－　１．４３　（ｍ，１Ｈ），　１．５３　－　２．２９　（ｍ，　４Ｈ），　２．７３　－　３．１４　（ｍ，１Ｈ），　３．７３　－　４．１２　（ｍ，　１Ｈ），　４．１９　－　４．３６　（ｍ，１Ｈ），　４．９３　－　５．７０　（ｍ，　１Ｈ），　６．４７　－　７．５５　（ｍ，４Ｈ），　７．６０　－　８．２２　（ｍ，　３Ｈ），　９．５４　－　１０．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６１　－　１３．４２　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４３６．２；実測値　４３６．２；Ｒｔ　＝　１．４９５分．

実施例２２０．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４９）

【化５３０】




化合物２４９

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－（２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテートの合成

２－シクロブチル－５－メチル－ピペリジン（０．８ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１８．６３ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（１．３２ｇ、１３．０５ｍｍｏｌ、１．８２ｍＬ）を加えた。次いで反応混合物を冷却し、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．１９ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。その後、水（５０ｍｌ）を加え、有機層をブライン（２０ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－（２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテート（１．２ｇ、３．９０ｍｍｏｌ、７４．８１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０８．２；実測値；３０８．２　Ｒｔ＝１．４５９分．

ステップ２：２－（２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－（２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテート（１．２ｇ、３．９０ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨ（３．９０ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）に溶解し、室温で一晩撹拌した。次いで、それを真空中で蒸発させて、２－（２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（０．８７ｇ、３．８８ｍｍｏｌ、９９．３３％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２５．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝１．０４５分．

ステップ３：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－（２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミドの合成

ジオキサン（３．９８ｍＬ）中の数ｍｇのＣｕ（２．８３ｍｇ、４４．５８μｍｏｌ）を含む７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３３６．７２ｍｇ、９８０．８４μｍｏｌ）、２－（２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（０．２ｇ、８９１．６７μｍｏｌ）、炭酸セシウム（４３５．７８ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１０１．４７ｍｇ、７１３．３３μｍｏｌ）、及びＣｕＩ（１０１．８９ｍｇ、５３５．００μｍｏｌ、１８．１３μＬ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４８時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：３０－７０％ ２－１０分 ＭｅＣＮ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－（２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（１３１．３ｍｇ、２６９．７９μｍｏｌ、３０．２６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４８７．２；実測値 ４８７．２；Ｒｔ＝１．２０７分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２４９）の合成

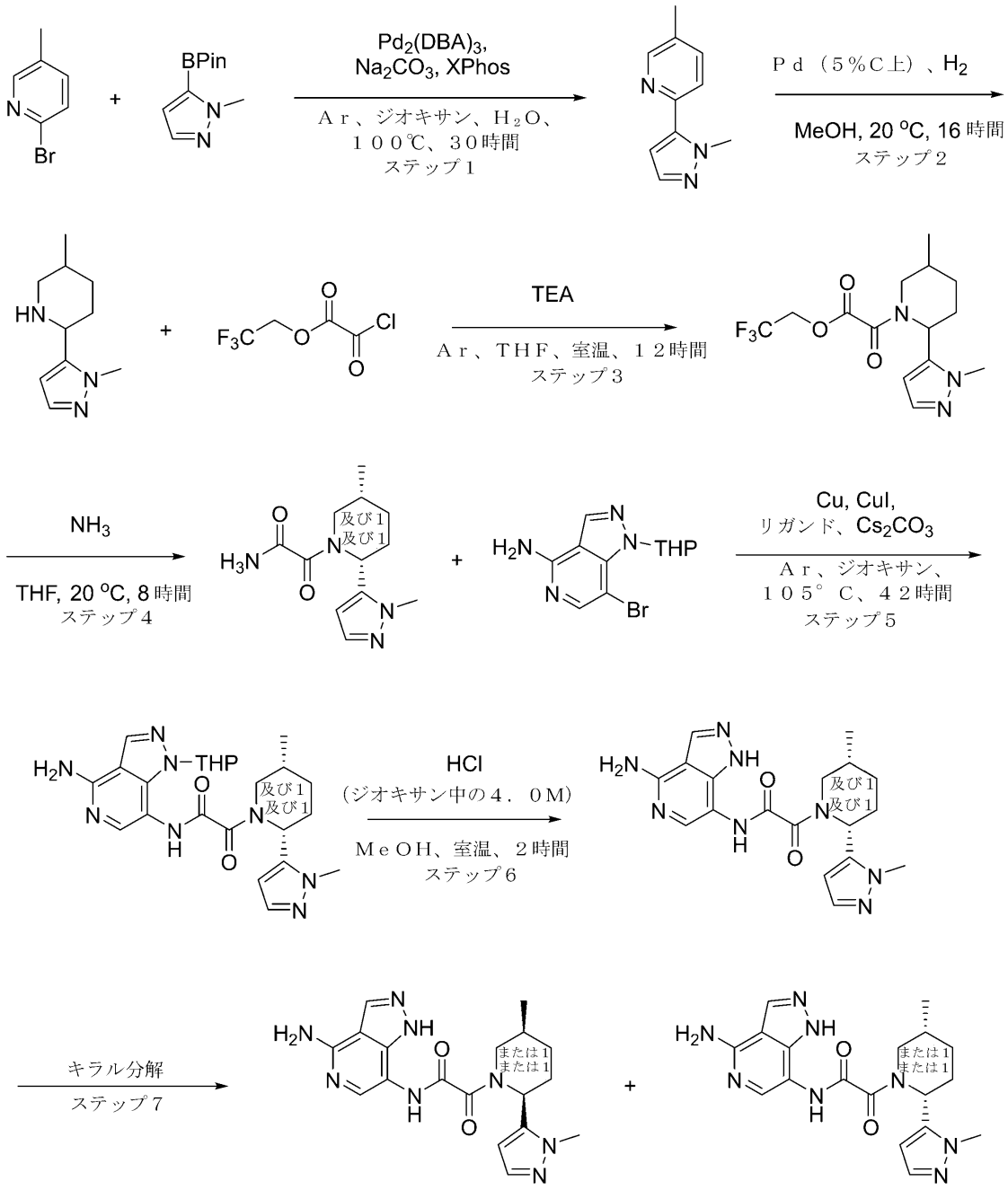
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－（２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（１３１．３ｍｇ、２６９．７９μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（２６９．７９μｍｏｌ、３ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を室温で１６時間撹拌した。溶液を蒸発させ、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：０－５０％ ２－１０分 ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－２－シクロブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４６．３ｍｇ、１１５．０５μｍｏｌ、４２．６４％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ ０．８０ － ０．９７（ｍ，３Ｈ），１．２２ － １．４７（ｍ，２Ｈ），１．４６ － １．８７（ｍ，７Ｈ），１．８８ － ２．０７（ｍ，２Ｈ），２．８８ － ２．９６（ｍ，１Ｈ），３．５４ － ３．６８（ｍ，１Ｈ），４．０３ － ４．５３（ｍ，１Ｈ），６．６１ － ６．８２（ｍ，２Ｈ），７．２８ － ８．２４（ｍ，３Ｈ），９．３８ － １０．３９（ｍ，１Ｈ），１２．３５ － １３．２２（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３５７．２；実測値 ３５７．２；Ｒｔ ＝ ２．１６８分．

実施例２２１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５０）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７２）

【化５３１】




化合物２５０　　化合物２７２

**ステップ１：５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）ピリジンの合成**

**Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１．８６ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１．９４ｇ、４．０７ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１８０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－メチル－ピリジン（７ｇ、４０．６９ｍｍｏｌ）、及び１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（１２．７０ｇ、６１．０４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次に、炭酸ナトリウム（８．６３ｇ、８１．３８ｍｍｏｌ、３．４１ｍＬ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で１００℃で３０時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣を沸騰したＭＴＢＥ（１２０ｍｌ）で抽出し**

た。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、１５ｇの粗生成物を残し、１５ｇのそれをＣＨＣｌ３／ＭＴＢＥ勾配（１０－１００％ＭＴＢＥ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）ピリジン（１．２ｇ、６．９３ｍｍｏｌ、１７．０２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１７４．０；実測値　１７４．０；Ｒｔ＝１．０１９分．

ステップ２：５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）ピペリジンの合成

５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）ピリジン（１．２ｇ、６．９３ｍｍｏｌ）、プラチナ、５％炭素上、乾燥（４０５．４４ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解した。反応混合物を真空化し、２０℃で１６時間水素（５０ａｔｍ）で再充填した。触媒を濾過を介して除去し、揮発性物質を真空中で除去して、５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）ピペリジン（１ｇ、５．５８ｍｍｏｌ、８０．５２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８０．４；実測値　１８０．４；Ｒｔ＝１．４０１分．

ステップ３：２，２，２－トリフルオロエチル２－［５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテートの合成

ＴＨＦ（２５．１６ｍＬ）中の５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）ピペリジン（１．４ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．１９ｇ、１１．７１ｍｍｏｌ、１．６３ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．７９ｇ、９．３７ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－［５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（１．２ｇ、３．６０ｍｍｏｌ、４６．１０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３４．２；実測値　３３４．２；Ｒｔ＝３．３７３分．

ステップ４：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－［５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（１．２ｇ、３．６０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、アンモニウム（１．３０ｇ、７６．２７ｍｍｏｌ）をブロウした。得られた溶液を２０℃で８時間撹拌した。得られた混合物を真空中で蒸発させ、残渣をＴＨＦ（２０ｍｌ＊２）でトリチュレーションし、濾過し、合わせた有機物を真空中で蒸発させて、１ｇの粗生成物を残し、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ１８　ＳＭＢ１００－ＢＴ　１００＊１９ｍｍ；２０－２０－４５％　０－１－５分　$H_2O$／$CH_3OH$／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２９９ｇ、１．１９ｍｍｏｌ、３３．１８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２５１．２；実測値　２５１．２；Ｒｔ＝１．７５８分．

ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２９９ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５６７．９５ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、銅

（５ｍｇ、７８．６８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１６０ｍｇ、８４０．１２μｍｏｌ、２８．４７μＬ）、炭酸セシウム（６２２．７５ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１６０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４２時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをＴＨＦ（３＊５ｍＬ）及びジクロロメタン（３＊５ｍＬ）で連続的に洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、粗製Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１．４ｇ、粗製）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４６７．２；実測値　４６７．２；Ｒｔ＝２．３６３分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８．４０ｇ、３２．０２ｍｍｏｌ、８ｍＬ、１３．９％純度）を、メタノール（８ｍＬ）中の前のステップからの粗製Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１．４ｇ、３．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で１．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：０－０－３０％　０－２－５分　$H_2O$／アセトニトリル／０．２％ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル））に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３６０ｍｇ、８４０．２５μｍｏｌ、２８．００％収率、ＨＣＯＯＨ）をベージュ色の固体として得た。ＨＰＬＣ後の第１の画分（２６０ｍｇ）を分取キラルＨＰＬＣに供した。

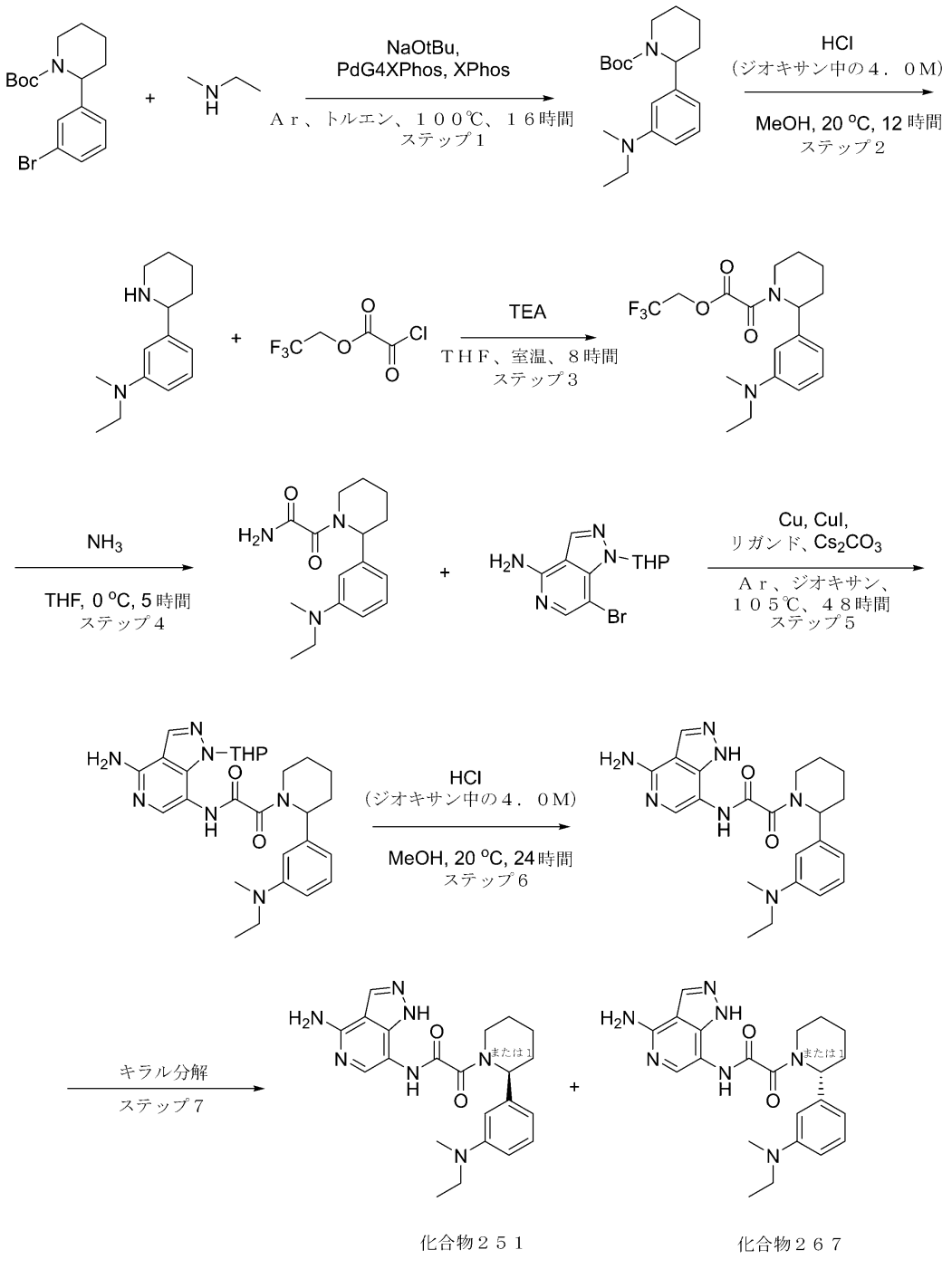
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８３．２；実測値　３８３．２；Ｒｔ＝０．６３１分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５０）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７２）の合成

ラセミＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２６０ｍｇ、６０６．８５μｍｏｌ、ＨＣＯＯＨ）を、分取キラルＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（２５０ｘ３０ｍｍ、１０ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＤＥＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５；流量：３５ｍＬ／分）に供して、化合物２５０　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１３４ｍｇ、３５０．４０μｍｏｌ、５７．７４％収率）（Ｒｅｔ時間＝１４．４２７分）、及び化合物２７２　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－２－（２－メチルピラゾール－３－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１１８ｍｇ、３０８．５６μｍｏｌ、５０．８５％収率）（Ｒｅｔ時間＝１９．６８９分）を得た。

化合物２７２
調製用：ＲＴ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（２５０ｘ３０ｍｍ、１０ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＤＥＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５；流量：３５ｍＬ／分）＝１９．６８９分。
分析用：ＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２；流量：０．６ｍＬ／分）＝２２．２７８分
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７３　－　０．８９　（ｍ，３Ｈ），　１．３４　－　１．７１　（ｍ，　２Ｈ），　１．７３　－　１．９４　（ｍ，２Ｈ），　２．０６　－　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．６１　－　２．９５　（ｍ，１Ｈ），　３．４６　－　４．３４　（ｍ，　４Ｈ），　５．３２　－　５．８７　（ｍ，１Ｈ），　５．９９　－　６．５０　（ｍ，　１Ｈ），　６．５４　－　７．２７　（ｍ，２Ｈ），　７．３２　－　７．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．５８　－　８．４４　（ｍ，２Ｈ），　９．５８　－　１０．６６　（ｍ，　１Ｈ），　１２．３２　－　１３．７８（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３８３．２；実測値　３８３．０；Ｒｔ　＝　１．９７２分．
化合物２５０
調製用：ＲＴ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（２５０ｘ３０ｍｍ、１０ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＤＥＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５；流量：３５ｍＬ／分）＝１４．４２７分。
分析用：ＲＴ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２；流量：０．６ｍＬ／分）＝１６．５４７分
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．６９　－　０．９２　（ｍ，３Ｈ），　１．３２　－　１．９６　（ｍ，　４Ｈ），　２．０７　－　２．３０　（ｍ，１Ｈ），　２．６０　－　２．９５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４８　－　４．２５　（ｍ，４Ｈ），　５．３３　－　５．９３　（ｍ，　１Ｈ），　６．０２　－　６．５１　（ｍ，１Ｈ），　６．６３　－　７．４８　（ｍ，　３Ｈ），　７．５５　－　８．４３　（ｍ，２Ｈ），　９．５９　－　１０．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５５　－　１３．５２（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３８３．２；実測値　３８３．２；Ｒｔ　＝　１．６８５分．
実施例２２２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５１）、及びＮ－（６－アミノ－３－ピリジル）－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－［２－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（化合物２６７）

【化５３２】




**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成**

**ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルエタンアミン（１．０４ｇ、１７．６３ｍｍｏｌ、１．５２ｍＬ）、ＸＰｈｏｓ（１４０．１１ｍｇ、２９３．９０μｍｏｌ）、ＰｄＧ４ＸＰｈｏｓ（２５２．８９ｍｇ、２９３．９０μｍｏｌ）、及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５．６５ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ、２ｍＬ、２０％純度）を、トルエン（２８．８６ｍＬ）中で混合し、Ａｒで１５分間パージし、次いで密閉管中で１００℃で１６時間加熱した。最終混合物を真空中で水（４０ｍｌ）に注ぎ、ＤＣＭ（２ｘ４０ｍｌ）で抽出**

した。合わせた有機抽出物を水（２０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２．１５ｇの粗生成物を残し、２．１５ｇのそれをＣＨＣｌ３／ＣＨ３ＣＮ勾配（１０－１００％ＣＨ３ＣＮ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．７７ｍｍｏｌ、６４．１１％収率）を得た。

ステップ２：Ｎ－エチル－Ｎ－メチル－３－（２－ピペリジル）アニリンの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８．００ｇ、２１９．４１ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌し、次いで蒸発させ、ＭＴＢＥ（１５ｍｌ）に加え、得られた沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、Ｎ－エチル－Ｎ－メチル－３－（２－ピペリジル）アニリン（１ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、９１．１１％収率、２ＨＣｌ）を得た。

ステップ３：２，２，２－トリフルオロエチル２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテートの合成

ＴＨＦ（２９．９９ｍＬ）中のＮ－エチル－Ｎ－メチル－３－（２－ピペリジル）アニリン（１ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（１．３９ｇ、１３．７３ｍｍｏｌ、１．９１ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６５４．０７ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で８時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（１．２８ｇ、３．４４ｍｍｏｌ、１００．００％収率）を得た。

ステップ４：２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（１．２８ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解し、アンモニウム（１．２４ｇ、６８．７５ｍｍｏｌ）をブロウした。得られた溶液を０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を真空中で蒸発させ、残渣をＴＨＦ（２０ｍＬ＊２）でトリチュレーションし、濾過し、合わせた有機物を真空中で蒸発させて、１．１ｇの粗生成物を得て、１．１ｇのそれを$CHCl_3$／$CH_3CN$勾配（１０－１００％ＣＨ３ＣＮ ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．６ｇ、２．０７ｍｍｏｌ、６０．３２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２９０．２；実測値　２９０．２；Ｒｔ＝０．８１０分．

ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４００．４８ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．３ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（３．２９ｍｇ、５１．８４μｍｏｌ）、ＣｕＩ（１８４．１７ｍｇ、９６７．０１μｍｏｌ、３２．７７μＬ）、炭酸セシウム（５０６．６８ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１８４．１７ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５．９９ｍＬ）中で混合し、Ａｒで１５分間パージし、次いで密閉管中で１０５℃で４８時間加熱した。最終混合物を濾過し、ジオキサンを真空中で蒸発させた。０．６ｇの粗生成物をＲＰ－ＨＰ

ＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；３５－６０％　０．５－６．５分　$Ｈ_2Ｏ$／ＣＨ３ＣＮ／０．１％$ＮＨ_4ＯＨ$、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．１２３７ｇ、２４４．６５μｍｏｌ、２３．６０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５０７．２；実測値　５０７．２；Ｒｔ＝０．９５２分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．２１ｇ、３３．１７ｍｍｏｌ、１．５１ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（４．４９ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．１６２ｇ、３２０．４０μｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２０℃で２４時間撹拌し、次いで蒸発させ、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ１８　ＳＭＢ１００－ＢＴ　１００＊１９ｍｍ；３０－３０－８０％　０－１．３－５．３分　$Ｈ_2Ｏ$／$ＣＨ_3ＯＨ$／０．１％$ＮＨ_4ＯＨ$、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（６１．２０ｍｇ、１４５．２０μｍｏｌ、４５．３２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２２．２；実測値　４２２．２；Ｒｔ＝１．４２２分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５１）、及びＮ－（６－アミノ－３－ピリジル）－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－［２－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（化合物２６７）の合成

Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（２６．３５ｍｇ、６２．５１μｍｏｌ）を、キラルＨＰＬＣ精製（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＪ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ヘキサン－ＭｅＯＨ－ＩＰＡ－ＤＥＡ、５０－２５－２５－０．１　流量：１０ｍＬ／分）に供して、２つの個別の鏡像異性体、化合物２５１　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－［３－［エチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２５１８ｇ、５９．７４μｍｏｌ、９５．５６％収率）、及び化合物２６７　Ｎ－（６－アミノ－３－ピリジル）－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－［２－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．０５７７５ｇ、１２４．６０ｕｍｏｌ、５０．２２％収率）を得た。

化合物２５１：

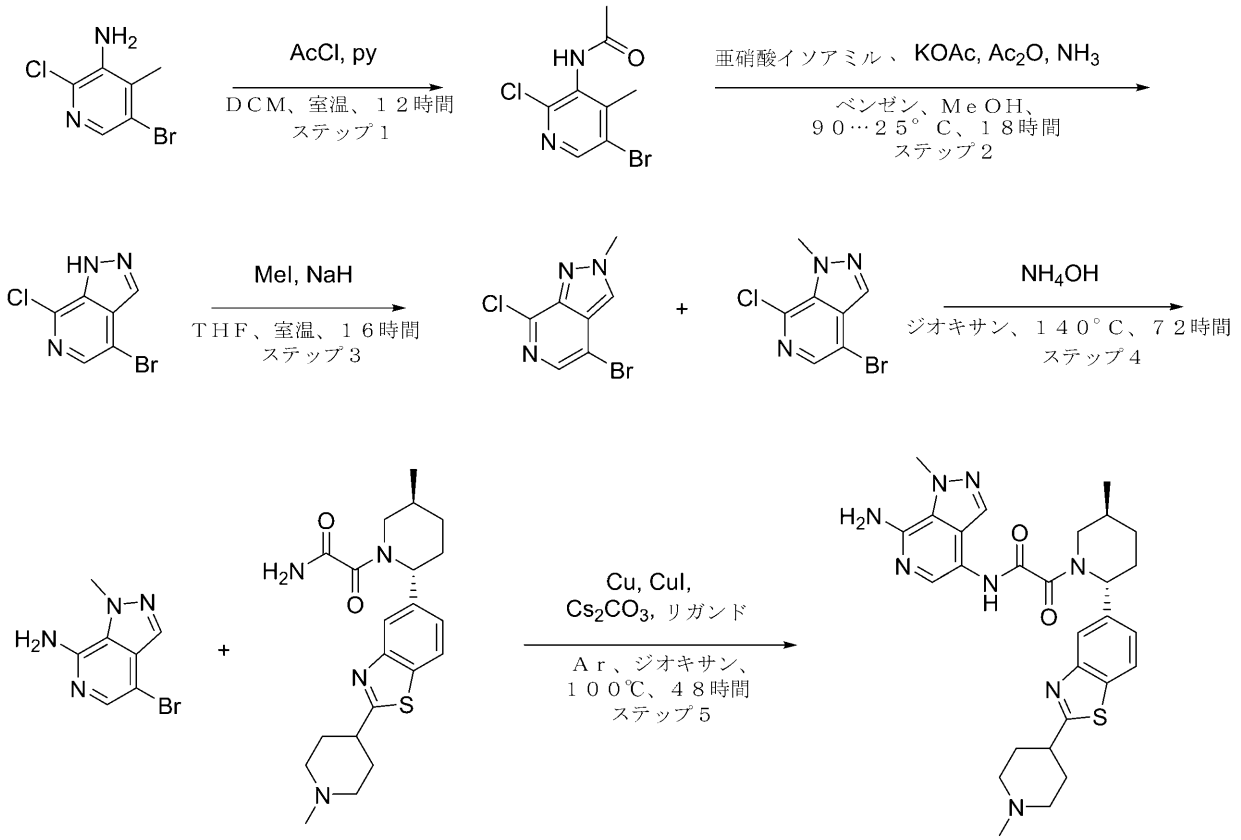
調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：ＤＥＡ、５０：２５：２５：０．１；流量：１２ｍＬ／分）＝１４．７０２分。

分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５；流量：０．６ｍＬ／分）＝１４．０９４分。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８７　－　１．０５　（ｍ，

３Ｈ），１．１３－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．７０－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．９７－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．６２－４．３５（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．６４（ｍ，１Ｈ），６．３３－７．１９（ｍ，６Ｈ），７．４６－８．２６（ｍ，２Ｈ），９．４８－１０．５７（ｍ，１Ｈ），１２．６０－１３．３７（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値４２２．２；実測値４２２．２；Ｒｔ＝１．２８５分．
化合物２６７：
調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：ＤＥＡ、５０：２５：２５：０．１；流量：１２ｍＬ／分）＝２８．９８８分。
分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５；流量：０．６ｍＬ／分）＝２９．５６７分。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ ０．９２－１．０３（ｍ，３Ｈ），１．２９－１．９３（ｍ，５Ｈ），２．３７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．８６（ｍ，３Ｈ），３．０３－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｑ，２Ｈ），３．６４－４．３２（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．７１（ｍ，１Ｈ），６．３６－６．８５（ｍ，５Ｈ），６．８６－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．４７－８．２７（ｍ，２Ｈ），９．４８－１０．５６（ｍ，１Ｈ），１２．５３－１３．３２（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値４２２．２；実測値４２２．２；Ｒｔ＝１．２９２分．
実施例２２３．Ｎ－（７－アミノ－１－メチルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５２）

【化５３３】




化合物２５２

４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミンの合成（ステップ１～４）を化合物１９４で以前に記載した。

ステップ５：Ｎ－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５２）の合成

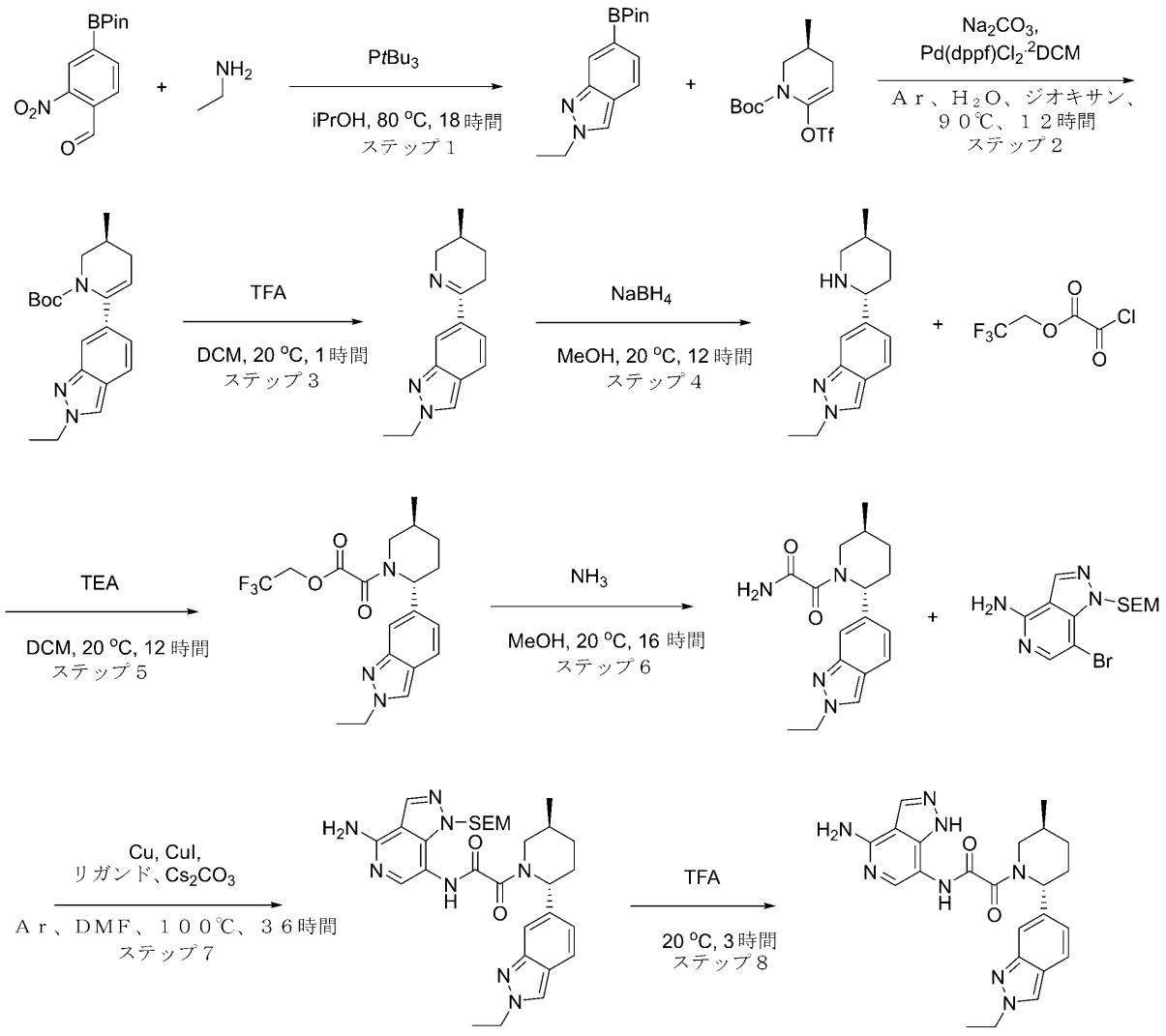
４－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－アミン（５６．６９ｍｇ、２４９．６７μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１１ｇ、２７４．６３μｍｏｌ）、銅（３．１７ｍｇ、４９．９３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２８．５３ｍｇ、１４９．８０μｍｏｌ、５．０８μＬ）、炭酸セシウム（９７．６２ｍｇ、２９９．６０μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２１．３１ｍｇ、１４９．８０μｍｏｌ）の混合物に、ジオキサンを加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、９５℃で４２時間加熱し、冷却した。反応混合物をＨＰＬＣ（（移動相、カラム）：システム　３０－３０－８０％　０－１．３－６．３分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ）に供して、再精製して（（移動相、カラム）：システム　１０－１０－３５％　０－１．３－６．３分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＡＣＮ）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ）、Ｎ

－（７－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１１ｍｇ、２０．１２μｍｏｌ、８．０６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５４７．２；実測値　５４７．２；Ｒｔ＝１．６８５分．

実施例２２４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５３）

【化５３４】




化合物２５３

ステップ１：２－エチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成

２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアルデヒド（５ｇ、１８．０５ｍｍｏｌ）、及びエタンアミン（１．６３ｇ、３６．０９ｍｍｏｌ、２．０３ｍＬ）を、ｉ－ＰｒＯＨ（５３．０４ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を密閉管中で８０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、トリ－ｎ－ブチルホスフィン、９５％（１０．９５ｇ、５４．１４ｍｍｏｌ、１３．３６

ｍＬ）を加え、次いで得られた混合物を密閉管中で８０℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物をＦＣＣ（１６％～５０％のヘキサン中のＭＴＢＥ）によって精製した。反応は成功した。２－エチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（２ｇ、７．３５ｍｍｏｌ、４０．７２％収率）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７３．２；実測値　２７３．２；Ｒｔ＝１．１２８分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－エチルインダゾール－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

２－エチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（２ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．７９ｇ、８．０８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１．５６ｇ、１４．７０ｍｍｏｌ、６１５．２５μＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$・ＤＣＭ（２９９．９６ｍｇ、３６７．３１μｍｏｌ）を、ジオキサン（１５ｍＬ）＋水（５ｍＬ）中アルゴン下で混合し、次いで９０℃で１２時間バイアル中で一晩撹拌した。固体を濾過し、濾液をＥＡで希釈し、有機層を分離し、水層を追加のＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－エチルインダゾール－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．２６ｇ、粗製）を赤色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４２．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝１．２６３分．

ステップ３：２－エチル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－エチルインダゾール－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．２６ｇ、９．５５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）及びＴＦＡ（１５ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた透明な溶液を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ＭＴＢＥで抽出し（３回）、その後、水層をＮａＯＨで塩基性化し、ＤＣＭで抽出し（３回）、合わせたＤＣＭ層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。反応は成功した。２－エチル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（１ｇ、４．１４ｍｍｏｌ、４３．４０％収率）を赤色の固体として得た。

ステップ４：２－エチル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の２－エチル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（１ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（３１３．５３ｍｇ、８．２９ｍｍｏｌ、２９１．９３μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水とＤＣＭとの間で分配した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２－エチル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．６２ｇ、２．５５ｍｍｏｌ、６１．４９％収率）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４４．２；実測値　２４４．２；Ｒｔ＝０．５９７分．

ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテ

ートの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（５３３．９１ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ、５０８．４８μＬ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－エチル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．６２ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２９６．４８ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、４０８．３８μＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１２時間撹拌した。反応混合物を$Na_2CO_3$、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、９８．７７％収率）を褐色のガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３９８．１；実測値　３９８．１；Ｒｔ＝１．４４８分．
ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ／ＮＨ３（２０ｍＬ）に溶解し、２０℃で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ乾燥させた。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．８ｇ、粗製）を褐色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１５．２；Ｒｔ＝１．００４分．
ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、６３６．１７μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２６２．０７ｍｇ、７６３．４０μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２４．２３ｍｇ、１２７．２３μｍｏｌ、４．３１μＬ）、炭酸セシウム（４１４．５５ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１０８．５９ｍｇ、７６３．４０μｍｏｌ）をアルゴン下、ＤＭＦ（５ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で３６時間一晩撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　３０－９０％　水－　ＭｅＣＮ＋ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分；ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＣＮ＋ＦＡ；カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。反応は成功した。Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１ｇ、１７３．３８μｍｏｌ、２７．２５％収率）を褐色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７７．４；実測値　５７７．４；Ｒｔ＝１．３４３分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５３）の合成
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－

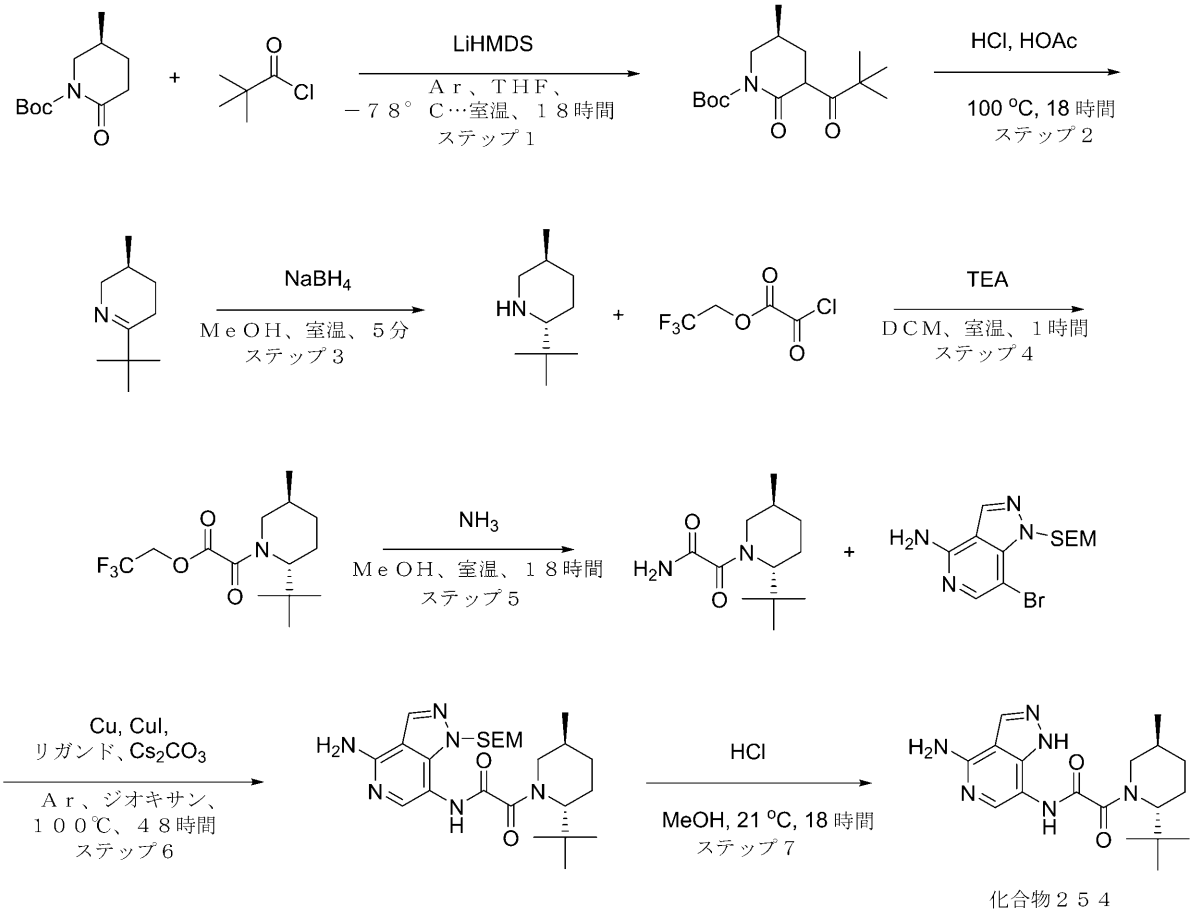
ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１ｇ、１７３．３８μｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（５９３．０７ｍｇ、５．２０ｍｍｏｌ、４００．７２μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分　０－９０％　水－メタノール＋ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分；ローディングポンプ４ｍＬ／分　メタノール＋ＦＡ；カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。反応は成功した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２１ｇ、３７．４６μｍｏｌ、２１．６１％収率、$CF_3COOH$）を明るい黄色の固体として得た。

$^1H$ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ ０．９０ － １．１０（ｍ，３Ｈ），１．２７ － １．４２（ｍ，１Ｈ），１．４４ － １．５３（ｍ，４Ｈ），１．７１ － １．８４（ｍ，１Ｈ），１．８６ － １．９９（ｍ，１Ｈ），２．０５ － ２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２６ － ２．３５（ｍ，１Ｈ），２．８３ － ３．１７（ｍ，１Ｈ），３．６３ － ４．１１（ｍ，１Ｈ），４．３８ － ４．４９（ｍ，２Ｈ），５．３３ － ５．７７（ｍ，１Ｈ），６．９３ － ７．１０（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．６２ － ７．７３（ｍ，１Ｈ），７．８２ － ７．９７（ｍ，１Ｈ），８．０５ － ８．３０（ｍ，１Ｈ），８．３０ － ８．３７（ｍ，１Ｈ），８．３７ － ８．７７（ｍ，１Ｈ），１０．５４ － １１．０５（ｍ，１Ｈ），１１．９５ － １３．８１（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４４７．２；実測値　４４７．２；Ｒｔ　＝　０．８３８分．

実施例２２５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５４）

【化５３５】




化合物２５４

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－３－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

－７８℃で、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（８．２４ｇ、４９．２３ｍｍｏｌ、４９．２３ｍＬ）を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ）の溶液にＡｒ流下で滴下して加えた。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ中の２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（３．３９ｇ、２８．１３ｍｍｏｌ、３．４４ｍＬ）の溶液を－７８℃で前の混合物に加えた。３０分後、溶液を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を$NaHSO_4$（１ｗ０％溶液）でクエンチし、ＤＣＭ（３＊５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＤＣＭを蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－３－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．４２ｇ、粗製）を得た。

$^1H$ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）１．０２（ｄ，３Ｈ），１．１８（ｍ，１６Ｈ），１．４９（ｍ，１２Ｈ），１．９６（ｍ，２Ｈ），２．６４（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｍ，１Ｈ），

ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

ＨＯＡｃ（２５ｍＬ）及び１２Ｎ ＨＣｌ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（５Ｓ）－３－（２，２－ジメチルプロパノイル）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジ

ン－１－カルボキシレート（５．４２ｇ、１８．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１８時間加熱した。反応混合物を室温まで温め、５０％ＫＯＨ水溶液で塩基性化して、次いで一晩撹拌し続けた。この溶液をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ｒａｃ－（３Ｓ）－６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．７９ｇ、１８．２０ｍｍｏｌ、１００．００％収率）を褐色の油として得た

$^1H$ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）０．８８（ｄ，３Ｈ），１．０８（ｍ，１０Ｈ），１．７１（ｍ，２Ｈ），２．０８（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｍ，１Ｈ）．

ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピペリジンの合成

ＭｅＯＨ（４９．３６ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．８ｇ、１８．２７ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（６９１．１２ｍｇ、１８．２７ｍｍｏｌ、６４３．５０μＬ）を一度に加え、得られた混合物を５分間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、ＤＣＭ／水の混合物中で分配した。水をＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、残渣を得て、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。ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピペリジン（１．５ｇ、粗製）を褐色の液体として得た。

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＤＣＭ（２５．２７ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－ピペリジン（０．５ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３９１．００ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ、５３８．５６μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６１３．４３ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、粗製）をオフホワイト色のガムとして得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３１０．２；実測値 ３１０．２；Ｒｔ＝４．３１３分．

ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニア（５５．０６ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、残渣をＣＣ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ、４０ｇ ＳｉＯ２、ヘキサン／ＭＴＢＥ（２０－５０－１００％） 流量＝４０ｍｌ／分、ＲＶ＝１１，４－１６，４ ＣＶ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、１．３３ｍｍｏｌ、４１．００％収率）を黄色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ２２７．２；実測値 ２２７．２；Ｒｔ＝１．１９２分．

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０，１５ｇ、６６２．７９μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－

（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２２７．５３ｍｇ、６６２．７９μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６３．１１ｍｇ、３３１．４０μｍｏｌ、１１．２３μＬ）、炭酸セシウム（４３１．９０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（９４．２８ｍｇ、６６２．７９μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５．００ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で７２時間、４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（５０－７０％　２－６分；流量３０ｍＬ／分　水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＣＮ）；カラム　ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））により精製した。Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１３８．９ｍｇ、２８４．２３μｍｏｌ、４２．８８％収率）を褐色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４８９．２；実測値　４８９．２；Ｒｔ＝３．６０４分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５４）の合成

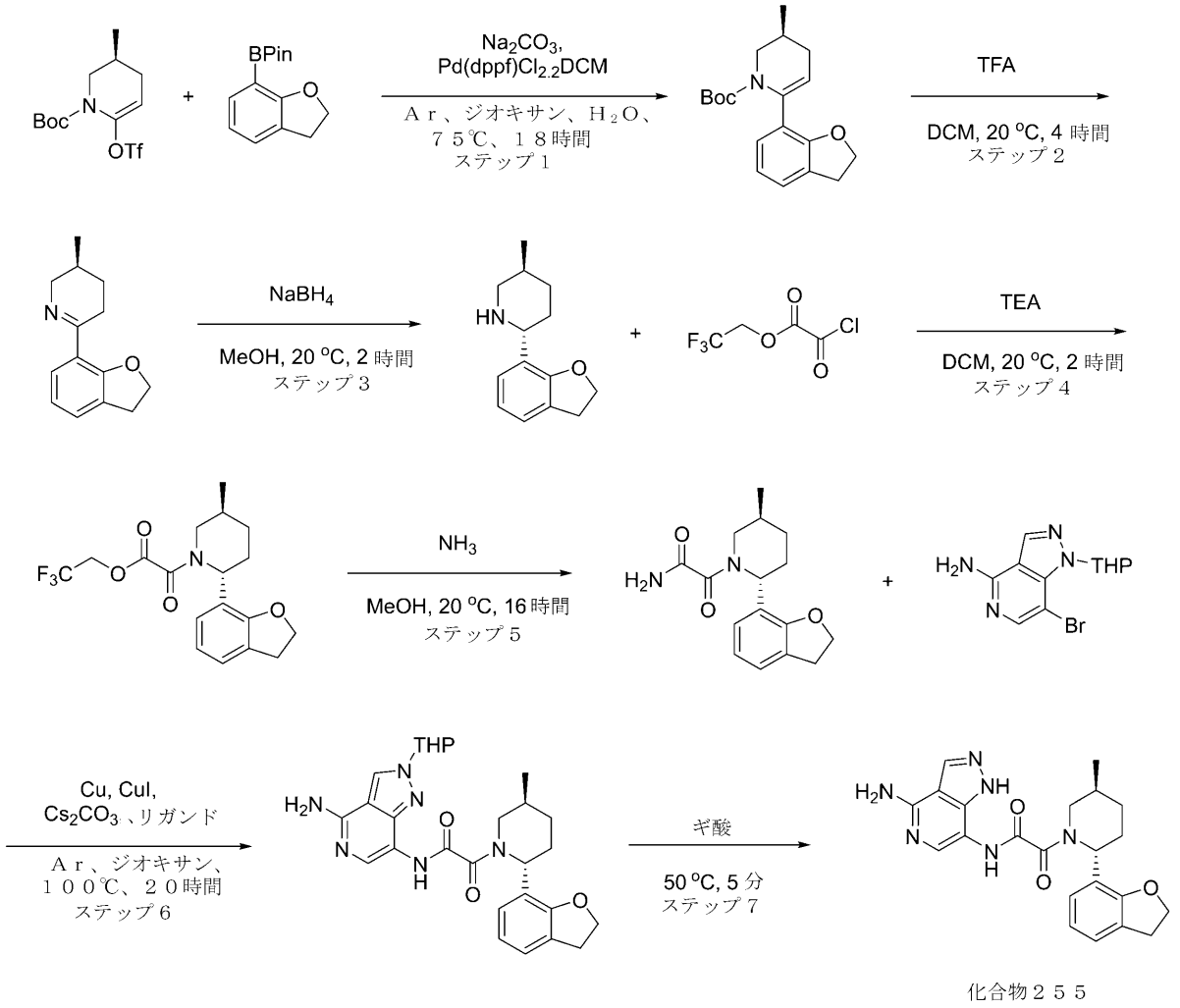
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１３８．９ｍｇ、２８４．２３μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．６０ｇ、４３．８８ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（２０－３５％　２－７分；流量３０ｍＬ／分　水－ＡＣＮ＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＡＣＮ）；カラム　ＸＢＲＩＤＧＥ　Ｃ１８　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７０．９ｍｇ、１９７．８０μｍｏｌ、６９．５９％収率）をベージュ色の固体として得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８６　－　０．９７　（ｍ，　１２Ｈ），　１．５３　－　１．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６３　－　１．７５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７６　－　１．９６　（ｍ，　２Ｈ），　２．９９　－　３．２９　（ｍ，　１Ｈ），　３．４３　（ｄｄ，　１Ｈ），　３．７０　（ｄ，　１Ｈ），　４．０８　－　４．２０　（ｍ，　１Ｈ），　６．６９　（ｄ，　２Ｈ），　７．３４　－　７．８４　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　（ｄ，　１Ｈ），　９．２１　－　１０．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．３６　－　１３．４８　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３５９．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ　＝　２．５３９分．

実施例２２６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５５）

【化５３６】




化合物２５５

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

**炭酸カリウム（１．６８ｇ、１２．１９ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（８ｍＬ）の混合物中の２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５ｇ、６．０９ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．５３ｇ、７．３１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、ＰｄＣｌ$_2$＊ｄｐｐｆ＊ｄｃｍ（１４９．３２ｍｇ、１８２．８５μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で７５℃で１８時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、Ｈｅｘ／ＭＴＢＥ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４．７６ｍｍｏｌ、７８．０３％収率）を得た。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１６．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝１．６１７分．**

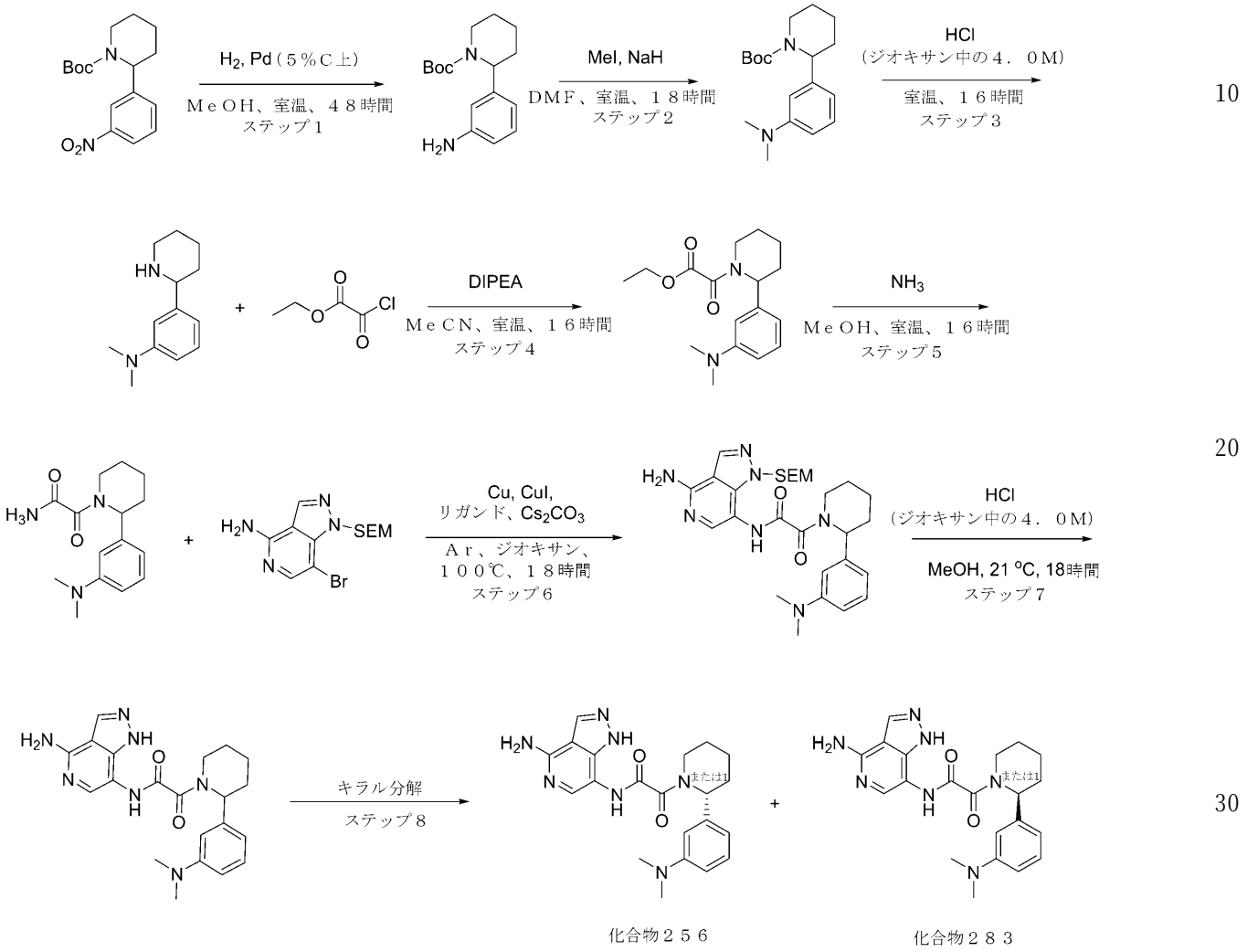
**ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３**

－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
トリフルオロ酢酸（５．５９ｇ、４９．００ｍｍｏｌ、３．７５ｍＬ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（２０ｍＬ）に取り込んだ。不溶性タール材料をコットンウールプラグを通して濾過した。透明な濾液を固体$K_2CO_3$でｐＨ　１０に塩基性化し、ＤＣＭ（２ｘ１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$K_2CO_3$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．６５ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、６３．４８％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１６．２；実測値　２１６．２；Ｒｔ＝０．６７１分．
ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－ピペリジンの合成
メタノール（２５ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．６５ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（２２８．４５ｍｇ、６．０４ｍｍｏｌ、２１２．７１μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２０℃で２時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水（３０ｍＬ）とＤＣＭ（３０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、$K_2CO_3$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．６４ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、９７．５５％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１８．２；実測値　２１８．２；Ｒｔ＝０．７０３分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（７２９．３９ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１９．９６ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．６４ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（８９４．０６ｍｇ、８．８４ｍｍｏｌ、１．２３ｍＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、２時間撹拌した。次いで、１０％$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）を加え、撹拌を５分間継続した。その後、有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．１ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７２．２；Ｒｔ＝１．３９６分．
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を、アンモニア（メタノール中の７Ｎ、１５，３％ｗ／ｗ）（１１．６８ｇ、１０４．９８ｍｍｏｌ、１５ｍＬ、１５．３％純度）に溶解した。得られた反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$；$CHCl_3$／ＡＣＮ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、１．０４ｍｍｏ

ｌ、３５．１２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８９．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝１．０１７分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０．００ｍｇ、５２０．２２μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１７７．７７ｍｇ、５９８．２５μｍｏｌ）、銅（３．３１ｍｇ、５２．０２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（４９．５４ｍｇ、２６０．１１μｍｏｌ、８．８１μＬ）、（Ｓ，Ｓ）－（＋）－Ｎ，Ｎ′－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（３７．００ｍｇ、２６０．１１μｍｏｌ、４１．０２μＬ）、及び炭酸セシウム（２５４．２５ｍｇ、７８０．３３μｍｏｌ）を、ジオキサン（３ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコをアルゴンでパージし、得られた混合物を不活性雰囲気下、１００℃で２０時間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３４５ｍｇ、粗製）を残した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５０５．２；実測値　５０５．２；Ｒｔ＝１．０６１分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５５）の合成
Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１７０ｍｇ、３３６．９１μｍｏｌ）を、ギ酸（２．４４ｇ、４５．０６ｍｍｏｌ、２ｍＬ、８５％純度）に溶解した。得られた混合物を５０℃で５分間撹拌した。次いで、それをＨＰＬＣ（第１の実行：１０－１０－６０％　０－１－５分　Ｈ２Ｏ／ＡＣＮ／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分、カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；第２の実行：１０－１０－４５％　０－１－５分　Ｈ２Ｏ／ＡＣＮ／０．１％ＮＨ４ＯＨ、流量：３０ｍＬ／分、カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１２ｍｇ、２８．５４μｍｏｌ、８．４７％収率）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．８３　－　１．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．１７　－　１．３５　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　－　２．１６　（ｍ，　４Ｈ），　３．０４　－　３．１８　（ｍ，　２Ｈ），　３．４８　－　４．６４　（ｍ，　４Ｈ），　５．０９　－　５．６２　（ｍ，　１Ｈ），　６．５５　－　７．１９　（ｍ，　５Ｈ），　７．３６　－　７．７９　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　－　８．２８　（ｍ，　１Ｈ），　９．４５　－　１０．６０　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４３　－　１３．４６　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４２１．２；実測値　４２１．２；Ｒｔ　＝　２．２５６分．
実施例２２７．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒｅｌ－（２Ｓ）－２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１

－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８３））、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒｅｌ－（２Ｒ）－２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物　２５６）

【化５３７】




ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ニトロフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、２６．１１ｍｍｏｌ）をメタノール（１５０ｍＬ）に溶解し、続いてプラチナ、５％炭素上、乾燥（５０９．４２ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物に水素を充填し、水素雰囲気中で４８時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．５ｇ、粗製）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２１．０；実測値　２２１．０；Ｒｔ＝１．２０２分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１．３５ｇ、５８．８０ｍｍｏｌ）を、０℃に冷却したＤＭＦＡ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．５ｇ、２３．５２ｍｍｏｌ）の溶液

に少しずつ加えた。反応混合物を１時間撹拌し、次いでヨードメタン（６．６８ｇ、４７．０４ｍｍｏｌ、２．９３ｍＬ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で数回洗浄した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、ロータリーエバポレータで濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、粗製）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０５．２；実測値　３０５．２；Ｒｔ＝１．３０１分．

ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（２－ピペリジル）アニリンの合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、１９．７１ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌ／ジオキサン溶液（１３％、１５０ｍＬ）中で一晩撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（２－ピペリジル）アニリン（６ｇ、粗製、２ＨＣｌ）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２０５．２；実測値　２０５．２；Ｒｔ＝０．５５１分．

ステップ４：エチル２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテートの合成

Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（２－ピペリジル）アニリン（６ｇ、２１．６４ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１１．１９ｇ、８６．５７ｍｍｏｌ、１５．０８ｍＬ）を、アセトニトリル（８６．６３ｍＬ）に溶解した。反応混合物を０℃まで冷却し、エチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２．９５ｇ、２１．６４ｍｍｏｌ、２．４２ｍＬ）を混合物に滴下して加えた。反応混合物を一晩撹拌し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して、エチル２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（１．３ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、１９．７３％収率）を得た。

クロマトグラフィーデータ：

Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；８０ｇ　$SiO_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝２．５

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０５．２；実測値　３０５．２；Ｒｔ＝０．９４３分．

ステップ５：２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

エチル２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（１．３ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）を、飽和アンモニア／メタノール溶液（５０ｍＬ）に溶解し、一晩撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（１ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、８５．０４％収率）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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７６．２；実測値　２７６．２；Ｒｔ＝０．８５０分．

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（８９７．６８ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（７２０ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（１７．６１ｍｇ、２７７．１８μｍｏｌ）、ＣｕＩ（１４９．４０ｍｇ、７８４．４７μｍｏｌ、２６．５８μＬ）、炭酸セシウム（１．２８ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、５５８．０７μＬ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシク

ロヘキサン－１，２－ジアミン（１１１．５８ｍｇ、７８４．４７μｍｏｌ）を、ジオキサン（４．６６ｍＬ）中で混合し、Ａｒで５分間パージし、次いで密閉管中で１００℃で１８時間加熱した。最終混合物を濾過し、ジオキサンを真空中で蒸発させた。粗生成物Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（２ｇ、粗製）を褐色の油として次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５３８．２；実測値　５３８．４；Ｒｔ＝１．１２２分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

メタノール（１０ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（２ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（９．１５ｇ、２５．１１ｍｍｏｌ、１１．４４ｍＬ、１０％純度）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ；０－０－２５％　０－１－５分　Ｈ$_{2}$Ｏ／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（５９０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、８６．５１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４０８．２；実測値　４０８．２；Ｒｔ＝１．０８９分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８３）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ）－２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５６）の合成

鏡像異性体をキラルＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５；流量：１５ｍｌ／分）により精製して、２つの個別の鏡像異性体、化合物２８３：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ）－２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１４４ｍｇ、３５３．４０μｍｏｌ、５７．４３％収率）、及び化合物２５６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ）－２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１４１ｍｇ、３４６．０４μｍｏｌ、５６．２３％収率）を得た。

化合物２８３：

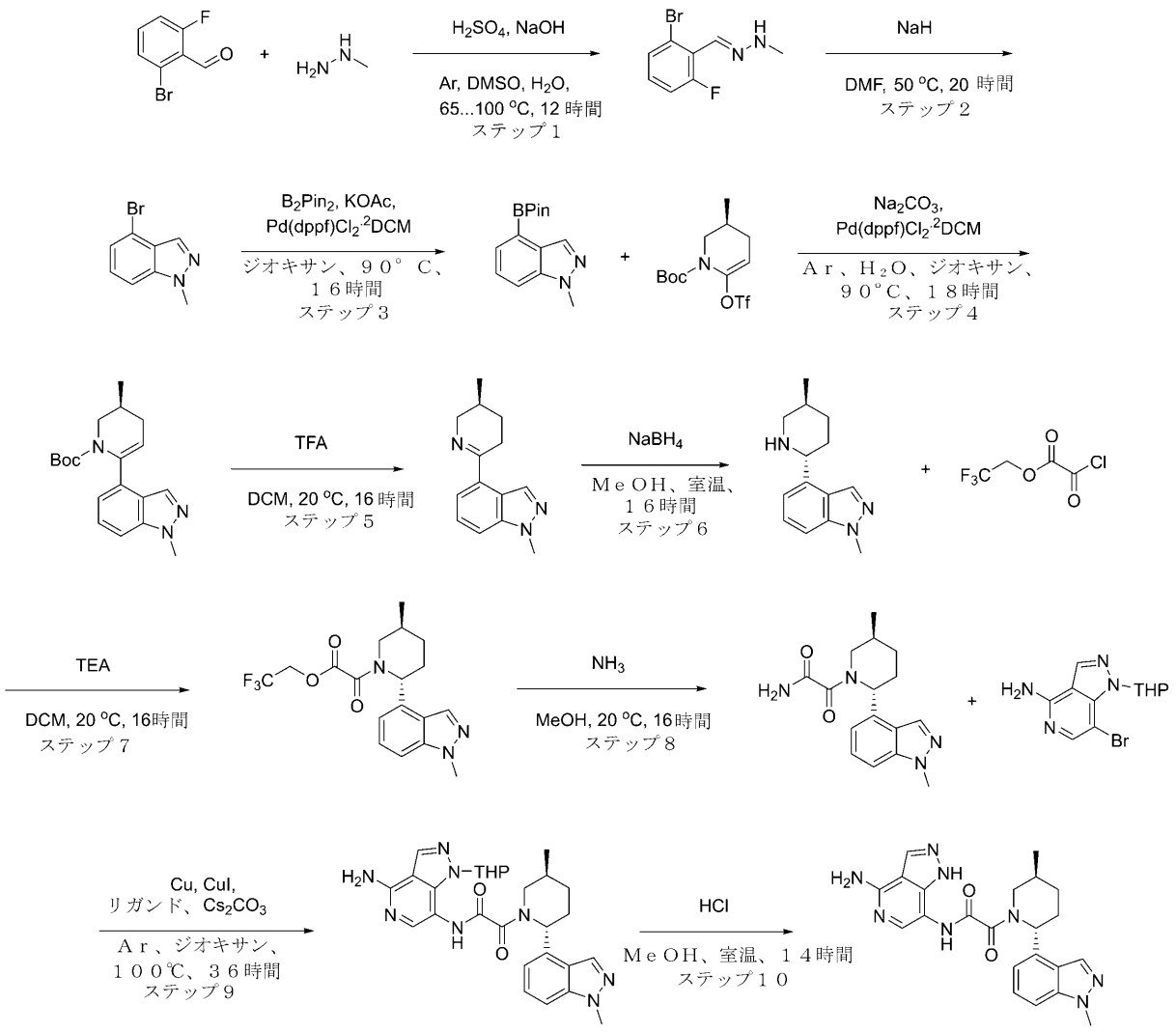
分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５）＝１６．５８分；

調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５；流量：１５ｍｌ／分）＝１６．０分；

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．１９　－　１．６７　（ｍ，５Ｈ），　１．７７　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８０　－　３．０９　（ｍ，７Ｈ），　３．６４　－　４．３３　（ｍ，　１Ｈ），　５．２１　－　５．６７　（ｍ，

１Ｈ），　６．４０　－　６．８６　（ｍ，　５Ｈ），　６．８８　－　７．２２　（ｍ，１Ｈ），　７．４５　－　７．７８　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　－　８．２１　（ｍ，１Ｈ），　９．５８　－　１０．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６１　－　１３．３４（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４０８．２；実測値　４０８．２；Ｒｔ　＝　０．７４７分．
　化合物２５６：
分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５）＝５４．１６分；
調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、５０：２５：２５；流量：１５ｍｌ／分）＝４６．４分。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．３５　－　１．９３　（ｍ，６Ｈ），　２．７８　－　２．９０　（ｍ，　７Ｈ），　３．８８　－　４．３４　（ｍ，１Ｈ），　５．２２　－　５．６９　（ｍ，　１Ｈ），　６．３７　－　６．９０　（ｍ，５Ｈ），　７．１２　－　７．２１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４６　－　７．７７　（ｍ，１Ｈ），　８．１１　－　８．２１　（ｍ，　１Ｈ），　９．６６　－　１０．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４７　－　１３．３７　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４０８．２；実測値　４０８．２；Ｒｔ　＝　１．９１０分．
実施例２２８．Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５７）

【化５３８】




化合物２５７

**ステップ１：Ｎ－［（Ｅ）－（２－ブロモ－６－フルオロフェニル）メチレンアミノ］メタンアミンの合成**

水酸化ナトリウム（２．６０ｇ、６５．０２ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ）を、ＤＭＳＯ（３５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）混合物中の２－ブロモ－６－フルオロ－ベンズアルデヒド（３ｇ、１４．７８ｍｍｏｌ、１．７６ｍＬ）、及びメチルヒドラジン；硫酸（４．６９ｇ、３２．５１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に加え、Ａｒ雰囲気下６５℃で０．５時間、８０℃で０．５時間、１００℃で１４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、２００ｍＬの水に注ぎ、ＭＴＢＥ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物を水（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製４－ブロモ－１－メチル－インダゾール（３．２ｇ、粗製）、及びＮ－［（Ｅ）－（２－ブロモ－６－フルオロ－フェニル）メチレンアミノ］メタンアミン（３．２ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２１１．０；実測値　２１１．０；Ｒｔ＝０．８５３分．

**ステップ２：４－ブロモ－１－メチル－インダゾールの合成**

ＤＭＦ（２５ｍＬ）中のＮ－［（Ｅ）－（２－ブロモ－６－フルオロ－フェニル）メチ

レンアミノ］メタンアミン（３．２ｇ、１３．８５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１．５９ｇ、４１．５５ｍｍｏｌ、６０％純度）を室温で加えた。得られた反応混合物を５０℃で２０時間撹拌した。２０時間後、反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチした。水相をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＦＣＣ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；４０ｇ　ＳｉＯ$_2$、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝５０ｍＬ／分、ｃｖ＝５）により精製して、４－ブロモ－１－メチル－インダゾール（１．３ｇ、６．１６ｍｍｏｌ、４４．４８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１０．０；実測値　２１０．０；Ｒｔ＝１．２４３分．

ステップ３：１－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）インダゾールの合成

ジオキサン（２０．００ｍＬ）中の４－ブロモ－１－メチル－インダゾール（１．３ｇ、６．１６ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．６４ｇ、６．４７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ（２５１．５０ｍｇ、３０７．９７μｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．８１ｇ、１８．４８ｍｍｏｌ、１．１６ｍＬ）の溶液を、９０℃で１６時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（２０ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２＊１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、１－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）インダゾール（１．６ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２５９．２；実測値　２５９．２；Ｒｔ＝１．４３４分．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルインダゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

１－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）インダゾール（１．６ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．１４ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（４０ｍＬ）に溶解し、水（１５ｍＬ）中の炭酸ナトリウム（１．３１ｇ、１２．４０ｍｍｏｌ、５１８．９５μＬ）の溶液をそれに加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンを３回再充填した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２－ＣＨ２Ｃｌ２（２５３．１０ｍｇ、３０９．９３μｍｏｌ）を前の混合物に加え、得られた混合物を９０℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（１００ｍｌ）を残渣に加えた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２＊４５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２５ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルインダゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２８．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝１．３７１分．

ステップ５：１－メチル－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成

トリフルオロ酢酸（１４．８０ｇ、１２９．８０ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（１－メチルインダゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２０℃で１６時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊２０ｍＬ

）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、１－メチル－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（５６５ｍｇ、粗製）を得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２８．２；実測値　２２８．２；Ｒｔ＝０．５５１分．

ステップ６：１－メチル－４－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成

１－メチル－４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（５６５ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１５．００ｍＬ）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（２８２．１０ｍｇ、７．４６ｍｍｏｌ、２６２．６６μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。水（２ｍＬ）を反応混合物に加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。水（３０ｍＬ）を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭ（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、１－メチル－４－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．４５ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３０．２；実測値　２３０．２；Ｒｔ＝０．８０６分．

ステップ７：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４１１．２２ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－メチル－４－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．４５ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（２３８．２８ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、３２８．２１μＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１６時間撹拌した。次いで、それを水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセテート（０．６ｇ、１．５７ｍｍｏｌ、７９．７６％収率）を得て、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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８４．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．４０１分．

ステップ８：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

メタノール／$NH_3$（５Ｎ）（１０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセテート（０．６ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．４７ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０１．２；実測値　３０１．２；Ｒｔ＝０．９３６分．

ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２０７ｍｇ、６８９．１８μｍｏｌ）、７

－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２１５．０３ｍｇ、７２３．６４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２６．２５ｍｇ、１３７．８４μｍｏｌ、４．６７μＬ）、炭酸セシウム（４４９．１０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１１７．６４ｍｇ、８２７．０２μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（６ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で３６時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（０－５０％　２－１０分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１$NH_4OH$；流量３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＡＣＮ）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１１５．２ｍｇ、２２３．００μｍｏｌ、３２．３６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１７．０；実測値　５１７．０；Ｒｔ＝１．１５９分．

ステップ１０：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２５７）の合成

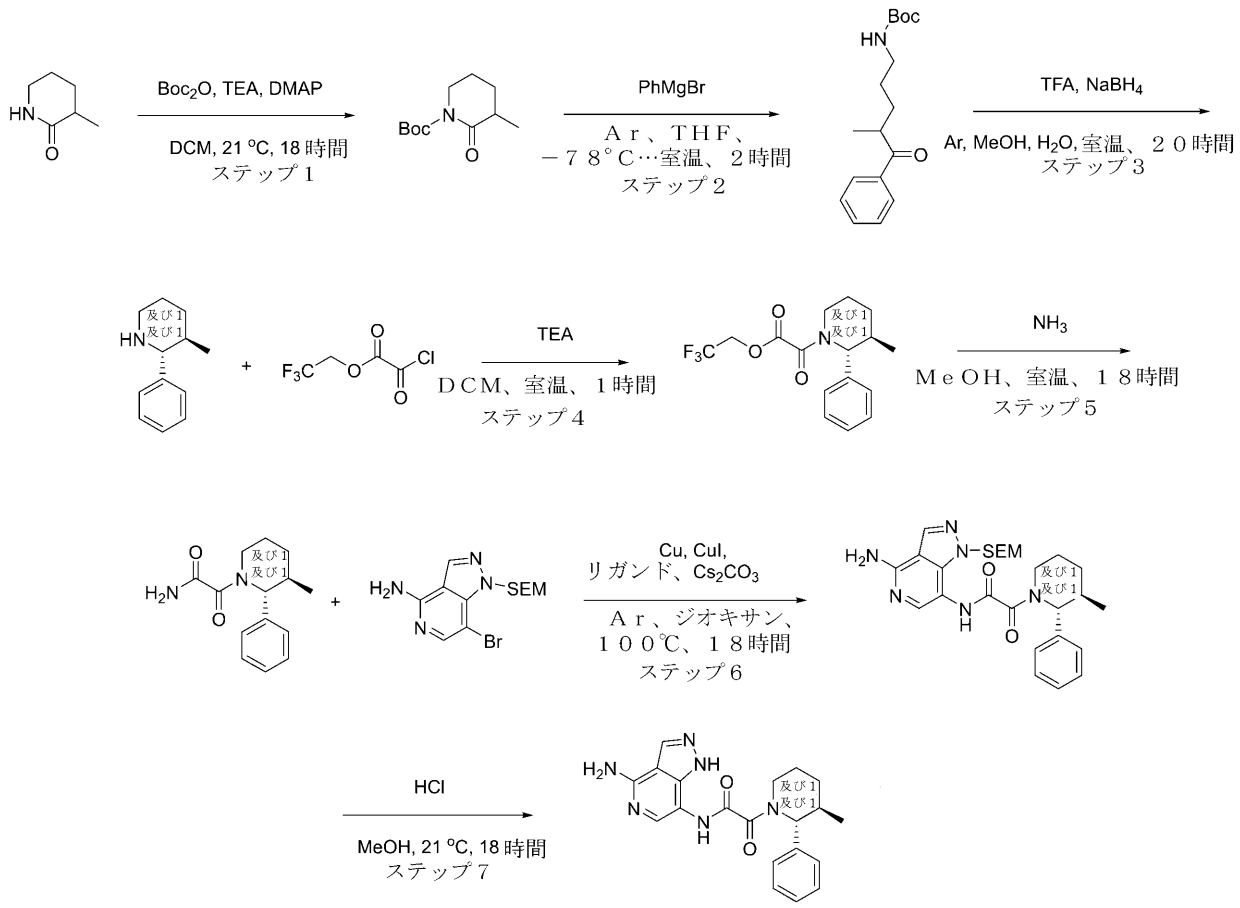
ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１１５．２ｍｇ、２２３．００μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２０℃で加えた。得られた混合物を１４時間撹拌した。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、次いで逆相ＨＰＬＣ（０－２－１０分４　０－７０％　$H_2O$／ＭｅＯＨ／１．１$NH_4OH$、流量３０ｍＬ／分（（ローディングポンプ　４ｍＬ　ＭｅＯＨ）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル）に供して、Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（１－メチルインダゾール－４－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３０．４ｍｇ、７０．２９μｍｏｌ、３１．５２％収率）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．８８　－　１．０９　（ｍ，３Ｈ），　１．２６　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．９７　（ｍ，２Ｈ），　２．１８　－　２．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．９１　－　３．２６　（ｍ，１Ｈ），　３．３６　－　３．５９　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８　－　４．１５　（ｍ，４Ｈ），　５．３４　－　５．９８　（ｍ，　１Ｈ），　６．５５　－　６．９２　（ｍ，２Ｈ），　６．９２　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．４３　（ｍ，１Ｈ），　７．４４　－　７．７９　（ｍ，　２Ｈ），　７．８６　－　８．２８　（ｍ，２Ｈ），　９．４４　－　１０．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４６　－　１３．５４（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４３３．２；実測値　４３３．２；Ｒｔ　＝　０．５７３分．

実施例２２９．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（化合物２５８）

【化５３９】




化合物２５８

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成**

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の３－メチルピペリジン－２－オン（２ｇ、１７．６７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．７９ｇ、１７．６７ｍｍｏｌ、２．４６ｍＬ）、及びＤＭＡＰ（２１５．９３ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４．２４ｇ、１９．４４ｍｍｏｌ、４．４６ｍＬ）を２１℃で少しずつ加えた。得られた溶液を１０％水性ＨＣｌ及びブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、１６．４１ｍｍｏｌ、９２．８５％収率）を黄色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M-tBu]^+$ ｍ／ｚ：計算値　１５８．２；実測値　１５８．２；Ｒｔ＝１．１７２分．

**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－メチル－５－オキソ－５－フェニル－ペンチル）カルバメートの合成**

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ）の溶液に－７８℃で、フェニルマグネシウムブロミド（１７．００ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ、１７．３５ｍＬ）をＡｒ雰囲気下で加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温めた。得られた混合物を水性$NH_4Cl$でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－メチル－５－オキソ－５－フェニル－ペンチル）カルバメート（２．８ｇ、９．６１ｍｍｏｌ、６８．３１％収率）をオレンジ色のガムとして得て、これ

をさらに精製することなく次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１９２．２；実測値　１９２．２；Ｒｔ＝１．４５３分．
ステップ３：３－メチル－２－フェニルピペリジンの合成
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－メチル－５－オキソ－５－フェニル－ペンチル）カルバメート（２．８ｇ、９．６１ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（１４．８０ｇ、１２９．８０ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）中で１時間（ガス発生が止まるまで）撹拌した。５０％ｗ／ｖのＮａＯＨ溶液を、ｐＨが１３～１４になるまで混合物に加えた。生成物を４×２０ｍＬのＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥させ、蒸発させた。生成物をメタノール（４０ｍＬ）／水（１０ｍＬ）の混合物に溶解し、フラスコに加え、続いて水素化ホウ素ナトリウム（３９９．９０ｍｇ、１０．５７ｍｍｏｌ、３７３．７４ｕＬ）を加えた。混合物をＡｒ下で一晩撹拌した。混合物を、ｐＨが１～３になるまで１～２ＭのＨＣｌで酸性化し、３０分間放置した。次いでＮａＯＨ溶液を、ｐＨが１３～１４になるまで加え、生成物をＤＣＭ（４×１００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。３－メチル－２－フェニルピペリジン（１．１ｇ、粗製）を淡い黄色の油として得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１７６．２；実測値　１７６．２；Ｒｔ＝０．７５１分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテートの合成
ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の３－メチル－２－フェニル－ピペリジン（３３５ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２３２．０９ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、３１９．６８μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（３６４．１２ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロエチル２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテート（６００ｍｇ、粗製）を黄色のガムとして得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３０．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝３．６６４分．
ステップ５：２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミドドの合成
アンモニア（３１．０３ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセテート（６００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（２５－５０％　０．５－６．５分；３０ｍＬ／分　水－アセトニトリル＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分；アセトニトリル）により精製して、２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（２１３．２ｍｇ、４７．５３％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４７．２；実測値　２４７．２；Ｒｔ＝１．０８５分．
ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミドの合成
２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミドド（１６１．８ｍｇ、４５９．８４μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１５７．８６ｍｇ、４５９．８４μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（４３．７９ｍｇ、２２９．９２μｍｏｌ、７．７９μＬ）、炭酸セシウム（２９９．６５ｍｇ、９１９．６８μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２

Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（６５．４１ｍｇ、４５９．８４μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で１８時間一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（４０－６５％　０．５－６．５分；３０ｍＬ／分　水－アセトニトリル＋ＮＨ$_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル）；カラム　ＳｕｎＦｉｒｅＣ１８　１９＊１００ｍｍ）により精製して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（９９．９ｍｇ、１９６．３９μｍｏｌ、４２．７１％収率）をベージュ色の固体として得た。

第１の画分－１６．８ｍｇ（ＬＣＭＳにより９７％）

第２の画分－８３．１ｍｇ（ＬＣＭＳにより１００％）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５０９．２；実測値　５０９．２；Ｒｔ＝１．４５０分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（化合物２５８）の合成

ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－（３－メチル－２－フェニル－１－ピペリジル）－２－オキソ－アセトアミド（８３．１ｍｇ、１６３．３６μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．６０ｇ、４３．８８ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（３０－５５％　０．５－８分；３０ｍＬ／分　水－アセトニトリル＋ＮＨ$_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ａｃｎ）；カラム　ｘｂｒｉｄｇｅＣ１８　１９＊１００ｍｍ）に供した。

第１の画分－１１．８ｍｇ（ＬＣＭＳにより１００％、異性体の約１：１の混合物）

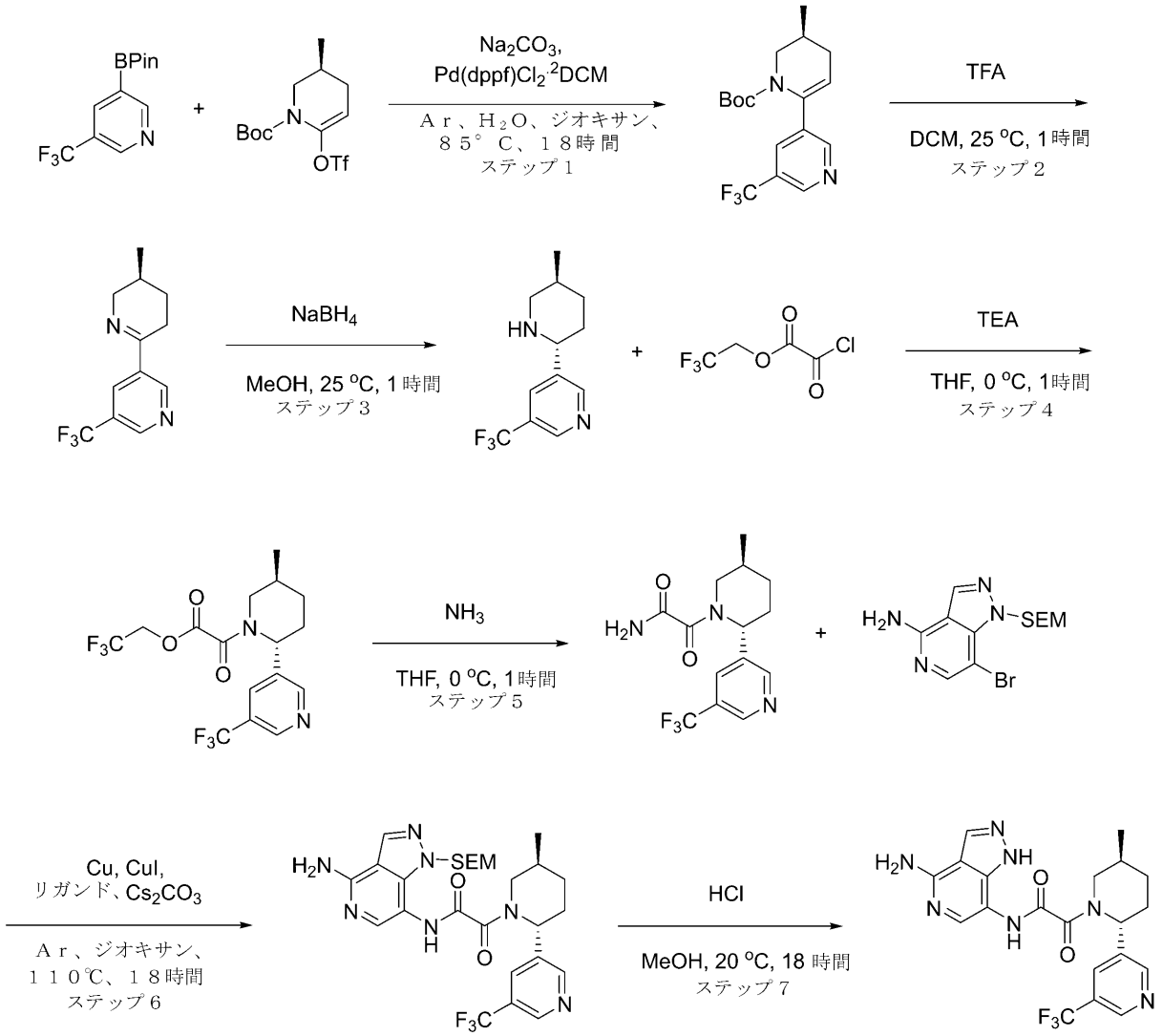
第２の画分－３７．２ｍｇ（ＬＣＭＳにより１００％、異性体の約１：１の混合物）

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７１　－　１．２２　（ｍ，３Ｈ），　１．３６　－　１．４９　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　－　１．７８　（ｍ，２Ｈ），　１．７９　－　２．１０　（ｍ，　１Ｈ），　２．５７　－　２．７３　（ｍ，１Ｈ），　２．９９　－　３．１０　（ｍ，　０．５Ｈ），　３．３８　－　３．４６　（ｍ，　０．５Ｈ），　３．６３　－　４．３２　（ｍ，　１Ｈ），　４．９９　－　５．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．１４　－　７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．４１　－　７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．９８　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　９．１４　（ｍ，　３Ｈ），　１０．６６　－　１０．９８　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６２　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　１３．７４　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３７９．２；実測値　３７９．２；Ｒｔ　＝　２．１４６分．

実施例２３０．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６０）

【化５４０】




化合物２６０

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（３．５ｇ、１２．８２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．７ｇ、１６．５１ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（３．７ｇ、３４．９１ｍｍｏｌ、１．４６ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）及び水（１２ｍＬ）の混合物に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ（５２３．３７ｍｇ、６４０．８９μｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、８５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１２０ｍＬ）で希釈し、硫酸ナトリウムを加えて残留水を除去した。得られた混合物を１０分間撹拌し、次いで濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（２＊２５ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａ

ｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．８ｇ、粗製）を赤色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４３．２；Ｒｔ＝１．３２６分．

ステップ２：３－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－５－（トリフルオロメチル）ピリジンの合成

トリフルオロ酢酸（３７．００ｇ、３２４．５０ｍｍｏｌ、２５ｍＬ）を、ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．８ｇ、２５．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を温水（１００ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを温水（３＊５０ｍＬ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊６０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、３－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（２．９ｇ、１１．９７ｍｍｏｌ、４６．５７％収率）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４３．２；実測値　２４３．２；Ｒｔ＝０．７５９分．

ステップ３：３－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－５－（トリフルオロメチル）ピリジンの合成

水素化ホウ素ナトリウム（２４９．０９ｍｇ、６．５８ｍｍｏｌ、２３１．９２μＬ）を、メタノール（３０ｍＬ）中の３－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（２．９ｇ、１１．９７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に－１５℃で一度に加えた。反応混合物を－１５℃で０．５時間撹拌し、次いで０．５時間にわたって２５℃まで温め、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製３－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（２．６ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ、８８．９２％収率）を赤色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４５．２；実測値　２４５．２；Ｒｔ＝０．４９２分．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４９６．０４ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の３－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（０．５３ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４３９．１４ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ、６０４．８７μＬ）の撹拌溶液に０℃で滴下して加え、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３９７．２；実測値　３９７．２；Ｒｔ＝１．３１７分．

ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニア（７３５．４３ｍｇ、４３．１８ｍｍｏｌ）を、０℃で反応混合物を通して

バブリングし、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をＴＨＦ（２×５ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．６６ｇ、２．０９ｍｍｏｌ、９６．９５％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３１６．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝１．１３３分．

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

銅（３．０２ｍｇ、４７．５８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（９０．６１ｍｇ、４７５．７５μｍｏｌ、１６．１２μＬ）、炭酸セシウム（６２０．０４ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、９５１．５０μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３５９．３１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（６７．６７ｍｇ、４７５．７５μｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮して、粗製Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、８６５．５４μｍｏｌ、９０．９７％収率）を得た。

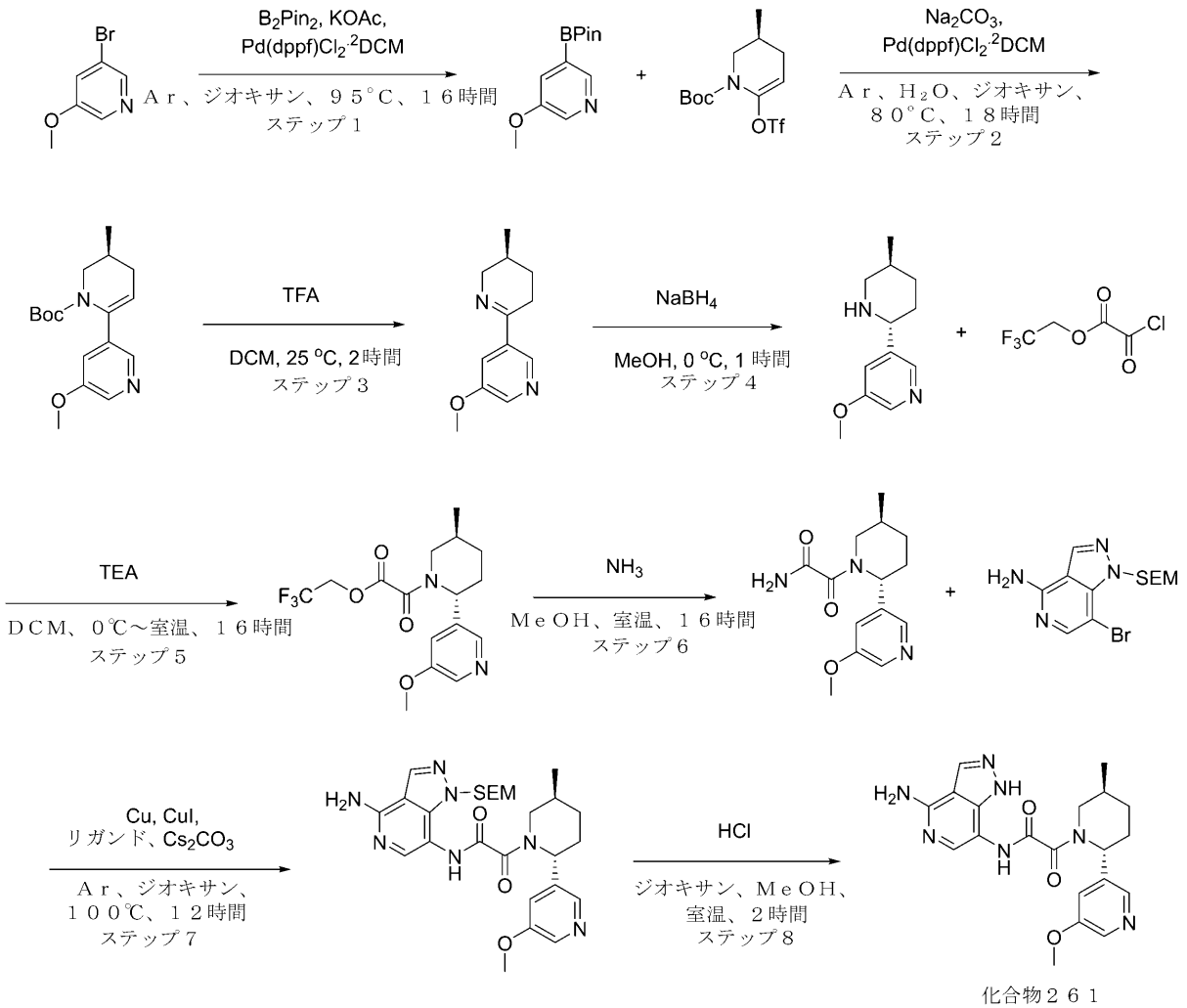
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５７８．２；実測値　５７８．２；Ｒｔ＝１．０１３分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６０）の合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３．１６ｇ、８６．５５ｍｍｏｌ、３．９４ｍＬ）を、メタノール（４ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、８６５．５４μｍｏｌ）の溶液に加え、２０℃で１８時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をＩＰＡ（５ｍＬ）でトリチュレーションし、濾過し、ＩＰＡ（５ｍＬ）で洗浄し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；０－４０％　０－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［５－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２４ｍｇ、４８．６４μｍｏｌ、５．６２％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９０　－　１．１５　（ｍ，３Ｈ），　１．２８　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　－　１．７３　（ｍ，１Ｈ），　１．８８　－　２．００　（ｍ，　１Ｈ），　１．９９　－　２．１５　（ｍ，１Ｈ），　２．１８　－　２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．７３　－　２．９８　（ｍ，１Ｈ），　３．７６　－　４．１５　（ｍ，　１Ｈ），　５．１５　－　５．７３　（ｍ，１Ｈ），　６．５７　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　７．５４　－　７．７５　（ｍ，１Ｈ），　７．８６　－　８．２６　（ｍ，　３Ｈ），　８．７１　－　８．９６　（ｍ，２Ｈ），　９．６４　－　１０．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５７　－　１３．４０

（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４４８．２；実測値　４４８．２；Ｒｔ　＝　１．１５８分．
実施例２３１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６１）
【化５４１】



化合物２６１

ステップ１：３－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンの合成
　１，４－ジオキサン（５．２４ｍＬ）中の３－ブロモ－５－メトキシ－ピリジン（５ｇ、２６．５９ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（７．４３ｇ、２９．２５ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（７．８３ｇ、７９．７８ｍｍｏｌ、４．９９ｍＬ）の混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２．１７ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、９５℃で１６時間撹拌した。次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（６０ｍＬ）で希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮して、３－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオ

キサボロラン－２－イル）ピリジン（４．３ｇ、１８．２９ｍｍｏｌ、６８．７８％収率）を得た。
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－メトキシ－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．７６ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１．３５ｇ、１２．７６ｍｍｏｌ、５３４．１９μＬ）、及び水（４０．０１ｍＬ）を、１．４－ジオキサン（１６０．０２ｍＬ）中の３－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・ＤＣＭ（１７３．６９ｍｇ、２１２．６９μｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、８０℃で１８時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（６０ｍＬ）で希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（３＊２０ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮して、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－メトキシ－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．９４ｍｍｏｌ、９２．６８％収率）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０５．２；実測値　３０５．２；Ｒｔ＝１．１５２分．
ステップ３：３－メトキシ－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジンの合成
トリフルオロ酢酸（６．７４ｇ、５９．１４ｍｍｏｌ、４．５６ｍＬ）を、ジクロロメタン中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（５－メトキシ－３－ピリジル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊１０ｍＬ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、３－メトキシ－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（０．８ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、９９．３４％収率）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２０５．２；実測値　２０５．２；Ｒｔ＝０．５４２分．
ステップ４：３－メトキシ－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジンの合成
水素化ホウ素ナトリウム（７４０．７９ｍｇ、１９．５８ｍｍｏｌ、６８９．７５μＬ）を、メタノール（１４．７５ｍＬ）中の３－メトキシ－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］ピリジン（０．８ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製３－メトキシ－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（０．７８ｇ、３．７８ｍｍｏｌ、９６．５５％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２０７．２；実測値　２０７．２；Ｒｔ＝０．６６１分．
ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの

合成
３－メトキシ－５－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－２－ピペリジル］ピリジン（０．７８ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３４４．３６ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ、４７４．３２μＬ）を、ＤＣＭ（４０．４９ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、次いで２０ｍＬのＤＣＭ中の２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６８０．７２ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を１０分間で滴下して加えた。溶液を一晩撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$の水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．８５ｇ、２．３６ｍｍｏｌ、６９．３２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３６１．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝１．２０８分．
ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．８５ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／メタノール（３０ｍＬ）溶液（１０重量％）に溶解し、一晩撹拌し、次いで真空中で濃縮して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．６ｇ、２．１６ｍｍｏｌ、９１．７２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７８．２；実測値　２７８．２；Ｒｔ＝０．６８６分．
ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１８５．６９ｍｇ、５４０．８９μｍｏｌ）、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、５４０．８９μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３０．９０ｍｇ、１６２．２７μｍｏｌ、５．５０μＬ）、炭酸セシウム（３５２．４７ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３４．６２ｍｇ、２４３．４０μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（３ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で一晩または１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで蒸発させた。反応混合物を濾過し、次いで蒸発させた。粗生成物を２ｍＬのＤＭＳＯに溶解し、ＨＰＬＣに供して、粗生成物を得て、２ｍＬのＤＭＳＯに溶解し、ＨＰＬＣに供して、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０２５ｇ、４６．３２μｍｏｌ、８．５６％収率）を得た
クロマトグラフィーデータ：
２－１０分　３０－１００％　水－メタノール＋ｆａ；流量３０ｍＬ／分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５３８．２；実測値　５３８．２；Ｒｔ＝１．１６３分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６１）の合成
Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５．００ｍｇ、４６．３２μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（９２６

．４４μｍｏｌ、１ｍＬ）をそれに加えた。次いで、それを室温で２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（５－メトキシ－３－ピリジル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０９ｇ、２１９．８１μｍｏｌ、４７４．５３％収率）を得た

クロマトグラフィーデータ：

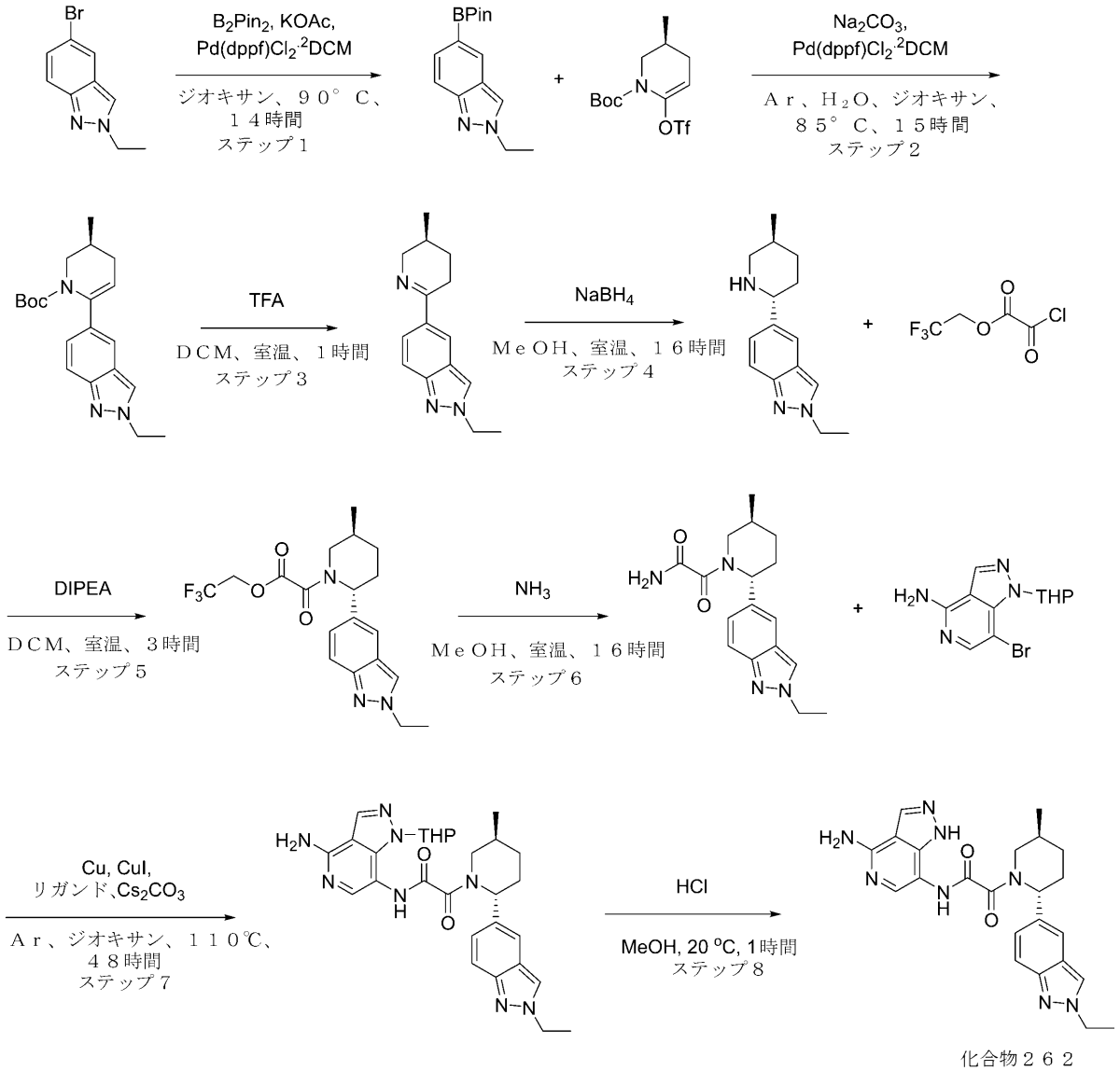
２－１０分　２５－５０％　水－メタノール＋　$NH_3$；流量３０ｍＬ／分

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７６　－　１．０８　（ｍ，３Ｈ），　１．２０　－　１．４７　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　－　１．７６　（ｍ，１Ｈ），　１．８２　－　２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０２　－　２．１６　（ｍ，１Ｈ），　２．１６　－　２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．７４　－　３．１９　（ｍ，１Ｈ），　３．７３　－　３．８３　（ｍ，　２Ｈ），　３．８３　－　４．１３　（ｍ，２Ｈ），　５．４９　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．５７　－　６．８３　（ｍ，２Ｈ），　７．０７　－　７．３５　（ｍ，　１Ｈ），　７．５２　－　７．７７　（ｍ，１Ｈ），　８．０７　－　８．２０　（ｍ，　２Ｈ），　８．２２　－　９．２７　（ｍ，１Ｈ），　９．５５　－　１０．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５６　－　１３．４０（ｍ，　１Ｈ）．

　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４１０．２；実測値　４１０．２；Ｒｔ　＝　０．７２７分．

実施例２３２．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６２）

【化５４２】




化合物２６２

**ステップ１：２－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**

**５－ブロモ－２－エチル－インダゾール（７ｇ、３１．１０ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（８．６９ｇ、３４．２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ（１．２７ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（９．１６ｇ、９３．３０ｍｍｏｌ、５．８３ｍＬ）の混合物を、１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中で９０℃で１４時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、ＳｉＯ$_2$のパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して、２－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（７．１ｇ、粗製）を得た。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７３．２；実測値　２７３．２；Ｒｔ＝１．２８５分．**

**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－エチルインダゾール－５－**

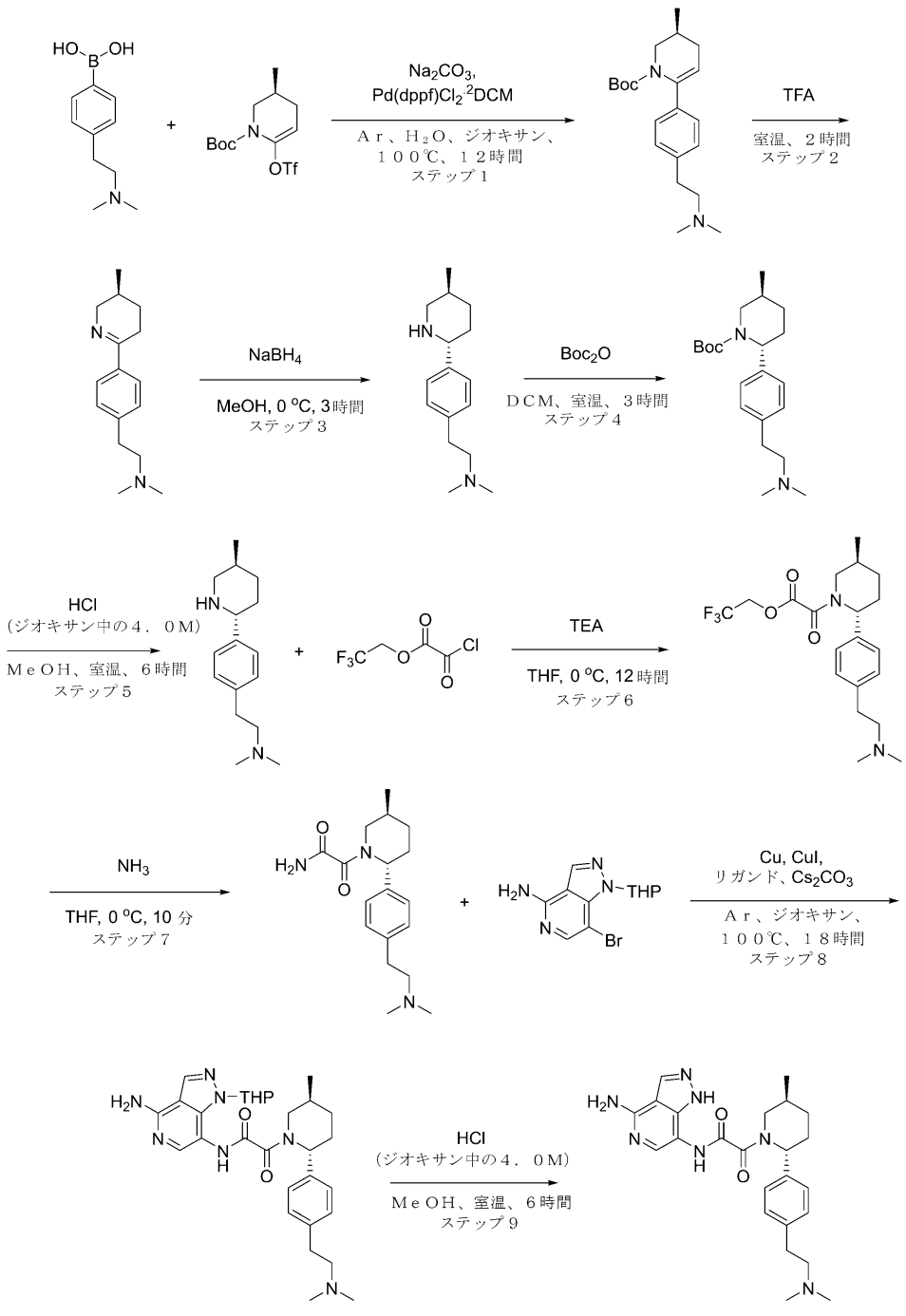
イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
２－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（７．１ｇ、２６．０９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１５．３２ｇ、４４．３５ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（８．３０ｇ、７８．２７ｍｍｏｌ、３．２８ｍＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２　ＤＣＭ（１．０７ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７５ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）の混合物中、不活性雰囲気下、８５℃で１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を冷却し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－エチルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．５ｇ、粗製）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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４２．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝１．１６４分．
ステップ３：２－エチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成
ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－エチルインダゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７．５ｇ、２１．９７ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（２．９６ｇ、２５．９６ｍｍｏｌ、２ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｍＬ）の混合物に溶解し、室温で０．５時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＤＣＭに溶解し、$NaHCO_3$溶液で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－エチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（４．８ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２４２．２；実測値　２４２．２；Ｒｔ＝０．７９４分．
ステップ４：２－エチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成
水素化ホウ素ナトリウム（１．５０ｇ、３９．７８ｍｍｏｌ、１．４０ｍＬ）を、メタノール（５０ｍＬ）中の２－エチル－５－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（４．８ｇ、１９．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮した。残渣をＤＣＭに溶解し、$NaHCO_3$溶液で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－エチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（４ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２４４．２；実測値　２４４．２；Ｒｔ＝０．５９２分．
ステップ５：エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
エチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２．３６ｇ、１７．２６ｍｍｏｌ、１．９３ｍＬ）を、ＤＣＭ中の２－エチル－５－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（４ｇ、１６．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２．７６ｇ、２１．３７ｍｍｏｌ、３．７２ｍＬ）の氷浴で冷却した撹拌溶液に滴下して加えた。完了したら、反応混合物を水で洗浄した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（２ｇ、５．８２ｍｍｏｌ、３５．４３％収率）を得た。
クロマトグラフィー：
Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　１２０ｇ　$SiO_2$、０～１００％のＨＥＸ－ＭＴＢＥ、流量＝７

０ｍＬ／分、ｃｖ＝２４．２
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４４．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝１．３４５分．
ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
　エチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（２ｇ、５．８２ｍｍｏｌ）を、メタノール中の飽和アンモニア溶液に溶解した。反応混合物を一晩撹拌し、減圧下で濃縮して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．６ｇ、粗製）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１５．２；Ｒｔ＝０．９８８分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
　銅（６．０６ｍｇ、９５．４３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１８１．７４ｍｇ、９５４．２６μｍｏｌ、３２．３４μＬ）、炭酸セシウム（１．２４ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．６ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５９５．４７ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１３５．７３ｍｇ、９５４．２６μｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、粗製出発オキサミドを得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３１．２；Ｒｔ＝１．０７０分．
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６２）の合成
　ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．７２ｇ、４７．１１ｍｍｏｌ、２．１５ｍＬ）を、メタノール（１ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２５ｇ、４７１．１５μｍｏｌ）の溶液に加え、２０℃で１時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をＩＰＡ（５ｍＬ）でトリチュレーションし、濾過し、ＩＰＡ（５ｍＬ）で洗浄し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；５－２５％　０－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－エチルインダゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５０ｍｇ、１０３．５３μｍｏｌ、２１．９７％収率、ＨＣｌ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．０６　－　１．０９　（ｍ，３Ｈ），　１．２３　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．４５　－　１．５２　（ｍ，３Ｈ），　１．５３　－　２．３４　（ｍ，　４Ｈ），　２．６３　－　２．８３　（ｍ，１Ｈ），　３．４３　－　４．１６　（ｍ，　１Ｈ），　４．３４　－　４．５０　（ｍ，２Ｈ），　４．９８　－　５．７９　（ｍ，　１Ｈ），　５．９９　－　７．３５　（ｍ，３Ｈ），　７．５１　－　８．４１　（ｍ，　５Ｈ），　９．５４　－　１０．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１１．２０　－　１４．２０　（ｍ，　２Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４４８．２；実測値　４４８．２；Ｒｔ　＝　２．３２４分．

**実施例２３３．Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６３）**

【化５４３】




化合物２６３

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

水（４０．１５ｍＬ）及びジオキサン（１２０．４４ｍＬ）中の［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］ボロン酸（５．２ｇ、２２．６６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（９．３９ｇ、２７．１９ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（９．６１ｇ、９０．６３ｍｍｏｌ、３．７９ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（９２５．１２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた混合物を１００℃で１２時間撹拌し、冷却し、濾過し、蒸発させた。残渣をＭＴＢＥ（１５０ｍＬ）で希釈し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４５．２；実測値　３４５．２；Ｒｔ＝０．９２５分．

ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］フェニル］エタンアミンの合成

トリフルオロ酢酸（３５ｇ、３０６．９６ｍｍｏｌ、２３．６５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７．８ｇ、２２．６４ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。水層のｐＨをＮａＯＨ溶液で９～１０に調整し、ＤＣＭ（３＊３０ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、蒸発させて、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］フェニル］エタンアミン（４．５ｇ、１８．４１ｍｍｏｌ、８１．３３％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２４５．２；実測値　２４５．２；Ｒｔ＝０．２４９分．

ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］エタンアミンの合成

水素化ホウ素ナトリウム（６９６．６６ｍｇ、１８．４１ｍｍｏｌ、６４８．６６μＬ）を、メタノール（６０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－２－［４－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］フェニル］エタンアミン（４．５ｇ、１８．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を０℃で３時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３＊８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］エタンアミン（４．５ｇ、１８．２６ｍｍｏｌ、９９．１８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２４７．２；実測値　２４７．２；Ｒｔ＝０．６４４分．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－２－［４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］エタンアミン（４．５ｇ、１８．２６ｍｍｏｌ）、及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３．９９ｇ、１８．２６ｍｍｏｌ、４．１９ｍＬ）の溶液を、２５℃で３時間撹拌し、蒸発させた。残渣を勾配クロマトグラフィー（ＡＣＮ－ＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、７．２１ｍｍｏｌ、３９．５０％収率）を得た。

ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］エタンアミンの合成

ＭｅＯＨ（４９．６７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４

－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、７．２１ｍｍｏｌ）の溶液、及びジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２６３．０６ｍｇ、７．２１ｍｍｏｌ、３２８．８３μＬ）を２５℃で６時間撹拌し、真空中で蒸発させて、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］エタンアミン（２．２５ｇ、７．０５ｍｍｏｌ、９７．６６％収率、２ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２４７．２；実測値　２４７．２；Ｒｔ＝０．５９３分．

ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＴＨＦ（３８．７８ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－２－［４－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］エタンアミン（１．３５ｇ、４．２３ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びトリエチルアミン（３．４２ｇ、３３．８２ｍｍｏｌ、４．７１ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．６１ｇ、８．４６ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。反応混合物を次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４０１．２；実測値　４０１．２；Ｒｔ＝０．９８４分．

ステップ７：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．６５ｇ、４．１２ｍｍｏｌ）の溶液を通して、アンモニアを０℃で１０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物（３ｇ）を得て、これを勾配クロマトグラフィー（ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．９５ｇ、２．９９ｍｍｏｌ、７２．６３％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３１８．２；実測値　３１８．２；Ｒｔ＝０．５７３分．

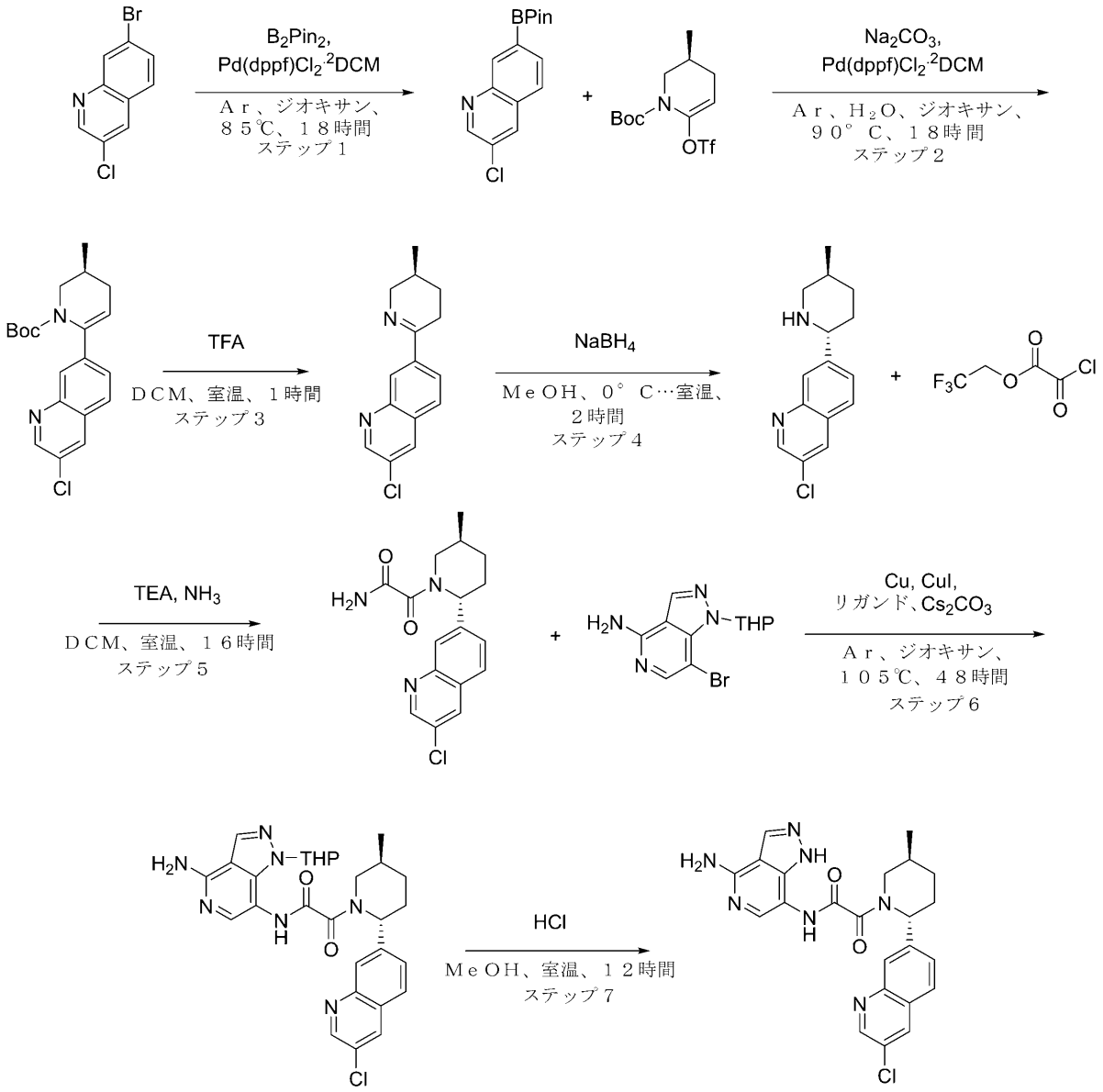
ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２つの部分。３００ｍｇの各部分について、バイアル（８ｍＬ）を使用した。

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、９４５．１１μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４２１．２６ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、銅（１２．０１ｍｇ、１８９．０２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１８０．００ｍｇ、９４５．１１μｍｏｌ、３２．０３μＬ）、炭酸セシウム（６１５．８７ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２０１．６５ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で１８時間加熱し、冷却した。この化合物を別のバッチと組み合わせた。無機沈殿物を濾過し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（

ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、９３６．９２μｍｏｌ、９９．１３％収率）を得た。
この物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５３４．２；実測値　５３４．４；Ｒｔ＝０．６９７分．
ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６３）の合成
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、９３６．９２μｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｍの塩化水素、９９％（４ｇ、１０９．７１ｍｍｏｌ、５．００ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で６時間撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　５－５－２５％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％　ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　$H_2O$）；Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）により精製して、再精製して（デバイス（移動相、カラム）：システム　３０－８０％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　メタノール）；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００ｘ１９ｍｍ、５ｕｍ）、所望の生成物（２０１ｍｇ）を得た。この物質をキラルクロマトグラフィー（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＭｅＯＨ－ＩＰＡ－ＤＥＡ、６０－２０－２０－０．１　流量：１２ｍＬ／分；１９回の注入、Ｖ＝１３．５ｌ、２０時間）により再精製して、Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［４－［２－（ジメチルアミノ）エチル］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５７ｍｇ、３４９．２４μｍｏｌ、３７．２８％収率）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７８　－　１．０６　（ｍ，３Ｈ），　１．２１　－　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６２　－　１．７６　（ｍ，１Ｈ），　１．７９　－　２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　２．１０　－　２．２６　（ｍ，７Ｈ），　２．３８　－　２．４５　（ｍ，　２Ｈ），　２．６３　－　３．２５　（ｍ，３Ｈ），　３．４０　－　４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　４．８５　－　５．６４　（ｍ，１Ｈ），　６．１８　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　７．１９　－　７．５２　（ｍ，３Ｈ），　７．５３　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　８．１０　－　８．２４　（ｍ，１Ｈ），　９．４６　－　１０．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４６　－　１３．４４　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４５１．２；実測値　４５１．２；Ｒｔ　＝　１．８７９分．
実施例２３４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロ－７－キノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６４）

【化５４４】




化合物２６４

**ステップ１：３－クロロ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリンの合成**

**１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の７－ブロモ－３－クロロ－キノリン（３ｇ、１２．３７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．４６ｇ、１３．６１ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（３．０４ｇ、３０．９３ｍｍｏｌ、１．９３ｍＬ）の混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１．０１ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下、８５℃で１８時間撹拌した。アリコートのＬＣＭＳは、出発ブロミドの完全な変換を示した。粗製３－クロロ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（３．５８ｇ、粗製）を含む反応混合物（１ＨＮＭＲ及びＬＣＭＳに基づく収率）を次のステップで直接使用した。**

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９０．２；実測値　２９０．２；Ｒｔ＝１．６３３分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－クロロ－７－キノリル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．７０ｇ、１３．６０ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３．９３ｇ、３７．０９ｍｍｏｌ、１．５５ｍＬ）、及び水（１００ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（１８ｍＬ）中の前のステップからの粗製３－クロロ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（３．５８ｇ、１２．３６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２ＤＣＭ（５０４．８２ｍｇ、６１８．１７μｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、次いで濾過した。濾過ケーキを１．４－ジオキサン（２＊２５ｍＬ）でさらに洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、粗製ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－クロロ－７－キノリル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１３ｇ、粗製）を黒色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５９．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ＝１．５５２分．

ステップ３：３－クロロ－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリンの合成

トリフルオロ酢酸（５９．２０ｇ、５１９．２１ｍｍｏｌ、４０ｍＬ）を、ジクロロメタン（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（３－クロロ－７－キノリル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１３ｇ、３６．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を温水（２００ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを温水（３＊５０ｍＬ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ジクロロメタン（２＊７０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、３－クロロ－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１．４ｇ、５．４１ｍｍｏｌ、１４．９４％収率）をベージュ色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２５９．０；実測値　２５９．０；Ｒｔ＝０．８９４分．

ステップ４：３－クロロ－７－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリンの合成

水素化ホウ素ナトリウム（２２０ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ、２０４．８４μＬを、メタノール（３０ｍＬ）中の３－クロロ－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１．４ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで０．５時間にわたって２５℃まで温め、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製３－クロロ－７－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（１．１ｇ、４．２２ｍｍｏｌ、７７．９６％収率）をベージュ色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２６１．２；実測値　２６１．２；Ｒｔ＝０．７９８分．

ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロ－７－キノ

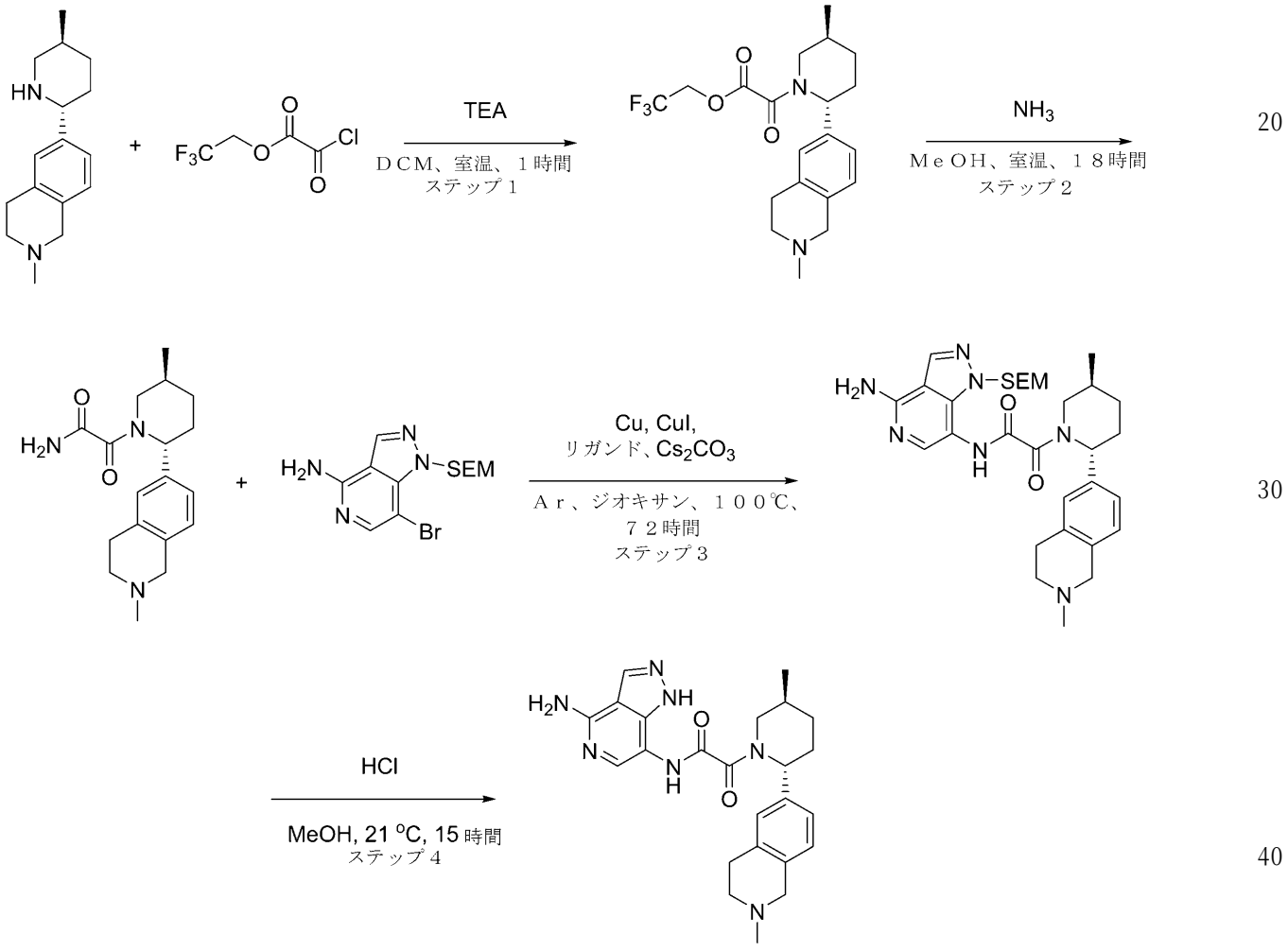
リル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ＴＨＦ（２０．０２ｍＬ）中の３－クロロ－７－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（１．１ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（８５３．７２ｍｇ、８．４４ｍｍｏｌ、１．１８ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．２１ｇ、６．３３ｍｍｏｌ）を２５℃で少しずつ加えた。得られた混合物を２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。得られた混合物を通して、アンモニア（７１．８４ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ）を２５℃で２０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロ－７－キノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．０ｇ、粗製）を得た。
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロ－７－キノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
１，４－ジオキサン（６．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロ－７－キノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２００ｍｇ、６０２．７８μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２６８．６７ｍｇ、９０４．１７μｍｏｌ）、銅（５ｍｇ、７８．６８μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１３０ｍｇ、６８２．５９μｍｏｌ、２３．１３μＬ）、炭酸セシウム（２９４．６０ｍｇ、９０４．１７μｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１３０ｍｇ、９１３．９５μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４８時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをＴＨＦ（２＊５ｍＬ）及びジクロロメタン（３＊５ｍＬ）で連続的に洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロ－７－キノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６２０ｍｇ、粗製）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５４８．２；実測値　５４８．２；Ｒｔ＝３．２６３分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロ－７－キノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６４）の合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（４．２０ｇ、１６．０１ｍｍｏｌ、４．００ｍＬ、１３．９％純度）を、メタノール（４ｍＬ）中の前のステップからの粗製Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロ－７－キノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（６７５．１５ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：１０－１０－５０％　０－１－５分　$H_2O$／アセトニトリル／０．２％ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル））に供して、化合物２６４　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロ－７－キノリル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１０１ｍｇ、１９８．０６μｍｏｌ、１６．０８％収率、ＨＣＯＯＨ）をベージュ色の固体として得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９２　－　１．１５　（ｍ，３Ｈ），　１．２７　－　１．４８　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．７９　（ｍ，１Ｈ），　１．８５　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　２．３０　（ｍ，

１Ｈ），２．３７－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．７６－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．６７－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．９８－６．０５（ｍ，１Ｈ），６．９３－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．８８－８．０６（ｍ，２Ｈ），８．１６－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．５１－８．６１（ｍ，１Ｈ），８．８２－８．９３（ｍ，１Ｈ），９．５７－１０．９１（ｍ，１Ｈ），１３．０３（ｓ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４６４．４；実測値　４６４．４；Ｒｔ　＝　１．７４１分．

**実施例２３５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６５）**

【化５４５】




化合物２６５

**ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセテートの合成**

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の２－メチル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（０．６ｇ、２．４６ｍｍｏｌ

）、及びＴＥＡ（２４８．４５ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、３４２．２１μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４６７．７４ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセテート（０．９ｇ、２．２６ｍｍｏｌ、９２．００％％収率）を黄色のガムとして得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３９９．２；実測値　３９９．２；Ｒｔ＝２．７１２分．

ステップ２：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニア（３８．４７ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセテート（０．９ｇ、２．２６ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．７ｇ、２．２２ｍｍｏｌ、９８．２５％収率）を黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１６．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝１．７５０分．

ステップ３：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０ｍｇ、４７５．５７μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１６３．２６ｍｇ、４７５．５７μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（４５．２９ｍｇ、２３７．７９μｍｏｌ、８．０６μＬ）、炭酸セシウム（３０９．９０ｍｇ、９５１．１５μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（６７．６５ｍｇ、４７５．５７μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５．００ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で７２時間、７２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製した。

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２６５）の合成

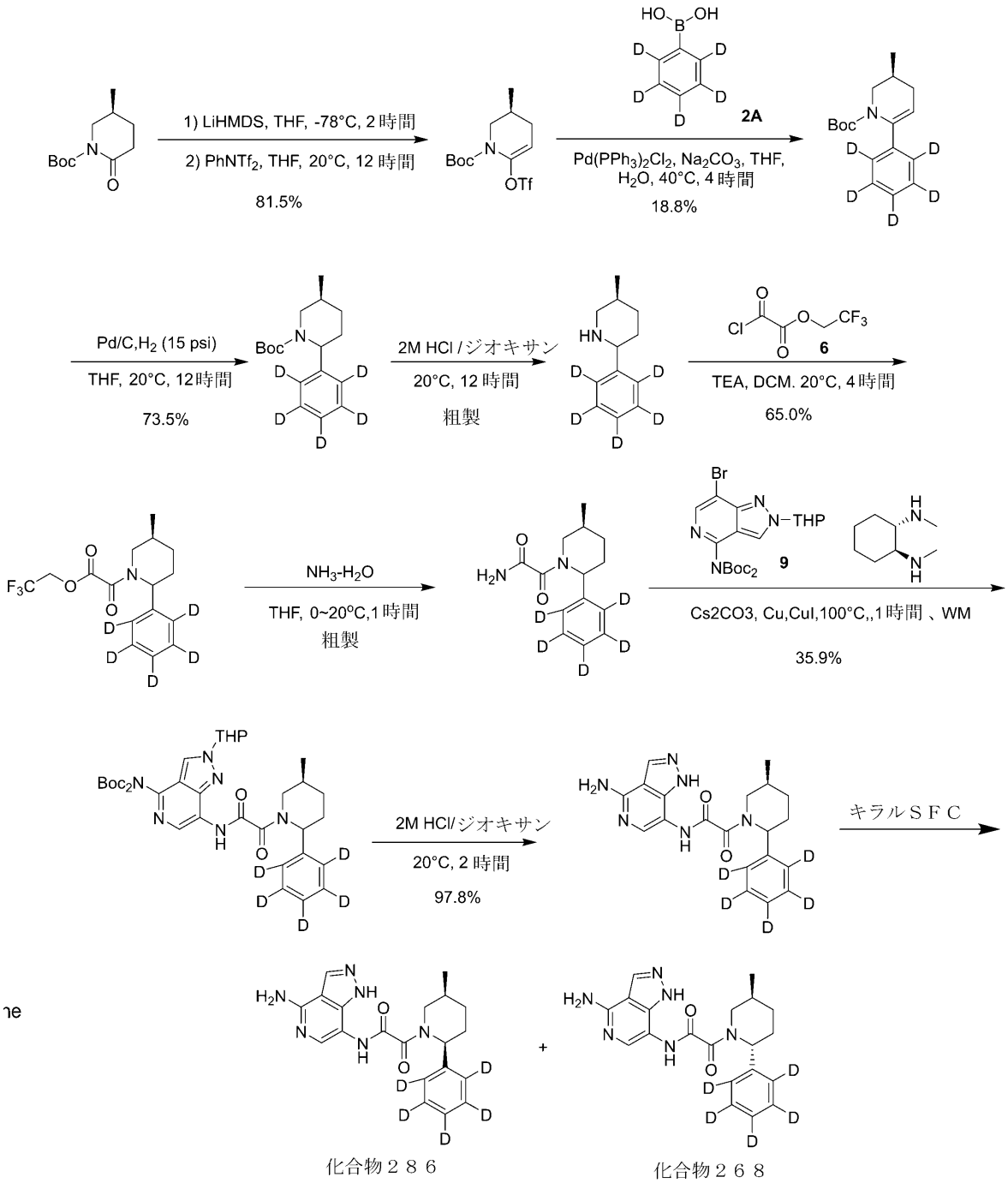
ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１８．７ｍｇ、３２．３６μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（４００．００ｍｇ、１０．９７ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１５時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（第１の実行－３０－５５％　２－７分；３０ｍＬ／分　水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＣＮ）；カラム　ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１９＊１００ｍｍ（Ｌ）；第２の実行－０－２５％　２－８分

；３０ｍＬ／分　水－ＭｅＣＮ＋ＦＡ（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＣＮ）；カラム　ＳｕｎｆｉｒｅＣ１８　１９＊１００　ｍｍ（Ｒ））に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（３．７ｍｇ、７．５０μｍｏｌ、２３．１６％収率、ＨＣＯＯＨ）を黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４８．２；実測値　４４８．２；Ｒｔ＝１．４４６分．

実施例２３６．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－メチル－２－（フェニル－ｄ５）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２８６）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（フェニル－ｄ５）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２６８）

【化５４６】




**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

**２０℃のＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、３５．０ｍＬ）を－７８℃で加え、混合物を－７８℃で２時間撹拌し、次いでＰＨＮＴｆ$_2$（９．２ｇ、２５．７５ｍｍｏｌ）を－７８℃で混合物に加え、混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ**

ー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝６０ｍＬ／分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６．６ｇ、８１．５％収率）を黄色の油として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　ｐｐｍ　５．２５　（ｔ，　Ｊ　＝　３．７６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．８７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．６７，　３．３９　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．００　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．６７，　９．１６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．３５　－　２．４７　（ｍ，　１　Ｈ），　２．３５　－　２．４７　（ｍ，　１　Ｈ），　１．７６　－　１．９９　（ｍ，　２　Ｈ），　１．４９　（ｓ，　９　Ｈ），　０．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５３　Ｈｚ，　３　Ｈ）．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ＴＨＦ（６０ｍＬ）及び$Ｈ_{2}Ｏ$（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６．６ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）、及び（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）ボロン酸（４．８８ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（$ＰＰｈ_{3}$）$Ｃｌ_{2}$（１．３２ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を２０°Ｃで加えた。混合物を４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を２０℃で水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ＊３）で洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝６０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１８．８％収率）を無色の油として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　ｐｐｍ　５．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　３．７６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．３０，　９．７９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１８．５７，　６．４０，　３．８９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９６　－　２．０４　（ｍ，　１Ｈ），　１．８０　－　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６０　－　１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１．０７　（ｓ，　９Ｈ），　１．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５３　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、３．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ、１０％純度）を加え、反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。Ｐｄ／Ｃをセライトにより濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７４０ｍｇ、７３．５％収率）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］＋　ｍ／ｚ：計算値　２８１．２．，　実測値　２８１．１．

ステップ４：エチル（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）ピペリジンの合成

ジオキサン（６．３６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７４０ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ（２Ｍ、１．６４ｍＬ）を加えた。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）ピペリジン（６８０ｍ

ｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］＋ ｍ／ｚ：計算値 １８１．２， 実測値 １８１．１．
ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－１－ピペリジル］アセテートの合成
ＤＣＭ（８ｍＬ）中の（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）ピペリジン（６８０ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（５７０ｍｇ、５．６３ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２．１６ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を２０℃で水（３０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ＊３）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量：３５ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－１－ピペリジル］アセテート（８２０ｍｇ、６５．０％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ３３５．２， 実測値 ３３５．２．
ステップ６：２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－１－ピペリジル］アセテート（８２０ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、$NH_3$－$H_2O$（５ｍＬ、２．４５ｍｍｏｌ）を２０℃で１時間で加えた。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（６６０ｍｇ、粗製）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ２５２．２， 実測値 ２５２．１．
ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［７－［［２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル］カルバメートの合成
ジオキサン（１３．０ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－１－ピペリジル］アセトアミド（６６０ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（１．１ｇ、２．２１ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４４０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）、$Cs_2CO_3$（１．４３ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、２０℃でＣｕ（１５４ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）、及びＣｕＩ（４４０ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を２０℃で水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ＊３）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量：３５ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［７－［［２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－テトラヒドロピラン

－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル］カルバメート（５３０ｍｇ、３５．９％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ６６８．４，実測値 ６６８．３．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（５Ｓ）－５－メチル－２－（フェニル－ｄ５）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（２Ｍ、６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［７－［［２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－（２，３，４，５，６－ペンタジュウテリオフェニル）－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル］カルバメート（３２０ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）の溶液、及び反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。混合物を減圧下で濃縮した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：２＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ７５＊４０ｍｍ＊３ μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍ $NH_3-H_2O$－ＡＶＮを含む$H_2O$（ｖ％）；移動相Ｂ：ＡＣＮ；勾配：７．８分間で３３％～６３％のＢ、３分間で１００％のＢを保持；流量：３０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（５Ｓ）－５－メチル－２－（フェニル－ｄ５）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１８０ｍｇ、９７．８％収率）を白色の固体として得た。ＨＰＬＣ：８２．９２％@２２０ ｎｍ，８４．１９％ @２５４ ｎｍ．

ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－メチル－２－（フェニル－ｄ５）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２８６）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（フェニル－ｄ５）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２６８）の合成

Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（５Ｓ）－５－メチル－２－（フェニル－ｄ５）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドをキラルＳＦＣ（機器：Ｂｅｒｇｅｒ、ＭＵＬＴＩＧＲ ＡＭ－ＩＩ；カラム：：ＤＡＩＣＥＬ ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ、１０μｍ；移動相：超臨界$CO_2$／ＥｔＯＨ（０．１％$NH_3-H_2O$、ｖ％）＝３５／３５；流量：８０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製して、化合物２８６及び化合物２６８を得た。

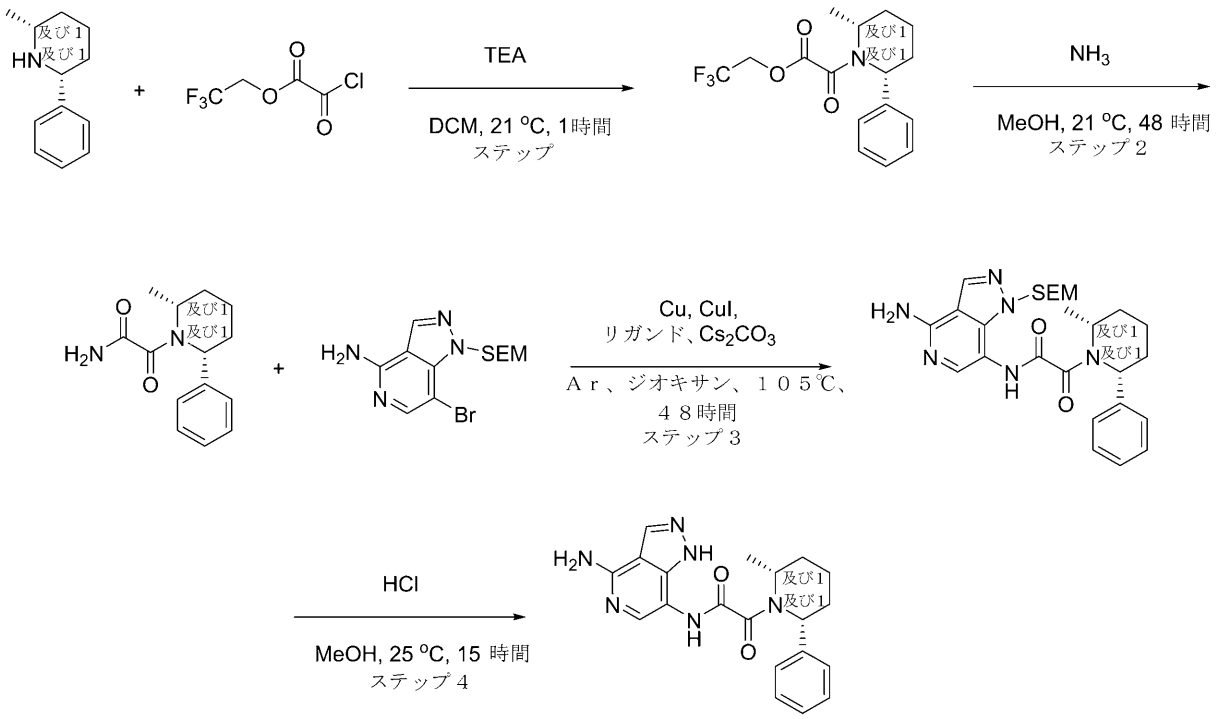
化合物２８６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｓ，５Ｓ）－５－メチル－２－（フェニル－ｄ５）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１０３ｍｇ、５５．９％収率、ピーク１、保持時間＝２．０５７分、白色の固体）。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$） δ ｐｐｍ ８．２０ － ８．２９ （ｍ，１Ｈ），７．５２ － ７．７５ （ｍ，１Ｈ），５．４５ － ５．９４ （ｍ，１Ｈ），３．９３ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ９．７９ Ｈｚ，１ Ｈ），２．７０ － ２．８６ （ｍ，１Ｈ），２．６１ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １０．７９ Ｈｚ，１Ｈ），２．２７ － ２．４４ （ｍ，１Ｈ），１．８６ － ２．１２ （ｍ，１Ｈ），１．７８ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．０５ Ｈｚ，１Ｈ），１．２９ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．８０ Ｈｚ，１Ｈ），０．８２ － ０．９２ （ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３８４．２，実測値 ３８４．１；ＨＰＬＣ：９７．６３％@２２０ ｎｍ，１００．００％ @２５４ ｎｍ．

化合物２６８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（フェニル－ｄ５）ピペリジン－１－イル

）－２－オキソアセトアミド（８．６ｍｇ、４．６７％収率、ピーク２、保持時間＝２．２６１分、白色の固体）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　ｐｐｍ　１２．４１　－　１３．２７　（ｍ，　１Ｈ），　９．２２　－　１０．５０　（ｍ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．９３　（ｍ，　１Ｈ），　６．３４　－　６．８２　（ｍ，　２Ｈ），　４．９１　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　３．７１　－　４．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１９　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　１．９３　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　１．７６　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　１．２２　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．０７　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　６．７８　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］＋　ｍ／ｚ：　計算値　３８４．２，　実測値　３８４．１；ＨＰＬＣ：９６．１９％@２２０　ｎｍ，　９５．９８％　@２５４　ｎｍ．

実施例２３７．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７０）

【化５４７】




化合物２７０

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＤＣＭ（２４．６９ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｓ，６Ｓ）－２－メチル－６－フェニル－ピペリジン（０．９７ｇ、５．５３ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（６７２．０２ｍｇ、６．６４ｍｍｏｌ、９２５．６５μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．０５ｇ、５．５３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセテート（１．７ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、９３．２８％収率）を黄色のガム固体として得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

ステップ２：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニウムを、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセテート（１．８ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．６ｇ、粗製）を黄色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４７．２；実測値　２４７．２；Ｒｔ＝２．５０６分．

ステップ３：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３８３．２９ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、銅（３．８３ｍｇ、６０．３０μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１１０ｍｇ、５７７．５８μｍｏｌ、１９．５７μＬ）、炭酸セシウム（４９６．０６ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１１０ｍｇ、７７３．３４μｍｏｌ）の混合物を、密閉バイアル中でアルゴン下、１０５℃で４８時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）で希釈し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ；移動相：５０－５０－１００％　０－１－５分　$H^2O$／ＭｅＯＨ／０．１％$NH_4OH$；流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　メタノール）に供して、生成物の３つの画分（９７～１００％純度）、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（１８６ｍｇ、３６５．６５μｍｏｌ、３６．０２％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これらを合わせて次のステップで使用した。

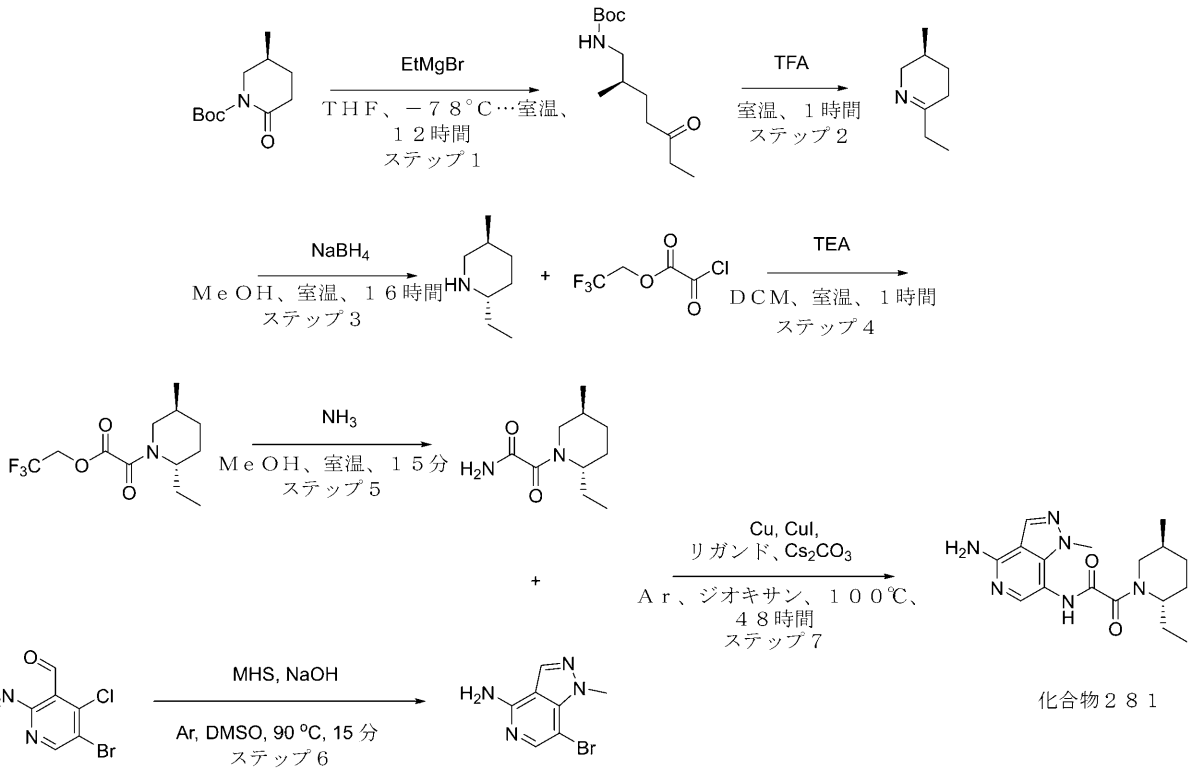
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５０９．２；実測値　５０９．２；Ｒｔ＝３．２２５分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７０）の合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３．６８ｇ、１４．０１ｍｍｏｌ、３．５ｍＬ、１３．９％純度）を、メタノール（４ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（１８６ｍｇ、３６５．６５μｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で１５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させて、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；移動相：５－５－３０％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　アセトニトリル））に供して、化合物２７０　Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，６Ｒ）－２－メチル－６－フェニル－１－ピペリジル］アセトアミド（１０１ｍｇ、２３７．９５μｍｏｌ、６５．０８％収率、ＨＣＯＯＨ）を明るい黄色の固体として得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．１９　－　０．８６　（ｍ，３Ｈ），　１．１２　－　１．９４　（ｍ，　５Ｈ），　２．５５　－　２．５９　（ｍ，１Ｈ），　３．９７　－　４．７８　（ｍ，　１Ｈ），　４．８９　－　５．９０　（ｍ，１Ｈ），　６．６３　－　７．２０　（ｍ，　３Ｈ），　７．２２　－　７．８２　（ｍ，

５Ｈ），８．０８－８．３２（ｍ，２Ｈ），９．５３－１０．６６（ｍ，１Ｈ），１２．５４－１３．３７（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｍ／ｚ：計算値３７９．２；実測値３７９．２；Ｒｔ＝１．１７５分．
実施例２３８．Ｎ－（４－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８１）
【化５４８】




化合物２８１

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（２Ｓ）－２－メチル－５－オキソ－ヘプチル］カルバメートの合成
エチルマグネシウムブロミド（２．２５ｇ、１６．８８ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ）を、ＴＨＦ（１９９．４３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ）の冷たい（－７８℃）懸濁液に滴下した。反応混合物を－７８℃で１０分間撹拌した後、室温まで温めて１２時間撹拌した。反応物をＭＴＢＥ（３００ｍｌ）で希釈し、１００ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。有機相を重炭酸ナトリウム（２ｘ２００ｍｌ）の飽和水溶液で洗浄した。合わせた水性画分をＭＴＢＥで２回逆抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（２Ｓ）－２－メチル－５－オキソ－ヘプチル］カルバメート（２．８ｇ、１１．５１ｍｍｏｌ、８１．８０％収率）を淡い黄色のガムとして得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）０．８７（ｍ，３Ｈ），１．０２（ｍ，３Ｈ），１．４１（ｍ，１０Ｈ），１．６１（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｍ，４Ｈ），２．９７（ｍ，２Ｈ），４．６２（ｍ，１Ｈ）．
ステップ２：（３Ｓ）－６－エチル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（２Ｓ）－２－メチル－５－オキソ－ヘプチル］カルバメート（２．８０ｇ、１１．５１ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（３．９４ｇ、３４．５２ｍｍｏｌ、２．６６ｍＬ）に溶解し、得られた反応混合物を１時間撹拌した。１時間後、５０％ＮａＯＨ水溶液を、ｐＨ＝１３～１４まで反応混合物に加えた。得られた混合物をＤＣＭ（４×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。（３Ｓ）－６－エチル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．５ｇ、粗製）を明るい黄色の油として得た。

ステップ３：（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－ピペリジンの合成

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の（３Ｓ）－６－エチル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．５ｇ、１１．９８ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（４５３．２３ｍｇ、１１．９８ｍｍｏｌ、４２２．００μＬ）を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌し続けた。反応混合物を蒸発させ、混合物ＥｔＯＡｃ／水で分配した。水をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機物を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－ピペリジン（１．５ｇ、１１．７９ｍｍｏｌ、９８．４２％収率）を明るい黄色の油として得た。

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＤＣＭ（１４．７２ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－ピペリジン（０．６ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５７２．６５ｍｇ、５．６６ｍｍｏｌ、７８８．７８μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（９８８．２６ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、９０．４７％％収率）を無色のガムとして得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８２．２；実測値　２８２．２；Ｒｔ＝３．９６３分．

ステップ５：２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニア（７２．６６ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温で１５分間バブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．９ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　１９９．４；実測値　１９９．４；Ｒｔ＝２．２１３分．

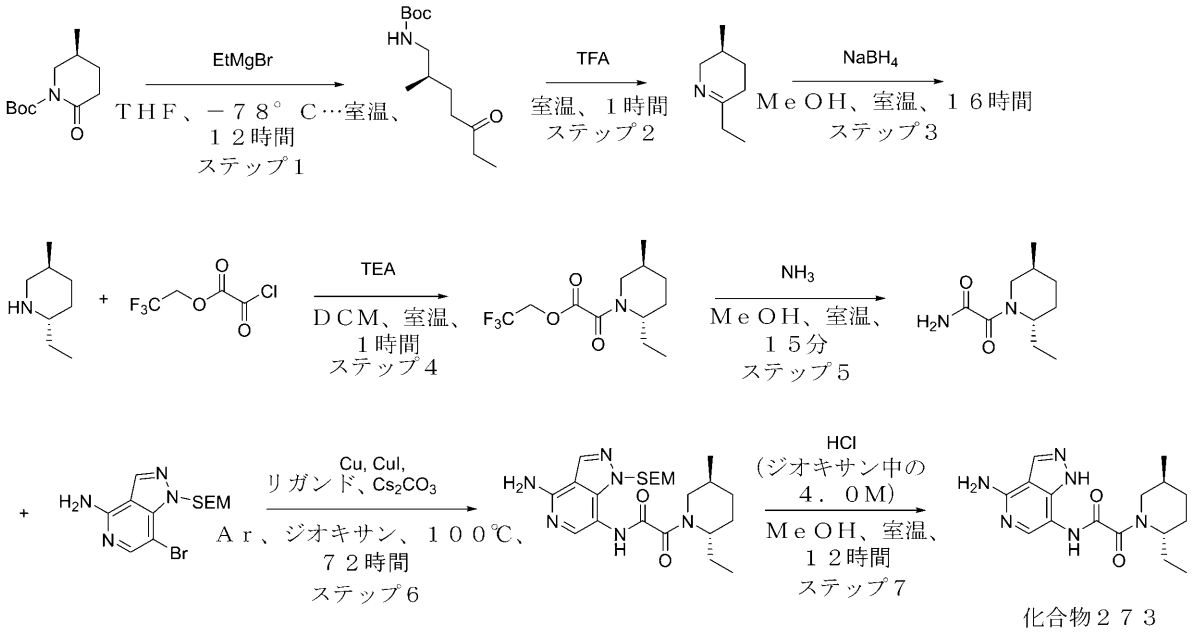
ステップ６：７－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミンの合成

２－アミノ－５－ブロモ－４－クロロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド（１ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルヒドラジンスルフェート（９１８．２９ｍｇ、６．３７ｍｍｏｌ）、及びＮａＯＨ（８４９．３８ｍｇ、２１．２３ｍｍｏｌ、３９８．７７μＬ）を、ＤＭＳＯ中でアルゴン下で混合し、次いで９０℃で１５分間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで３回抽出し、合わせた有機物を水（２×２５ｍＬ）、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、ＣＣ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；４０ｇ　$SiO_2$、０～６０％のアセトニトリルを含むクロロホルム／アセトニトリル、流量＝４０ｍＬ／分、Ｒｖ＝１７－２０ＣＶ）により精製して、７－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（０．１ｇ、４４０．４１μｍｏｌ、１０．３７％収率）を黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２７．０；実測値　２２７．

０；Ｒｔ＝０．６９９分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８１）の合成
２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２９ｍｇ、１４６．２７μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－メチル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５０．４２ｍｇ、１３７．６６μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１３．９３ｍｇ、７３．１４μｍｏｌ、２．４８μＬ）、炭酸セシウム（９５．３２ｍｇ、２９２．５４μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２０．８１ｍｇ、１４６．２７μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５．０１ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で７２時間、４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（第１の実行：２３－３０－６０－１００％　０－２－７－７．１分；３０ｍｌ／分　水－ＭｅＯＨ＋ｎｈ３（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）；標的質量４３０；カラム　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　５ｕＭ　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））；第２の実行：１７－２５－５０－１００％　０－２－７－７．１分；３０ｍｌ／分　水－ａｃｎ（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ａｃｎ）；標的質量３４５；カラム　Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＰＦＰ　５ｕＭ　２１．２＊１００ｍｍ　（Ｒ））により精製した。Ｎ－（４－アミノ－１－メチル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５．６ｍｇ、１６．２６μｍｏｌ、１１．１２％収率）を黄色のガムとして得た。
第１及び第２の画分を別のバッチと組み合わせて、最終化合物２８１の画分を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　４．４９　－　４．７１　（ｍ，２Ｈ），　４．８９　－　５．１７　（ｍ，　２Ｈ），　６．９０　（ｓ，　２Ｈ），　７．１０　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．４７　（ｍ，　３Ｈ），　７．５７　－　７．７３　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１７　－　８．２７　（ｍ，　１Ｈ），　８．４５　－　８．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１０．２３　－　１０．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．８９　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３４５．２；実測値　３４５．２；Ｒｔ　＝　１．９０５分．
実施例２３９．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７３）の合成

【化５４９】




化合物２７３

化合物２８１についてステップ１～５は前に記載した。

ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３０ｍｇ、１５１．３２μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（５１．９５ｍｇ、１５１．３２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１４．４１ｍｇ、７５．６６μｍｏｌ、２．５６μＬ）、炭酸セシウム（９８．６０ｍｇ、３０２．６３μｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２１．５２ｍｇ、１５１．３２μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５．０１ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で７２時間、７２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（４０－８０％　０．５－６．５分；３０ｍｌ／分　水ａｃｎ＋ＮＨ３（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ａｃｎ）；カラム　ＸＢｒｉｄｇｅ　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））精製時に別のバッチと組み合わせて、Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３５ｍｇ、７５．９８μｍｏｌ、５０．２１％収率）を黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４６３．２；実測値　４６３．２；Ｒｔ＝３．６６４分．

ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７３）の合成

ｍｅＯＨ（１ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４２．７ｍｇ、９２．７０μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１２時間撹拌し続けた。

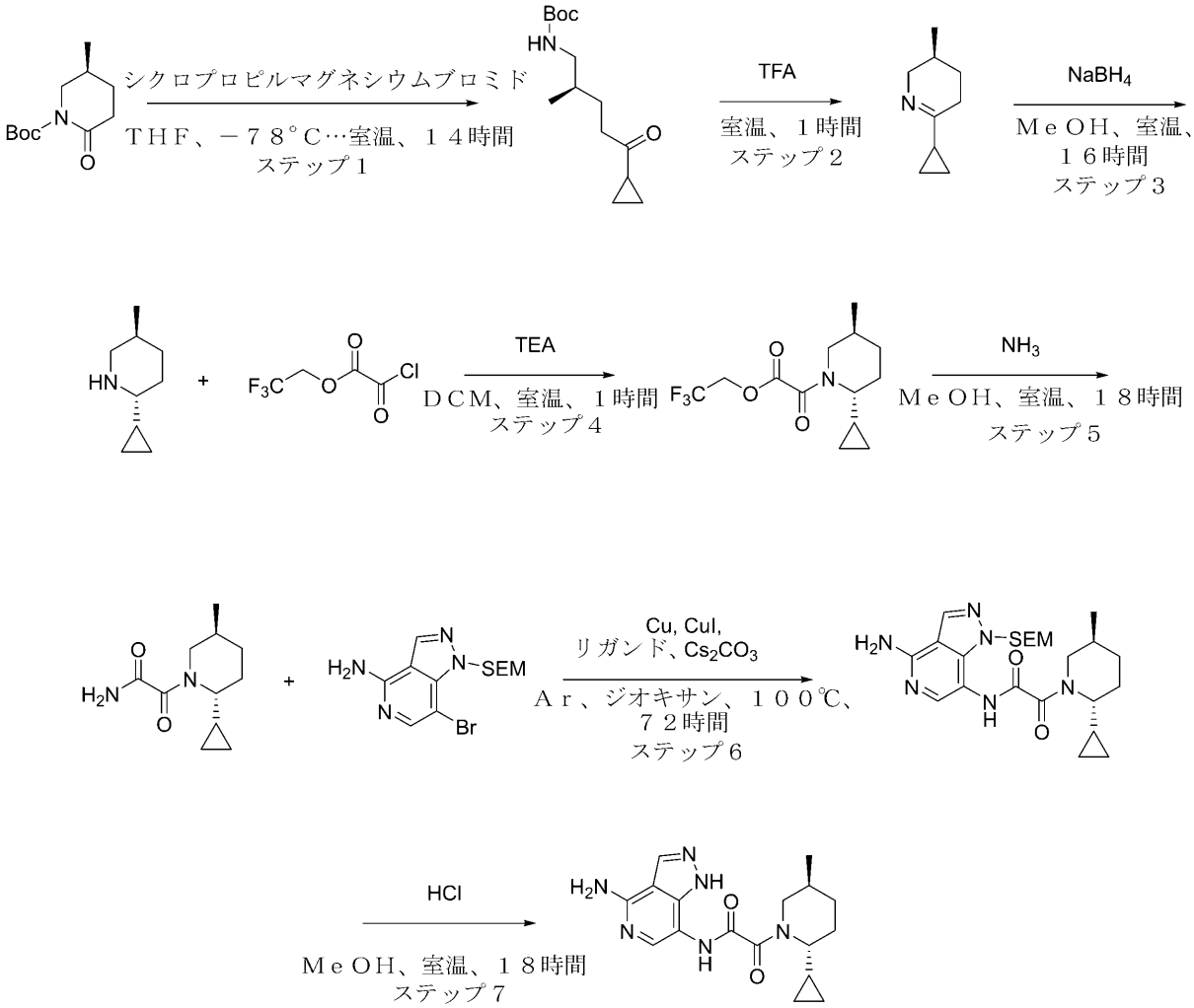
得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（２０－４０％　２－７分；３０ｍｌ／分　水－アセトニトリル＋ｎｈ３（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　アセトニトリル）；カラム　ｘｂｒｉｄｇｅＣ１８　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｓ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５．６ｍｇ、４７．２２μｍｏｌ、５０．９４％収率）をベージュ色の固体として２つの画分で得た：第１－７．７ｍｇ（ＬＣＭＳにより９８．５９％）；第２－７．９ｍｇ（ＬＣＭＳにより５８．８３％；４１．１７％のシス不純物）。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７３　－　０．８６　（ｍ，３Ｈ），　０．９１　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．２５　－　１．３４　（ｍ，１Ｈ），　１．３７　－　１．４７　（ｍ，　１Ｈ），　１．５１　－　１．６１　（ｍ，１Ｈ），　１．６７　－　２．０２　（ｍ，　４Ｈ），　２．９２　－　４．４３　（ｍ，３Ｈ），　７．３８　－　９．１４　（ｍ，　４Ｈ），　１０．６９　（ｓ，　１Ｈ），　１２．４９　－　１３．７５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３３１．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ　＝　２．１５５分．

実施例２４０．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７７）

【化５５０】




化合物２７７

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（２Ｓ）－５－シクロプロピル－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメートの合成**

**シクロプロピルマグネシウムブロミド（２．３７ｇ、１６．８８ｍｍｏｌ、１．３６ｍＬ）を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ）の冷たい（－７８℃）懸濁液に滴下した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した後、室温まで温めて１２時間撹拌した。この反応物をＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で希釈し、５０ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液でゆっくりとクエンチした。有機相を重炭酸ナトリウム（２ｘ５０ｍＬ）の飽和水溶液で洗浄した。合わせた水性画分をＭＴＢＥで２回逆抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発器により濃縮して、粗物質を得て、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。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（２Ｓ）－５－シクロプロピル－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメート（３．６ｇ、粗製）。**

**$^1$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ （ｐｐｍ） ０．８８ （ｍ，５Ｈ），０．９９ （ｍ，２Ｈ），１．４３ （ｍ，１１Ｈ），１．６０ （ｍ，１Ｈ），１．９０ （ｍ，１Ｈ），２．５７ （ｍ，２Ｈ），２．９９ （ｍ，２Ｈ），４．６７ （ｍ，１Ｈ）．**

**ステップ２：（３Ｓ）－６－シクロプロピル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒド**

ロピリジンの合成
　ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（２Ｓ）－５－シクロプロピル－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメート（３．４ｇ、１３．３１ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（４．５５ｇ、３９．９４ｍｍｏｌ、３．０８ｍＬ）に溶解し、得られた反応混合物を１時間撹拌した。１時間後、５０％ＮａＯＨ水溶液を、ｐＨ＝１３～１４まで反応混合物に加えた。得られた混合物をＤＣＭ（４×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。（３Ｓ）－６－シクロプロピル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．７２ｇ、１２．５３ｍｍｏｌ、９４．１４％収率）を褐色の油として得た。
$^1$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ （ｐｐｍ） ０．６７ （ｍ，３Ｈ），０．８９ （ｄ，３Ｈ），１．１９ （ｍ，１Ｈ），１．４８ （ｍ，１Ｈ），１．７１ （ｍ，２Ｈ），２．１４ （ｍ，２Ｈ），２．９３ （ｍ，１Ｈ），３．６５ （ｍ，１Ｈ）．
ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－ピペリジンの合成
　ＭｅＯＨ（４９．５６ｍＬ）中の（３Ｓ）－６－シクロプロピル－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（１．７２ｇ、１２．５３ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（４７４．２１ｍｇ、１２．５３ｍｍｏｌ、４４１．５４μＬ）を一度に加え、得られた混合物を５分間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、ＤＣＭ／水の混合物中で分配した。水をＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、残渣を得て、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。（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－ピペリジン（１．７ｇ、粗製）を褐色の液体として得た。
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
　ＤＣＭ（１４．７９ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－ピペリジン（０．６ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５２３．２６ｍｇ、５．１７ｍｍｏｌ、７２０．７４μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（９０３．０１ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。室温で１時間撹拌した後、得られた混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、粗製）を無色のガムとして得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。
ステップ５：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
　アンモニア（６９．６８ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）の溶液を通して室温でバブリングした。１８時間撹拌した後、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．９ｇ、粗製）を黄色のガムとして得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ２１１．４；実測値 ２１１．４；Ｒｔ＝２．４４４分．
ステップ６：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
　２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０ｍｇ、７１３．３６μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２４４．８９ｍｇ、７１３．３６μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６７．９３ｍｇ、３５６．６８μｍｏｌ、１２．０９μＬ）、炭酸セシウム（４６４．８５ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、及

び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１０１．４７ｍｇ、７１３．３６μｍｏｌ）をアルゴン下、ジオキサン（５．００ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で７２時間、７２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（４０－６５％　０．５－６．５分；３０ｍＬ／分　水－ＭｅＣＮ＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＣＮ）；カラム　ＸＢｒｉｄｇｅ　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））により精製した。Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５．４ｍｇ、５３．７４μｍｏｌ、７．５３％収率）をベージュ色の固体として得た。

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７７）の合成

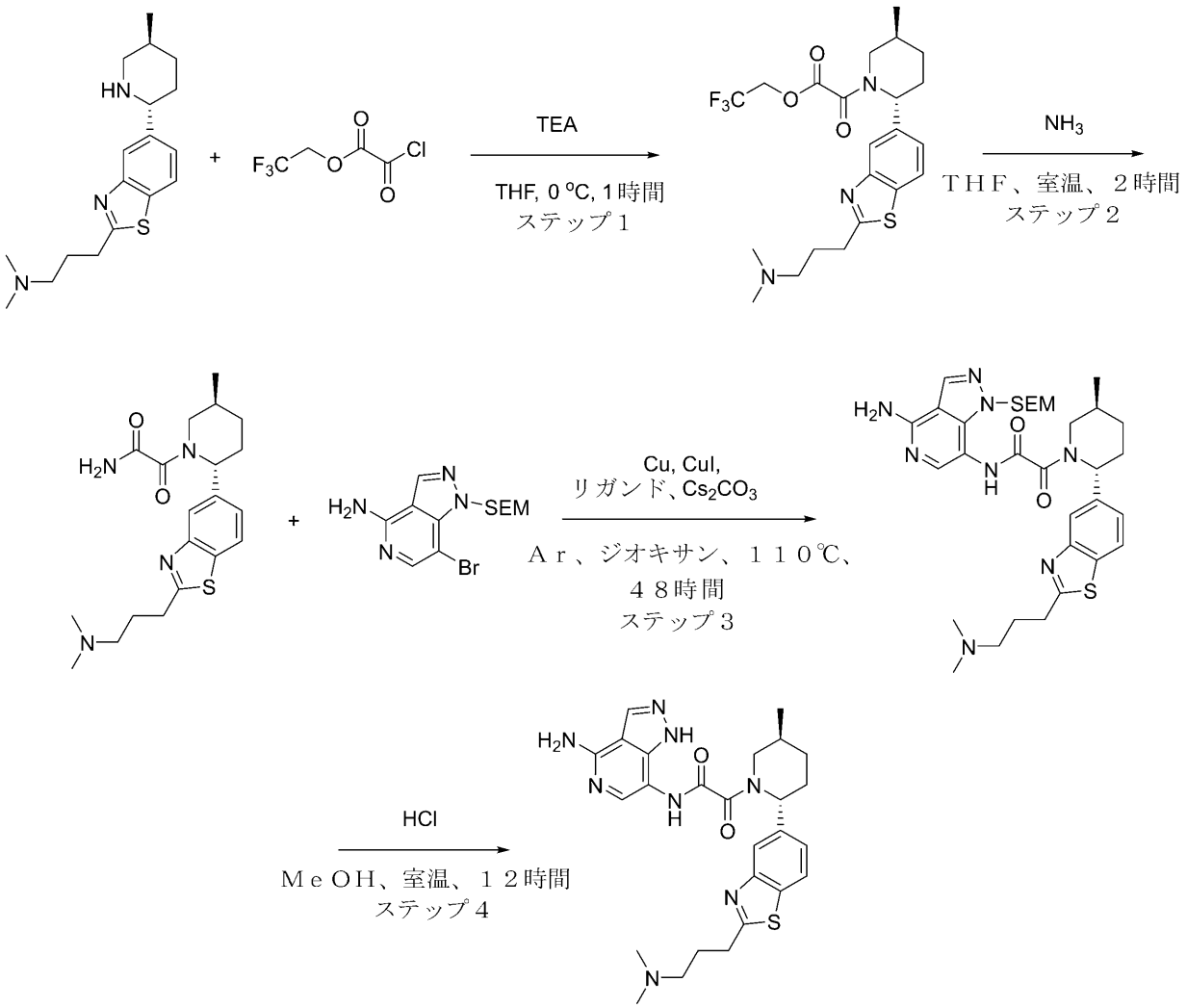
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５．４ｍｇ、３８．６９μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．６０ｇ、４３．８８ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（１０－３０％　２－７分；３０ｍＬ／分　水－アセトニトリル＋$NH_3$（ローディングポンプ　４ｍＬ／ｍｉｎ　アセトニトリル）；カラム　ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１９＊１００ｍｍ（Ｌ））に供した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－シクロプロピル－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（７ｍｇ、２０．４４μｍｏｌ、５２．８４％収率）をベージュ色の固体として得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．１８　－　０．４０　（ｍ，２Ｈ），　０．４０　－　０．６０　（ｍ，　２Ｈ），　０．８１　－　１．０１　（ｍ，３Ｈ），　１．２２　－　１．８３　（ｍ，　４Ｈ），　１．８３　－　１．９８　（ｍ，１Ｈ），　１．９９　－　２．１０　（ｍ，　１Ｈ），　２．８１　－　３．２１　（ｍ，１Ｈ），　３．３６　－　４．１２　（ｍ，　２Ｈ），　６．７９　（ｓ，　２Ｈ），　７．３９　－　７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　８．１７　（ｄ，　１Ｈ），　９．３４　－　１０．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１２．４９　－　１３．３７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　３４３．２；実測値　３４３．２；Ｒｔ　＝　１．８９２分．

実施例２４１．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７８）

【化５５１】




化合物２７８

ステップ１：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２１６．０１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１５．２５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（０．３ｇ、９４４．９１μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１９１．２３ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、２６３．４０μＬ）の撹拌溶液に０℃で滴下して加え、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４７２．２；実測値　４７２．２；Ｒｔ＝１．１５７分．

ステップ２：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニア（３１７．８３ｍｇ、１８．６６ｍｍｏｌ）を、０℃で反応混合物を通してバブリングし、０℃で１時間、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をＴ

ＨＦ（２×５ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２８ｇ、７２０．６７μｍｏｌ、７７．２３％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４７２．２；実測値　４７２．２；Ｒｔ＝０．８２３分．

ステップ３：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

銅（２．２９ｍｇ、３６．０３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６８．６３ｍｇ、３６０．３４μｍｏｌ、１２．２１μＬ）、炭酸セシウム（４６９．６２ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７．００ｍＬ）中の２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２８ｇ、７２０．６７μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２５９．７７ｍｇ、７５６．７１μｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１０２．５１ｍｇ、７２０．６７μｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をＴＢＭＥ（１０ｍＬ）と混合し、濾過し、ヘキサン（１０ｍＬ）で洗浄して、粗製Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、２３０．４５μｍｏｌ、３１．９８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６５１．２；実測値　６５１．２；Ｒｔ＝１．１１３分．

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

（化合物２７８）

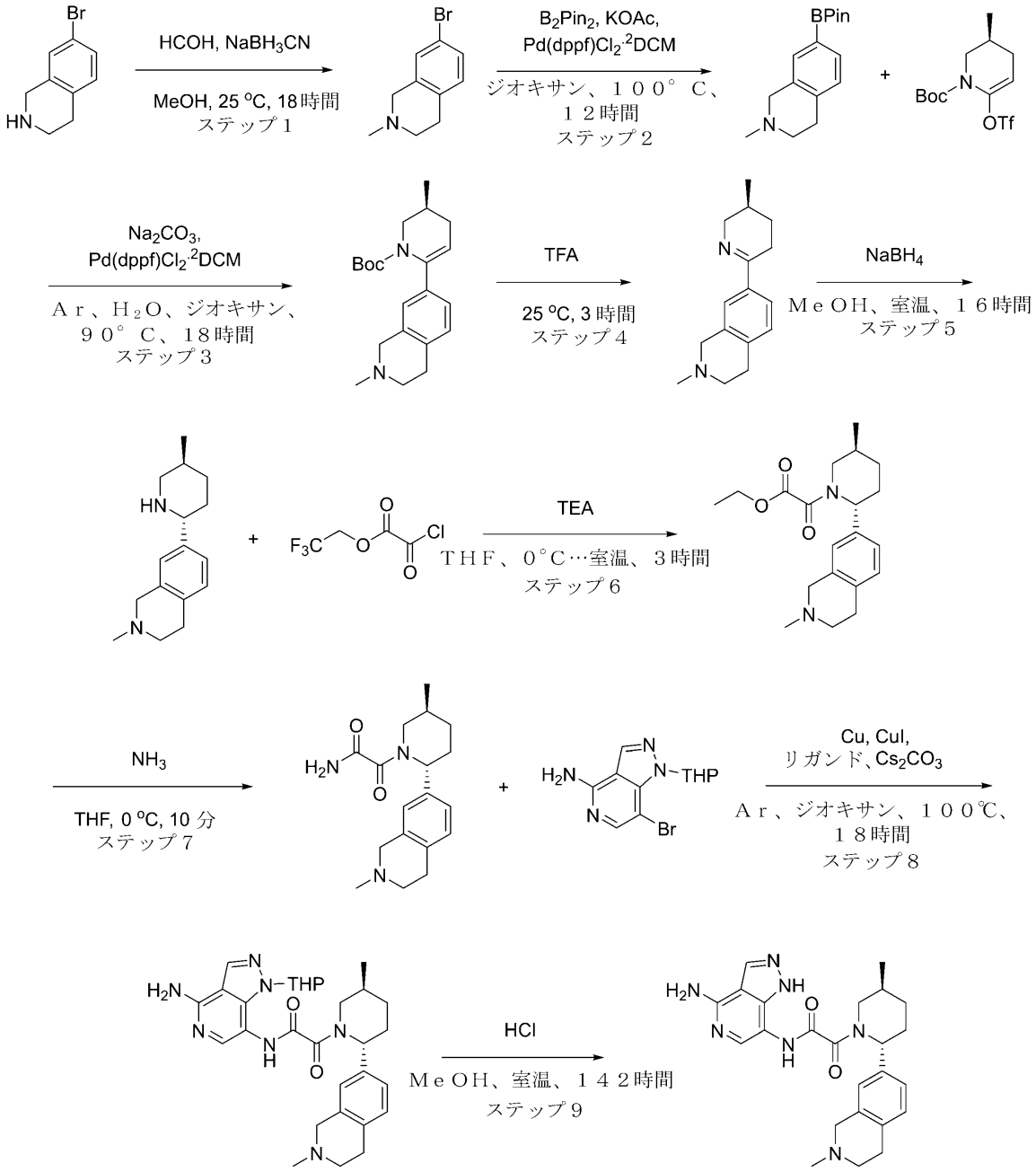
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．２６ｇ、３４．５７ｍｍｏｌ、１．５８ｍＬ）を、メタノール（４５４．３７μＬ）中のＮ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．１５ｇ、２３０．４５μｍｏｌ）の溶液に加え、２５℃で１２時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をメタノール（２ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（６０ｍｇ）で中和し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ　１００－ＳＴ　１００＊１９ｍｍ　５ｕｍ；５－５－２５％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％　ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３．７ｍｇ、６．６４μｍｏｌ、２．８８％収率、ＨＣｌ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９１　－　１．１４　（ｍ，３Ｈ），　１．１９　－　１．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．８０　（ｍ，１Ｈ），　１．８５　－　１．９６　（ｍ，　３Ｈ），　２．０７　－　２．１３　（ｍ，

１Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ），２．２９－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．８５（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．７１－４．１６（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．７８（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．９９（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．９５－８．０７（ｍ，１Ｈ），８．０９－８．２２（ｍ，２Ｈ），９．６７－１０．５８（ｍ，１Ｈ），１２．６９－１３．４４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５２１．２；実測値　５２１．２；Ｒｔ　＝　２．１３３分．

実施例２４２．Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７９）

【化５５２】




化合物２７９

**ステップ１：７－ブロモ－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリンの合成**

**ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中の７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１０ｇ、４０．２３ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及び１０～１５％メタノールで安定化させたＡＣＳ、３６．５～３８．０％水溶液中の３７％ホルムアルデヒド（１．８１ｇ、６０．３５ｍｍｏｌ、１．６７ｍＬ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３．０３ｇ、４８．２８ｍｍｏｌ、２５２．８４μＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１８時間撹拌し、固体を濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、溶液のｐＨをＮａＯＨで１０に調整し、ＤＣＭ（３＊５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣を勾配クロマトグラフィー（ＭＴ**

ＢＥ－ＭｅＯＨ）により精製して、７－ブロモ－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（６．２ｇ、２７．４２ｍｍｏｌ、６８．１５％収率）を得た。
ステップ２：２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリンの合成
ジオキサン（５０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（６．２ｇ、２７．４２ｍｍｏｌ）、オクタメチル－２，２′－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（７．６６ｇ、３０．１６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（４．０４ｇ、４１．１３ｍｍｏｌ、２．５７ｍＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・$CH_2Cl_2$（１．１２ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１２時間加熱した。アリコートは、ＳＭの変換を示した。反応混合物を濾過し、さらなる処理をすることなく次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２７４．２；実測値　２７４．２；Ｒｔ＝０．８０９分．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
ジオキサン（１２０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）中の２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（７．４ｇ、２７．０９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１１．２３ｇ、３２．５１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（８．６１ｇ、８１．２７ｍｍｏｌ、３．４０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・$CH_2Cl_2$（１．１１ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた混合物を１００℃で１８時間撹拌し、冷却した。有機層を分離し、蒸発させ、残渣をＭＴＢＥ（５００ｍＬ）に溶解し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、２６．２８ｍｍｏｌ、９７．０１％収率）を得た。
粗物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４３．２；Ｒｔ＝０．９１１分．
ステップ４：２－メチル－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリンの合成
トリフルオロ酢酸（３５ｇ、３０６．９６ｍｍｏｌ、２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、２６．２８ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水（５０ｍｌ）で希釈した。溶液をＭＴＢＥ（５０ｍｌ）で洗浄した。水層のｐＨをＮａＯＨ溶液で９～１０に調整し、ＤＣＭ（３＊３０ｍＬ）で抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、２－メチル－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（６ｇ、２４．７６ｍｍｏｌ、９４．２１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２４３．２；実測値　２４３．２；Ｒｔ＝０．２８４分．
ステップ５：２－メチル－７－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリンの合成
水素化ホウ素ナトリウム（９３６．６１ｍｇ、２４．７６ｍｍｏｌ、８７２．０８μＬ）を、メタノール（７０ｍＬ）中の２－メチル－７－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（６ｇ、２４．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で少しずつ加えた。得られた混合

物を０℃で２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２＊４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２－メチル－７－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（５ｇ、２０．４６ｍｍｏｌ、８２．６５％収率）を黄色の油として得て、これを次のステップに直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２４５．２；実測値　２４５．２；Ｒｔ＝０．５７４分．

ステップ６：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセテートの合成

ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の２－メチル－７－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン（３ｇ、１２．２８ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（３．７３ｇ、３６．８３ｍｍｏｌ、５．１３ｍＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４．６８ｇ、２４．５５ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、ＳＭの完全な変換を示した。反応混合物を次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３９９．２；実測値　３９９．２；Ｒｔ＝０．６１７分．

ステップ７：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセテート（４．８ｇ、１２．０５ｍｍｏｌ）の溶液を通して、アンモニアを０℃で１０分間バブリングした。形成された沈殿物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物（６ｇ）を得て、これを勾配クロマトグラフィー（ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（２ｇ、６．３４ｍｍｏｌ、５２．６３％収率）を得た。

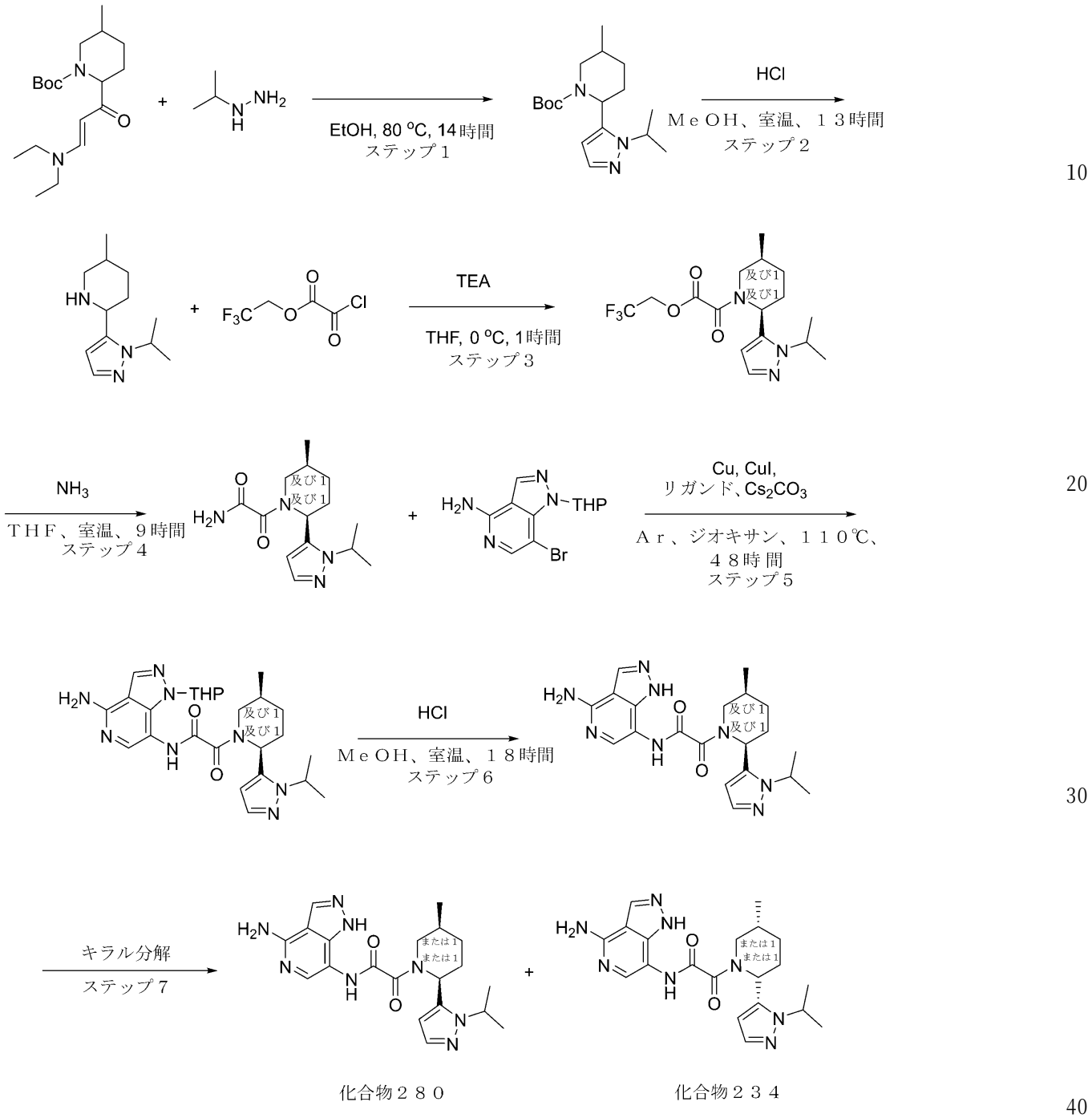
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１６．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝０．７９９分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３５ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（４９４．６１ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、銅（１４．１０ｍｇ、２２１．９３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２１１．３４ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、３７．６０μＬ）、炭酸セシウム（７２３．１１ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）、及びｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２３６．７６ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（４．９９ｍＬ）を加えた。得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填し、１００℃で１８時間加熱し、冷却した。沈殿物を$SiO_2$の薄層を通して濾過し、ＤＣＭ（３０ｍｌ）で洗浄した。溶媒を蒸発させて、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、９４０．４７μｍｏｌ、８４．７５％収率）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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５３２．２；実測値 ５３２．２；Ｒｔ＝０．８３３分．
ステップ９：Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２７９）の合成
メタノール（２０ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、９４０．４７μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（５ｇ、１３７．１３ｍｍｏｌ、６．２５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム ０－０－２０％ ０－２－３分 $H_2O$／ＡＣＮ／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分（ローディングポンプ ４ｍＬ／分 アセトニトリル）；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ １８ ＳＭＢ１００－５Ｔ １００ｘ１９ｍｍ ５ｕｍ）により精製して、Ｎ－（４－アミノ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（１２５ｍｇ、２５３．２６μｍｏｌ、２６．９３％収率、ＨＣＯ２Ｈ）を得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ） δ ０．９６ － １．０７ （ｍ，３Ｈ），１．２７ － １．３９ （ｍ，１Ｈ），１．６１ － １．６９ （ｍ，１Ｈ），１．８３ － １．９４ （ｍ，１Ｈ），１．９５ － ２．１２ （ｍ，１Ｈ），２．１７ － ２．２５ （ｍ，１Ｈ），２．７５ － ２．８０ （ｍ，０．４Ｈ），２．８５ － ２．８８ （ｍ，３Ｈ），２．９９ － ３．１７ （ｍ，３Ｈ），３．２２ － ３．２４ （ｍ，０．６Ｈ），３．３９ － ３．４２ （ｍ，１Ｈ），３．６４ － ４．０４ （ｍ，１Ｈ），４．２４ － ４．５５ （ｍ，２Ｈ），５．２２ － ５．６６ （ｍ，１Ｈ），７．１７ － ７．３０ （ｍ，３Ｈ），７．８５ － ８．０６ （ｍ，１Ｈ），８．０６ － ８．９８ （ｍ，３Ｈ），１０．９４ － １１．１６ （ｍ，１Ｈ），１３．９５ （ｂｒ ｓ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４４８．２；実測値 ４４８．２；Ｒｔ ＝ １．４３８分．
実施例２４３．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８０）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３４）

【化５５３】




ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－エチルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成を記述：化合物２７２、化合物２５０において得た。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

イソプロピルヒドラジン（１．９１ｇ、１７．２６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を、エタノール（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［（Ｅ）－３－（ジエチルアミノ）プロパ－２－エノイル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、１０．７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加えた。反応混合物を還流凝縮器で８０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で蒸発させた。残渣を別のバッチの残渣と組み合わせ、水（１００ｍＬ

）で希釈し、ＭＴＢＥ（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．３ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０８．２；実測値　３０８．２；Ｒｔ＝１．５７１分．

ステップ２：２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジンの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８．００ｇ、２１９．４１ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）を、メタノール（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．３ｇ、１０．７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加えた。反応混合物を２５℃で１３時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣をＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で希釈し、次いで濾過し、ＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン（２．４ｇ、８．５６ｍｍｏｌ、７９．７８％収率、２ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２０８．２；実測値　２０８．２；Ｒｔ＝０．７７４分．

ステップ３：ｒａｃ－２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｒ）－２－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４０７．８８ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２９．８６ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．５ｇ、１．７８ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（６３１．９０ｍｇ、６．２４ｍｍｏｌ、８７０．３９μＬ）の撹拌溶液に０℃で滴下して加え、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６２．２；実測値　３６２．２；Ｒｔ＝１．４３６分．

ステップ４：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

アンモニア（７８４．５１ｍｇ、４６．０７ｍｍｏｌ）を、２０℃で反応混合物を通してバブリングし、２０℃で１時間、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をＴＨＦ（２×５ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、純粋な２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、７１８．５２μｍｏｌ、３１．２０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７９．２；実測値　２７９．２；Ｒｔ＝１．０５９分．

ステップ５：Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

銅（２．２８ｍｇ、３５．９３μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６８．４２ｍｇ、３５９．２６μｍｏｌ、１２．１７μＬ）、炭酸セシウム（３５１．１６ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（６．９９ｍＬ）中の２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．２ｇ、７１８．５２μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（２３４．８６ｍｇ、７９０．３７μｍｏｌ）、ｒａｃ－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン

－１，２－ジアミン（５１．１０ｍｇ、３５９．２６μｍｏｌ）の撹拌溶液にＡｒ雰囲気下で加え、密閉バイアル中で１１０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサン（２×３ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮して、粗製Ｎ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３５ｇ、７０７．６６μｍｏｌ、９８．４９％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４９５．２；実測値　４９５．２；Ｒｔ＝１．１３２分．

ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１．３５ｇ、３７．１１ｍｍｏｌ、１．６９ｍＬ）を、メタノール（６．２５ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１８３．５３ｍｇ、３７１．０８μｍｏｌ）の溶液に加え、２０℃で１８時間撹拌した。揮発性物質を真空中で蒸発させ、残渣をＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ；０－５－２５％　０－１－６分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５８ｍｇ、１４１．３０μｍｏｌ、３８．０８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１１．２；実測値　４１１．２；Ｒｔ＝２．４５４分．

ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８０）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２３４）の合成

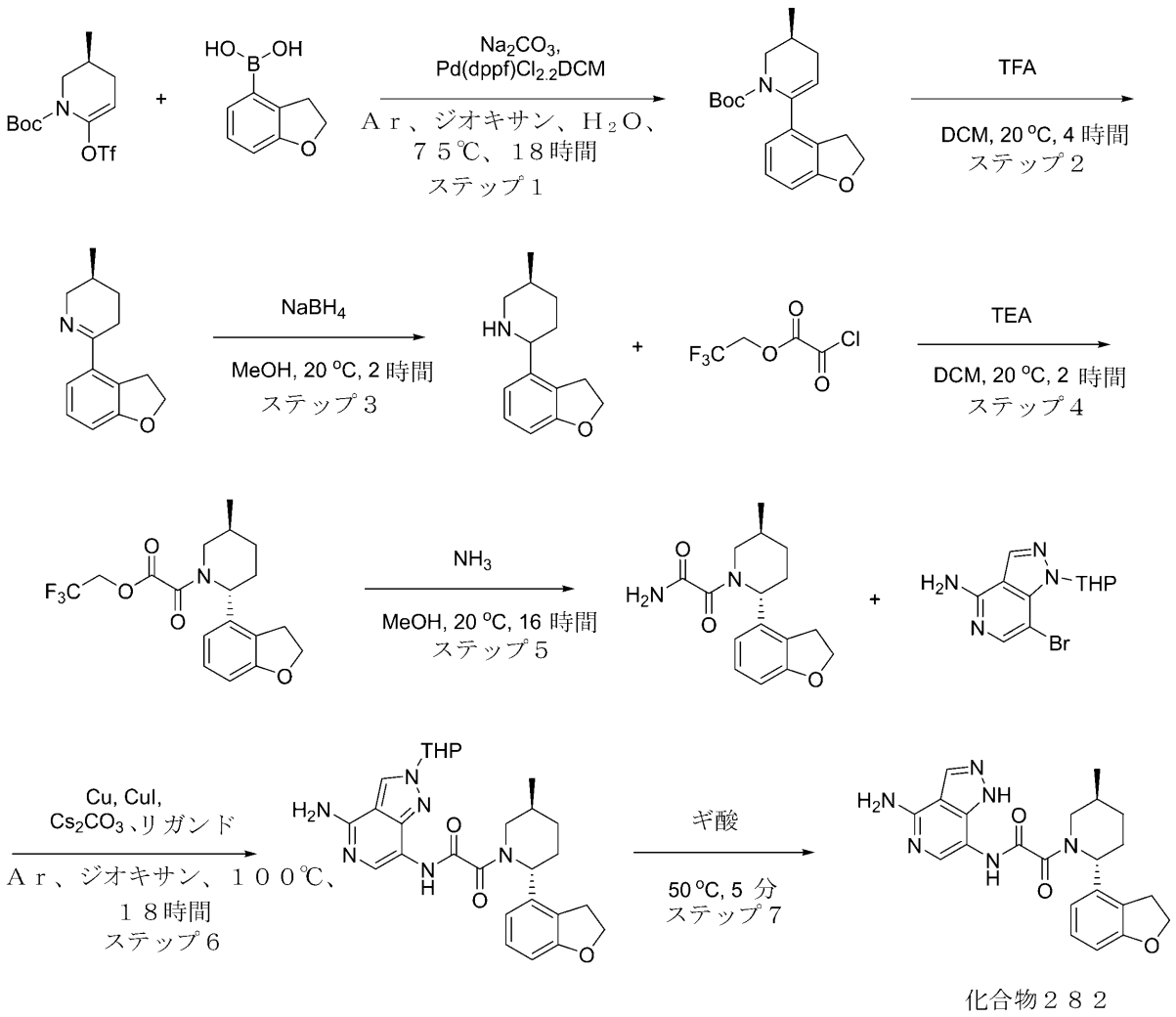
ラセミＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５８．０ｍｇ、１４１．３０μｍｏｌ）を、分離して（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ（２５０ｘ３０ｍｍ、１０ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：ＤＥＡ、７０：１５：１５；流量：３５ｍＬ／分　Ｖ（移動相）＝２．２Ｌ／１．７ｈ／４回の注入）、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（Ｒｔ１（化合物２８０）＝１２．４３９分；１６．９ｍｇ、４１．１７μｍｏｌ、２９．１４％収率）、及びＮ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（２－イソプロピルピラゾール－３－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（Ｒｔ２（化合物２３４）＝１６．４１２分；１５．７ｍｇ、３８．２５μｍｏｌ、２７．０７％収率）を得た。

化合物２８０：

調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ（２５０ｘ３０ｍｍ、１０ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：ＤＥＡ、７０：１５：１５；流量：３５ｍＬ／分）＝１２．２６６分。

分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、７０：１５：１５；流量：０．６ｍＬ／分）＝１２．４０１分。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．６９　－　０．９２　（ｍ，３Ｈ），　１．０１　－　１．４０　（ｍ，　６Ｈ），　１．４３　－　１．８４　（ｍ，３Ｈ），　１．８７　－　２．１０　（ｍ，　２Ｈ），　２．３０　－　２．６５　（ｍ，１Ｈ），　３．８４　－　４．２３　（ｍ，　１Ｈ），　４．２７　－　４．７２　（ｍ，１Ｈ），　５．４４　－　５．８８　（ｍ，　１Ｈ），　６．０３　－　６．４５　（ｍ，１Ｈ），　６．５８　－　６．８９　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．４４　（ｍ，１Ｈ），　７．４５　－　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　－　８．３０　（ｍ，１Ｈ），　９．５４　－　１０．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６１　－　１３．４４（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４１１．２；実測値　４１１．２；Ｒｔ　＝　２．２０５分．
　化合物２３４：
調製用：ＲＴ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ（２５０ｘ３０ｍｍ、１０ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ：ＤＥＡ、７０：１５：１５；流量：３５ｍＬ／分）＝１７．３７７分。
分析用：ＲＴ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（２５０ｘ４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）－１；移動相：ヘキサン（０．１％ＥＤＡ）：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、７０：１５：１５；流量：０．６ｍＬ／分）＝１６．７２０分。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．６９　－　０．９２　（ｍ，３Ｈ），　１．０５　－　１．４０　（ｍ，　７Ｈ），　１．５７　－　２．０８　（ｍ，４Ｈ），　２．６１　－　２．９２　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２　－　４．２４　（ｍ，１Ｈ），　４．２６　－　４．６９　（ｍ，　１Ｈ），　５．４５　－　５．８８　（ｍ，１Ｈ），　６．０３　－　６．４６　（ｍ，　１Ｈ），　６．５６　－　６．９０　（ｍ，２Ｈ），　７．２８　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．６９　（ｍ，１Ｈ），　８．０５　－　８．３１　（ｍ，　１Ｈ），　９．５６　－　１０．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１２．６６　－　１３．４７　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　４１１．２；実測値　４１１．２；Ｒｔ　＝　２．２０３分．
実施例２４４．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８２）

【化５５４】




化合物２８２

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成**

**炭酸カリウム（２．５３ｇ、１８．３０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２５ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イルボロン酸（１．５ｇ、９．１５ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．７９ｇ、１０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、ＰｄＣｌ２＊ｄｐｐｆ＊ｄｃｍ（２２４．１２ｍｇ、２７４．４５μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で７５℃で１８時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、Ｈｅｘ／ＭＴＢＥ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．８０ｍｍｏｌ、４１．５９％収率）を得た。**

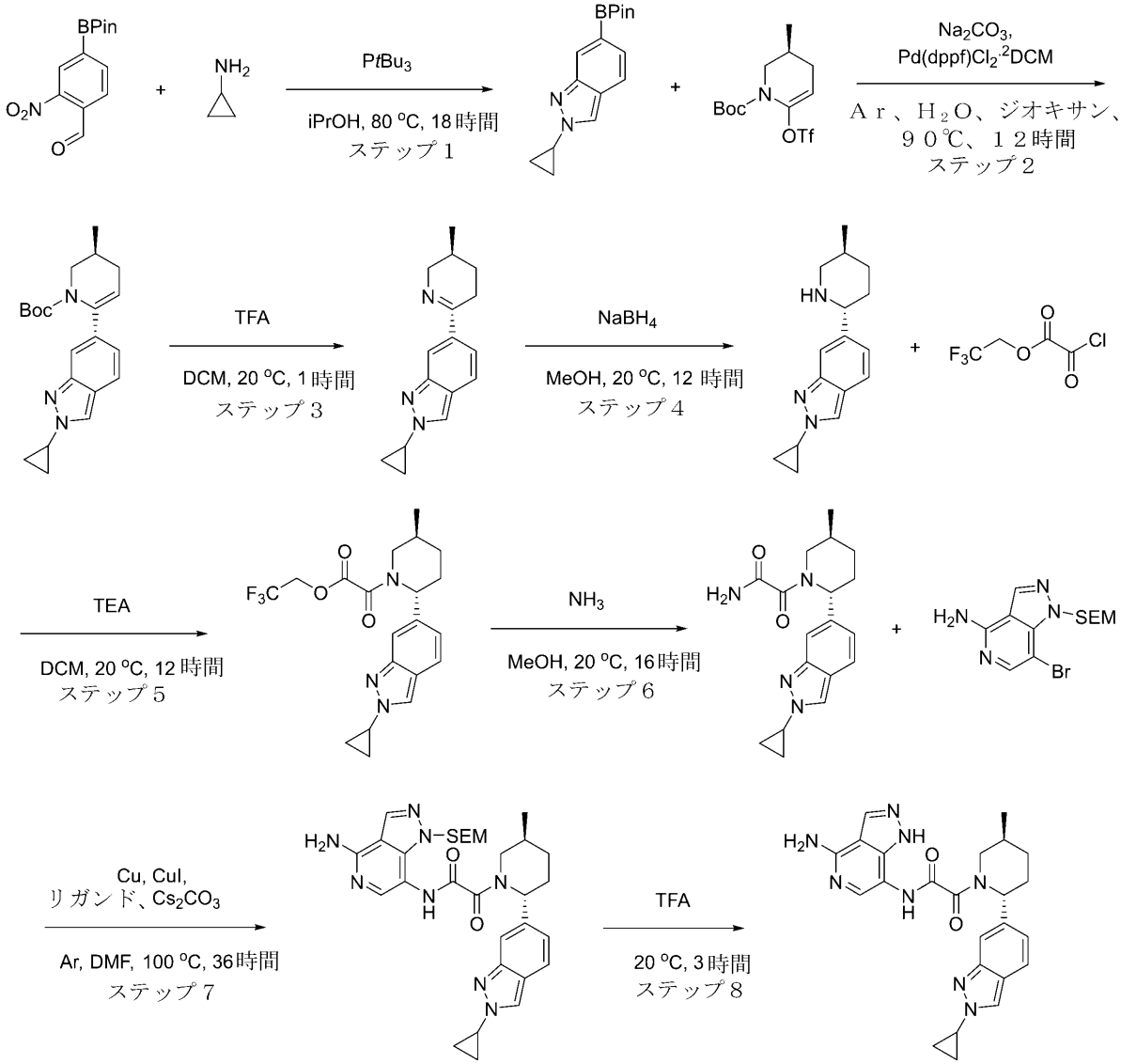
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔＢｕ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ２６０．２；実測値 ２６０．０；Ｒｔ＝１．５１２分．**

**ステップ２：ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３**

－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
トリフルオロ酢酸（４．４７ｇ、３９．２０ｍｍｏｌ、３ｍＬ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（２０ｍＬ）に取り込んだ。不溶性タール材料をコットンウールプラグを通して濾過した。透明な濾液を固体$K_2CO_3$でｐＨ　１０に塩基性化し、ＤＣＭ（２ｘ１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$K_2CO_3$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．６６ｇ、３．０７ｍｍｏｌ、８０．５８％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１６．２；実測値　２１６．２；Ｒｔ＝０．６１５分．
ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－ピペリジンの合成
メタノール（２５ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．６６ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（２３１．９６ｍｇ、６．１３ｍｍｏｌ、２１５．９８μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２０℃で２時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水（３０ｍＬ）とＤＣＭ（３０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、$K_2CO_3$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．６２ｇ、２．８５ｍｍｏｌ、９３．０７％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１８．２；実測値　２１８．４；Ｒｔ＝０．６５８分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（７０６．５９ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－ピペリジン（０．６２ｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（８６６．１１ｍｇ、８．５６ｍｍｏｌ、１．１９ｍＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、２時間撹拌した。次いで、１０％$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）を加え、撹拌を５分間継続した。その後、有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．１ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７２．２；Ｒｔ＝１．３５５分．
ステップ５：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を、アンモニア（メタノール中の７Ｎ、１５，３％ｗ／ｗ）（１１．６８ｇ、１０４．９８ｍｍｏｌ、１５ｍＬ、１５．３％純度）に溶解した。得られた反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$；$CHCl_3$／ＡＣＮ）により精製して、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．５ｇ、１．７３ｍｍｏ

ｌ、５８．５４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８９．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝１．１３２分．
ステップ６：Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成
２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５０ｍｇ、５２０．２２μｍｏｌ）、７－ブロモ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（１７７．７７ｍｇ、５９８．２５μｍｏｌ）、銅（３．３１ｍｇ、５２．０２μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（４９．５４ｍｇ、２６０．１１μｍｏｌ、８．８１μＬ）、（Ｓ，Ｓ）－（＋）－Ｎ，Ｎ′－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（３７．００ｍｇ、２６０．１１μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２５４．２５ｍｇ、７８０．３３μｍｏｌ）を、ジオキサン（３ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコをアルゴンでパージし、得られた混合物を不活性雰囲気下、１００℃で２０時間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５５ｍｇ、５０５．３７μｍｏｌ、９７．１５％収率）を残した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５０５．２；実測値　５０５．２；Ｒｔ＝１．０１８分．
ステップ７：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８２）の合成
Ｎ－（４－アミノ－２－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（２５０ｍｇ、４９５．４６μｍｏｌ）を、ギ酸（２．８７ｇ、５３．０１ｍｍｏｌ、２．３５ｍＬ、８５％純度）に溶解した。得られた混合物を５０℃で５分間撹拌した。次いで、それをＨＰＬＣ（１０－１０－６０％　０－１－５分　$H_2O$／ＡＣＮ／０．２％ＦＡ、流量：３０ｍＬ／分；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００ｘ１９ｍｍ　５ｕｍ）に供して、Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（４０ｍｇ、９５．１３μｍｏｌ、１９．２０％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２１．２；実測値　４２１．２；Ｒｔ＝２．１６１分．
実施例２４５．Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８４）

【化５５５】




化合物２８４

**ステップ１：２－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成**

**２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアルデヒド（５ｇ、１８．０５ｍｍｏｌ）、及びシクロプロパンアミン（２．０６ｇ、３６．０９ｍｍｏｌ、２．５０ｍＬ）を、ｉ－ＰｒＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を密閉管中で８０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、トリ－ｎ－ブチルホスフィン、９５％（１０．９５ｇ、５４．１４ｍｍｏｌ、１３．３６ｍＬ）を加え、次いで得られた混合物を密閉管中で８０℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物をＦＣＣ（１６％～５０％のヘキサン中のＭＴＢＥ）によって精製した。反応は成功した。２－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（１．６ｇ、５．６３ｍｍｏｌ、３１．２０％収率）を褐色のガムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］＋　ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８５．２；Ｒｔ＝１．３５４分．**

**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－シクロプロピルインダゾー**

ル－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

２－シクロプロピル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（１．６ｇ、５．６３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．１４ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１．１９ｇ、１１．２６ｍｍｏｌ、４７１．４０μＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$・ＤＣＭ（２２９．８３ｍｇ、２８１．５３μｍｏｌ）を、ジオキサン（１０ｍＬ）＋水（３ｍＬ）中アルゴン下で混合し、次いで９０℃で１２時間バイアル中で一晩撹拌した。固体を濾過し、濾液をＥＡで希釈し、有機層を分離し、水層を追加のＥＡで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．１１ｇ、粗製）を赤色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５４．２；実測値　３５４．２；Ｒｔ＝１．２９７分．

ステップ３：２－シクロプロピル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－６－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．１１ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１５ｍＬ）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた透明な溶液を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ＭＴＢＥで抽出し（３回）、その後、水層をＮａＯＨで塩基性化し、ＤＣＭで抽出し（３回）、合わせたＤＣＭ層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。反応は成功した。２－シクロプロピル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（０．７ｇ、２．７６ｍｍｏｌ、３１．４０％収率）を褐色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２５４．２；実測値　２５４．２；Ｒｔ＝０．６９４分．

ステップ４：２－シクロプロピル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の２－シクロプロピル－６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（０．７ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（２０９．０７ｍｇ、５．５３ｍｍｏｌ、１９４．６６μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水とＤＣＭとの間で分配した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２－シクロプロピル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．３５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ、４９．６１％収率）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２５６．４；実測値　２５６．４；Ｒｔ＝０．６２５分．

ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（２８７．２２ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、２６１．１１μＬ）を、ＤＣＭ（１０．７４ｍＬ）中の２－シクロプロピル－６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（０．３５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１５９．５０ｍｇ、１．５８ｍｍ

ｏｌ、２１９．６９μＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１２時間撹拌した。反応混合物を$Na_2CO_3$、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６５ｇ、粗製）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４１０．１；実測値　４１０．１；Ｒｔ＝１．４８１分．

ステップ６：２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（$NH_3$）（１５ｍＬ）に溶解し、２０℃で一晩撹拌した。反応混合物を蒸発させ乾燥させた。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。反応は成功した。２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、９１９．１４μｍｏｌ、６２．７２％収率）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２７．２；Ｒｔ＝１．０３７分．

ステップ７：Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．３ｇ、９１９．１４μｍｏｌ）、７－ブロモ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－アミン（３７８．６４ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３５．０１ｍｇ、１８３．８３μｍｏｌ、６．２３μＬ）、炭酸セシウム（５９８．９５ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１５６．８９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）をアルゴン下、ＤＭＦ（５ｍＬ）中で混合し、次いでバイアル中で１００℃で３６時間一晩撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－１０分；３０－６０％　水－　ＭｅＣＮ＋ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分；ローディングポンプ　４ｍＬ／分　ＭｅＣＮ＋ＦＡ；カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。反応は成功した。Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０５２ｇ、８８．３２μｍｏｌ、９．６１％収率）を褐色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５８９．２；実測値　５８９．２；Ｒｔ＝１．３４４分．

ステップ８：Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物２８４）の合成

Ｎ－［４－アミノ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０５２ｇ、８８．３２μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（３０２．１１ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、２０４．１３μＬ）に溶解し、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（２－

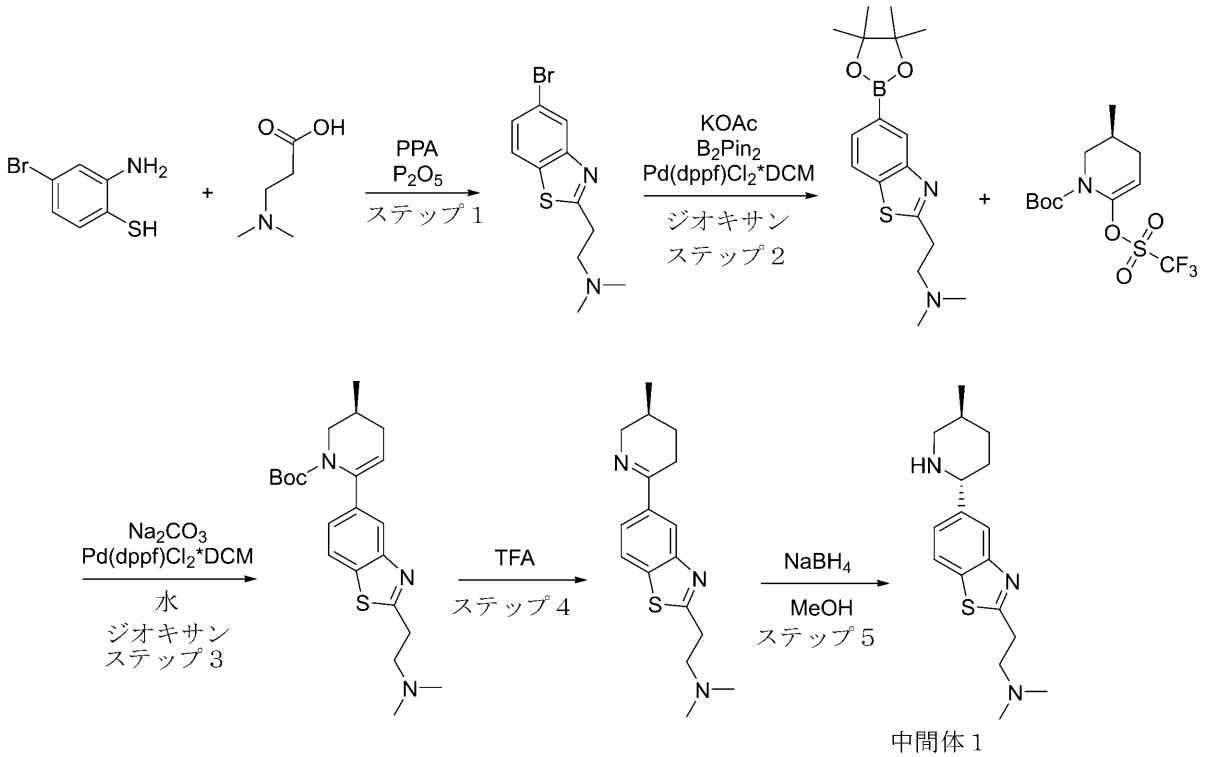
１０分　０－９０％　水－メタノール＋ＦＡ；流量：３０ｍＬ／分；ローディングポンプ４ｍＬ／分　メタノール＋ＦＡ：カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。反応は成功した。Ｎ－（４－アミノ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シクロプロピルインダゾール－６－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１４ｇ、２４．４５μｍｏｌ、２７．６９％収率、$CF_3COOH$）を明るい黄色の固体として得た。$^1H$　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０１　－　１．０７　（ｍ，３Ｈ），　１．０７　－　１．１２　（ｍ，　２Ｈ），　１．２２　－　１．２８　（ｍ，２Ｈ），　１．２８　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．８４　（ｍ，１Ｈ），　１．８４　－　１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０２　－　２．２６　（ｍ，１Ｈ），　２．２６　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．７８　－　３．０３　（ｍ，１Ｈ），　３．７２　－　４．１２　（ｍ，　２Ｈ），　５．３４　－　５．７３　（ｍ，１Ｈ），　６．９１　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．６１　（ｍ，２Ｈ），　７．６１　－　７．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．７０　－　７．８６　（ｍ，１Ｈ），　８．１６　－　８．４６　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４９　－　１０．８６　（ｍ，　１Ｈ），　１２．５０　－　１３．２５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　４５９．２；実測値　４５９．２；Ｒｔ　＝　０．６８５分．

**中間体**

**中間体１．Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミン**

【化５５６】



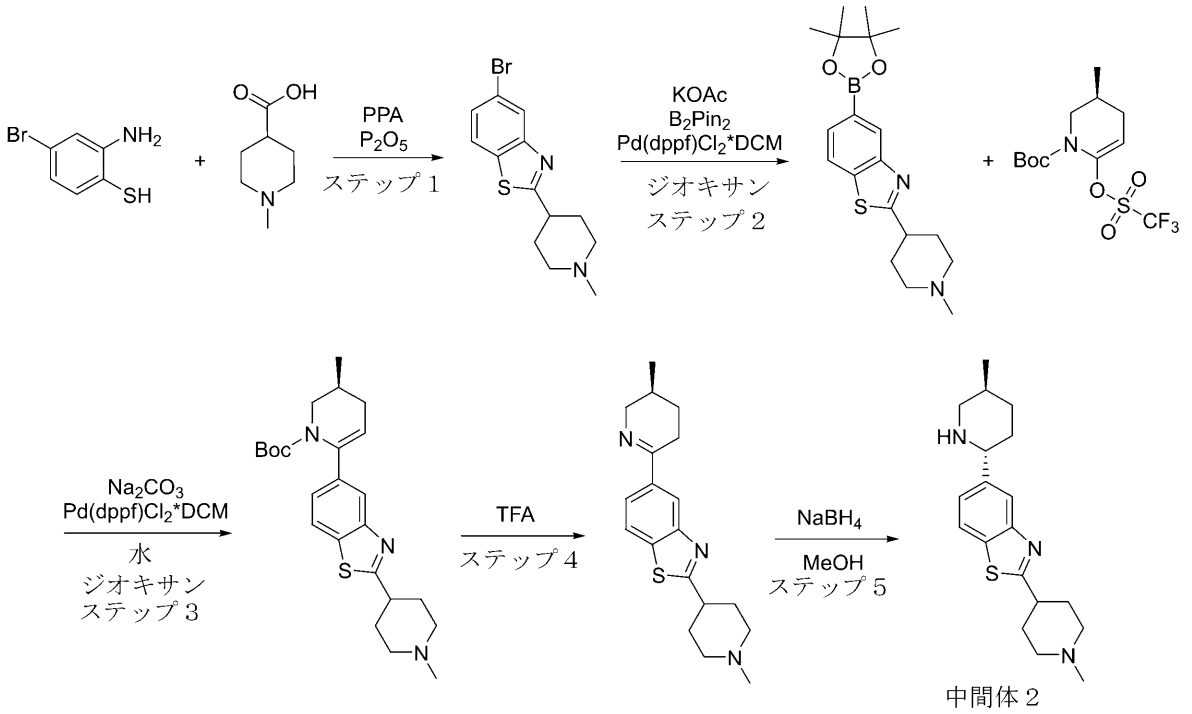

中間体１

**ステップ１：２－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミンの合成**

一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：６．９ｇ（９８．７５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８６．２；Ｒｔ＝０．７９０分．
ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：１６．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３２．２；実測値　３３３．２；Ｒｔ＝０．９２０分．
ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：２５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４０１．２；実測値　４０２．２；Ｒｔ＝１．１１０分．
ステップ４：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：４．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０１．２；実測値　３０２．２；Ｒｔ＝０．６３７分．
ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１．４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０３．２；実測値　３０４．２；Ｒｔ＝０．５０３分．
中間体２．５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５５７】

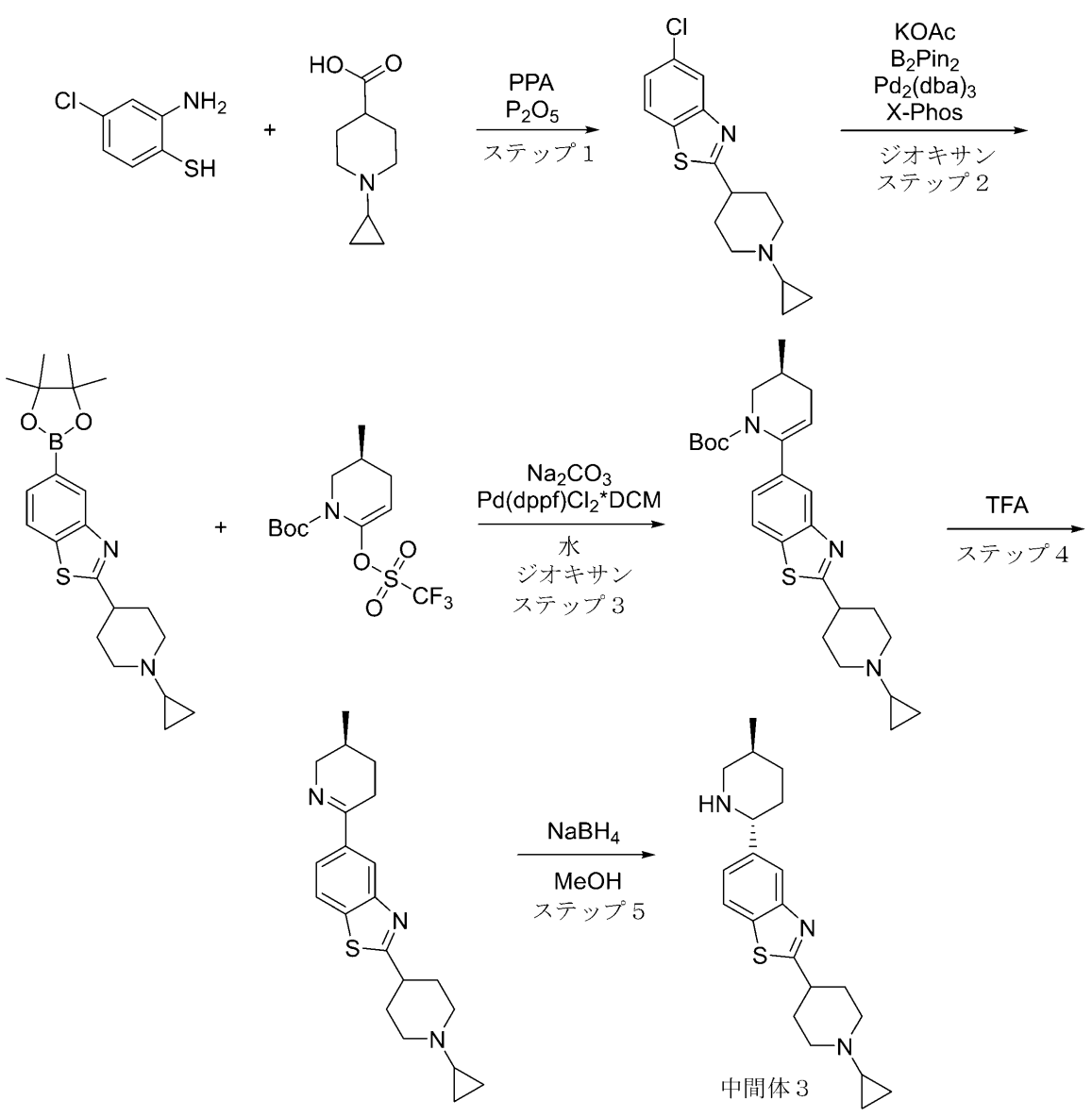



**ステップ１：５－ブロモ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：１４ｇ（９２．８８％）。**
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．７４２分．**
**ステップ２：２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：８．５ｇ（９２．２９％）。**
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３５８．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ＝０．９７８分．**
**ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成**
**一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：１５ｇの粗製物。**
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４２７．２；実測値　４２８．２；Ｒｔ＝１．２７４分．**
**ステップ４：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**
**一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：６ｇ（９４．９６％）。**
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．６７０分．**
**ステップ５：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：４ｇ（６６．２６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝０．７０３分．

中間体３．２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５５８】




ステップ１：５－クロロ－２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：８ｇ（９０．６３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　２９２．２；実測値　２９３．２；Ｒｔ＝０．８４８分．

ステップ２：２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

５－クロロ－２－（１－シクロプロピル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（４ｇ、１３．６６ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．８２ｇ、１５．０３ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（２．６８ｇ、２７．３２ｍｍｏｌ、１．７１ｍＬ）を、ジオキサン（７０ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（６２５．４３ｍｇ、６８３．００ｕｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（１－シクロプロピル－４－ピペリジル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．４ｇ、６．２４ｍｍｏｌ、４５．７１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８４．２；実測値　３８５．２；Ｒｔ＝１．０２６分．

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：０．６ｇ（２９．９０％）。

ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてヘキサン／ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲルにより精製した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４５３．２；実測値　４５４．２；Ｒｔ＝１．３７２分．

ステップ４：（Ｓ）－２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：０．３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５３．２；実測値　３５４．２；Ｒｔ＝０．７１９分．

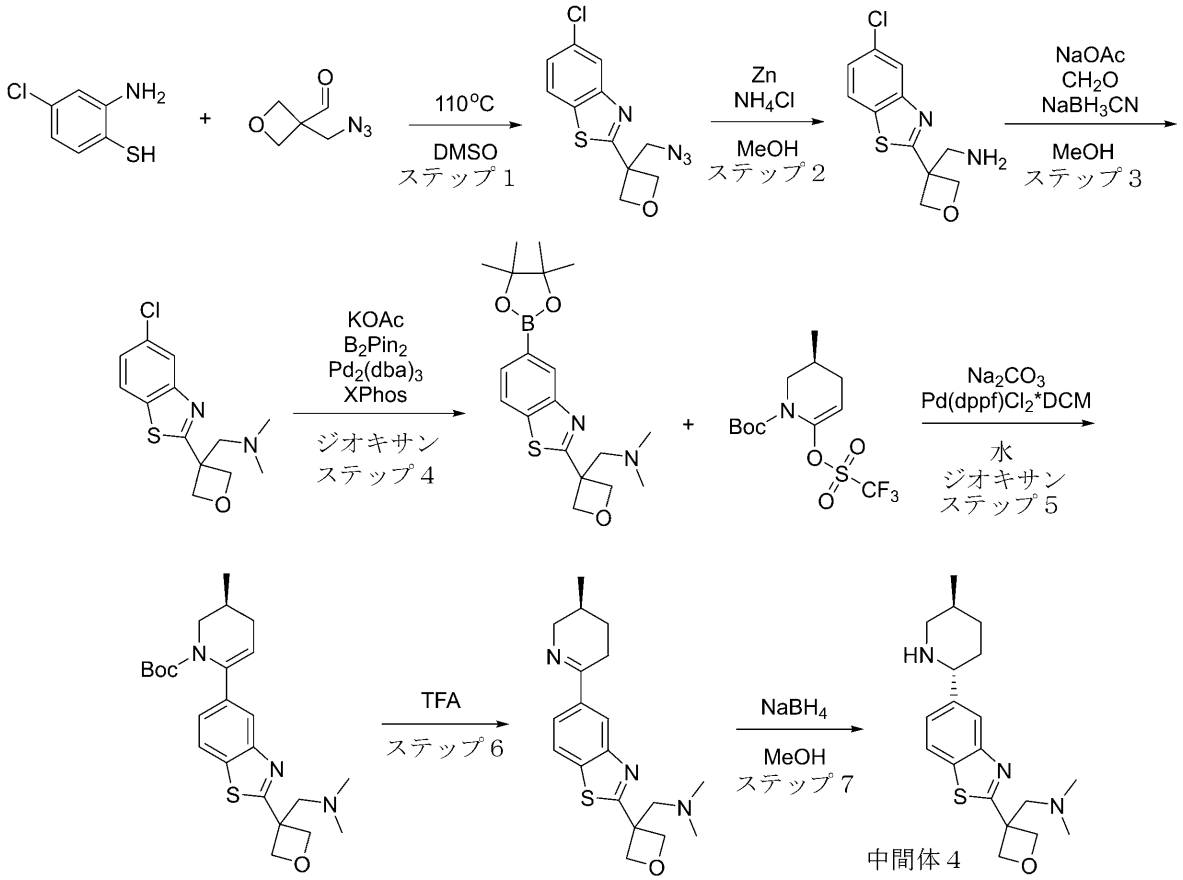
ステップ５：２－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．２８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．７５１分．

中間体４．Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル）メタンアミン

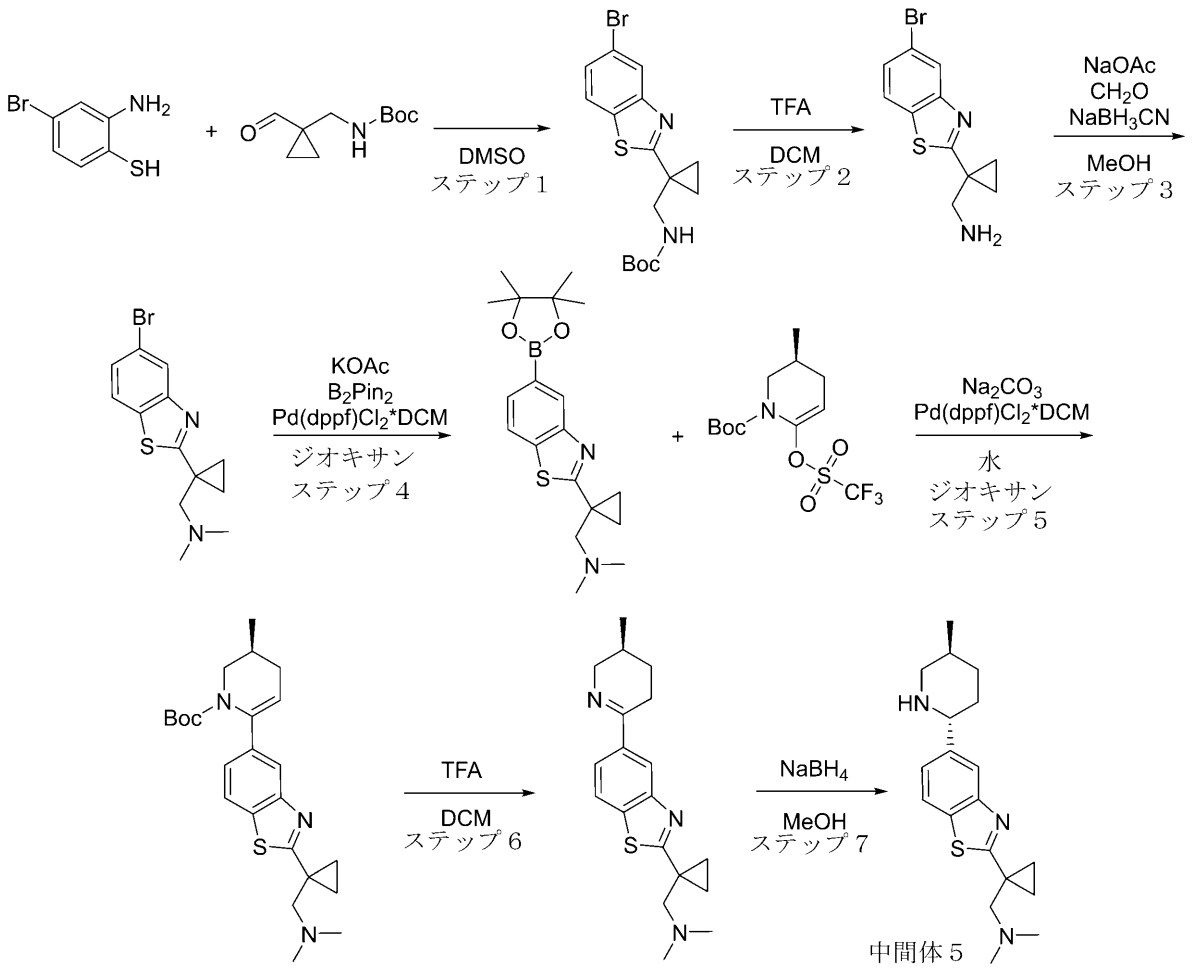
【化５５９】




ステップ１：２－（３－（アジドメチル）オキセタン－３－イル）－５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ｂによって調製した。収率：１１ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８０．２；実測値　２８１．２；Ｒｔ＝３．５７８分．
ステップ２：（３－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル）メタンアミンの合成
２－［３－（アジドメチル）オキセタン－３－イル］－５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール（１１ｇ、３９．１８ｍｍｏｌ）（約５０ｍｌ）の粗製ＭＴＢＥ溶液を、メタノール（１００ｍＬ）で希釈し、塩化アンモニウム（１２．５８ｇ、２３５．１０ｍｍｏｌ、８．２２ｍＬ）を加えた。亜鉛（７．６９ｇ、１１７．５５ｍｍｏｌ）粉末を、２５°Ｃで撹拌しながら上記の混合物に少しずつ加えた。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し、次いで濾過した。濾過ケーキをＭｅＯＨ（２＊２５ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１００ｍｌ）で希釈し、５％硫酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍｌ）で抽出した。次いで、得られた硫酸水素アミンの水溶液を１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１に塩基性化し、ＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製［３－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル］メタンアミン（１．２ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、１２．０２％収率）を明るい黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値２５４．２；実測値　２５５．２；Ｒｔ＝１．９８５分．
ステップ３：１－（３－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）オキセタン－

３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンの合成
７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（９４６．１６ｍｇ、１１．６６ｍｍｏｌ、８７３．６４μＬ、３７％純度）、及び酢酸（５１８．６３ｍｇ、８．６４ｍｍｏｌ、４９４．４１μＬ）を、ＭｅＯＨ（３０．４９ｍＬ）中の［３－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル］メタンアミン（１．１ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５°Ｃで加えた。得られた混合物を、２５°Ｃで１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（５４２．７３ｍｇ、８．６４ｍｍｏｌ）を、２５°Ｃで一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製１－［３－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－メタンアミン（１．３ｇ、粗製）を明るい黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８２．２；実測値　２８３．２；Ｒｔ＝１．５３０分．
ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル）メタンアミン）の合成
ジオキサン（３５ｍＬ）中の１－［３－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－メタンアミン（１．４ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．３８ｇ、５．４５ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（９７１．７２ｍｇ、９．９０ｍｍｏｌ、６１８．９３μＬ）の混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでトリス（１，５－ジフェニルペンター１，４－ジエン－３－オン）ジパラジウム（２２６．６７ｍｇ、２４７．５３μｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル［２’，４’，６’－トリス（プロパン－２－イル）－［１，１’－ビフェニル］－２－イル］ホスファン（４７２．０２ｍｇ、９９０．１４μｍｏｌ）をアルゴン下で加え、反応混合物を９５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン（２＊１０　ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（３０ｍｌ）で希釈し、水（２０ｍｌ）中の硫酸水素ナトリウム（１．１９ｇ、９．９０ｍｍｏｌ）の溶液で抽出した（２回繰り返した）。合わせた水層を１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０に塩基性化し、ＤＣＭ（３＊２５ｍＬ）で逆抽出した。両方のＤＣＭ抽出物の蒸発は、所望の生成物を示さなかった。ボロン酸エステルが水性媒体で加水分解され、ボロン酸として水相に残っているように見えた。合わせた水層（約１００ｍｌ）は、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［３－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］オキセタン－３－イル］メタンアミン（１．８５ｇ、４．９４ｍｍｏｌ、１００．００％収率）（理論上の量の生成物、おそらくボロン酸の形態）を含有し、次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７４．２；実測値　３７５．２；Ｒｔ＝２．５８６分．
ステップ５：Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）オキセタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－ｙｌ）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：１．３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４３．２；実測値　４４４．２；Ｒｔ＝１．２７９分．
ステップ６：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル）メタンアミンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：４５０ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．６２４分．
ステップ７：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）オキセタン－３－イル）メタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：３３０ｍｇ（７２．９１％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４５．２；実測値　３４６．２；Ｒｔ＝０．５７４分．
中間体５．Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロピル）メタンアミン
【化５６０】




ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロピル）メチル）カルバメートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ｂによって調製した。収率：５．２ｇ（９２．２９％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８３．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．６４８分．
ステップ２：（１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロピル）メタンアミンの合成

ＴＦＡ（２２．２０ｇ、１９４．７０ｍｍｏｌ、１５ｍＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロプロピル］メチル］カルバメート（２．７ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を氷水（５０ｍｌ）で希釈し、１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製［１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロプロピル］メタンアミン（１．９ｇ、６．７１ｍｍｏｌ、９５．２５％収率）を赤色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３８３．２；実測値 ３８４．２；Ｒｔ＝０．８６２分．

ステップ３：１－（１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１．６ｇ、１９．７１ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ、３７％純度）、及び酢酸（８０５．７９ｍｇ、１３．４２ｍｍｏｌ、７６８．１５μＬ）を、ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の［１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロプロピル］メタンアミン（１．９ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５°Ｃで加えた。得られた混合物を、２５°Ｃで１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（８４３．２３ｍｇ、１３．４２ｍｍｏｌ）を、２５°Ｃで一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（４０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製１－［１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロプロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－メタンアミン（１．９ｇ、６．１０ｍｍｏｌ、９０．９９％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３１１．２；実測値 ３１２．２；Ｒｔ＝２．１９６分．

ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロピル）メタンアミンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：２．１９ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３５８．２；実測値 ３５９．２；Ｒｔ＝３．０９６分．

ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：３．９ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４２７．２；実測値 ４２８．２；Ｒｔ＝１．３１５分．

ステップ６：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（１－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロピル）メタンアミンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：０．８５ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３２７．２；実測値 ３２８．２；Ｒｔ＝０．６１６分．

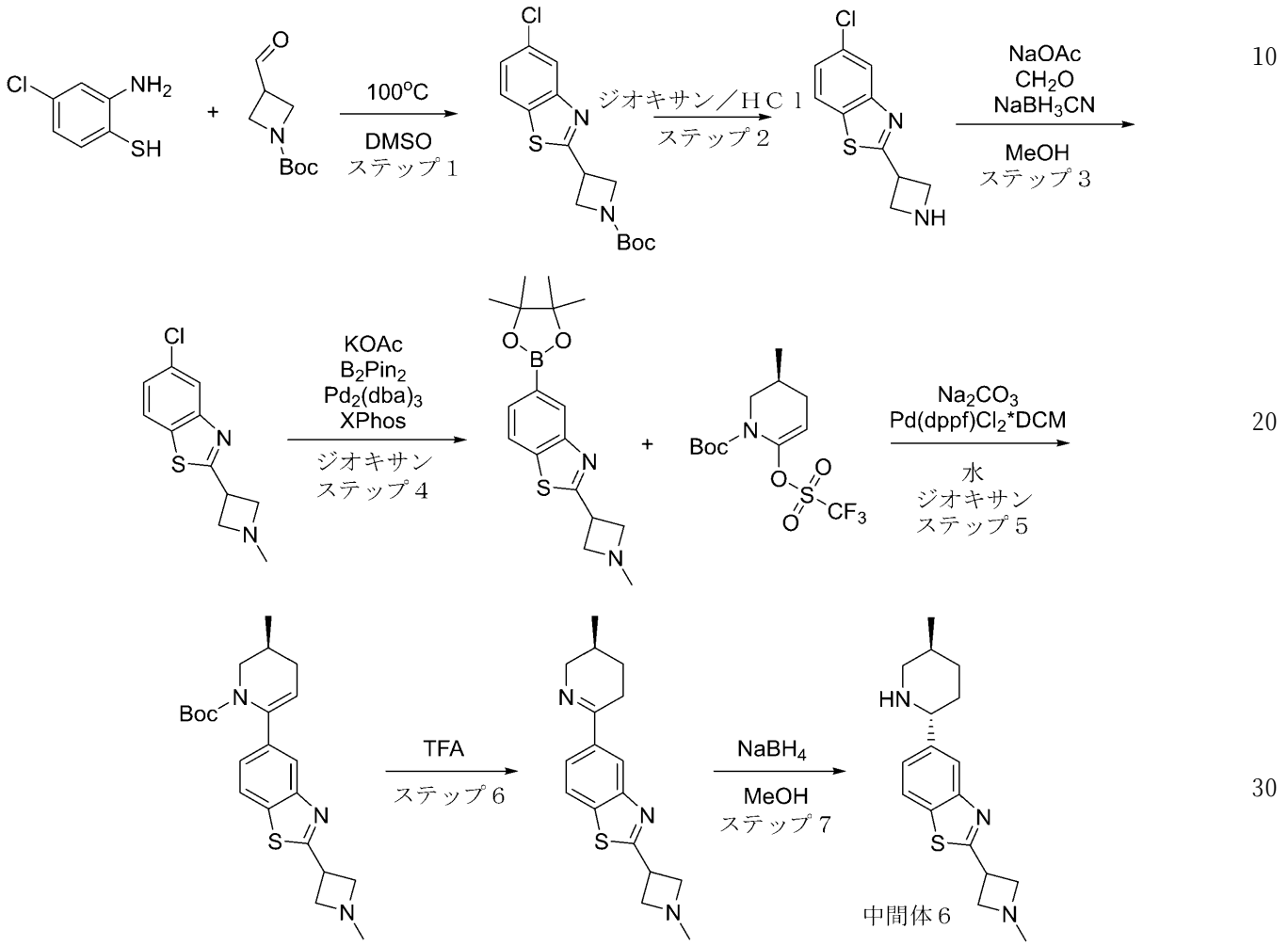
ステップ７：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロピル）メタンアミンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．６７ｇ（７８．３４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝０．６８５分．

中間体６．２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５６１】




ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ｂによって調製した。収率：１．５ｇ（１４．７４％）。

ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてヘキサン／ＭＴＢＥを用いるシリカゲルによって精製した。

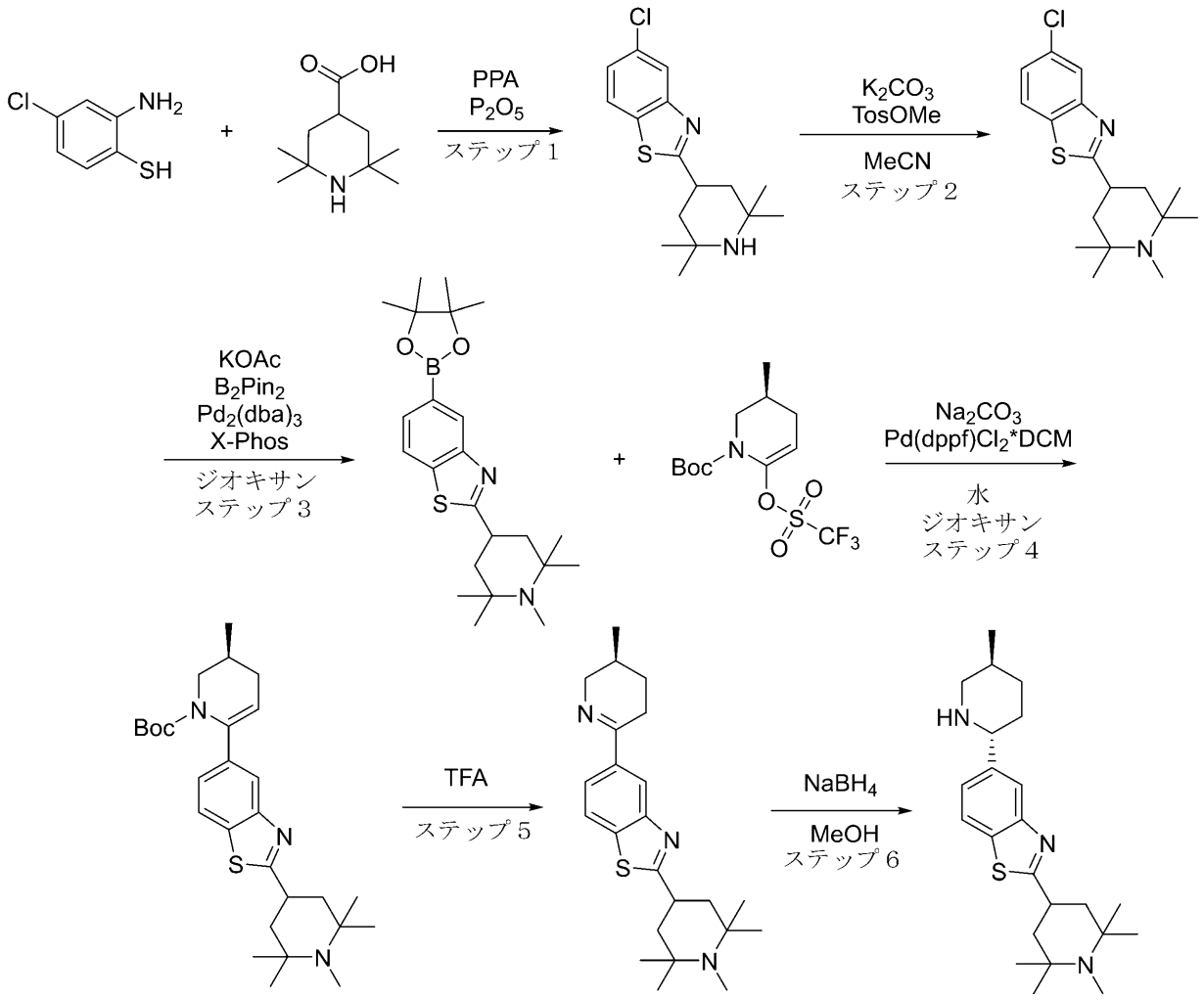
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２４．２；実測値　３２５．２；Ｒｔ＝１．５９１分．

ステップ２：２－（アゼチジン－３－イル）－５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２ｇ、６．１６ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１０．６７ｇ、２９２．５５ｍｍｏｌ、１３．３３ｍＬ）で処理した。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥでさらに洗浄した。次いで真空中で乾燥させて、２－（アゼチジン－３－イル）－５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール（２ｇ、粗製、ＨＣｌ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：

計算値　２２４．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝０．５７０分．
ステップ３：５－クロロ－２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　ＭｅＯＨ（２４．０６ｍＬ）中の２－（アゼチジン－３－イル）－５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール（３ｇ、１１．４９ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の撹拌溶液に、７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１．４０ｇ、１７．２３ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ、３７％純度）、及び無水酢酸ナトリウム（２．３６ｇ、２８．７２ｍｍｏｌ、１．５４ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．４４ｇ、２２．９７ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。メタノールを蒸発させた。残渣を水（５０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（３＊２５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＤＣＭを真空中で蒸発させ、５－クロロ－２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．３ｇ、９．６３ｍｍｏｌ、８３．８７％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２３８．２；実測値　２３９．２；Ｒｔ＝１．６０８分．
ステップ４：２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　５－クロロ－２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．３ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．６９ｇ、１０．６０ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．８９ｇ、１９．２７ｍｍｏｌ、１．２０ｍＬ）を、ジオキサン（４０ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（４４１．１１ｍｇ、４８１．７０μｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（０．６ｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１８．８６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３０．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ＝０．９４２分．
ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：０．８ｇの粗製物
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３９９．２；実測値　４００．２；Ｒｔ＝１．２３２分．
ステップ６：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：０．５ｇ（８３．４％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２９９．２；実測値　３００．２；Ｒｔ＝０．４９７分．
ステップ７：２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール）の合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．３５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０１．２；実測値　３０２．２；Ｒｔ＝０．５５６分．
中間体７．５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５６２】

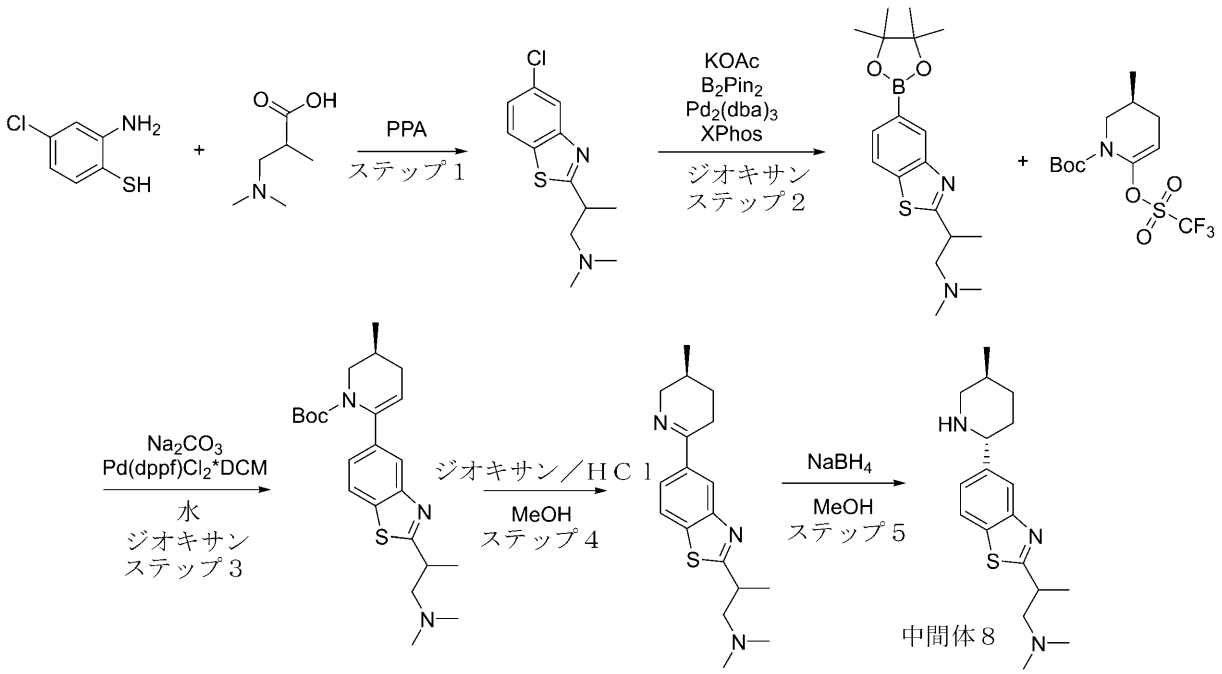



中間体７

ステップ１：５－クロロ－２－（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：３．７５ｇ（４０．８０％）。
ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭＴＢＥ／ＭｅＯＨを用いるシリカゲルにより精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３０８．２；実測値　３０９．２；Ｒｔ＝１．０６３分．
ステップ２：５－クロロ－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　メチルトシレート（２．３５ｇ、１２．６４ｍｍｏｌ、１．９１ｍＬ）、及び炭酸カリウム（３．１８ｇ、２２．９９ｍｍｏｌ、１．３９ｍＬ）を、ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の５－クロロ－２－（２，２，６，６－テトラメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（３．５５ｇ、１１．４９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を８０℃で４８時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣をＭＴＢＥ（６０ｍＬ）に懸濁し、濾過し、真空中で濃縮して、５－クロロ－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（３．８９ｇ、粗製）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２２．２；実測値　３２３．２；Ｒｔ＝１．０７１分．
ステップ３：２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
５－クロロ－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（３．８９ｇ、１２．０５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．５２ｇ、１３．８５ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（２．３６ｇ、２４．０９ｍｍｏｌ、１．５１ｍＬ）を、ジオキサン（６０ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、ＸＰｈｏｓ（１．１５ｇ、２．４１ｍｍｏｌ）、及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（５５１．６０ｍｇ、６０２．３６μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ＭＴＢＥ／ＭｅＯＨ）により精製して、２－（１，２，２，６，６－ペンタメチル－４－ピペリジル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（３ｇ、７．２４ｍｍｏｌ、６０．０９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１４．２；実測値　４１５．２；Ｒｔ＝１．１４４分．
ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：３．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４８３．２；実測値　４８４．２；Ｒｔ＝１．３９８分．
ステップ５：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：１．２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８３．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝０．７５３分．
ステップ６：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２，６，６－ペンタメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．９２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８５．２；実測値　３８６．２；Ｒｔ＝０．７９６分．
中間体８．Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミン

【化５６３】




ステップ１：２－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミンの合成

ＰＰＡ（１０ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－ベンゼンチオール（１．５ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－クロロ－ベンゼンチオール（１．５ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、１４０℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＮａＯＨによってｐＨ＝８に中和した。水相をＥｔＯＡｃ（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物２－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロパン－１－アミン（１．５ｇ、５．８９ｍｍｏｌ、６２．６６％収率）を単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２５４．２；実測値　２５５．２；Ｒｔ＝０．６７２分．

ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成

ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロパン－１－アミン（１．５ｇ、５．８９ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５０ｇ、５．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$Pd_2(dba)_3$（１．０８ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（１．１２ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液をアルゴンで５０℃で０．５時間脱気した。酢酸カリウム（１．２ｇ、１２．２３ｍｍｏｌ、７６４．３３μＬ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、水相を$CHCl_3$（２＊５０ｍＬ）で抽出した。有機相を１０％ＨＣｌ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。水相を$NaHCO_3$によりｐＨ＝８に中和し、$CHCl_3$（２＊５０ｍＬ）で抽出した。有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。所望の生成物Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチア

ゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（１．４ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、６８．６７％収率）を単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４６．２；実測値　３４７．２；Ｒｔ＝１．１２１分．

ステップ３：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１５．２；実測値　４１６．２；Ｒｔ＝１．２３８分．

ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成

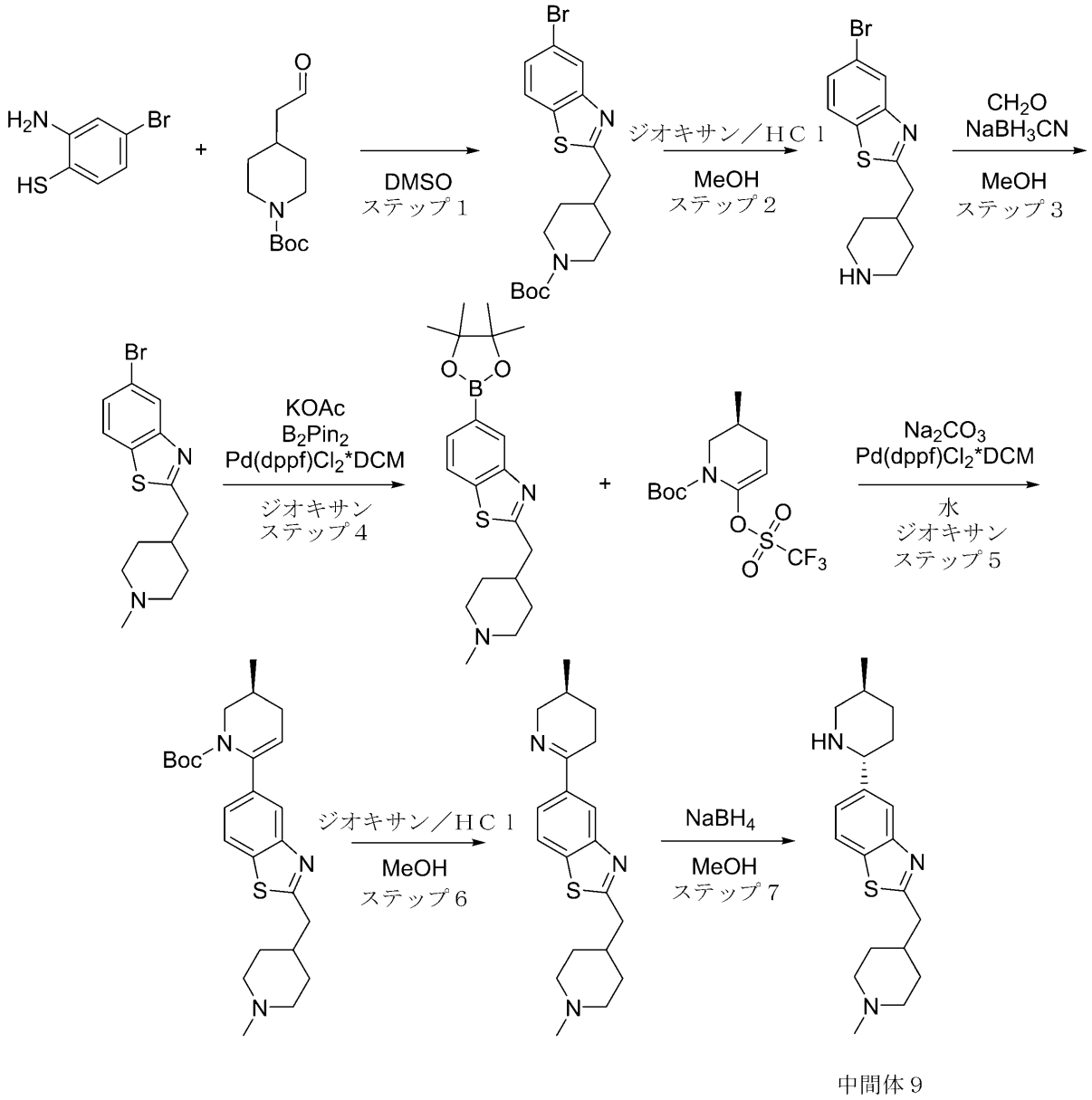
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＮａＨＣＯ$_{3}$でｐＨ＝８に中和した。水相をＣＨＣｌ$_{3}$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（０．５ｇ、１．５８ｍｍｏｌ、９４．１０％収率）を単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝０．６６６分．

ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．５ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１７．２；実測値　３１８．２；Ｒｔ＝０．４７１分．

中間体９．５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５６４】




中間体９

**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成**

**一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ｂによって調製した。収率：２．１ｇ（３８．６８％）。**

**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１１．２；実測値　４１２．２；Ｒｔ＝１．１２８分．**

**ステップ２：５－ブロモ－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**

**ｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１０２．１０ｍｍｏｌ）中のＭｅＯＨ（１６．３６ｍＬ）及びＨＣｌの混合物に溶解し、次いで１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を$NaHCO_3$の水溶液で処理し、所望の生成物をＤＣＭ（２＊４０ｍｌ）で抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真**

空中で蒸発させて、５－ブロモ－２－（４－ピペリジルメチル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．６ｇ、５．１４ｍｍｏｌ、１００．７０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．９６６分．

ステップ３：５－ブロモ－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．６２ｇ、２５．７０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（４－ピペリジルメチル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．６ｇ、５．１４ｍｍｏｌ）、及びホルマリン（２．０９ｇ、２５．７０ｍｍｏｌ、１．９３ｍＬ、３７％純度）の混合物に加え、一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣を$NaHCO_3$の水溶液で処理し、所望の生成物をＤＣＭ（２＊３０ｍｌ）で抽出し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、５－ブロモ－２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（１，５ｇ、４．６１ｍｍｏｌ、８９．７１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝１．０１２分．

ステップ４：２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：１．８ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．１３９分．

ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：２．１ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．２３１分．

ステップ６：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

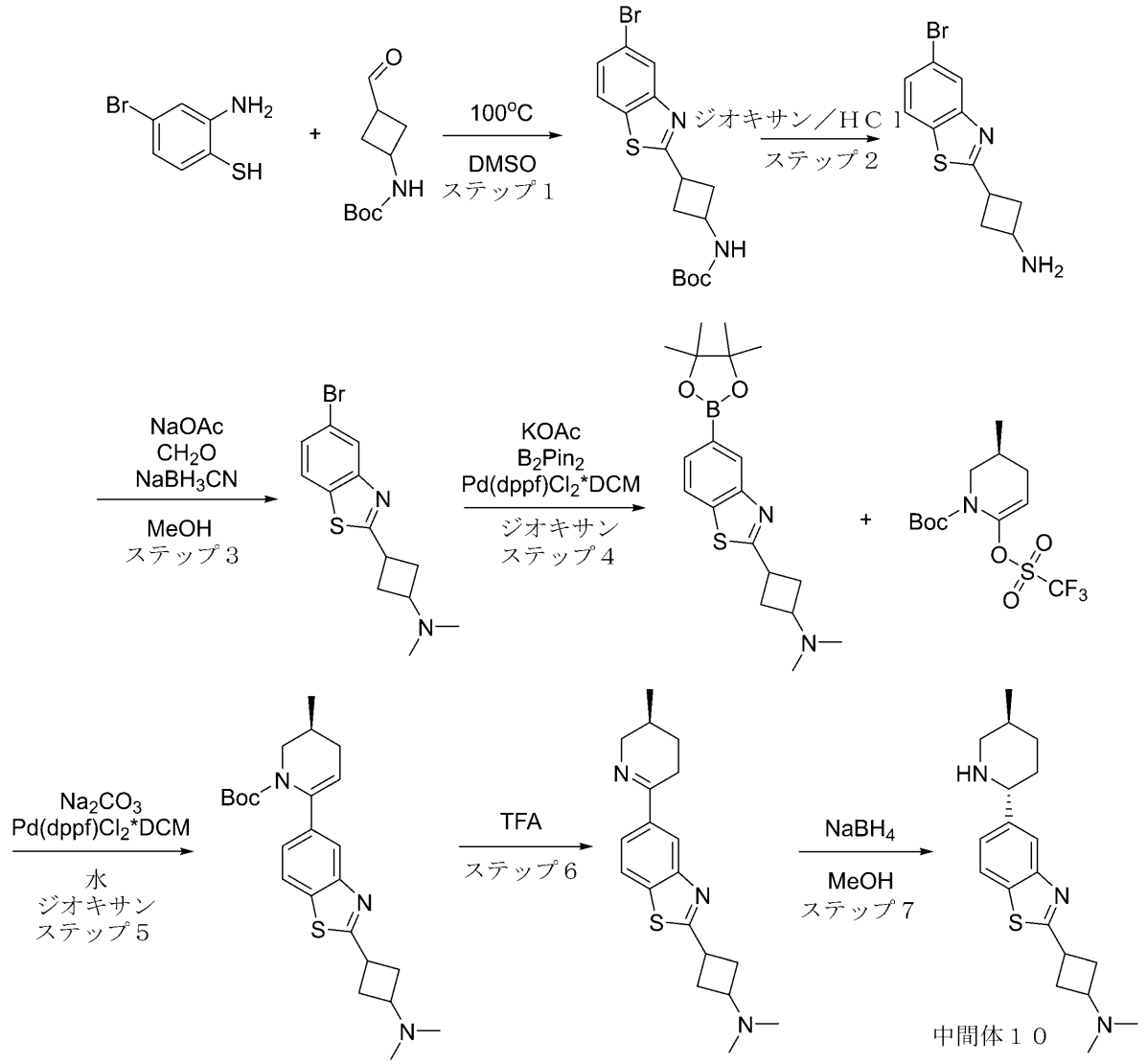
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（５４．３４ｍｍｏｌ、３０ｍＬ）をそれに加えた。次いで、それを室温で２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて、２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．９ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、９６．９９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．６９４分．

ステップ７：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．９８ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．６３７分．

中間体１０．Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミン

【化５６５】




**ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブチル）カルバメートの合成**

**一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ｂによって調製した。収率：５ｇ（５３．２４％）。**

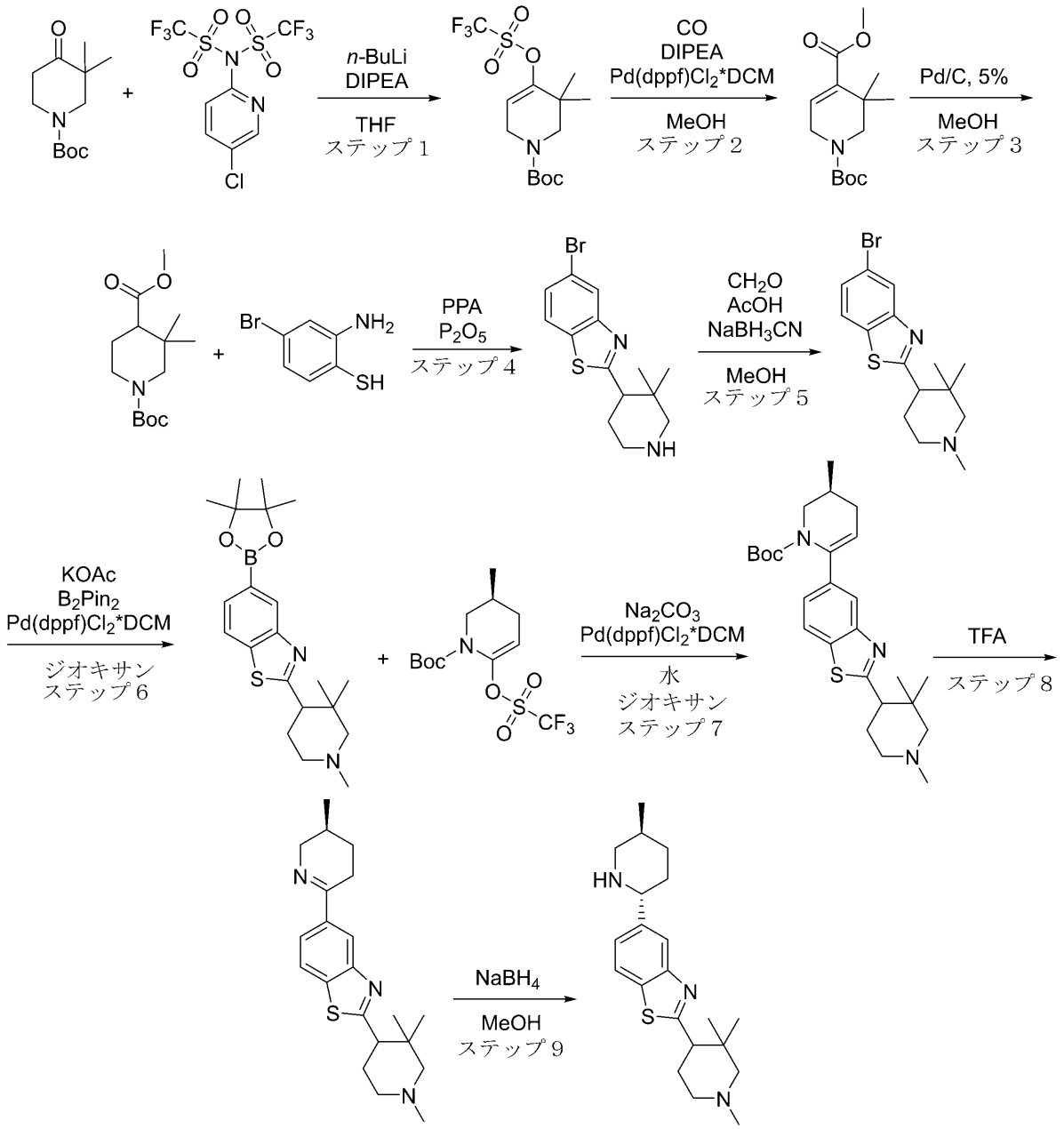
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８３．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．４０２分．**

**ステップ２：３－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成**

**ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロブチル］カルバメート（５ｇ、１３．０４ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２４．００ｇ、６５８．２６ｍｍｏｌ、３０ｍＬ）で処理した。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥでさらに洗浄した。次いで、真空中で乾燥させて、３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロブタンアミン（４ｇ、１２．５１ｍｍｏｌ、９５．９３％収率、ＨＣｌ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２８４．２；実測値　２８５．２；Ｒｔ＝０．９３１分．**

ステップ３：３－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロブタンアミンの合成
ＭｅＯＨ（７１．００ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロブタンアミン（４ｇ、１２．５１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の撹拌溶液に、７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（２．５４ｇ、３１．２８ｍｍｏｌ、２．３４ｍＬ、３７％純度）、及び無水酢酸ナトリウム（２．５７ｇ、３１．２８ｍｍｏｌ、１．６８ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．５７ｇ、２５．０３ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させた。残渣を水（１００ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させた。ＤＣＭを真空中で蒸発させて、３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロブタンアミン（３．９ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．８２９分．
ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３５８．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ＝１．０２９分．
ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４２７．２；実測値　４２８．２；Ｒｔ＝１．０５７分．
ステップ６：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．６３５分．
ステップ７：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：８０ｍｇ（２．６５％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　４５－４５－８５％　水－ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝１．３２４分．
中間体１１．５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５６６】




中間体１１

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジメチル－４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

ＬＤＡは、２００ｍＬのテトラヒドロフラン中のＤＩＰＥＡ（１４．４７ｇ、１４２．９８ｍｍｏｌ、２０．１５ｍＬ）の溶液を、再販可能なＣｈｅｍＳｅａｌボトル（８．４５ｇ、１３１．９８ｍｍｏｌ、６０ｍＬ）中のアルゴン下で包装されたヘキサン中のｎ－ブチルリチウム、２．２Ｍと反応させることによって、インサイツで生成した。この溶液を－７８℃まで冷却した後、反応温度を－７０℃を下回るように維持しながら、１００ｍＬのＴＨＦ中のｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジメチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（２５ｇ、１０９．９９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。添加が完了した後、反応混合物を－７８　℃で１時間撹拌し、次いで１００ｍＬのテトラヒドロフラン中のＮ－（５－クロロ－２－ピリジル）－１，１，１－トリフルオロ－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（４３．１９ｇ、１０９．９９ｍｍｏｌ）の溶液を５分間にわたって加えた。溶液を０℃まで温め、９０分間撹拌し、１５０ｍｌのＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液に注ぎ、１０分間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（３＊３０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を溶出液としてＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ（１：９、ｖ：ｖ）を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｒｔ＝０．５）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジメチル－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、５０．０９ｍｍｏｌ、４５．５４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３５９．２；実測値　３６０．２；Ｒｔ＝１．６５０分．

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロピリジン－１，４（２Ｈ）－ジカルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジメチル－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、５０．０９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（７．７７ｇ、６０．１１ｍｍｏｌ、１０．４７ｍＬ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（２．０５ｇ、２．５０ｍｍｏｌ）を、乾燥ＭｅＯＨ（３５０ｍＬ）に溶解した。反応混合物を高圧容器内で４０ａｔｍ　ＣＯ（４８．１５ｇ、１．５０ｍｏｌ、６０．８７ｍＬ）の圧力で８０℃で１７時間加熱した。次いで、溶媒を蒸発させて乾燥させ、混合物を２００ｍｌの水に注いだ。混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、薄いＳｉＯ$_2$パッドを通して濾過し、蒸発させて乾燥させ、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ４－メチル３，３－ジメチル－２，６－ジヒドロピリジン－１，４－ジカルボキシレート（１５ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２６９．２；実測値　２７０．２；Ｒｔ＝１．４８６分．

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル３，３－ジメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレートの合成

Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ４－メチル３，３－ジメチル－２，６－ジヒドロピリジン－１，４－ジカルボキシレート（１５ｇ、５５．６９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に溶解し、パラジウム、５％活性炭ペースト上、５Ｒ４３７（４ｇ、３７．５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をＨ$_2$下５０℃、４０ｐｓｉで７０時間撹拌し、セライトを通して濾過し、蒸発させて乾燥させ、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ４－メチル３，３－ジメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（１０ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２７１．２；実測値　２７２．２；Ｒｔ＝１．３４７分．

ステップ４：５－ブロモ－２－（３，３－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール）の合成

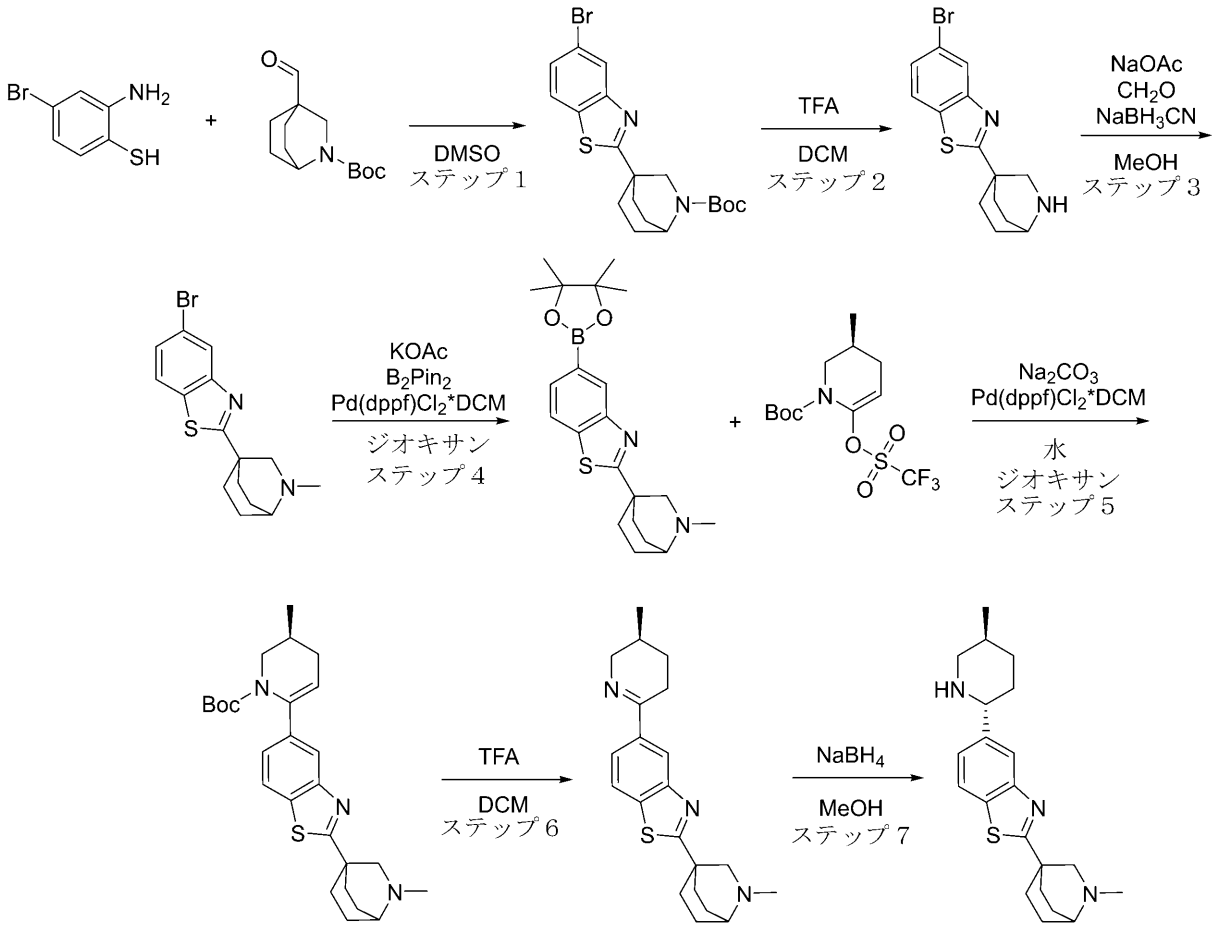
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：１．８ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝１．０４４分．

ステップ５：５－ブロモ－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（５９７．７２ｍｇ、１９．９１ｍｍｏｌ、５５１．９１μＬ）、及び酢酸（６８３．１１ｍｇ、１１．３８ｍｍｏｌ、６５１．２０μＬ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（３，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．８５ｇ、５．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５°Ｃで加えた。得られた混合物を、２５°Ｃで０．５時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（７１４．８５ｍｇ、１１．３８ｍｍｏｌ）を、２５°Ｃで一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１，３，３－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．３ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；実測値　３４０．２；Ｒｔ＝１．０４０分．

ステップ６：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：１．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝０．９４４分．
ステップ７：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：１．２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４５５．２；実測値　４５６．２；Ｒｔ＝１．３１６分．
ステップ８：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：０．４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．７２６分．
ステップ９：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５７．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝０．６３４分．
中間体１２．２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５６７】




中間体１２

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ｂによって調製した。収率：２．８２ｇ（７９．７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２３．２；実測値　４２４．２；Ｒｔ＝１．５７２分．

ステップ２：２－（２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＴＦＡ（７．５６ｇ、６６．２９ｍｍｏｌ、５．１１ｍＬ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－３ａ，７ａ－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシレート（２．８２ｇ、６．６３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で４時間撹拌した。次に、揮発性物質を減圧下で除去し、２－（２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（３ｇ、粗製、ＴＦＡ）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２３．２；実測値　３２４．２；Ｒｔ＝１．０２５分．

ステップ３：５－ブロモ－２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１．１２ｇ、１３．７５ｍｍｏｌ、１．０３ｍＬ、３７％純度）、及び酢酸ナトリウム（１．６９ｇ、２０．６３ｍｍｏｌ、１．１１ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の２－（２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（３ｇ、６．８８ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（８６４．２７ｍｇ、１３．７５ｍｍｏｌ）を加えた。その後、１８時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１５％$K_2CO_3$水溶液（３０ｍｌ）とＤＣＭ（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体$K_2CO_3$上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、５－ブロモ－２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．３７ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３７．２；実測値　３３８．２；Ｒｔ＝１．０２６分．

ステップ４：２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：２．９５ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８４．２；実測値　３８５．２；Ｒｔ＝１．１８３分．

ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：４．１４ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４５３．２；実測値　４５４．２；Ｒｔ＝１．１８９分．

ステップ６：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：１．９８ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５３．２；実測値　３５４．２；Ｒｔ＝０．７２３分．

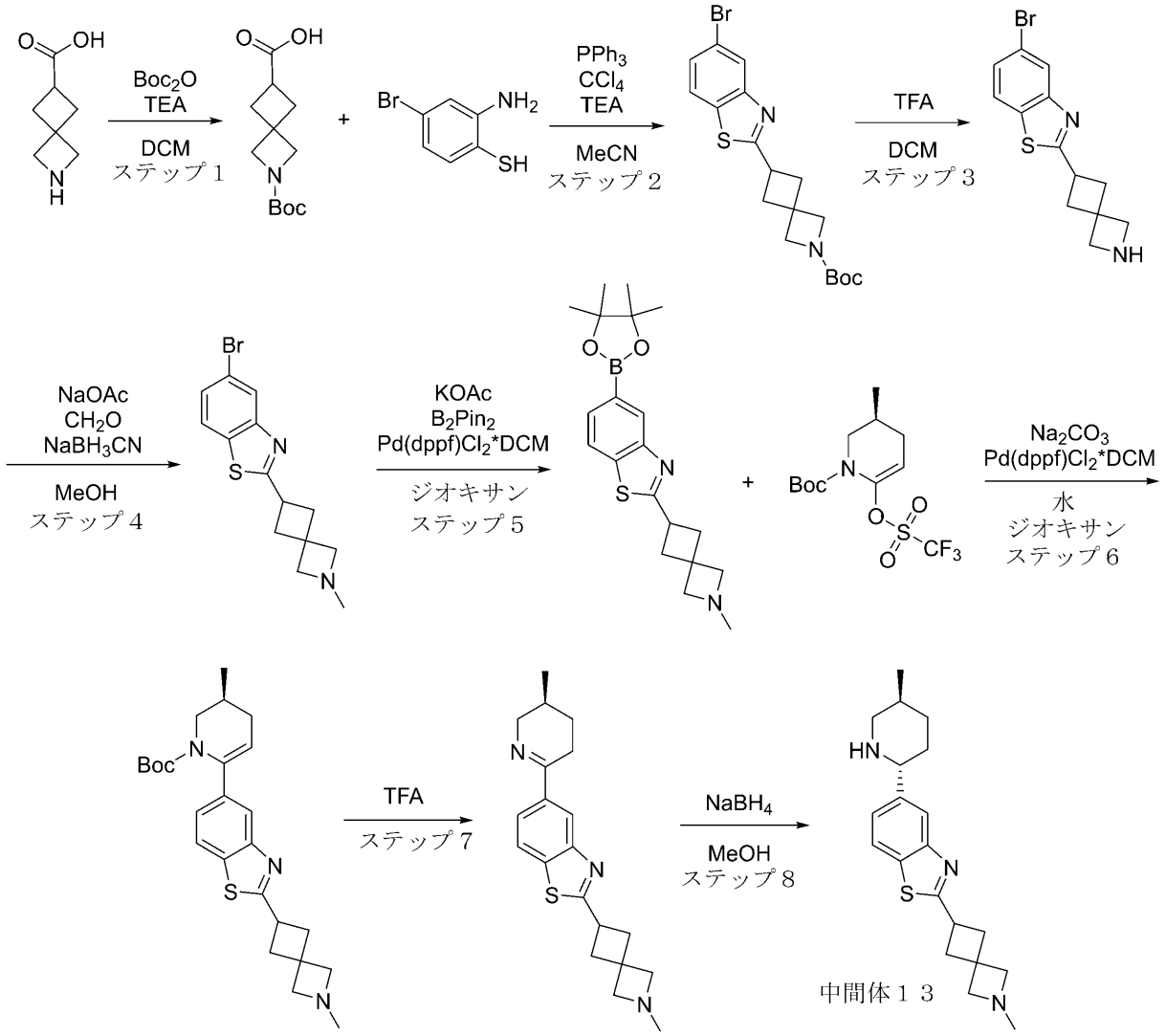
ステップ７：２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１．７１ｇ（８５．８７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．７８１分．

中間体１３．２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５６８】




ステップ１：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボン酸の合成

ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（７．８８ｇ、３６．１２ｍｍｏｌ、８．２９ｍＬ）を、ＤＣＭ（１０２．４０ｍＬ）中の２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボン酸（６．１１ｇ、３４．４０ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（８．７０ｇ、８５．９９ｍｍｏｌ、１１．９９ｍＬ）の溶液に滴下して加えた。得られた反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。次いで、１０％ＮａＨＳＯ$_4$水溶液（８０ｍｌ）を加え、撹拌を５分間継続した。その後、有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボン酸（８．８ｇ、粗製）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ（ｐｐｍ） １．４１ （ｓ，９Ｈ），１．５１ （ｍ，１Ｈ），２．４３ （ｍ，４Ｈ），３．００ （ｍ，１Ｈ），３．９０ （ｍ，４Ｈ）．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの合成

トリフェニルホスフィン（５１６．３５ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を、２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボン酸（１９０ｍｇ、７８７．４６μｍｏｌ）、２－アミノ－４－ブロモ－ベンゼンチオール（１６０．７１

ｍｇ、７８７．４６μｍｏｌ）、四塩化炭素（７９５．００ｍｇ、５．１７ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ）、及びＴＥＡ（３９８．４１ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ、５４８．７８μＬ）の溶液に一度に加えた。得られた反応混合物を、発熱反応により約５０～６０℃まで短時間温めた。その後、それを２０℃で１８時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＭＴＢＥ（１００ｍＬ）でトリチュレーションした。得られた軽い沈殿物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（４．６ｇ、１１．２４ｍｍｏｌ、３１．５３％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４０９．２；実測値　４１０．２；Ｒｔ＝１．５８１分．

ステップ３：５－ブロモ－２－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

トリフルオロ酢酸（１２．８１ｇ、１１２．３８ｍｍｏｌ、８．６６ｍＬ）を、ＤＣＭ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（４．６ｇ、１１．２４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で５時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮して、２－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（５ｇ、粗製、ＴＦＡ）を残した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝０．８３０分．

ステップ４：５－ブロモ－２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（７１１．２１ｍｇ、２３．６８ｍｍｏｌ、６５６．７０μＬ）、及び酢酸ナトリウム（１．９４ｇ、２３．６８ｍｍｏｌ、１．２７ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の２－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（５ｇ、１１．８４ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．４９ｇ、２３．６８ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、１６時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１５％$K_2CO_3$水溶液（３０ｍｌ）とＤＣＭ（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体$K_2CO_3$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（３．８ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ、９９．２７％収率）を残した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２３．２；実測値　３２４．２；Ｒｔ＝１．０７９分．

ステップ５：２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：１．５ｇ（３４．４６％）。

ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭＴＢＥ／ＭｅＯＨを用いるシリカゲルにより精製した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７０．２；実測値　３７１．２；Ｒｔ＝２．９９７分．

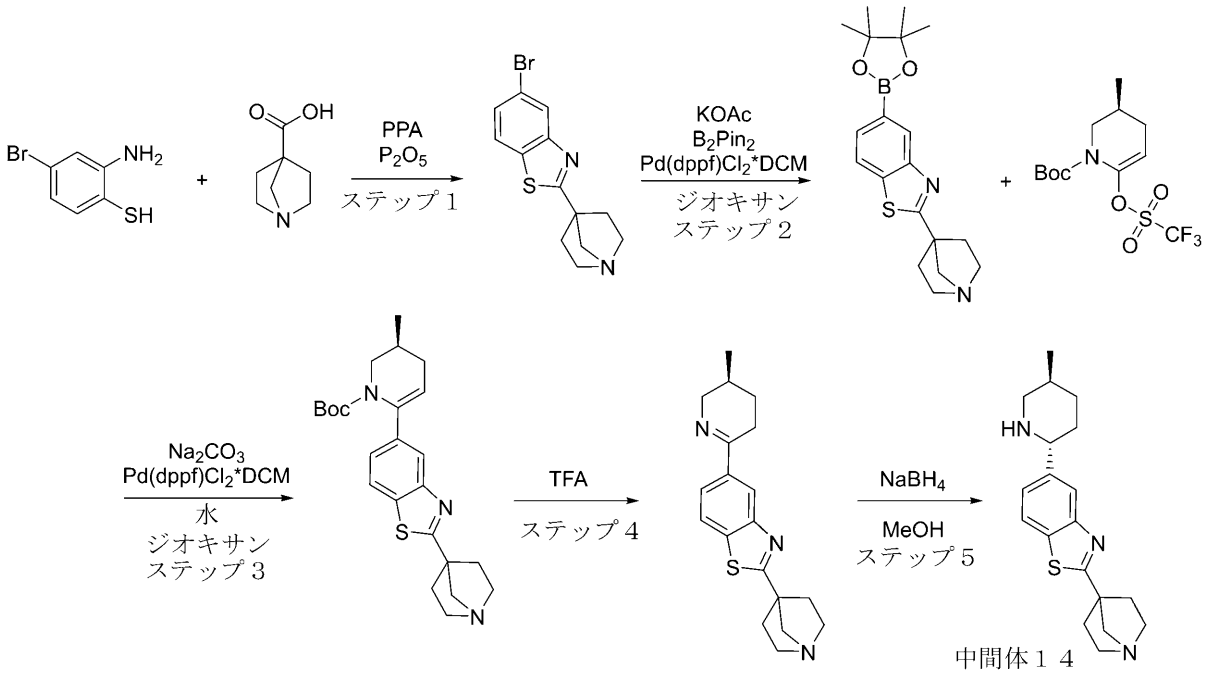
ステップ６：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：１．２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４３９．２；実測値　４４０．２；Ｒｔ＝１．１６６分．

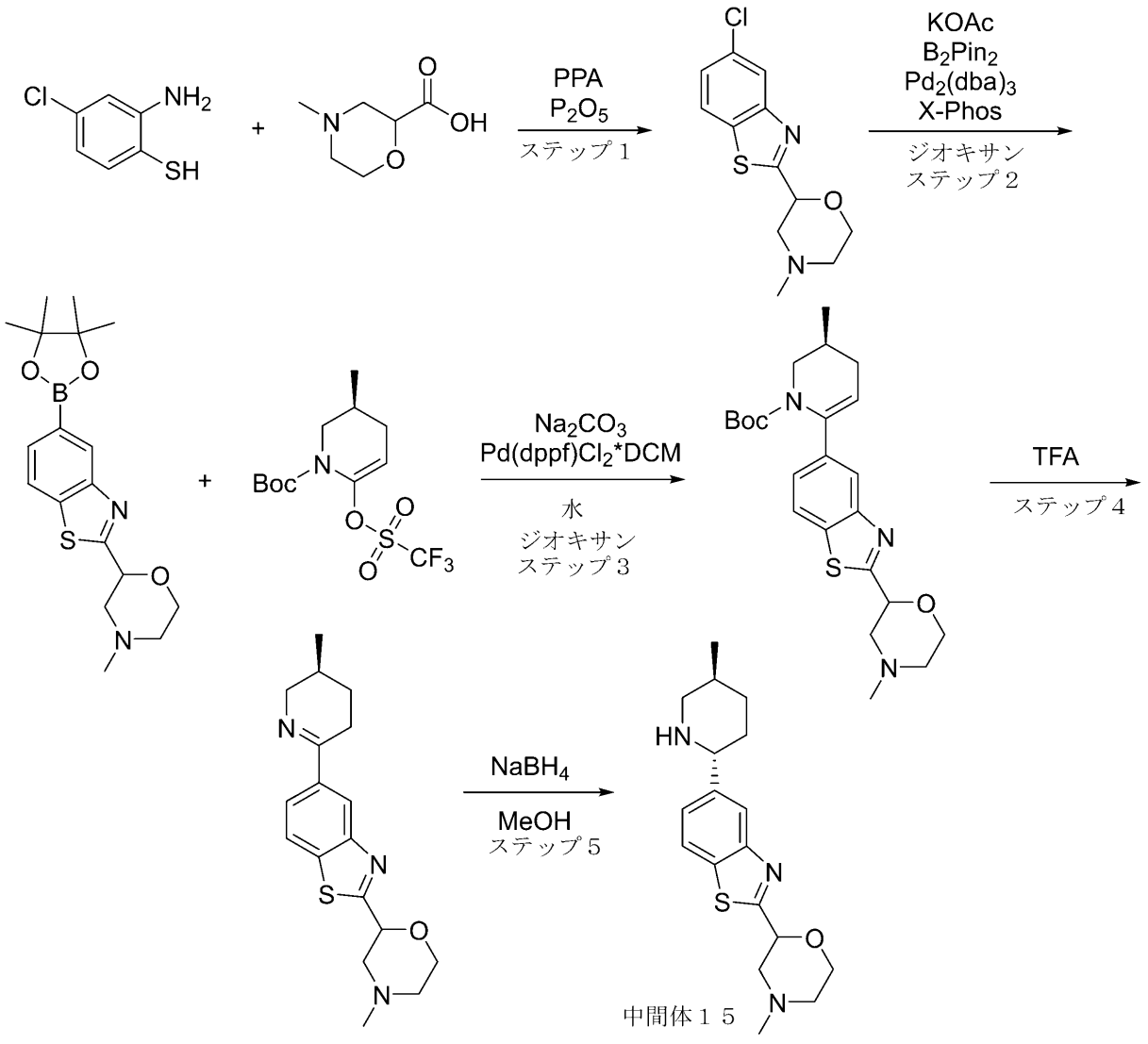
ステップ７：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ

]チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：７００ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；実測値　３４０．２；Ｒｔ＝０．７７４分．
ステップ８：２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：６００ｍｇ（７２．９１％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．７７０分．
中間体１４．２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
【化５６９】



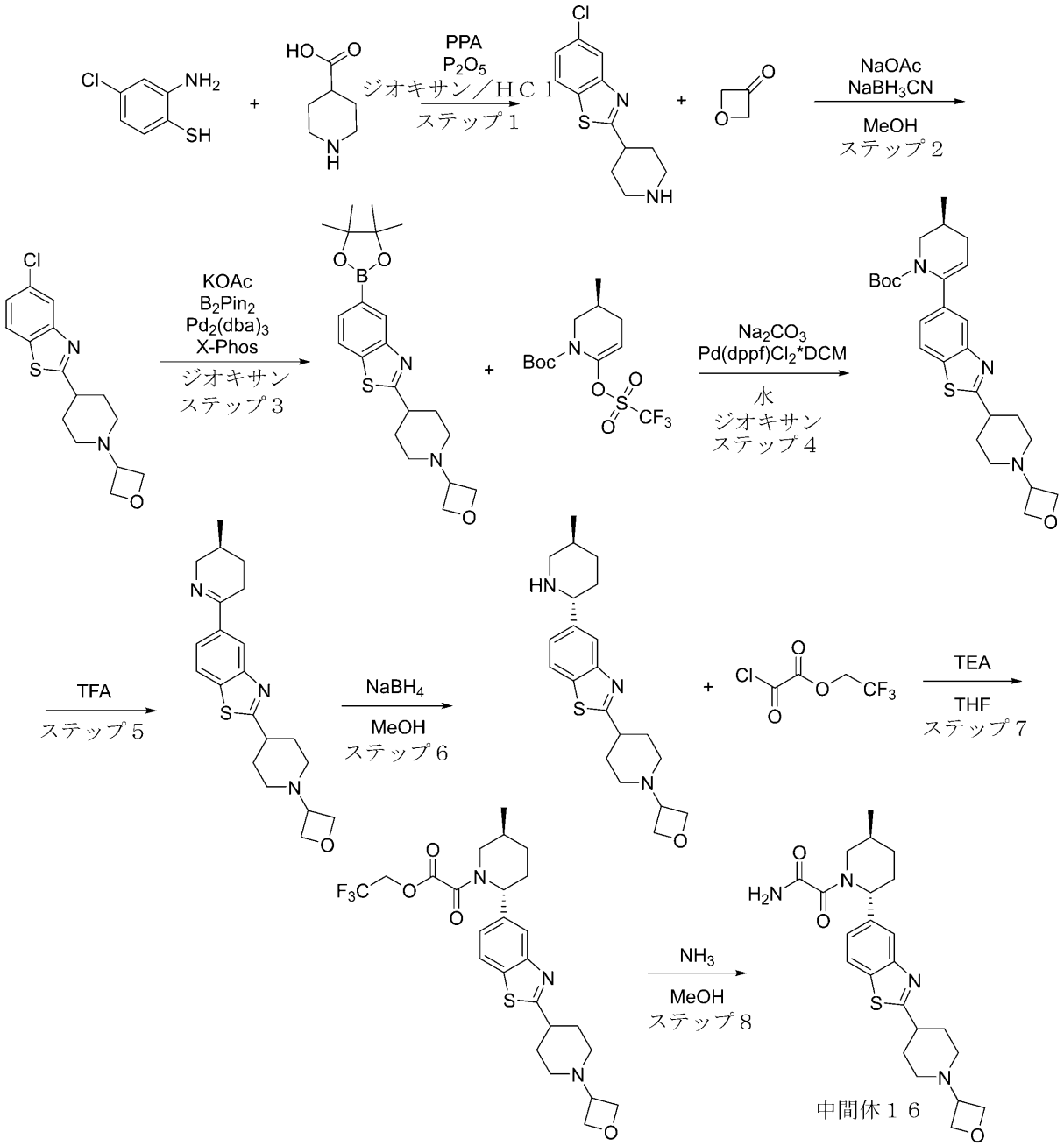

ステップ１：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：３．５ｇ（９２．４％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝０．９６１分．
ステップ２：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ＝１．０２５分．
ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２５．２；実測値　４２６．２；Ｒｔ＝１．２５４分．
ステップ４：（Ｓ）－２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．６８３分．
ステップ５：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．７０９分．
中間体１５．４－メチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）モルホリン
【化５７０】



ステップ１：２－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－４－メチルモルホリンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：１１．５ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２６８．２；実測値　２６９．２；Ｒｔ＝０．９６６分．
ステップ２：４－メチル－２－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）モルホリンの合成
２－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－４－メチル－モルホリン（１１．５ｇ、４２．７９ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１１．９５ｇ、４７．０７ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（８．４０ｇ、８５．５８ｍｍｏｌ、５．３５ｍＬ）を、ジオキサン（１５０ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１．５７ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（３．２６ｇ、６．８５ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９５℃で１８時間撹拌し、次いで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を勾配クロマトグラフィー（ＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ）により精製して、４－メチル－２－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］モルホリン（１１ｇ、３０．５３ｍｍｏｌ、７１．３６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６０．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝１．０１２分．
ステップ３：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（４－メチルモルホリン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：３ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２９．２；実測値　４３０．２；Ｒｔ＝１．２３２分．
ステップ４：４－メチル－２－（５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）モルホリンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：１．３ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝０．６７３分．
ステップ５：４－メチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）モルホリンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．９ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３１．２；実測値　３３２．２；Ｒｔ＝０．６９５分．
中間体１６．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化５７１】




ステップ１：５－クロロ－２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

五酸化リン（Ｖ）（５０ｇ、３５２．２５ｍｍｏｌ）を、リン酸（６０ｇ、６１２．２７ｍｍｏｌ、３５．２９ｍＬ）に撹拌しながら少しずつ加えた。得られた混合物を、透明な溶液が形成されるまで８０～９０℃で撹拌し、次いでピペリジン－４－カルボン酸（１５ｇ、１１６．１４ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－クロロ－ベンゼンチオール（１８．５４ｇ、１１６．１４ｍｍｏｌ）を、アルゴン下で一度に加え、得られた混合物をアルゴン下、１６０℃で１５時間撹拌し、次いで冷却し、水（５００ｍｌ）で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、ビーカーに移し、１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭ（２＊２５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いでジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１５７．５０ｇ、６００．４４ｍｍｏｌ、１５０ｍＬ、１３．９％純度）を、生成物の乾燥ジク

ロロメタン溶液にゆっくりと加えた。得られた沈殿物を濾過し、ＤＣＭ（３＊５０ｍｌ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、５－クロロ－２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（２２ｇ、６７．５５ｍｍｏｌ、５８．１６％収率、２ＨＣｌ）を緑色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２５２．２；実測値　２５３．２；Ｒｔ＝０．９６３分．

ステップ２：５－クロロ－２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

オキセタン－３－オン（１．３３ｇ、１８．４２ｍｍｏｌ、１．１９ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の５－クロロ－２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（４ｇ、１２．２８ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（２．５２ｇ、３０．７０ｍｍｏｌ、１．６５ｍＬ）の撹拌混合物に２５℃で一度に加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．５４ｇ、２４．５６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を２５℃で１５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥させた。残渣を水（４０ｍｌ）で希釈し、１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０～１１に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭ（２＊７５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、５－クロロ－２－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３．５ｇ、１１．３３ｍｍｏｌ、９２．２８％収率）を緑色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３０８．２；実測値　３０９．２；Ｒｔ＝１．７７６分．

ステップ３：２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ジオキサン（１００ｍＬ）中の５－クロロ－２－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３．５ｇ、１１．３３ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．１７ｇ、１２．４７ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（２．２２ｇ、２２．６７ｍｍｏｌ、１．４２ｍＬ）の混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでトリス（１，５－ジフェニルペンター１，４－ジエン－３－オン）ジパラジウム（５１８．９０ｍｇ、５６６．６６ｕｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル［２’，４’，６’－トリス（プロパン－２－イル）－［１，１’－ビフェニル］－２－イル］ホスファン（１．０８ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加え、反応混合物を９５℃で３６時間撹拌した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣をクロロホルム／ＭｅＣＮ勾配（０－１００％ＭｅＣＮ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．６ｇ、６．４９ｍｍｏｌ、５７．３０％収率）を緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４００．２；実測値　４０１．２；Ｒｔ＝１．１１３分．

ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：２．７ｇ（８８．５２％）。

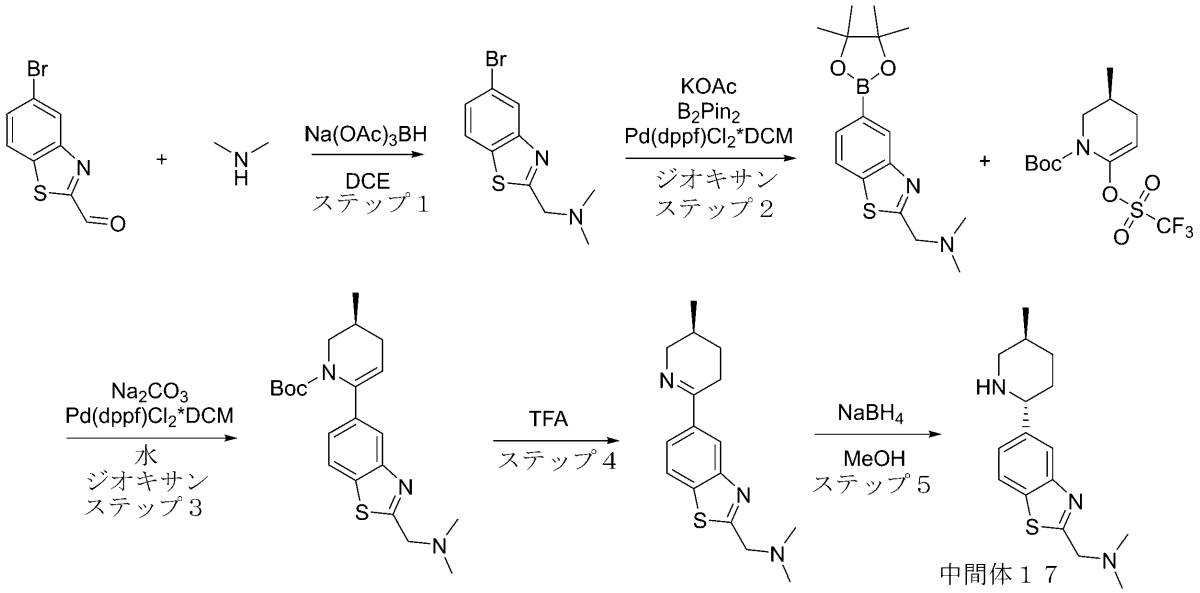
ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＣＨＣｌ$_{3}$／ＭｅＣＮ勾配（０－１００％ＭｅＣＮ）を用いるシリカゲルにより精製した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４６９．２；実測値　４７０．２；Ｒｔ＝１．２３３分．

ステップ５：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チア

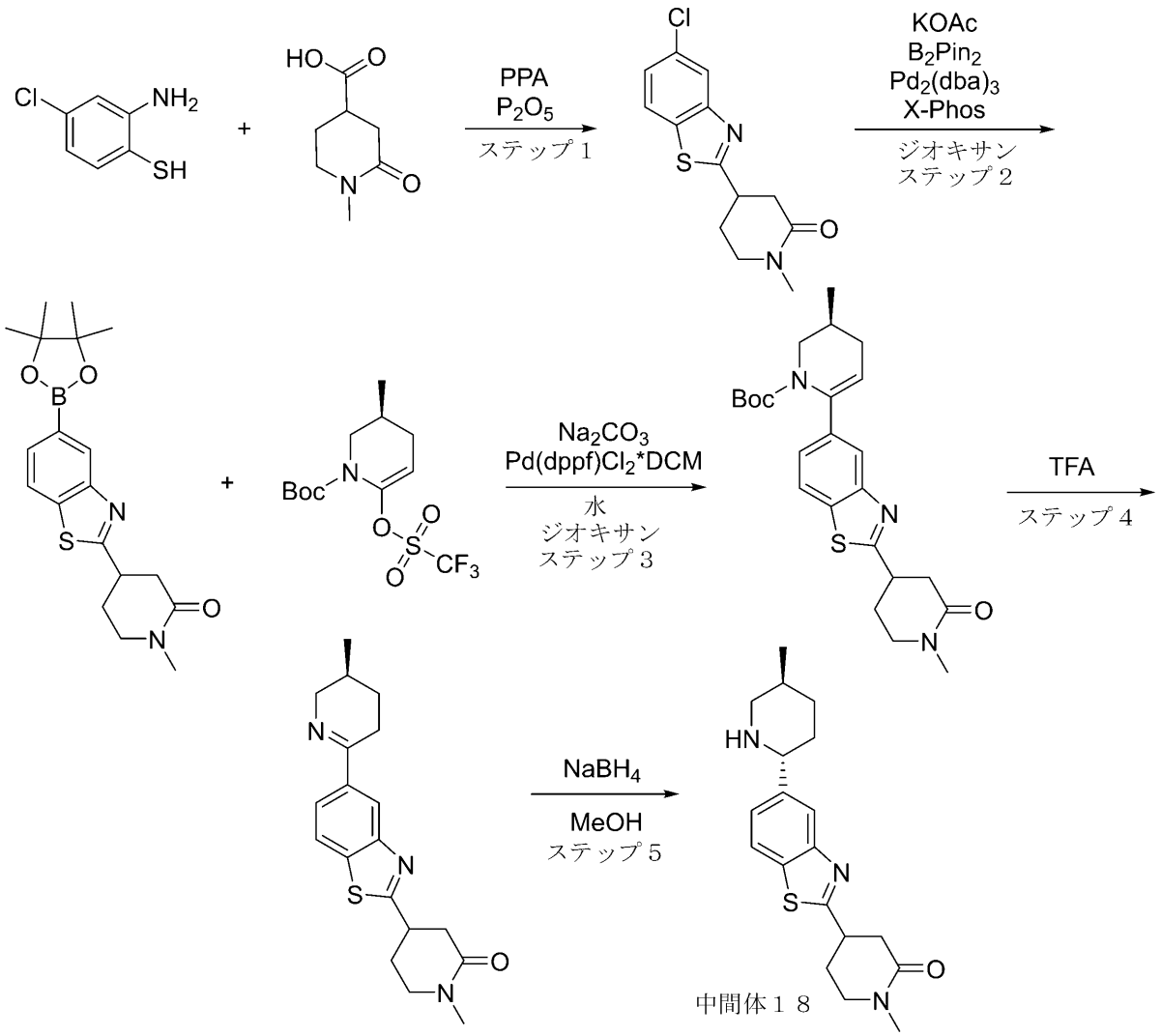
ゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：９００ｍｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６９．２；実測値　３７０．２；Ｒｔ＝０．４８４分．
ステップ６：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：６５０ｍｇ（７１．８３％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７１．２；実測値　３７２．２；Ｒｔ＝０．６２５分．
ステップ７：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
一般的な手順スキームＳ３ステップ１によって調製した。収率：４７５ｍｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２５．２；実測値　５２６．２；Ｒｔ＝１．１４４分．
ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（４７５ｍｇ、９０３．７６μｍｏｌ）を、アンモニア（ＭｅＯＨ中の７Ｎ）（３．９０ｇ、３４．３１ｍｍｏｌ、５ｍＬ、１５％純度）に溶解した。得られた混合物を２０℃で１６時間撹拌した。次に、揮発性物質を減圧下で除去し、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（３２５ｍｇ、７３４．３４μｍｏｌ、８１．２５％収率）を残した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４２．２；実測値　４４３．２；Ｒｔ＝０．７２５分．
中間体１７．Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メタンアミン

【化５７２】




ステップ１：１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ｃによって調製した。収率：３．７ｇ（８２．５８％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７１．２；実測値　２７２．２；Ｒｔ＝０．８０１分．
ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：１２．９１ｇ（７０．０７％）。
ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＤＣＭ／ＭｅＣＮ（勾配）を用いるシリカゲルにより精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１８．２；実測値　３１９．２；Ｒｔ＝０．７５８分．
ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：３．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８７．２；実測値　３８８．２；Ｒｔ＝１．１９２分．
ステップ４：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：３．０４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８７．２；実測値　２８８．２；Ｒｔ＝０．６０２分．
ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メタンアミンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８９．２；実測値　２９０．２；Ｒｔ＝０．６８６分．
中間体１８．１－メチル－４－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－２－オン
【化５７３】




ステップ１：４－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－メチルピペリジン－２－オンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：３．１ｇ（３５．２５％）。
ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＣＨＣｌ$_{3}$／ＭＴＢＥ（勾配１０－１００％ＭＴＢＥ）を用いるシリカゲルにより精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８０．２；実測値　２８１．２；Ｒｔ＝１．１１８分．
ステップ２：１－メチル－４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－２－オンの合成
　トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３０３．３１ｍｇ、３３１．

２３ｕｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（６３１．６１ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１００ｍＬ）中の４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１－メチル－ピペリジン－２－オン（３．１ｇ、１１．０４ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．６４ｇ、１４．３５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、酢酸カリウム（２．１７ｇ、２２．０８ｍｍｏｌ、１．３８ｍＬ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で蒸発させ、水（２００ｍｌ）に注ぎ、ＤＣＭ（２ｘ１００ｍｌ）で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、５ｇの粗生成物を得て、５ｇのそれを$CHCl_3$／ＭｅＣＮ勾配（１０－１００％ＭｅＣＮ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、１－メチル－４－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－２－オン（３ｇ、８．０６ｍｍｏｌ、７２．９９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．２９９分．

ステップ３：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝４．０１７分．

ステップ４：１－メチル－４－（５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－２－オンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：１．１ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．８６０分．

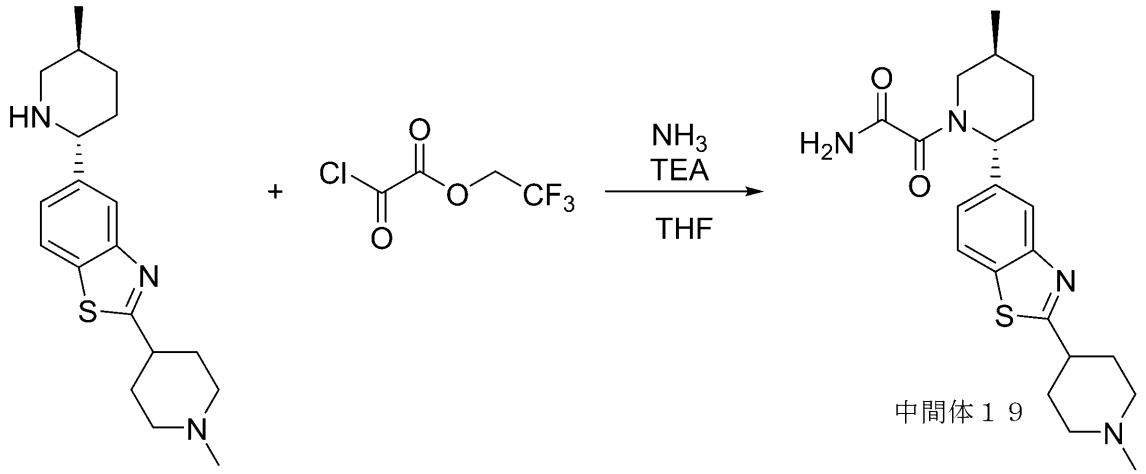
ステップ５：１－メチル－４－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－２－オンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．７０６分．

中間体１９．２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド

【化５７４】

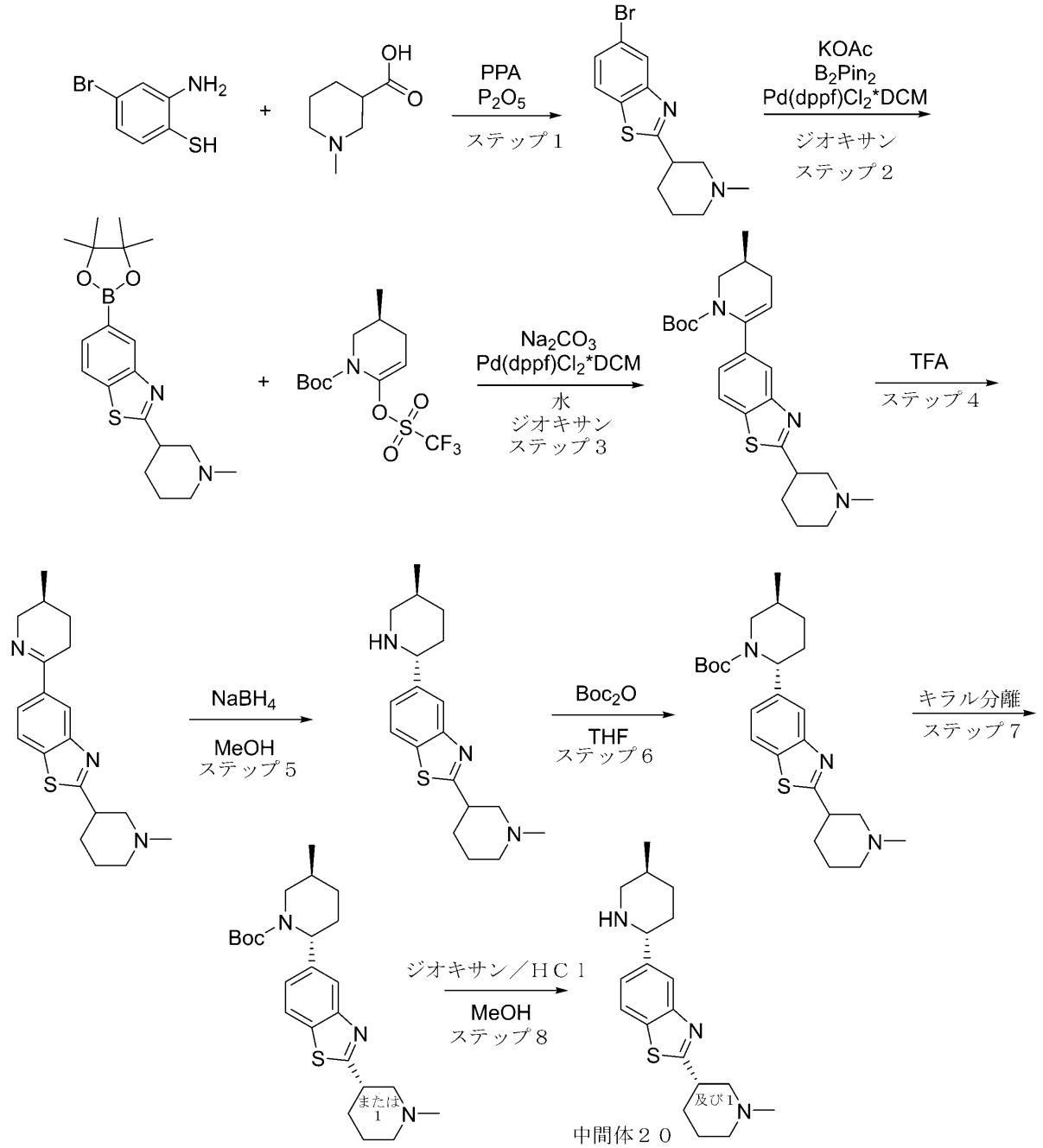



中間体１９

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．０４ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．５ｇ、４．５５ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（９２１．３０ｍｇ、９．１０ｍｍｏｌ、１．２７ｍＬ）の撹拌溶液に２５℃でゆっくりと加えた。得られた混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、次いでガス状アンモニアを２５℃で０．５時間反応混合物に通してバブリングした。得られた塩化アンモニウム沈殿物を濾過して廃棄し、濾液を真空中で濃縮して、粗製２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（１．６ｇ、３．９９ｍｍｏｌ、８７．７５％収率）を黄色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４００．２；実測値　４０１．２；Ｒｔ＝０．８６７分．

中間体２０．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化５７５】




**ステップ１：５－ブロモ－２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**

**一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：４．３ｇ（９３．９９％）。**

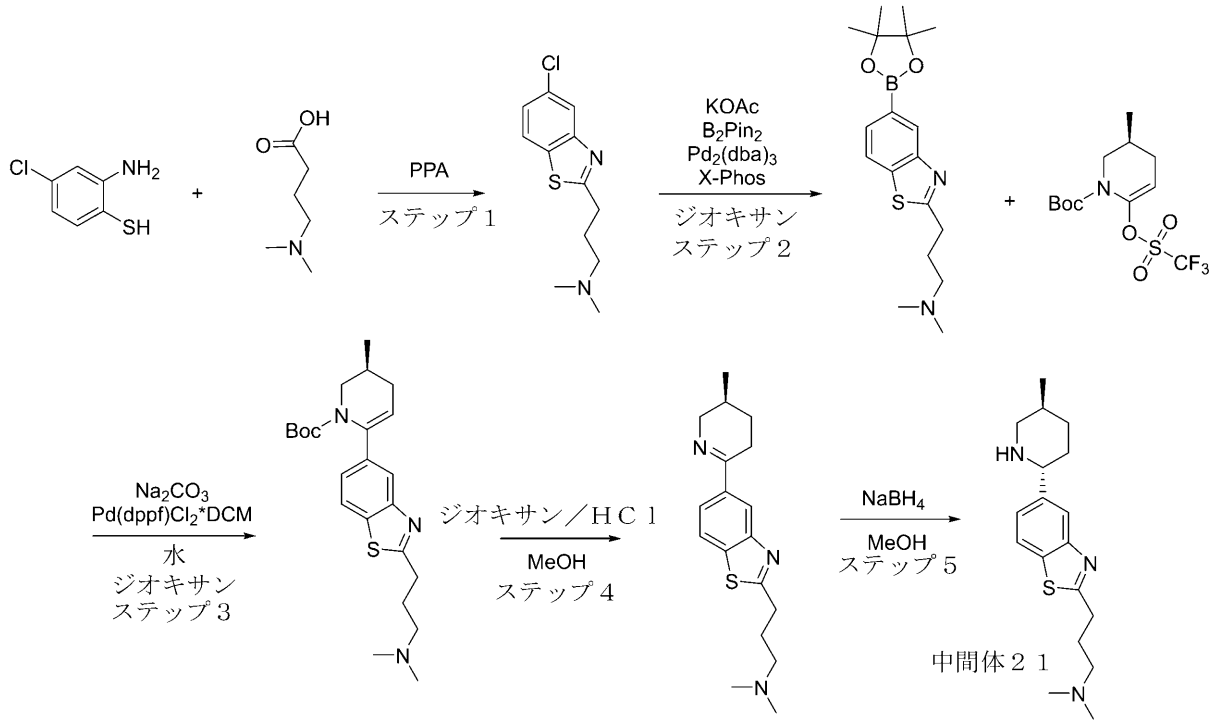
**ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．９９０分．**

**ステップ２：２－（１－メチルピペリジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成**

**一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：４．９ｇの粗製物。**

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５８．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ＝０．９６５分．
ステップ３：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：５．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２７．２；実測値　４２８．２；Ｒｔ＝１．１５０分．
ステップ４：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．６５６分．
ステップ５：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１．８ｇ（５９．６３％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝０．４９１分．
ステップ６：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２－（１－メチル－３－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．５ｇ、４．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（９９３．５３ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１．０４ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌し、ＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　５５－９５％　０－５分　$H_2O$／ＭｅＣＮ／０．１％$NH_4OH$、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）標的質量４２９　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９９ｇ、２．３０ｍｍｏｌ、５０．６２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２９．２；実測値　４３０．２；Ｒｔ＝３．３９０分．
ステップ７：キラル分離
ラセミｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９９ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ－ＩＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、ヘキサン－　ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０、１２ｍｌ／分）して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１－メチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３８４ｍｇ、８９３．８２μｍｏｌ、７７．５８％収率）を得た。
分析条件（カラム：ＡＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０、０．８ｍｌ／分）におけるこの異性体のＲｅｌ時間は１１．８３分であった。保持時間：１１．８３分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２９．２；実測値　４３０．２；Ｒｔ＝１．０９９分．
中間体２１．（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミン

【化５７６】




**ステップ１：３－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミンの合成**

ＰＰＡ（５ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－ベンゼンチオール（１ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）、及び４－（ジメチルアミノ）ブタン酸（１．３ｇ、７．７６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の撹拌溶液を、１２０℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＮａＯＨによってｐＨ＝８に中和した。水相をＥｔＯＡｃ（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物３－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン（１．２ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、７５．１９％収率）を単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２５４．２；実測値　２５５．２；Ｒｔ＝０．９０９分．

**ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成**

ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン（０．６ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．６ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$Pd_2dba_3$（０．４ｇ、４３６．８２μｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（０．４ｇ、８３９．１０μｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液をアルゴンで５０℃で０．５時間脱気した。酢酸カリウム（０．５ｇ、５．０９ｍｍｏｌ、３１８．４７μＬ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、水相を$CHCl_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。有機相を１０％ＨＣｌ（２＊４０ｍｌ）で抽出した。水相を$NaHCO_3$によりｐＨ＝８に中和し、$CHCl_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。所望の生成物Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－（４，４，５，５－

テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（０．８ｇ、２．３１ｍｍｏｌ、９８．１０％収率）を単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４６．２；実測値　３４７．２；Ｒｔ＝０．９４０分．

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：０．４ｇの粗製物。

ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨを用いるシリカゲルにより精製した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１５．２；実測値　４１６．２；Ｒｔ＝１．０３３分．

ステップ４：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、９６２．４９μｍｏｌ）の撹拌溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＮａＨＣＯ３でｐＨ＝８に中和した。水相を$CHCl_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（０．３ｇ、９５０．９５μｍｏｌ、９８．８０％収率）を単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝０．６７１分．

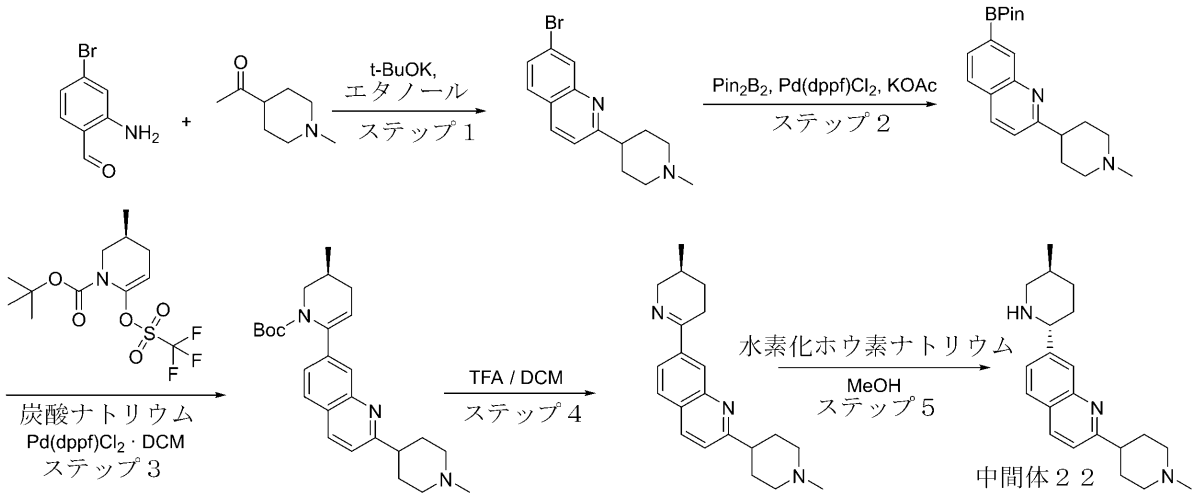
ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：０．３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１７．２；実測値　３１８．２；Ｒｔ＝０．７５４分．

中間体２２．２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン

【化５７７】




ステップ１：７－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン

２－アミノ－４－ブロモ－ベンズアルデヒド（１．３ｇ、６．５０ｍｍｏｌ）、１－（１－メチル－４－ピペリジル）エタノン（９１７．７２ｍｇ、６．５０ｍｍｏｌ）、及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．２５ｇ、１３．００ｍｍｏｌ）を、エタノール（２０ｍＬ）中で混合し、８０℃で１２時間撹拌した。ＲＭを真空中で濃縮し、次いでＤＣＭで処理し、水で洗浄した。有機相をＮａ２ＳＯ４上で乾燥させ、蒸発させて、７－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン（１．６５ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ　＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０４．１；実測値　３０５；Ｒｔ＝０．９３４分．

ステップ２：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン

ジオキサン（３０．０３ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン（１．９５ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）（３００ｍｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．１１ｇ、８．３１ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．８８ｇ、１９．１７ｍｍｏｌ、１．２０ｍＬ）の混合物を、アルゴンで１０分間脱気した。次に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２＊ＤＣＭ（５２１．７５ｍｇ、６３８．９０μｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間加熱した。反応混合物を濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ－Ｈｅｘ（１：１）の混合物で処理し、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（３ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５２．３；実測値　３５３．２；Ｒｔ＝１．１１９分．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート

２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（２．８ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２．５３ｇ、２３．８４ｍｍｏｌ、９９８．１５μＬ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．７４ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２＊ＤＣＭ（０．５ｇ、６１２．７５μｍｏｌ）を、アルゴン下でＨ２Ｏ（１５ｍＬ）及びジオキサン（５０ｍＬ）中で混合し、７５℃で１２時間撹拌した。反

応混合物を水で希釈し、所望の生成物をＤＣＭで抽出し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮した。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２１．３；実測値　４２２．２；Ｒｔ＝１．１７４分．

ステップ４：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン

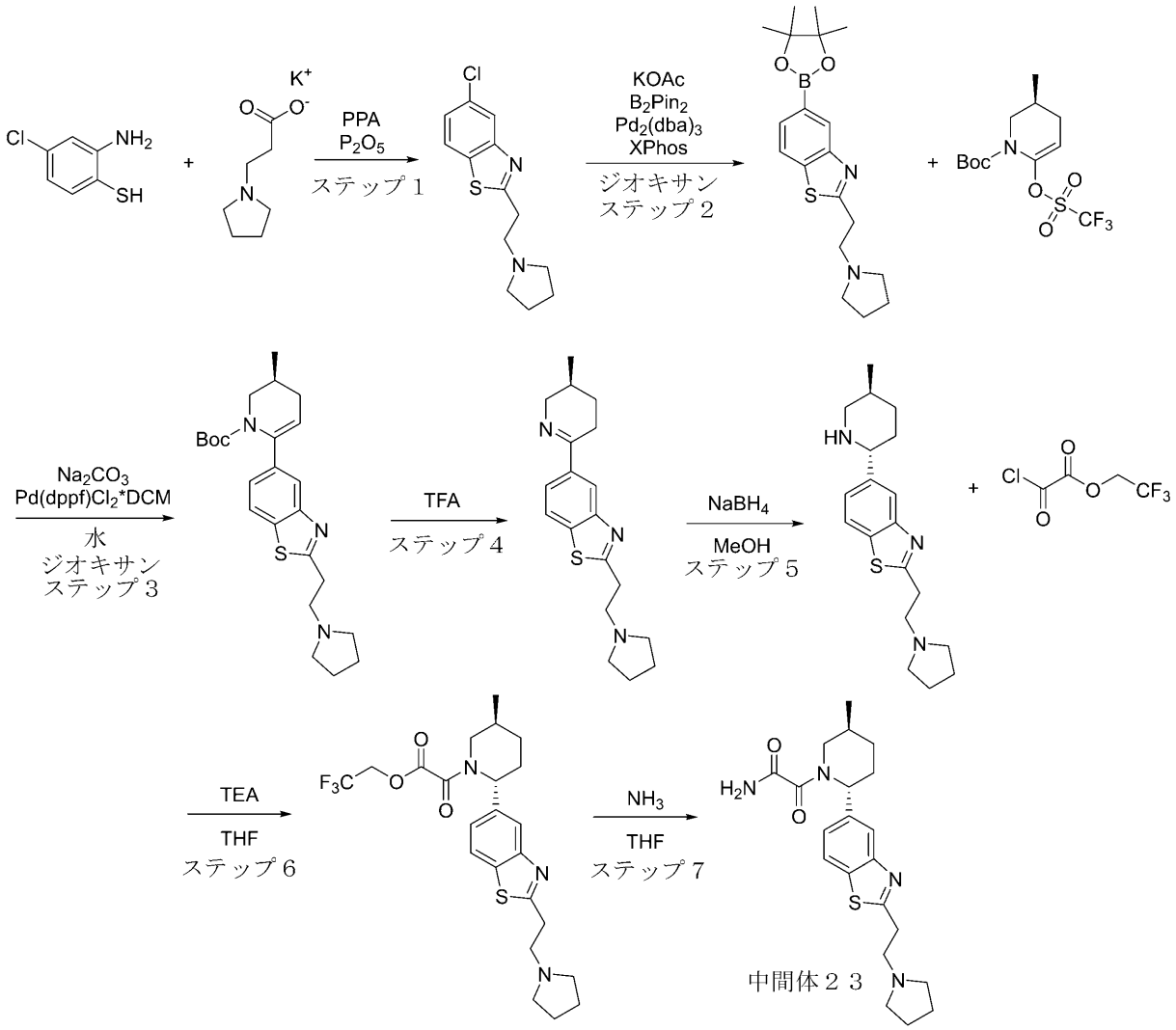
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、９．４９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４０ｍＬ）に溶解し、ＣＦ３ＣＯＯＨ（１５ｇ、９．４９ｍｍｏｌ）を加えた。ＲＭを２時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をＭＴＢＥで２回処理した。黒色のガムを$NaHCO_3$の水溶液で処理し、次いでＤＣＭで抽出した。有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２１．２；実測値　３２２．２；Ｒｔ＝０．６８２分．

ステップ５：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン

メタノール（３０ｍＬ）中の２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１ｇ、２．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１８８．３０ｍｇ、４．９８ｍｍｏｌ、１７５．３３μＬ）を加え、次いで一晩撹拌した。ＲＭを真空中で濃縮し、次いでＤＣＭで処理し、濾過し、蒸発させて、２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（０．７５ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２３．２；実測値　３２４．２；Ｒｔ＝０．７０５分．

中間体２３．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化５７８】




ステップ１：５－クロロ－２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：４．３ｇ（５１．４６％）。
ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭＴＢＥ／ＭｅＯＨを用いるシリカゲルにより精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２６６．２；実測値　２６７．２；Ｒｔ＝１．０１４分．
ステップ２：２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
酢酸カリウム（３．１６ｇ、３２．２３ｍｍｏｌ、２．０１ｍＬ）を、ジオキサン（５０ｍＬ）中の５－クロロ－２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）－１，３－ベンゾチアゾール（４．３０ｇ、１６．１２ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４．５０ｇ、１７．７３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（７３７．９６ｍｇ、８０５．８８ｕｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ

（１．５４ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で９０℃で１８時間撹拌した。次いで、ピロリジン４０％水溶液（０．５当量）を加え、反応混合物をさらに６０℃で１２時間撹拌した。次いで、それを冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、$Na_2CO_3$（５０ｍＬ、飽和、水性）で洗浄した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣を０～１００パーセントのＣＨＣｌ$_3$－ＭｅＣＮ－ＭｅＯＨ勾配で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．２ｇ、６．１４ｍｍｏｌ、３８．１０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５８．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ＝１．００１分．

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：３ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２７．２；実測値　４２８．２；Ｒｔ＝１．２５１分．

ステップ４：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：１．２ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．６８１分．

ステップ５：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝０．７２０分．

ステップ６：４，４，４－トリフルオロ－１－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）ブタン－１，２－ジオンの合成

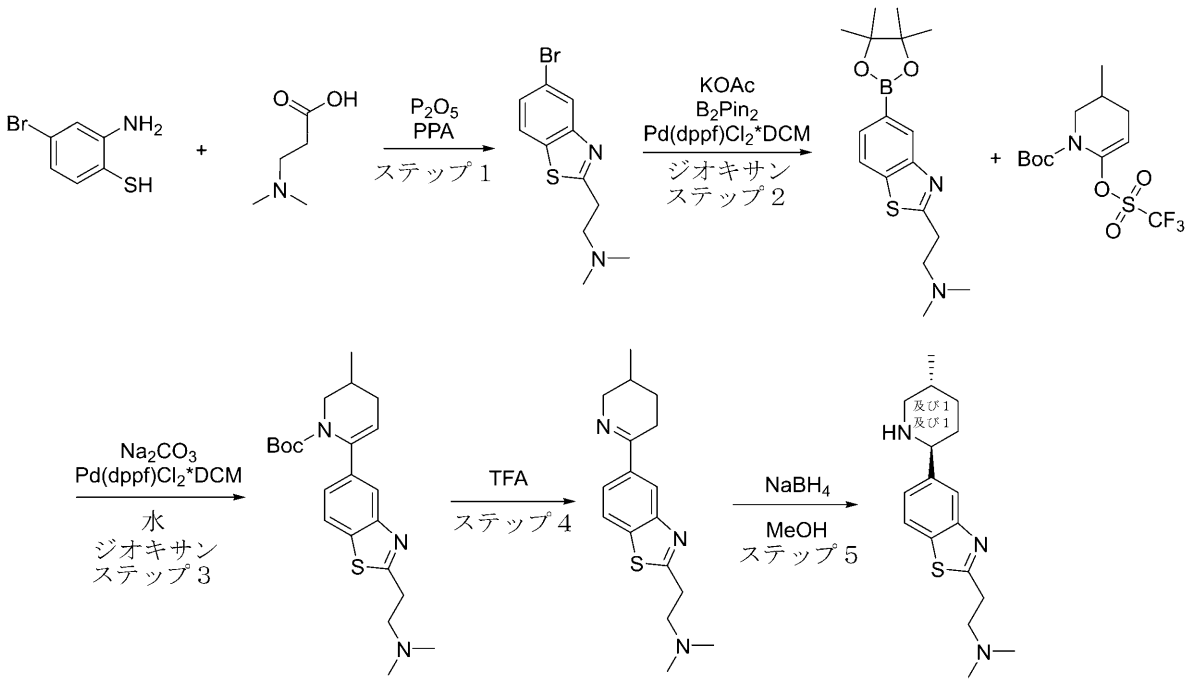
一般的な手順スキームＳ３ステップ１によって調製した。収率：０．８６ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４８３．２；実測値　４８４．２；Ｒｔ＝１．１８２分．

ステップ７：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキームＳ３ステップ２によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４００．２；実測値　４０１．２；Ｒｔ＝０．７３４分．

中間体２４．ｒａｃ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミン

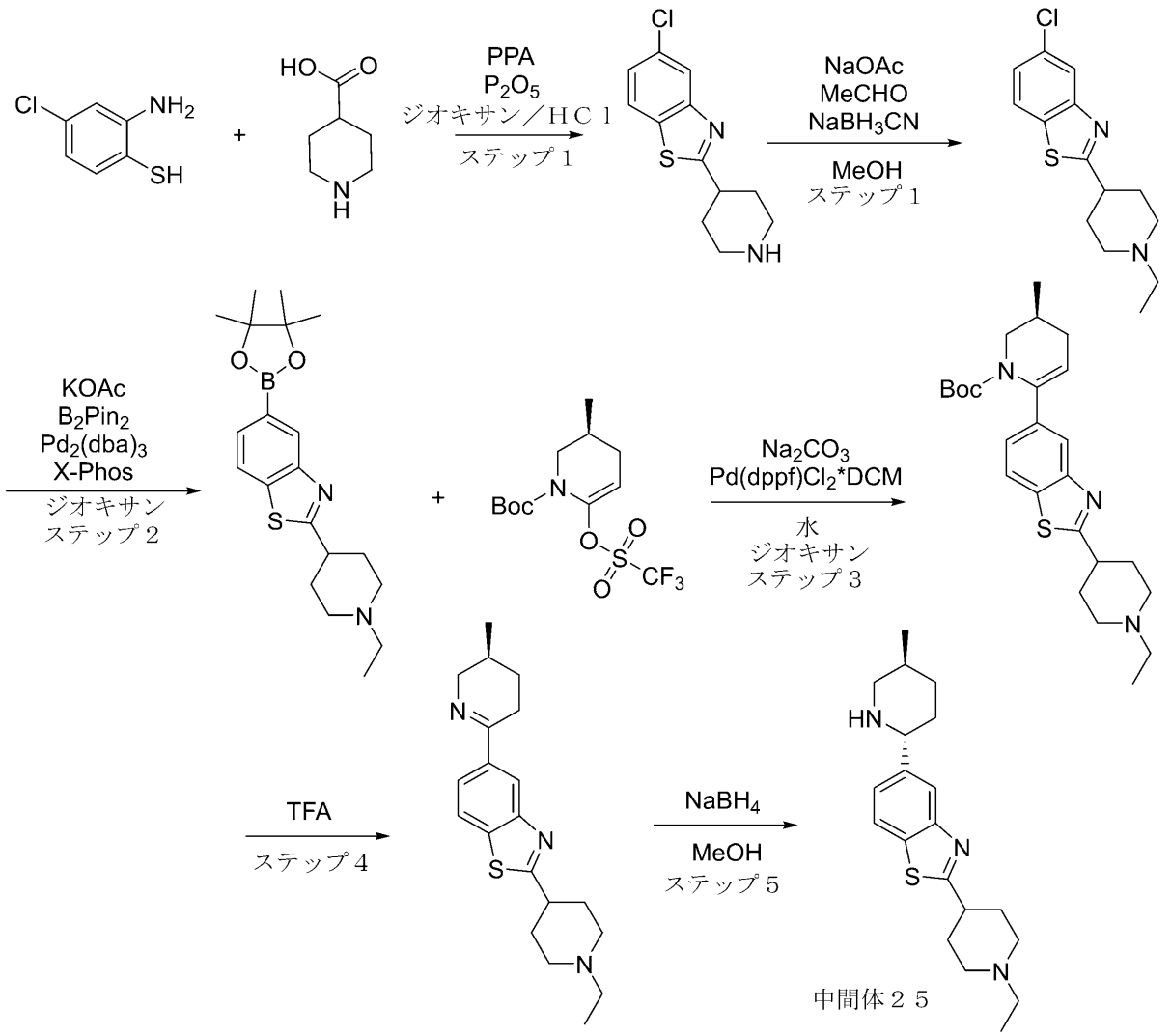
【化５７９】




中間体２４

ステップ１：２－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ４ステップ１Ａによって調製した。収率：１ｇ（１１．１８％）。
ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨを用いるシリカゲルにより精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８６．２；Ｒｔ＝０．８２４分．
ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ４ステップ２によって調製した。収率：１．１ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３３２．２；実測値　３３３．２；Ｒｔ＝１．００４分．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ４ステップ３によって調製した。収率：１．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４０１．２；実測値　４０２．２；Ｒｔ＝１．０６４分．
ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ４ステップ４によって調製した。収率：１．３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３０１．２；実測値　３０２．２；Ｒｔ＝０．６４１分．
ステップ５：ｒａｃ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペ

リジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１．２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０３．２；実測値　３０４．２；Ｒｔ＝０．４８６分．
中間体２５．２－（１－エチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール
【化５８０】




ステップ１：５－クロロ－２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
五酸化リン（Ｖ）（５０ｇ、３５２．２５ｍｍｏｌ）を、リン酸（６０ｇ、６１２．２７ｍｍｏｌ、３５．２９ｍＬ）に撹拌しながら少しずつ加えた。得られた混合物を、透明な溶液が形成されるまで８０～９０℃で撹拌し、次いでピペリジン－４－カルボン酸（１５ｇ、１１６．１４ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－クロロ－ベンゼンチオール（１８．５４ｇ、１１６．１４ｍｍｏｌ）を、アルゴン下で一度に加え、得られた混合物をアルゴン下、１６０℃で１５時間撹拌し、次いで冷却し、水（５００ｍｌ）で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、ビーカーに移し、１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭ（２＊２５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いでジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１５７

．５０ｇ、６００．４４ｍｍｏｌ、１５０ｍＬ、１３．９％純度）を、生成物の乾燥ジクロロメタン溶液にゆっくりと加えた。得られた沈殿物を濾過し、ＤＣＭ（３＊５０ｍｌ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、５－クロロ－２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（２２ｇ、６７．５５ｍｍｏｌ、５８．１６％収率、２ＨＣｌ）を緑色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２５２．２；実測値　２５３．２；Ｒｔ＝０．９６３分．

ステップ１：５－クロロ－２－（１－エチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

アセトアルデヒド（９７３．８８ｍｇ、２２．１１ｍｍｏｌ、７９０．２３ｕＬ）を、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の５－クロロ－２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（４ｇ、１２．２８ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（２．５２ｇ、３０．７０ｍｍｏｌ、１．６５ｍＬ）の撹拌混合物に２５℃で一度に加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．５４ｇ、２４．５６ｍｍｏｌ）を２５℃で一度に加えた。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し、ＬＣＭＳは出発物質の存在のみを示した。さらにアセトアルデヒド（１．０８ｇ、２４．５６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で２４時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（４０ｍｌ）で希釈し、１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０～１１に塩基性化した。得られた混合物をＭＴＢＥ（２＊１５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、５－クロロ－２－（１－エチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．４ｇ、８．５５ｍｍｏｌ、６９．５９％収率）を明るい黄色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８０．２；実測値　２８１．２；Ｒｔ＝２．３８１分．

ステップ２：２－（１－エチルピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ジオキサン（１００ｍＬ）中の５－クロロ－２－（１－エチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．４ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．３９ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．６８ｇ、１７．０９ｍｍｏｌ、１．０７ｍＬ）の混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでトリス（１，５－ジフェニルペンタ－１，４－ジエン－３－オン）ジパラジウム（３９１．３１ｍｇ、４２７．３３ｕｍｏｌ）、及びジシクロヘキシル［２’，４’，６’－トリス（プロパン－２－イル）－［１，１’－ビフェニル］－２－イル］ホスファン（８１４．８６ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加え、反応混合物を９５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ／ＭｅＯＨ勾配（０－１００％ＭｅＯＨ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（１－エチル－４－ピペリジル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．２ｇ、３．２２ｍｍｏｌ、３７．７１％収率）を明るい褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．１８１分．

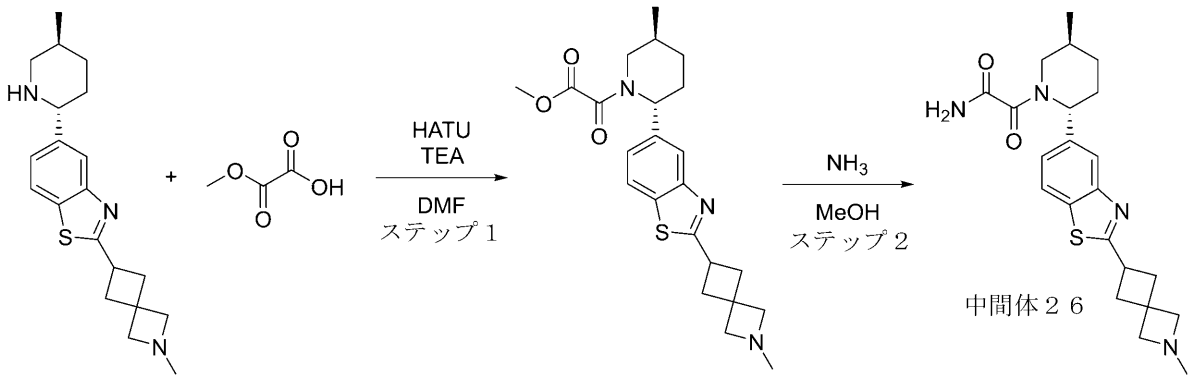
ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１－エチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：１．４ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝２．４８１分．

ステップ４：（Ｓ）－２－（１－エチルピペリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：２５０ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．５６７分．
ステップ５：２－（１－エチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１３０ｍｇ（５１．６９％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．６１０分．
中間体２６．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド
【化５８１】

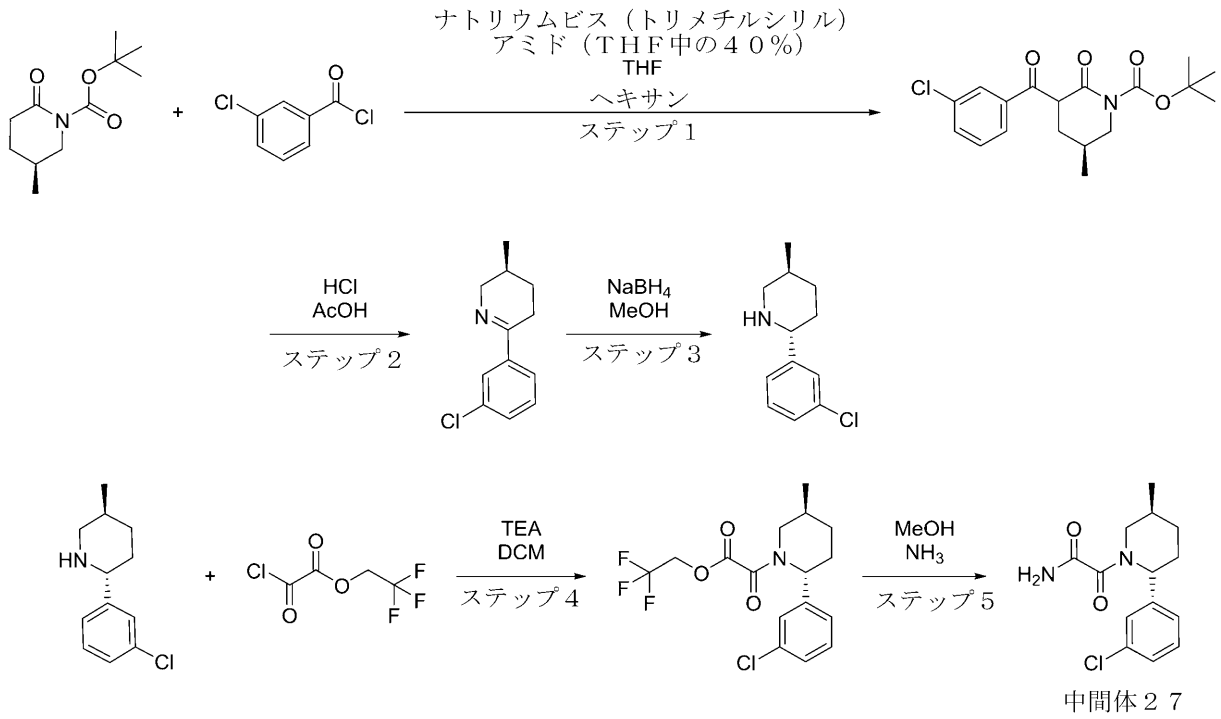



２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を中間体１３において得た。
ステップ１：メチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（９７５ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－２－オキソ－酢酸（４４５．６３ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．４４ｇ、１４．２７ｍｍｏｌ、１．９９ｍＬ）の撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（１．７４ｇ、４．５７ｍｍｏｌ、２．３９ｍＬ）を加えた。得られた反応混合物を２０℃で４時間撹拌した。次いで、それを水（４０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（７０ｍｌ）で抽出した。有機層を水（２×３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で連続的に洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、メチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１．２４ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２７．２；実測値　４２８．２；Ｒｔ＝１．０５１分．
ステップ２：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
メチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１．２４ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を、アンモニア（Ｍｅ

ＯＨ中の７Ｎ）（１５．５８ｇ、１３９．９７ｍｍｏｌ、２０ｍＬ、１５．３％純度）に溶解した。得られた溶液を４５℃で１６時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１．２１ｇ、粗製）を残した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４１２．２；実測値　４１３．２；Ｒｔ＝０．８６２分．

中間体２７．２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド

【化５８２】




中間体２７

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－３－（３－クロロベンゾイル）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＴＨＦ中の４０％）（１８．１ｇ、３９．４ｍｍｏｌ、２０．２ｍＬ、４０％純度）を、テトラヒドロフラン（３５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（４．００ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）の溶液に－７８℃で滴下して加えた。反応混合物を－７８℃で１時間攪拌した。ヘキサン（１０．０ｍＬ）中の３－クロロベンゾイルクロリド（３．２８ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を２０℃までゆっくりと温め、この温度で２時間撹拌した。反応混合物を１５％水性ＮａＨＳＯ$_4$でクエンチして、酢酸エチルで抽出した。有機層を２０％水性ＮａＣｌで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－３－（３－クロロベンゾイル）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（７．１０ｇ、粗製）を赤色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５０．１５；実測値　２５０．０；Ｒｔ＝１．３６９．

ステップ２：（３Ｓ）－６－（３－クロロフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－３－（３－クロロベンゾイル）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（７．１０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）を、酢酸（４０．０ｍＬ）に溶解し、塩酸、３６％ｗ／ｗ水溶液（２８．６ｇ、２８３ｍｍｏｌ、３５．

８ｍＬ、３６％純度）を少しずつ加えた。得られた混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を１Ｎ　ＨＣｌとＭＴＢＥとの間で分配した。有機層を分離して、廃棄した。水層を１０％ＮａＯＨでｐＨ＝１０に塩基性化し、ＤＣＭで抽出した。ＤＣＭ層を合わせ、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、（３Ｓ）－６－（３－クロロフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．２３ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、５３．２％収率）を赤色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２０８．１１；実測値　２０８．２；Ｒｔ＝０．６１４．

ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－ピペリジンの合成

ＭｅＯＨ（３０．０ｍＬ）中の（３Ｓ）－６－（３－クロロフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（２．２３ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（４０６ｍｇ、１０．７ｍｍｏｌ、３７８μＬ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－ピペリジン（１．９０ｇ、９．０６ｍｍｏｌ－８４．４％収率）を赤色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１０．１３；実測値　２１０．０；Ｒｔ＝０．８５４．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテートの合成

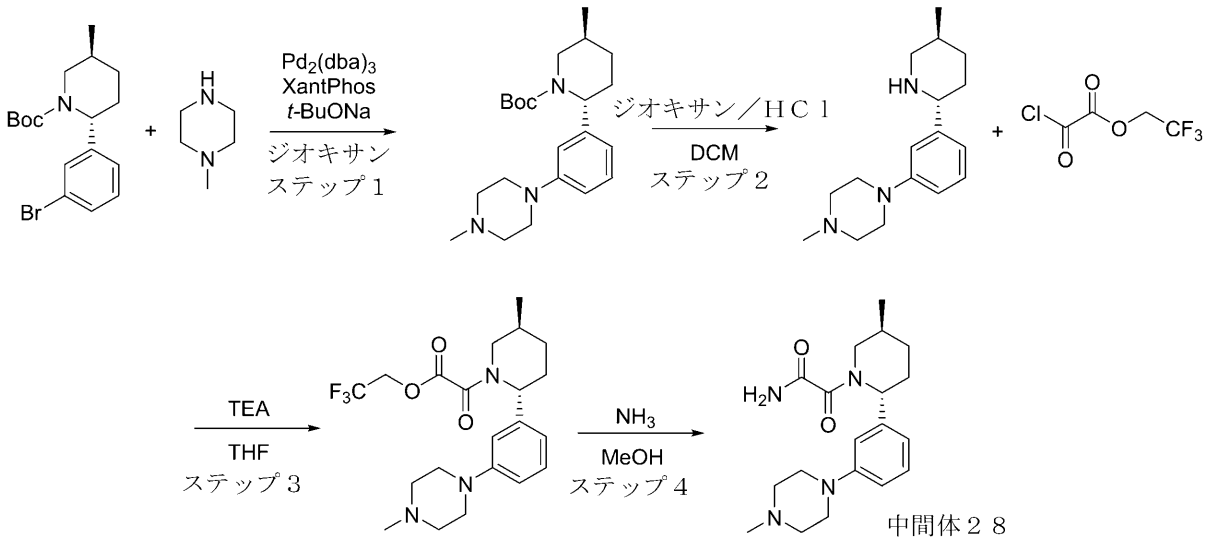
２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（３６３ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－ピペリジン（０．４０ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５７９ｍｇ、５．７２ｍｍｏｌ、７９８μＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。得られた混合物を２０℃まで温め、１２時間撹拌した。反応混合物を水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６１ｇ、１．６８ｍｍｏｌ、８７．９％収率）を赤色のガムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３６４．１１；実測値　３６４．０；Ｒｔ＝１．３９４．

ステップ５：２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（０．６１ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（$NH_3$）（２１．０ｍＬ）に溶解した。反応混合物を一晩撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（０．４２ｇ、１．４８ｍｍｏｌ、８８．２％収率）を明るい黄色のガムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８１．１２；実測値　２８１．０；Ｒｔ＝１．１０１．

中間体２８．２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化５８３】




ステップ１：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－ブロモフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０３ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン（２９１．２０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、３２２．４８μＬ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（１６８．２２ｍｇ、２９０．７３μｍｏｌ）、及びナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（４１９．０９ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１５ｍＬ）中で一緒に混合し、得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパリジウム（０）（１３３．１１ｍｇ、１４５．３６μｍｏｌ）を前の混合物に加え、得られた混合物を１００℃（油中）で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、水（５０ｍｌ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２＊５０ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７３．２；実測値　３７４．２；Ｒｔ＝０．９９１分．

ステップ２：１－メチル－４－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェニル）ピペラジンの合成

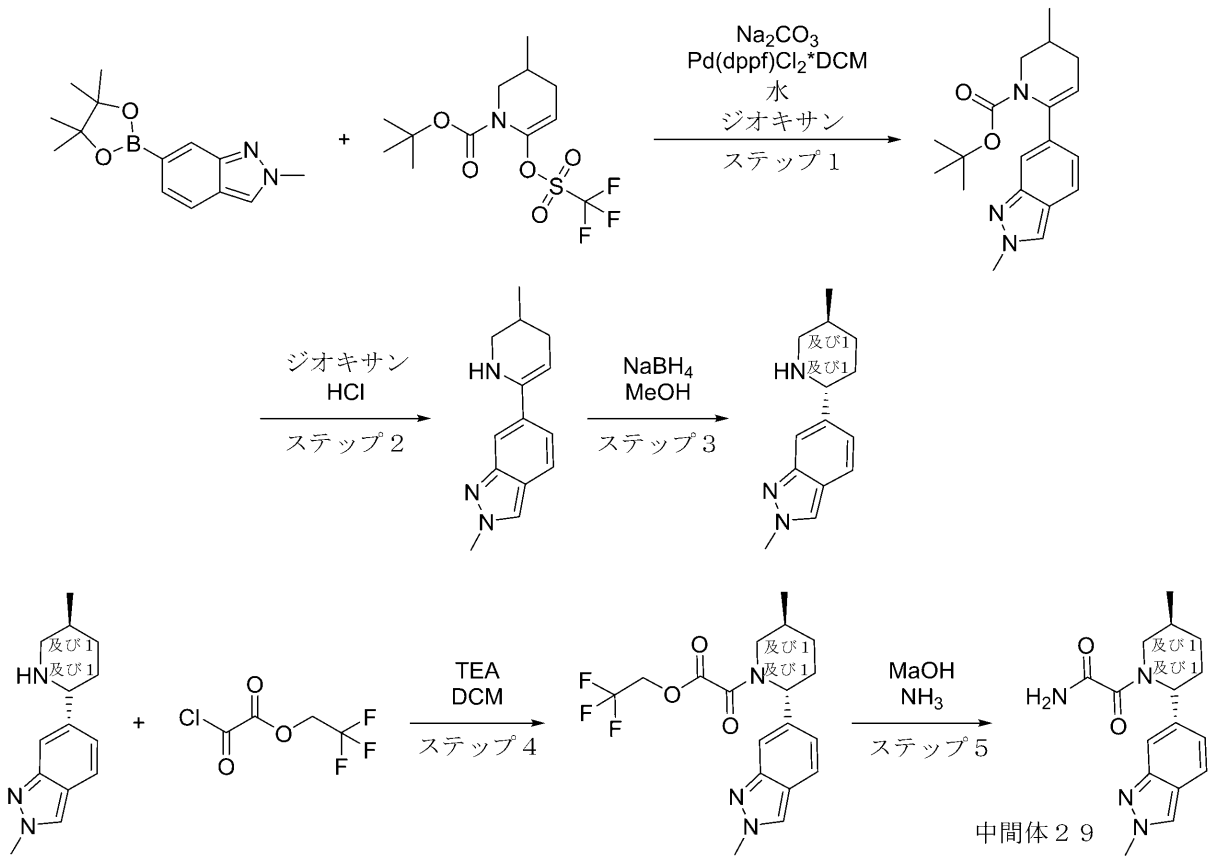
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（２．９４ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を加え、それを室温で１６時間撹拌した。不溶性物質を濾過により回収し、濾過ケーキを追加量のＭＴＢＥで洗浄し、空気中で乾燥させて、１－メチル－４－［３－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］ピペラジン（７５０ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ、８２．１９％収率、ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７３．２；実測値　２７４．２；Ｒｔ＝０．６７５分．

ステップ３：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オ

キソアセテートの合成
ＴＨＦ（１５．００ｍＬ）中の１－メチル－４－［３－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］ピペラジン（７５０ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（５３８．８１ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ、７４２．１６μＬ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（４６１．０８ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。２０℃で１６時間撹拌した後、得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、ＤＣＭに溶解した。次いで、それを水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（７１５ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、６９．１１％収率）を褐色の固体として得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４２７．２；実測値 ４２８．２；Ｒｔ＝０．９８０分．
ステップ４：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
$MeOH/NH_3$（５Ｎ）（２０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセテート（７１５ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１８時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（５２８ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、９１．６４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３４４．２；実測値 ３４５．２；Ｒｔ＝０．７９３分．
中間体２９．２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド

【化５８４】




ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－メチルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（６．０１ｇ、２３．３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．８５ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（４．９４ｇ、４６．６ｍｍｏｌ）を、水（３０．０ｍＬ）及びジオキサン（１２０ｍＬ）の混合物中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（９５１ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）をそれに加えた。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）の溶液に加えた。有機相をブライン（３＊１００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（２００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を３０分間撹拌し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－６－（２－メチルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７．８０ｇ、粗製）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２８．２３；実測値　３２８．４；Ｒｔ＝１．３５７．

ステップ２：２－メチル－６－（３－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロピリジン－６－イル）インダゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－メチルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７．８０ｇ、２３．８ｍｍｏｌ）、及びジオキサン／ＨＣｌ（１００ｍＬ）の混合物を、室温２４℃で撹拌した。反応混合物

を真空中で濃縮した。残渣を水（２０．０ｍＬ）に注ぎ、$K_2CO_3$でｐＨを約１０に塩基性化した。水相を$CHCl_3$（３＊１５．０ｍＬ）抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮して、２－メチル－６－（３－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロピリジン－６－イル）インダゾール（５．００ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２８．１７；実測値　２２８．２；Ｒｔ＝０．６７８．

ステップ３：２－メチル－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成（

ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の２－メチル－６－（３－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロピリジン－６－イル）インダゾール（５．００ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（１．２５ｇ、３３．０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を室温で７２時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を水（８０．０ｍＬ）でクエンチした。水相を$CHCl_3$（３＊３０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－メチル－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（４．３０ｇ、粗製）を黒色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２３０．１９；実測値　２３０．２；Ｒｔ＝０．８９５．

ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテートの合成

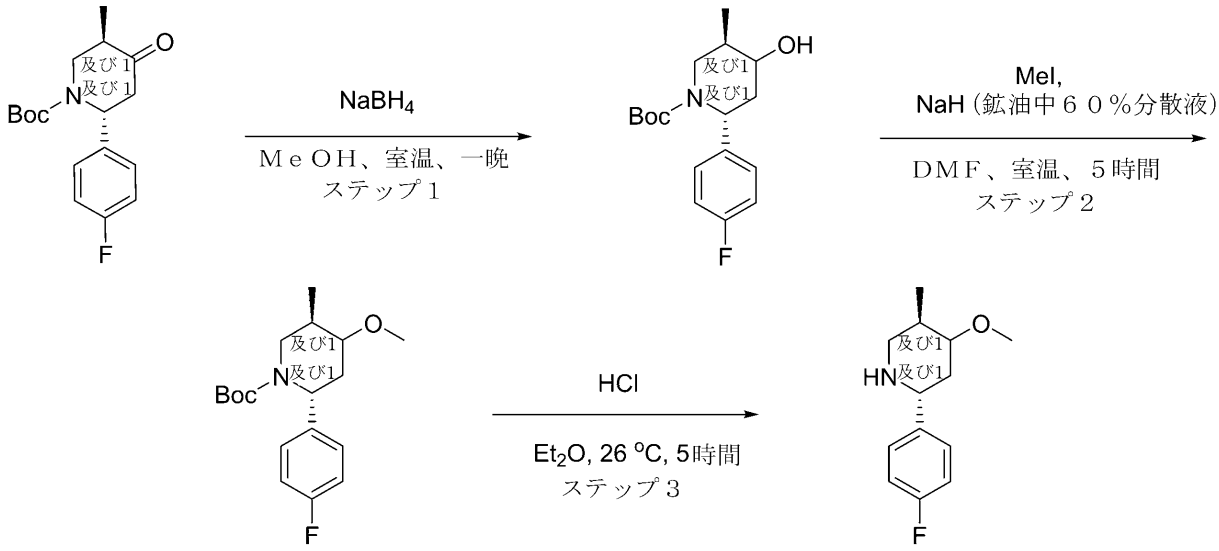
２－メチル－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（２．００ｇ、８．７２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）中の２－メチル－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（２．００ｇ、８．７２ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１．０６ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１．４６ｍＬ）の混合物に０℃で滴下して加えた。得られた混合物を、ＴＬＣ制御下で１時間撹拌した。有機相をブライン（２＊３０．０ｍＬ）で洗浄し、分離し、乾燥させ、真空中で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（２．９５ｇ、７．７０ｍｍｏｌ、８８．２％収率）を黒色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８４．１７；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．２３１．

ステップ５：２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミドの合成

ＭｅＯＨ／$NH_3$（１５．０ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセテート（０．９０ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－メチルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセトアミド（０．４０ｇ、粗製）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０１．１８；実測値　３０１．２；Ｒｔ＝１．０２３．

中間体３０．ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－ピペリジン

【化５８５】




中間体３０

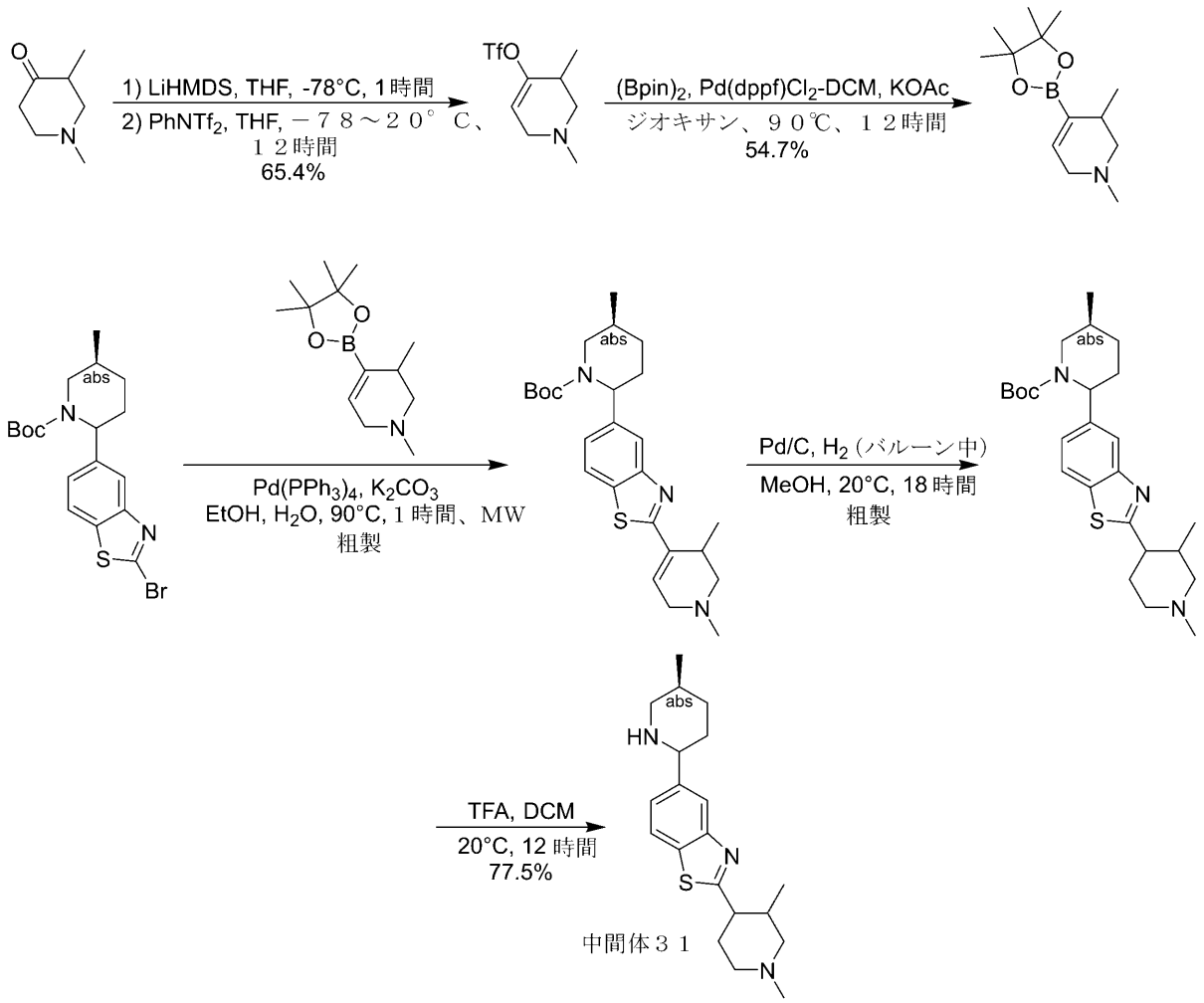
ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

水素化ホウ素ナトリウム（２２１．５６ｍｇ、５．８６ｍｍｏｌ、２０７．０７ｕＬ）を、乾燥ＭｅＯＨ（３６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．６０ｇ、１１．７１ｍｍｏｌ）に少しずつ加え、次いで一晩室温まで温めた。反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えることによりクエンチした。酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、有機層を組み合わせた。飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での濾過及び濾液の濃縮により、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５２ｇ、１１．３８ｍｍｏｌ、９７．１４％収率）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５２ｇ、１１．３８ｍｍｏｌ、９７．１４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２１０．２；実測値　２１０．２；Ｒｔ＝１．２４０分．

ステップ２：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（７３．３５ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３２９ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を３０分間撹拌し、続いてヨードメタン（４５２．８３ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、１９８．６１ｕＬ）を加えた。混合物を５時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を加え、混合物をジエチルエーテル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機画分を水（４×１０ｍＬ）及びブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３０３ｍｇ、９３６．９２ｕｍｏｌ、８８．１０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２２４．２；実測値　２２４．２；Ｒｔ＝１．５２５分．

ステップ３：ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－ピペリジンの合成
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３０３．００ｍｇ、９３６．９２ｕｍｏｌ）に、ＥＴ$_2$Ｏ／ＨＣｌ（１０ｍＬ）を加え、混合物を２６℃で５時間撹拌した。５時間後、溶媒を蒸発させて、（２Ｒ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－ピペリジン（２２３ｍｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２４．２；実測値　２２４．２；Ｒｔ＝０．６６６分．
中間体３１．２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール
【化５８６】




ステップ１：（１，３－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）トリフルオロメタンスルホネートの合成
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１，３－ジメチルピペリジン－４－オン（１．５ｇ、０．０１１８ｍｏｌ）の混合物を、密閉し、真空下で脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで１Ｍのリチウム；ビス（トリメチルシリル）アザニド／ＴＨＦ（１７ｍＬ、１７．０ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加え、混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いでＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＰｈＮＴｆ$_2$（６．３ｇ、０．１７６ｍｏｌ）を加えた。溶液を２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ＊２）

、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～８０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、（１，３－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）トリフルオロメタンスルホネート（２ｇ、６５．４％収率）を黄色の油として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－$d_4$）　δ　ｐｐｍ　５．８３　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　３．２１　－　３．２８　（ｍ，　１　Ｈ），　３．０６　－　３．２１　（ｍ，　１　Ｈ），　２．９９　（ｂｒ　ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．５，　５．３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．８０　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　２．３６　－　２．４８　（ｍ，　４　Ｈ），　１．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３　Ｈ）．ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ：計算値　２６０．０，　実測値　２６０．０．

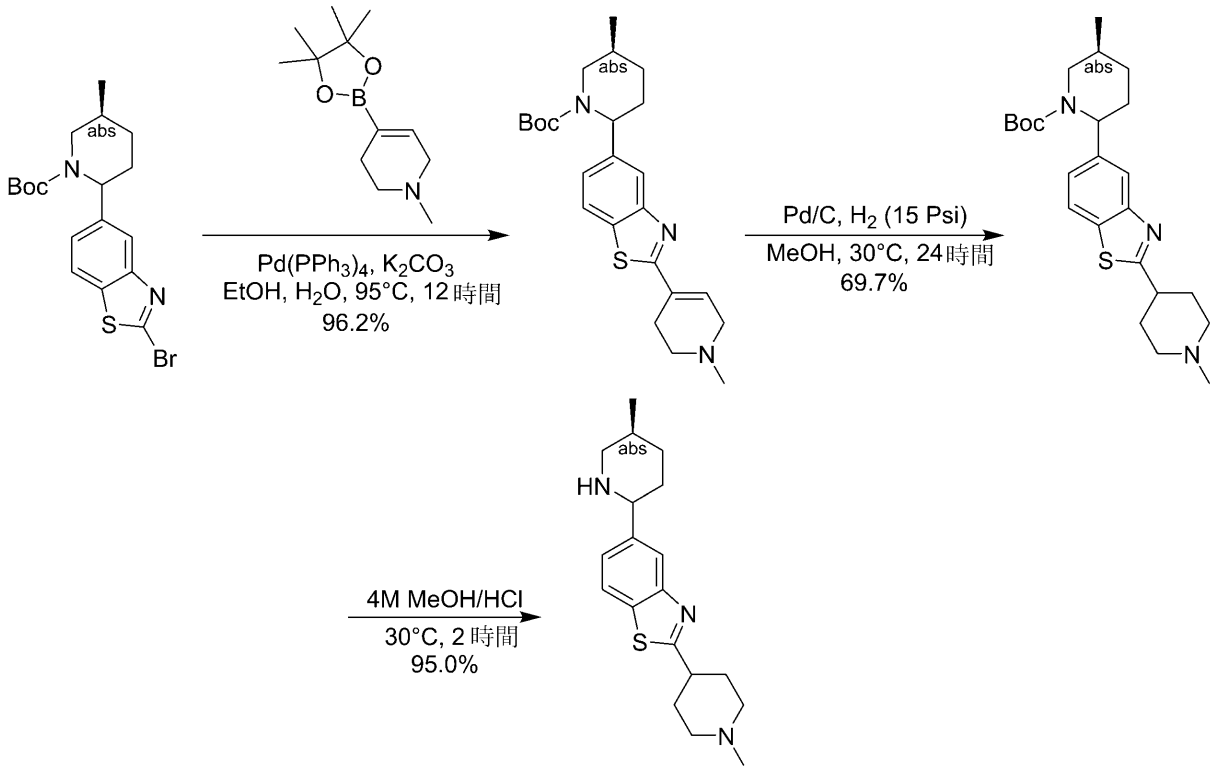
ステップ２：１，３－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジンの合成

ジオキサン（２０ｍＬ）中の（１，３－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）トリフルオロメタンスルホネート（２ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．４３ｇ、９．５６ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（６５０ｍｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）の溶液に、$CH_3COOK$（２．２９ｇ、０．０２３３ｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を密閉し、真空下で脱気し、$N_2$で３回パージし、次いで$N_2$下、９０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（５０ｍＬ＊２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％のＭｅＯＨを含むＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、１，３－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－２Ｈ－ピリジン（１ｇ、５４．７％収率）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２３８．２，　実測値　２３８．１．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．７２９ｍｍｏｌ）、１，３－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－２Ｈ－ピリジン（３００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、$K_2CO_3$（３００ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_4$（１２０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）及び$H_2O$（１ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込んだ。密閉管をマイクロ波中で９０℃で１時間加熱した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（２０ｍＬ＊２）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１００％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、粗製）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ

：計算値　４４２．２，　実測値　４４２．２．
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
　ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．６７９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ、５０％の水を含む１０％Ｐｄ／Ｃ、ｗｔ％）を加えた。得られた混合物を密閉し、真空下で脱気し、$H_2$で３回パージし、次いで$H_2$（バルーン中）下２０℃で１８時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４４２．２，　実測値　４４４．３．
ステップ５：２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成　ＤＣＭ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．８ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１５０ｍｇ、７７．５％収率）を黄色の油として得た。
中間体３２．２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール
【化５８７】




中間体３２

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）、１－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－２Ｈ－ピリジン（８ｇ、３５．９ｍｍｏｌ）、$K_2CO_3$（１０ｇ、７２．４ｍｍｏｌ）、パラジウム；トリフェニルホスファン（３ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）、及び$H_2O$（２０ｍＬ）の混合物を、９５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（５０ｍＬ＊２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、９６．２％収率）を黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－$d_4$） δ ｐｐｍ ７．８９ － ７．９７ （ｍ， １Ｈ）， ７．７８ － ７．８４ （ｍ， １Ｈ）， ７．２９ － ７．４０ （ｍ， １Ｈ）， ６．８０ （ｓ， １Ｈ）， ５．３９ （ｓ， １Ｈ）， ３．７８ （ｄ， Ｊ ＝ １３．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．１４ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．６， ３．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．７３ － ２．９１ （ｍ， ５Ｈ）， ２．４１ － ２．５７ （ｍ， ６Ｈ）， １．７４ － １．９６ （ｍ， ４Ｈ）， １．４７ （ｓ， ８Ｈ）， １．０６ － １．１１ （ｍ， ３Ｈ）．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（１０ｇ、５０％の水を含む１０％のＰｄ、ｗｔ％）、及びＭｅＯＨ（１００ｍＬ）の混合物を、３０℃で２４時間撹拌した（１５Ｐｓｉ）。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、６９．８％収率）を黄色の油として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－$d_4$） δ ｐｐｍ ７．９２ － ７．９９ （ｍ， １ Ｈ）， ７．７７ － ７．８６ （ｍ， １ Ｈ）， ７．２８ － ７．４０ （ｍ， １ Ｈ）， ５．４０ （ｂｒ ｔ， Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ， １ Ｈ）， ３．７８ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １３．６ Ｈｚ， １ Ｈ）， ３．０９ － ３．１９ （ｍ， ２ Ｈ）， ３．０２ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １１．８ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ２．７４ － ２．８７ （ｍ， １ Ｈ）， ２．１７ － ２．２８ （ｍ， ５ Ｈ）， １．７５ － ２．０２ （ｍ， ５ Ｈ）， １．４３ － １．５１ （ｍ， １０ Ｈ）， １．３２ － １．４０ （ｍ， ２ Ｈ）， １．０９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ３ Ｈ）．

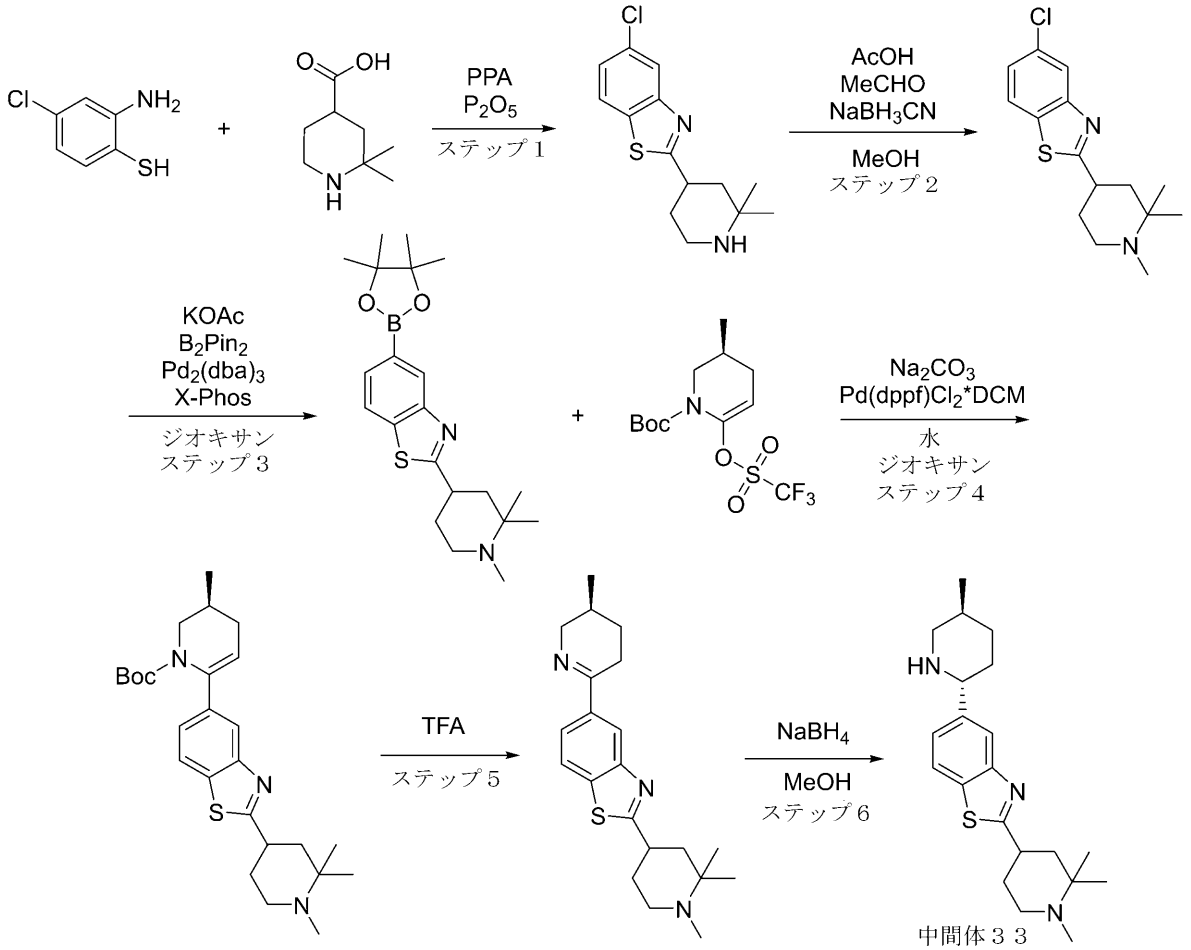
ステップ３：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）、及び４Ｍ ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１９．９ｍＬ、７９．６ｍｍｏｌ）の混合物を、３０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、２－（１－メチル－４

－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（５．１ｇ、９５．０％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３０．２，実測値　３３０．２．

中間体３３．５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５８８】




ステップ１：５－クロロ－２－（２，２－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：６．８ｇ（７７．５２％）。

ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭＴＢＥ／ＭｅＯＨを用いるシリカゲルにより精製した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８０．２；実測値　２８１．２；Ｒｔ＝０．８５９分．

ステップ２：５－クロロ－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（５７７．４７ｍｇ、１９．２３ｍｍｏｌ、５３３．２１μＬ）、及び酢酸（１．１５ｇ、１９．２３ｍｍｏｌ、１．１０ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の５－クロロ－２－（２，２－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．７ｇ、９．６１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウ

ム（１．２１ｇ、１９．２３ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、１６時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１０％$K_2CO_3$水溶液（２０ｍｌ）とＤＣＭ（４０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体$K_2CO_3$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、５－クロロ－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．７ｇ、９．１６ｍｍｏｌ、９５．２４％収率）を残した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２９４．２；実測値　２９５．２；Ｒｔ＝１．０１９分．

ステップ３：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

５－クロロ－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．７ｇ、９．１６ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．６７ｇ、１０．５３ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．８０ｇ、１８．３１ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ）を、ジオキサン（５０ｍＬ）中で一緒に混合した。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、ＸＰｈｏｓ（８７３．１０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（４１９．２８ｍｇ、４５７．８７μｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、ＭＴＢＥ／ＭｅＯＨ）により精製して、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．９６ｇ、５．０７ｍｍｏｌ、５５．４０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝１．１０１分．

ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４５５．２；実測値　４５６．２；Ｒｔ＝１．３５７分．

ステップ５：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

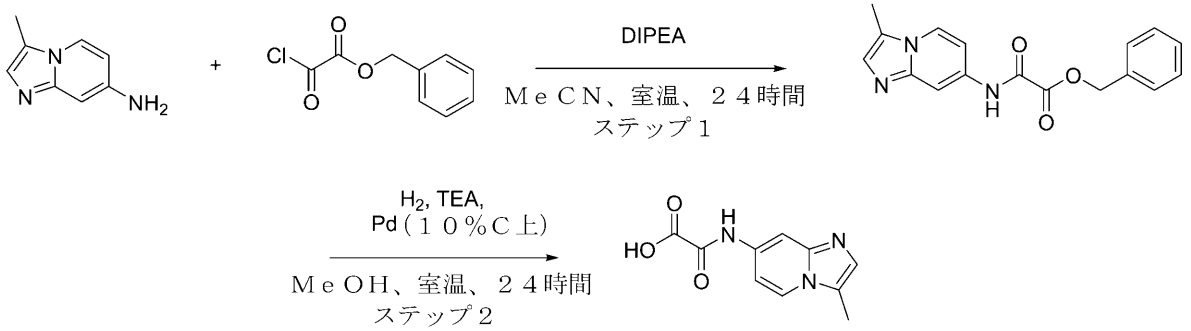
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：１．６ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．７１６分．

ステップ６：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１．２ｇ（７４．５８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５７．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝０．７１５分．

中間体３４．２－［（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）アミノ］－２－オキソ酢酸

【化５８９】




中間体３４

ステップ１：ベンジル２－［（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）アミノ］－２－オキソ－アセテートの合成

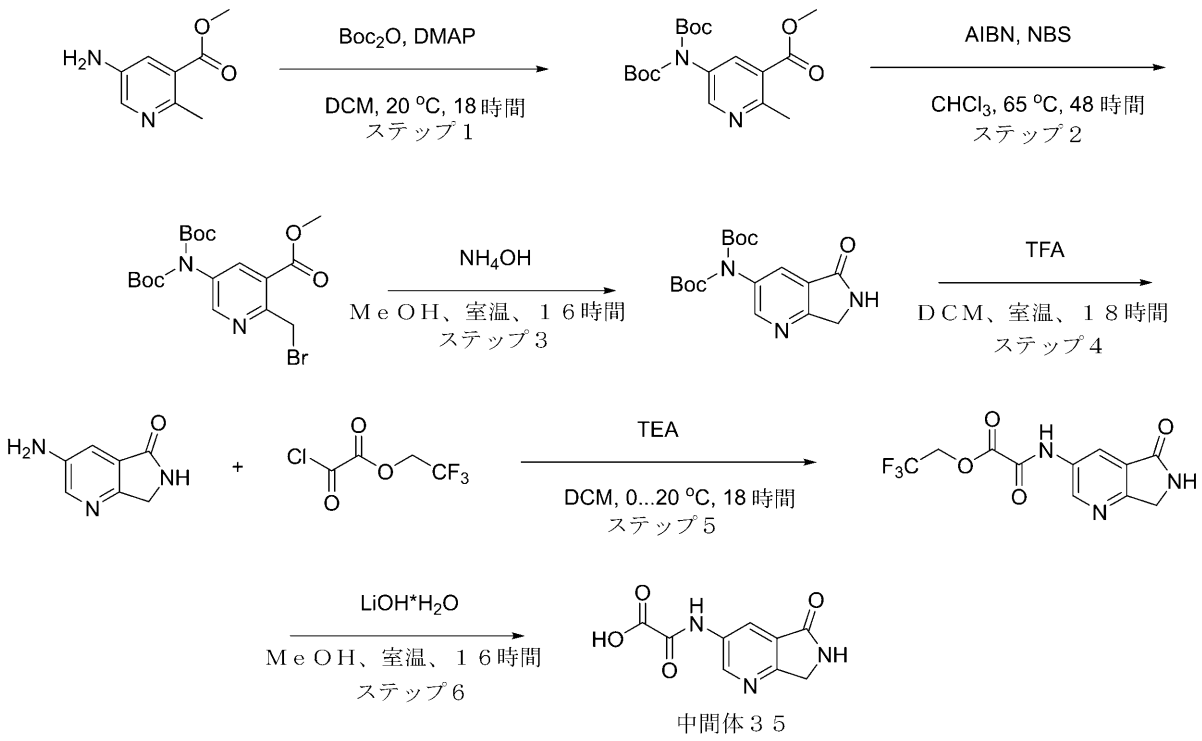
ＭｅＣＮ中のベンジル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．３０ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中の３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－アミン（１．２ｇ、５．４５ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びＤＩＰＥＡ（３．５２ｇ、２７．２６ｍｍｏｌ、４．７５ｍＬ）の撹拌溶液に０℃で滴下して加えた。反応混合物を２５℃まで温め、１２時間撹拌した。次いで、プローブを真空中で蒸発させ、出発アミンを検出した。ベンジル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．３０ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３．５２ｇ、２７．２６ｍｍｏｌ、４．７５ｍＬ）を加えた。反応混合物を２５℃まで温め、１２時間撹拌した。次いで、反応物を真空中で蒸発させ、残渣を水で洗浄し、乾燥させて、ベンジル２－［（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）アミノ］－２－オキソ－アセテート（１．４ｇ、４．５３ｍｍｏｌ、８３．０２％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１０．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝０．９０７分．

ステップ２：２－［（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）アミノ］－２－オキソ－酢酸の合成

ＭｅＯＨ（７４．４７ｍＬ）中のベンジル２－［（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）アミノ］－２－オキソ－アセテート（０．４ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、及び炭素上パラジウム、１０％（１３．７６ｍｇ、１２９．３２μｍｏｌ）の混合物を水素雰囲気下、２５℃で２４時間撹拌した。得られた生成物及び触媒の懸濁液を濾過し、メタノール（２＊１００ｍｌ）で洗浄し、次いで再びメタノール（５００ｍＬ）中に懸濁した。ＴＥＡ（３９２．５７ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ、５４０．７２μＬ）を加え、得られた混合物を０．１時間撹拌した。生成物のトリエチルアンモニウム塩の得られた溶液を触媒から濾過し、真空中で濃縮して、２－［（３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（０．２ｇ、９１２．４２μｍｏｌ、７０．５６％収率）を明るい黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２２０．２；実測値　２２０．２；Ｒｔ＝０．５８４分．

中間体３５．２－オキソ－２－［（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アミノ］酢酸

【化５９０】




中間体３５

ステップ１：メチル５－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－メチル－ピリジン－３－カルボキシレートの合成

ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１６．４２ｇ、７５．２２ｍｍｏｌ、１７．２６ｍＬ）を、ＤＣＭ（１２０．００ｍＬ）中のメチル５－アミノ－２－メチル－ピリジン－３－カルボキシレート（５ｇ、３０．０９ｍｍｏｌ）、及び４－ジメチルアミノピリジン（１８３．８０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液に滴下して加えた。得られた溶液を２０℃で１８時間撹拌し、水で希釈した。有機層を分離し、クエン酸水溶液（２＊５０ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　１２０ｇ　ＳｉＯ２、０～１００％のＨＥＸ－ＭＴＢＥ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝１２．８　）により精製して、メチル５－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－メチル－ピリジン－３－カルボキシレート（１．６ｇ、４．３７ｍｍｏｌ、１４．５１％収率）、及びメチル５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－メチル－ピリジン－３－カルボキシレート（５．４ｇ、２０．２８ｍｍｏｌ、６７．４０％収率）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．３７　（ｓ，　１８Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３Ｈ），　３．８５　（ｓ，　３Ｈ），　８．００　（ｓ，　１Ｈ），　８．４９　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３６７．２；実測値　３６７．２；Ｒｔ　＝　１．３８３分．

ステップ２：メチル５－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（ブロモメチル）ピリジン－３－カルボキシレートの合成

メチル５－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－メチル－ピリジン－３－カルボキシレート（１．３９ｇ、３．７９ｍｍｏｌ）、２，２′－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（１２４．５９ｍｇ、７５８．７２μｍｏｌ）、及びＮ－ブロモサクシニミド（８１０．２２ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ、３８６．１９μＬ）を、クロロホルム（３０ｍＬ）に溶解し、混合物を６５℃で４８時間加熱した。反応混合物を氷冷却した後、溶媒を蒸発させ、得られた残渣をＭＴＢＥで希釈した。沈殿物を濾過により分離

し、濾液を減圧下濃縮して、メチル５－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（ブロモメチル）ピリジン－３－カルボキシレート（１．５ｇ、粗製）を得て、これをさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４５５．０；実測値　４５５．０；Ｒｔ＝１．５５６分．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバメートの合成

メチル５－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（ブロモメチル）ピリジン－３－カルボキシレート（１．５ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）、水酸化アンモニウム、２８％溶液（３．５４ｇ、１０１．０５ｍｍｏｌ、３．９４ｍＬ）、及びメタノール（２０ｍＬ）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。得られた溶液を水（２０ｍｌ）で希釈し、得られた沈殿物を濾過により収集して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバメート（５９２ｍｇ、粗製）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．４７　（ｓ，　１８Ｈ），　４．４６　（ｓ，２Ｈ），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　８．６１　（ｓ，　１Ｈ），　８．８８　（ｓ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３５０．２；実測値　３５０．２；Ｒｔ　＝　１．１９７分．

ステップ４．３－アミノ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－オンの合成

ＴＦＡ（５ｍＬ）及びＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバメート（５９２ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、３－アミノ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－オン（０．９ｇ、粗製、ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）を得て、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。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２６４．２；実測値　２６４．２；Ｒｔ＝０．７３７分．

ステップ５：２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アミノ］アセテートの合成

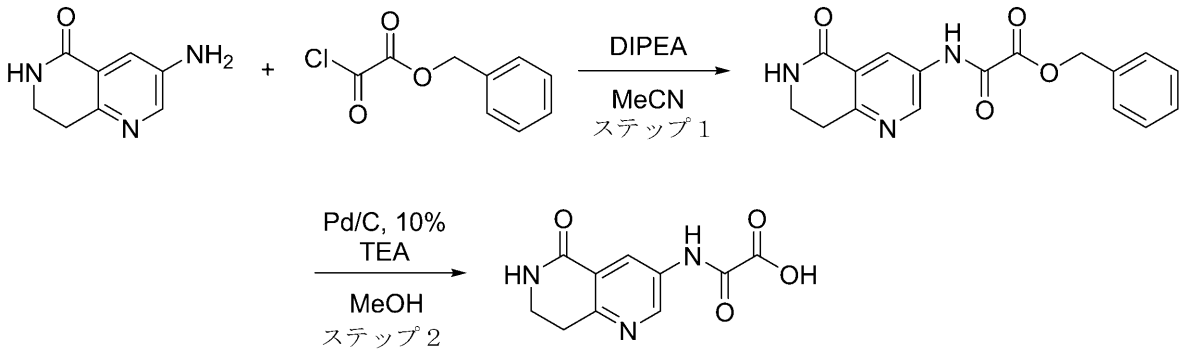
２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６５１．４９ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－アミノ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－オン（０．９ｇ、３．４２ｍｍｏｌ、ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ）、及びトリエチルアミン（１．０４ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、１．４３ｍＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１８時間撹拌した。次いで、それを水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機画分を減圧下で濃縮して、粗生成物（ＴＦＡ＊Ｅｔ３Ｎを含む）を得た。ＱＡは、反応によりカラムクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；４０ｇ　ＳｉＯ２、０～１００％のＭＴＢＥ－ＭｅＯＨ、流量＝５０ｍＬ／分、ｃｖ＝１９）により精製された加水分解生成物が得られ、２－オキソ－２－［（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アミノ］酢酸（１３０ｍｇ、５８７．７９μｍｏｌ、１７．１９％収率）を得たことを示した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２２．０；実測値　２２２．０；Ｒｔ＝０．３８９分．

ステップ６：２－オキソ－２－［（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アミノ］酢酸の合成

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アミノ］アセテートの溶液に、水酸化リチウム一水和物、９８％を加え、得られた混合物を室温で１６時間撹拌し続けた。次いで、得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、２－オキソ－２－［（５－オキソ－６，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アミノ］酢酸を得た。

中間体３６．２－オキソ－２－（（５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６

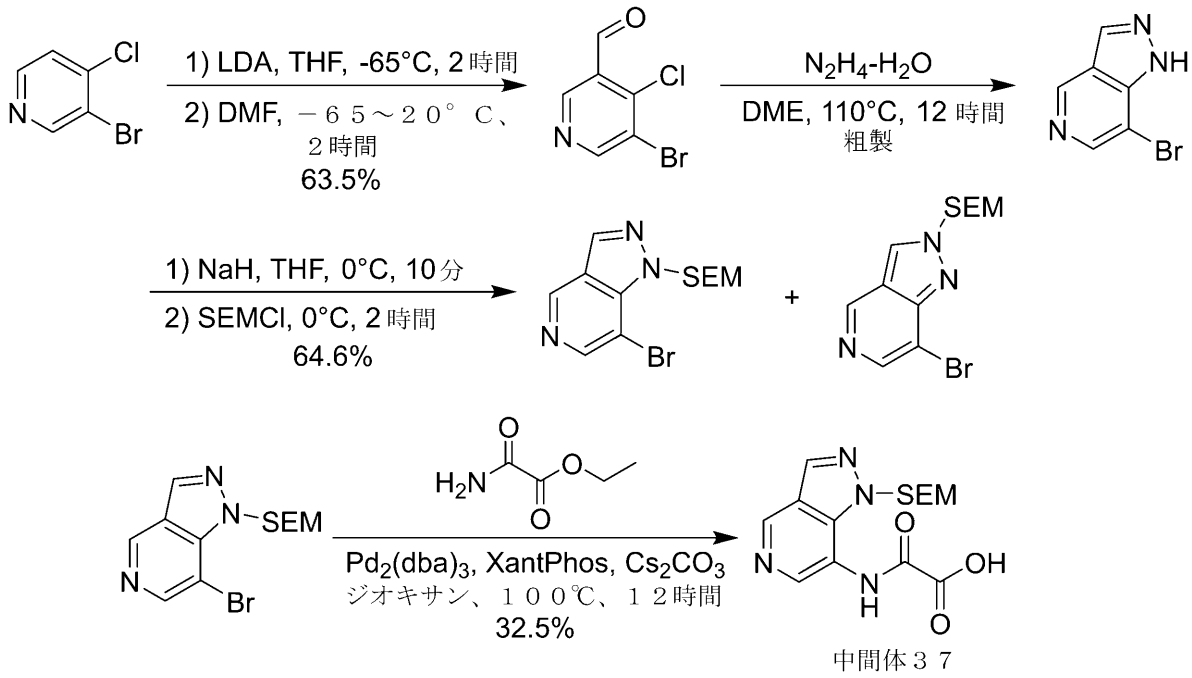
－ナフチリジン－３－イル）アミノ）酢酸
【化５９１】




中間体３６

ステップ１：ベンジル２－オキソ－２－（（５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）アセテートの合成
ベンジル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（６．６７ｇ、３３．５７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中の３－アミノ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－１，６－ナフチリジン－５－オン（４．９８ｇ、３０．５２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（４．７３ｇ、３６．６２ｍｍｏｌ、６．３８ｍＬ）の氷冷溶液に滴下して加えた。添加が完了したら、冷却浴から取り除き、得られた混合物を２０℃で１５時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で蒸留し、残渣を水（５０ｍｌ）でトリチュレーションした。得られた褐色の固体を濾過し、ヘキサン（３０ｍｌ）ですすぎ、乾燥させ、ベンジル２－オキソ－２－［（５－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］アセテート（９．４ｇ、２８．８９ｍｍｏｌ、９４．６８％収率）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） ２．９８ （ｔ， ２Ｈ）， ３．４２ （ｔ， ２Ｈ）， ５．３２ （ｓ， ２Ｈ）， ７．４２ （ｍ， ５Ｈ）， ８．１２ （ｓ， １Ｈ）， ８．５３ （ｓ， １Ｈ）， ８．８８ （ｓ， １Ｈ）， １１．１５ （ｓ， １Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ３２５．２；実測値 ３２６．２；Ｒｔ ＝ ０．９１２分．
ステップ２：２－オキソ－２－（（５－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）酢酸の合成
パラジウム、１０％炭素上（１ｇ、９３９．６７ｕｍｏｌ、１０％純度）を、ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）及びＴＥＡ（５．８５ｇ、５７．７９ｍｍｏｌ、８．０５ｍＬ）中のベンジル ２－オキソ－２－［（５－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］アセテート（９．４ｇ、２８．８９ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。得られた混合物を水素雰囲気（バルーン圧力）下４０℃で１６時間撹拌した。次いで、触媒を濾過し、濾液を４Ｎジオキサン／ＨＣｌでｐＨ ３に酸性化した。得られた灰色の沈殿物を濾過して、乾燥させて２－オキソ－２－［（５－オキソ－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ］酢酸（６．４５ｇ、２７．４２ｍｍｏｌ、９４．９１％収率）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） ２．９６ （ｔ， ２Ｈ）， ３．４０ （ｔ， ２Ｈ）， ８．１１ （ｓ， １Ｈ）， ８．５５ （ｓ， １Ｈ）， ８．８８ （ｓ， １Ｈ）， １１．０２ （ｓ， １Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ： 計算値 ２３５．４；実測値 ２３６．２；Ｒｔ ＝ ０．４１０分．
中間体３７．２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸

【化５９２】




中間体３７

ステップ１：５－ブロモ－４－クロロ－ピリジン－３－カルバルデヒドの合成

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２Ｍ ＬＤＡ／ＴＨＦ（３５ｍＬ、７０．０ｍｍｏｌ）の混合物に、３－ブロモ－４－クロロ－ピリジン（１１ｇ、５７．２ｍｍｏｌ）を$N_2$下－６５℃で滴下して加えた。得られた混合物を－６５℃で２時間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．４ｍＬ、６９．７ｍｍｏｌ）を－６５℃で加え、反応物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を$NH_4Cl$水溶液（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、５－ブロモ－４－クロロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド（８ｇ、６３．５％収率）を黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ ｐｐｍ １０．２２ － １０．４０ （ｍ， １Ｈ），９．０２ － ９．１８ （ｍ， １Ｈ），８．８３ － ８．９５ （ｍ， １Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ２２１．９，実測値 ２２１．９．

ステップ２：７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成

ヒドラジン（１０ｍＬ、１７．０ｍｏｌ）及びＤＭＥ（４０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－クロロ－ピリジン－３－カルボアルデヒド（６．１ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（５．６ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－$d_4$） δ ｐｐｍ ９．０５ （ｓ， １Ｈ），８．４２ （ｄ， Ｊ ＝１３．１ Ｈｚ， ２Ｈ）．

ステップ３：２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン、及び２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シランの合成

ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（５．６

ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（２ｇ、５０．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０ｗｔ％）を０℃でゆっくりと加え、混合物を０℃で１０分間撹拌した。次いで、２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（５．６ｍＬ、３１．６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NH_4Cl$水溶液（１００ｍＬ＊２）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１５％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝５０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、Ｐ１及びＰ２を得た。

Ｐ１：２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６ｇ、６４．６％収率）を黄色の油として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ｐｐｍ ９．０５ （ｓ，１Ｈ），８．５３ （ｓ，１Ｈ），８．３７ （ｓ，１Ｈ），６．０６ （ｓ，２Ｈ），３．６４ （ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，２ Ｈ），０．８５ （ｔ，Ｊ＝ ７．９ Ｈｚ，２Ｈ），－０．０９ （ｓ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ３３０．０，実測値 ３２９．９．

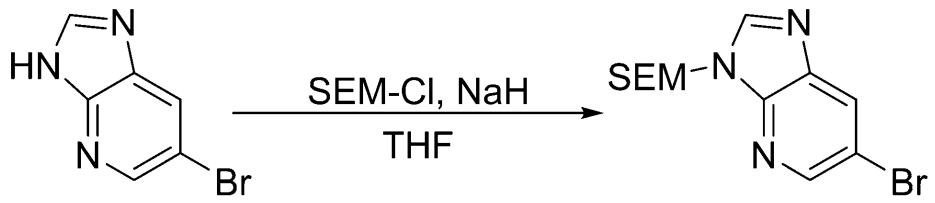
Ｐ２：２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１ｇ、１０．８％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３３０．０，実測値 ３２９．９．

ステップ４：２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸の合成

ジオキサン（７０ｍＬ）中の２－［（７－ブロモピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）、及びエチル２－アミノ－２－オキソ－アセテート（６．４２ｇ、５４．８ｍｍｏｌ）の混合物に、$Cs_2CO_3$（９．０９ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１．８０ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（１．６８ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を密閉し、真空下で脱気し、$N_2$で３回パージし、次いで$N_2$雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた水層を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）、カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ Ｃ１８、６０ｇ、４０－６０μｍ、１２０Å；０～２３％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．０５ｖ ％$NH_3-H_2O$）、２５ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－２－［［１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル］アミノ］酢酸（２ｇ、３２．５％収率）を黄色の固体として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）δ ｐｐｍ ８．９３ （ｄ，Ｊ＝１３．１ Ｈｚ，２Ｈ），８．３１ （ｓ，１Ｈ），５．９２ （ｓ，２Ｈ），３．５６ － ３．６２ （ｍ，２Ｈ），０．８９ － ０．９９ （ｍ，２Ｈ），－０．０８ （ｓ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ３３７．１，実測値 ３３７．０．

中間体３８．２－［（６－ブロモイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【化５９３】

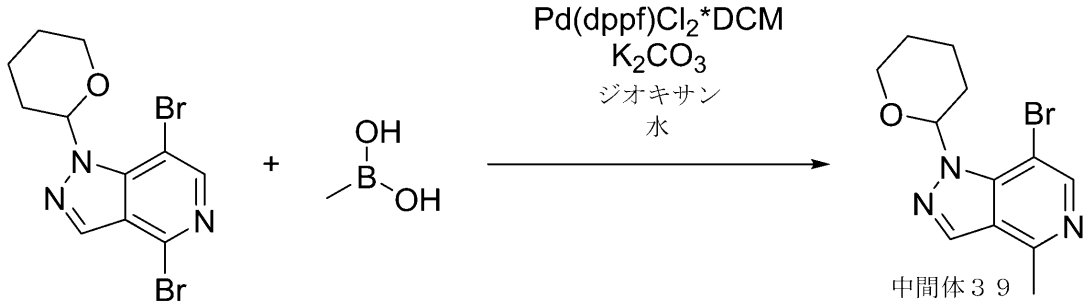



中間体３８

ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の６－ブロモ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（５ｇ、２５．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃（氷水浴）で水素化ナトリウム（油分散液中６０％、１．５１ｇ、３７．８７ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。１時間後、２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（４．６３ｇ、２７．７７ｍｍｏｌ、４．９２ｍＬ）を加え、得られた反応混合物を室温で５時間撹拌した。５時間後、反応混合物を水（８０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層はブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－［（６－ブロモイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２．５ｇ、７．６２ｍｍｏｌ、３０．１６％収率）、及び２－［（６－ブロモイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３．８５ｇ、１１．７３ｍｍｏｌ、４６．４５％収率）を得た。$^1H$ ＮＭＲ（$CDCl_3$，５００ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）－０．０４（ｓ，９Ｈ），０．９３（ｔ，２Ｈ），３．６１（ｔ，２Ｈ），５．６５（ｓ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ）．

中間体３９．７－ブロモ－４－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

【化５９４】




中間体３９

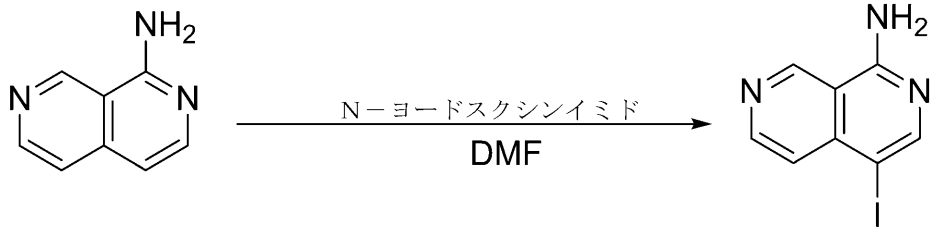
４，７－ジブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンの合成を実施例１０５において得た。

メチルボロン酸（３３２ｍｇ、５．５４ｍｍｏｌ）を、水（５．００ｍＬ）／ジオキサン（２５．０ｍＬ）中の４，７－ジブロモ－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（１．００ｇ、２．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（５０．７ｍｇ、６９．３μｍｏｌ）、及び炭酸カリウム－粒状（１．９１ｇ、１３．９

ｍｍｏｌ、８３６μＬ）の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を１００℃で７２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣＣ（コンパニオン；４０ｇ　$SiO_2$；０～２０％のＣＨＣｌ$_3$－　ＭｅＣＮ）に供して、７－ブロモ－４－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（０．３６ｇ、１．２２ｍｍｏｌ、４３．９％収率）をベージュ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２９６．０５及び２９８．０５；実測値　２９８．０；Ｒｔ＝０．８７４．

**中間体４０．４－ヨード－２，７－ナフチリジン－１－アミン**

【化５９５】

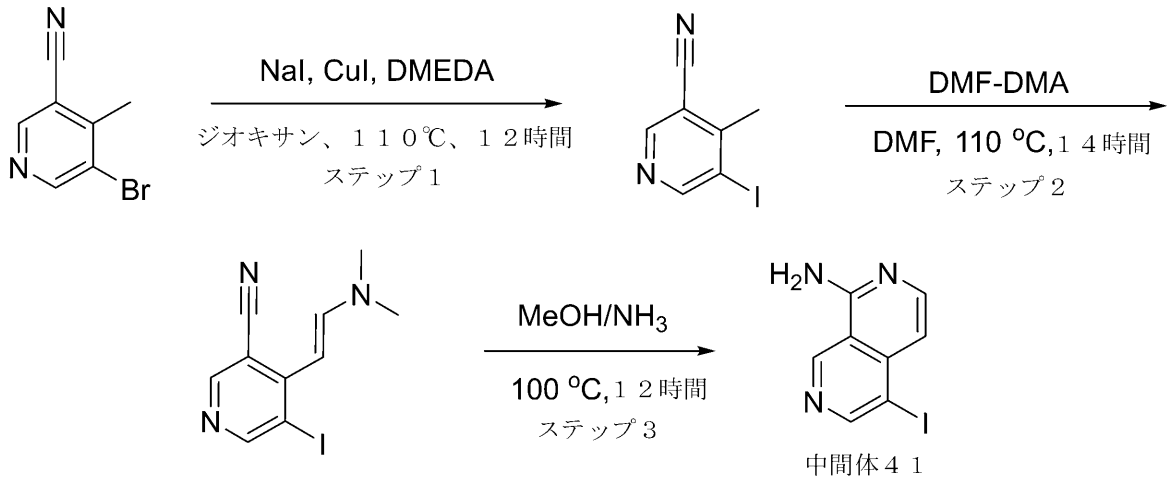



中間体４０

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２，７－ナフチリジン－１－アミン（１．２５ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（２．１３ｇ、９．４７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２０℃で１６時間撹拌した。次いで、それを氷及び不溶性物質を含む水の混合物に注ぎ、濾過により収集し、濾過ケーキを追加量の水（約５０ｍＬ）で洗浄し、固体をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）に再溶解し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、真空で濃縮して、４－ヨード－２，７－ナフチリジン－１－アミン（２．１６ｇ、７．９７ｍｍｏｌ、９２．５４％収率）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　（ｐｐｍ）　９．４２　（ｓ，　１Ｈ），　８．６９　（ｄｄ，　１Ｈ），　８．３１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．４８　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋１］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　２７０．９；実測値　２７２．０；Ｒｔ＝　０．７８８分．

**中間体４１．５－ヨード－２，７－ナフチリジン－１－アミン**

【化５９６】

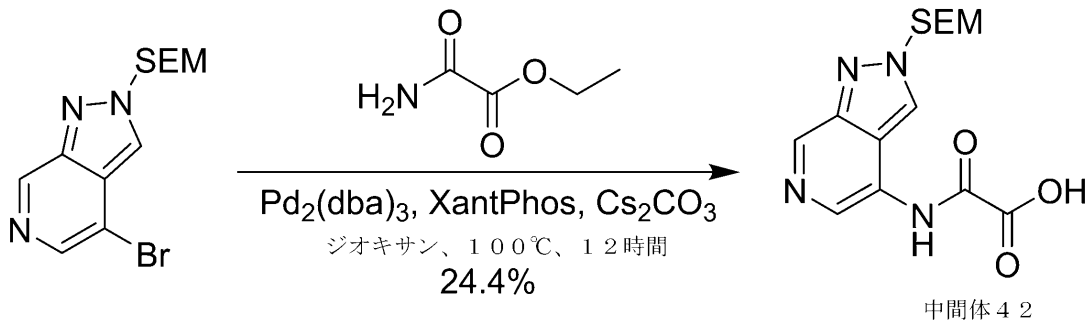



ステップ１：５－ヨード－４－メチル－ピリジン－３－カルボニトリルの合成
ジオキサン（１００ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メチル－ピリジン－３－カルボニトリル（５ｇ、２５．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（２４１．６５ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、４３．００ｕＬ）、及び１，２－ジメチルエチレンジアミン（２２３．７０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した後、ヨウ化ナトリウム（３．９９ｇ、２６．６５ｍｍｏｌ、１．０９ｍＬ）を加えた。次いで、反応物を１１０℃で一晩撹拌した。出発物質をＬＣＭＳによってアリコートで検出した。ヨウ化ナトリウム（３．８０ｇ、２５．３８ｍｍｏｌ、１．０４ｍＬ）を反応物に加え、１１０℃で一晩撹拌した。反応の完了をＬＣＭＳによりモニターした後、得られた懸濁液を減圧下で濃縮し、水を加え、ＥｔＯＡｃ（２＊１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、５－ヨード－４－メチル－ピリジン－３－カルボニトリル（４ｇ、１６．３９ｍｍｏｌ、６４．５９％収率）を８０％純度で得て、そ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 （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ ２．６８ （ｓ， ３Ｈ）， ８．８４ （ｓ， １Ｈ）， ９．１１ （ｓ， １Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ２４４．０；実測値 ２４５．０；Ｒｔ ＝ １．０９１分．
ステップ２：４－［（Ｅ）－２－（ジメチルアミノ）ビニル］－５－ヨード－ピリジン－３－カルボニトリルの合成
５－ヨード－４－メチル－ピリジン－３－カルボニトリル（４ｇ、１６．３９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍＬ）に溶解し、ジメチルホルムアミド－ジメチルアセタール（３．９１ｇ、３２．７８ｍｍｏｌ、４．３９ｍＬ）を加えた。次いで、反応混合物を１１０℃で１４時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗製物を熱いＭＴＢＥで洗浄した。その後、ＭＴＢＥを真空中で蒸発させて、４－［（Ｅ）－２－（ジメチルアミノ）ビニル］－５－ヨード－ピリジン－３－カルボニトリル（４ｇ、１３．３７ｍｍｏｌ、８１．５９％収率）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－$d_6$） δ ３．０２ （ｓ， ６Ｈ）， ５．０８ （ｄ， １Ｈ）， ７．７２ （ｄ， １Ｈ）， ８．５２ （ｓ， １Ｈ）， ８．８６ （ｓ， １Ｈ）．
ステップ３：５－ヨード－２，７－ナフチリジン－１－アミンの合成
オートクレーブ中のＭｅＯＨ／$NH_3$（３．３４ｍｍｏｌ）を含む４－［（Ｅ）－２－（ジメチルアミノ）ビニル］－５－ヨード－ピリジン－３－カルボニトリル（１ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）を、１００℃で一晩撹拌した。次いで、得られた粗製物をＭｅＯＨで洗浄し、５－ヨード－２，７－ナフチリジン－１－アミン（０．１ｇ、３６８．９３ｕｍｏｌ

、１１．０３％収率）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ６．７９ （ｓ， １Ｈ）， ７．７９ （ｍ， ２Ｈ）， ８．１２ （ｓ， １Ｈ）， ８．９２ （ｓ， １Ｈ）， ９．４８ （ｓ， １Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）： ［Ｍ＋２Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ： 計算値 ２７０．１；実測値 ２７２．０；Ｒｔ ＝ ０．７１９分．

中間体４２．２－オキソ－２－［［２－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アミノ］酢酸

【化５９７】



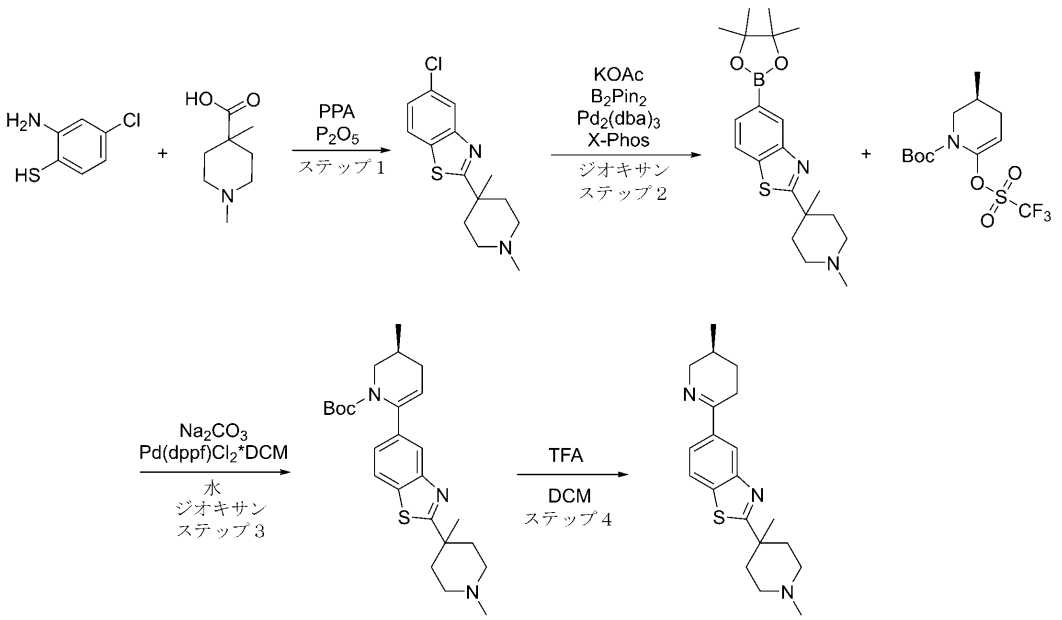

中間体４２

ステップ１：２－オキソ－２－［［２－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アミノ］酢酸の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－［（４－ブロモピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１ｇ、３．０５ｍｍｏｌ）（中間体３７を参照）、及びエチル２－アミノ－２－オキソ－アセテート（１．０７ｇ、９．１４ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．９９ｇ、６．０９ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（３００ｍｇ、０．６０２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（２８０ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を真空下で脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いでＮ$_2$雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた水層を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ Ｃ１８、４０ｇ、４０－６０μｍ、１２０Å；０～３０％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．０５ｖ ％ＮＨ$_3$－Ｈ$_2$Ｏ）、２５ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、２－オキソ－２－［［２－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］アミノ］酢酸（２５０ｍｇ、２４．４％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３３７．１， 実測値 ３３７．１．

中間体４３．（Ｓ）－２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化５９８】




ステップ１：５－クロロ－２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールアミンの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：３ｇ（４１．３８％）。

ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ（勾配１０－１００％ＭｅＯＨ）を用いるシリカゲルにより精製した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２８０．２；実測値　２８１．２；Ｒｔ＝１．５２９分．

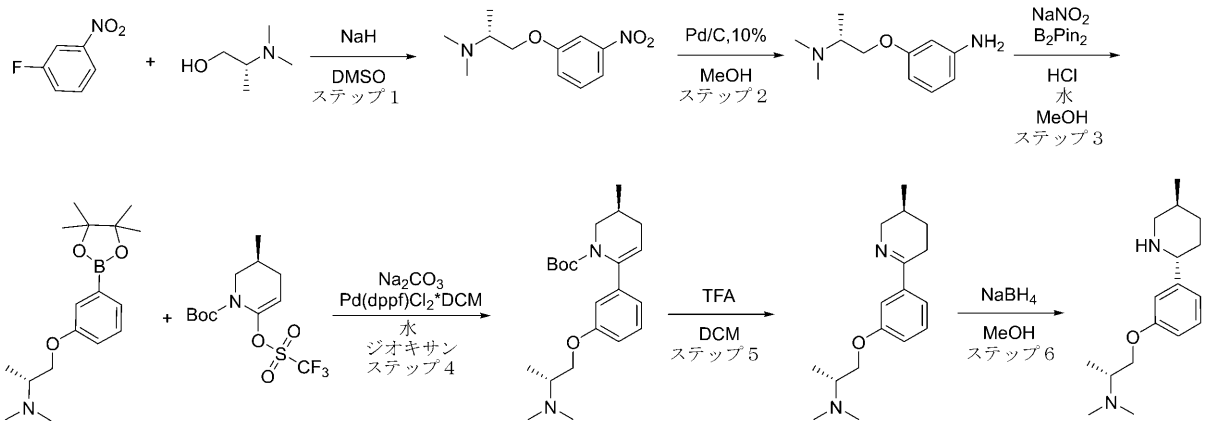
ステップ２：２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（６５２．１８ｍｇ、７１２．２１μｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（１．３６ｇ、２．８５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（６０．００ｍＬ）中の５－クロロ－２－（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（４ｇ、１４．２４ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４．７０ｇ、１８．５２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、酢酸カリウム（２．８０ｇ、２８．４９ｍｍｏｌ、１．７８ｍＬ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下、１００℃で１５時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で蒸発させ、水（１２０ｍｌ）に注ぎ、ＤＣＭ（２ｘ５０ｍｌ）で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２－（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（０．９ｇ、２．４２ｍｍｏｌ、１６．９７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝３．１１９分．

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

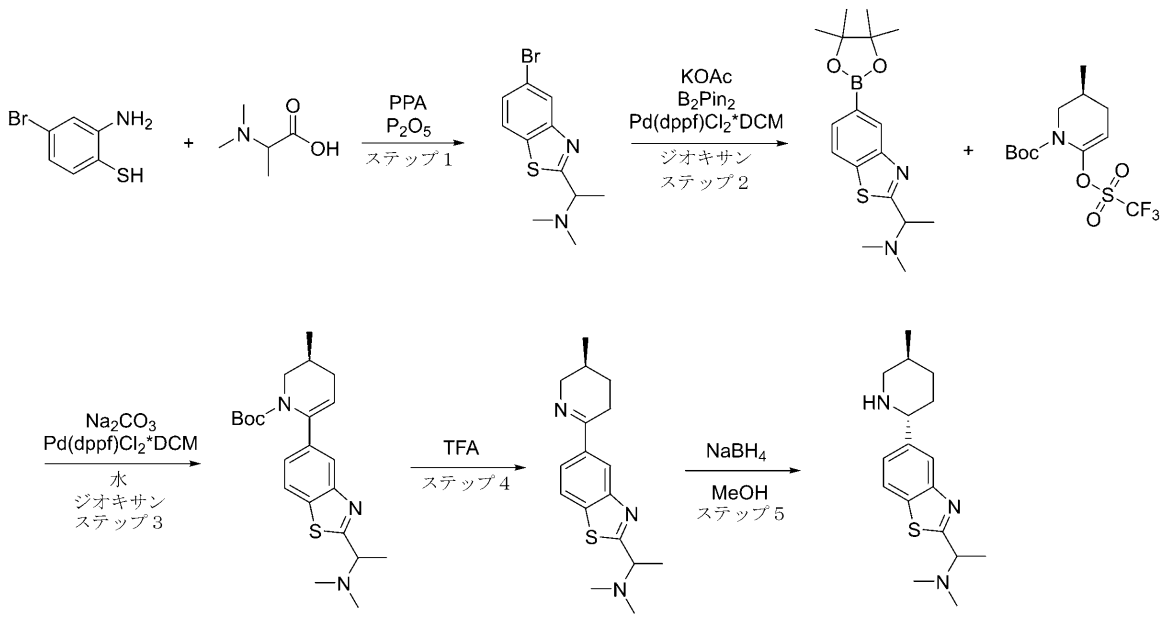
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：１．３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．２８９分．
ステップ４：（Ｓ）－２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．７２４分．
中間体４４．（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミン
【化５９９】




ステップ１：（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミン）の合成
水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（３．７０ｇ、９６．６７ｍｍｏｌ、６０％純度）を、ＤＭＳＯ（９０ｍＬ）に加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オール（９．０７ｇ、８７．８８ｍｍｏｌ）の溶液を、前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。１－フルオロ－３－ニトロ－ベンゼン（１２．４ｇ、８７．８８ｍｍｏｌ、９．３６ｍＬ）を前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を１．５時間撹拌した。反応混合物を水性$NH_4Cl$（１００ｍｌ）でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３＊１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３＊８０ｍｌ）で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（勾配、０％～５０％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）により精製して、（２Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミン（１３．７ｇ、６１．０９ｍｍｏｌ、６９．５２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　２２４．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝０．４８６分．
ステップ２：（Ｒ）－３－（２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）アニリンの合成
（２Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミン（１３．７ｇ、６１．０９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２８０ｍＬ）に溶解し、パラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（１．３０ｇ、１２．２２ｍｍｏｌ）をそれに加えた。得られた混合物を真空化し、水素で３回再充填した。反応混合物を１ａｔｍ（バルーン）で一晩水素化した。０．５ｇの１０％Ｐｄ／Ｃを反応混合物に加え、得られた混合物を真空化し、水素で３回再充填した。反応混合物を１ａｔｍ（バルーン）で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、３－［（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プ

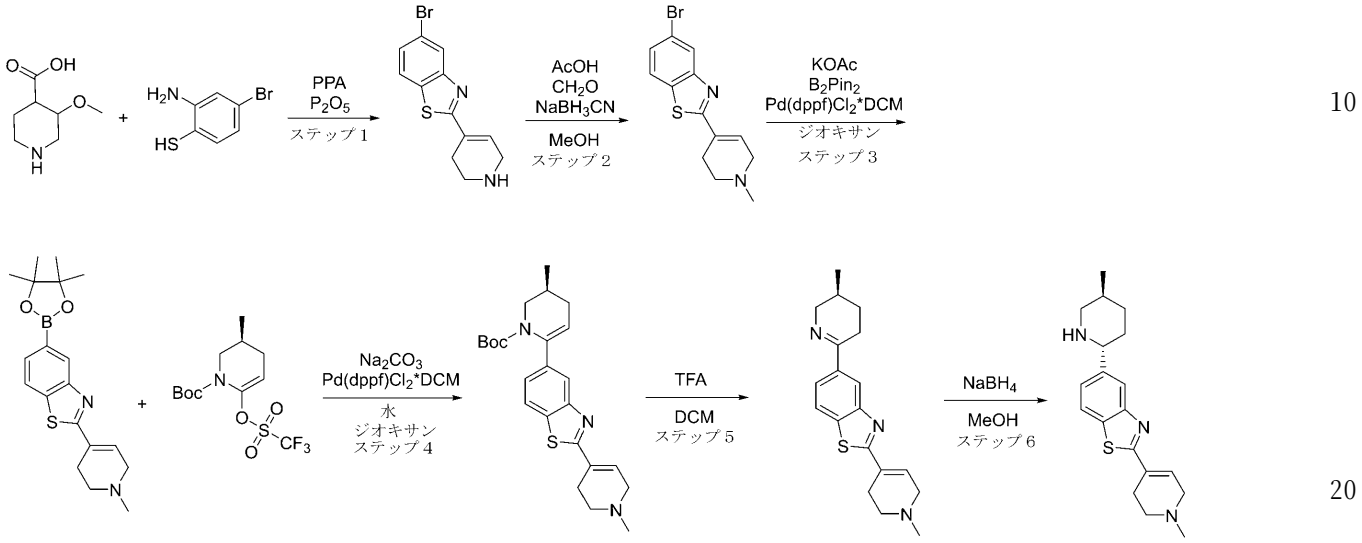
ロポキシ］アニリン（１１．４４ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 １９４．２；実測値 １９５．２；Ｒｔ＝０．１５５分．
ステップ３：（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
３－［（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］アニリン（１１．４ｇ、５８．６８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１２５ｍＬ）に溶解し、塩酸、３６％ｗ／ｗ水溶液（１７．８３ｇ、１７６．０４ｍｍｏｌ、１４．８６ｍＬ、３６％純度）をそれに加え、続いて水（１００ｍＬ）を加えた。得られた混合物を氷浴中で０℃まで冷却し、水（２５ｍＬ）中の亜硝酸ナトリウム（４．４５ｇ、６４．５５ｍｍｏｌ、２．０５ｍＬ）の溶液を、０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、得られた混合物を３０分間撹拌した。ビス（ピナコラート）ジボロン（１９．３７ｇ、７６．２８ｍｍｏｌ）の溶液を、前の混合物に加え、得られた混合物を１４時間撹拌した。反応混合物を水（２５０ｍｌ）で希釈し、得られた混合物をＤＣＭ（３＊１５０ｍｌ）で抽出した。水層を$NaHCO_3$で塩基性化し、ＤＣＭ（３＊２００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（２Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］プロパン－２－アミン（１０．７ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ３０５．２；実測値 ３０６．２；Ｒｔ＝０．９５５分．
ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：１．８５ｇ（１４．０９％）。
ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭＴＢＥ／ＭｅＯＨを用いるシリカゲルにより精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ３７４．２；実測値 ３７５．２；Ｒｔ＝０．９０６分．
ステップ５：（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：０．９５ｇの粗製物。
$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）０．９６（ｄ，３Ｈ），１．２１（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，６Ｈ），２．５８（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ）．
ステップ６：（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：８５０ｍｇの粗製物。
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）０．９０（ｄ，３Ｈ），１．１９（ｍ，６Ｈ），１．８６（ｍ，４Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），３．０８（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｍ，１Ｈ）．
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミン

【化６００】




ステップ１：１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：２．５ｇ（８９．４５％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８６．２；Ｒｔ＝０．７５９分．
ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：２．９ｇ（９９．５７％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３２．２；実測値　３３３．２；Ｒｔ＝１．１２３分．
ステップ３：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４０１．２；実測値　４０２．２；Ｒｔ＝１．１９８分．
ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３０１．２；実測値　３０２．２；Ｒｔ＝０．５６０分．
ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３０３．２；実測値　３０４．２；

Ｒｔ＝０．５０９分．
２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール
【化６０１】




ステップ１：５－ブロモ－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］の合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２９５．２；実測値　２９６．２；Ｒｔ＝０．９６１分．
ステップ２：５－ブロモ－２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１．０３ｇ、１２．７０ｍｍｏｌ、９５２．０１μＬ、３７％純度）、及び酢酸（１．０２ｇ、１６．９４ｍｍｏｌ、９６９．６０　μＬ）を、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．５ｇ、８．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５°Ｃで加えた。得られた混合物を、２５°Ｃで１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（６３８．６２ｍｇ、１０．１６ｍｍｏｌ）を、２５°Ｃで一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（７０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊６０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．５ｇ、８．０８ｍｍｏｌ、９５．４６％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝２．２４２分．
ステップ３：２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：２．８８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ＝１．１３１分．

ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：７ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２５．２；実測値　４２６．２；Ｒｔ＝１．２３６分．

ステップ５：（Ｓ）－２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］の合成

ＴＦＡ（２９．６０ｇ、２５９．６０ｍｍｏｌ、２０ｍＬ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１６．４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊２５ｍｌ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（２．７ｇ、８．３０ｍｍｏｌ、５０．４４％収率）を褐色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．６７３分．

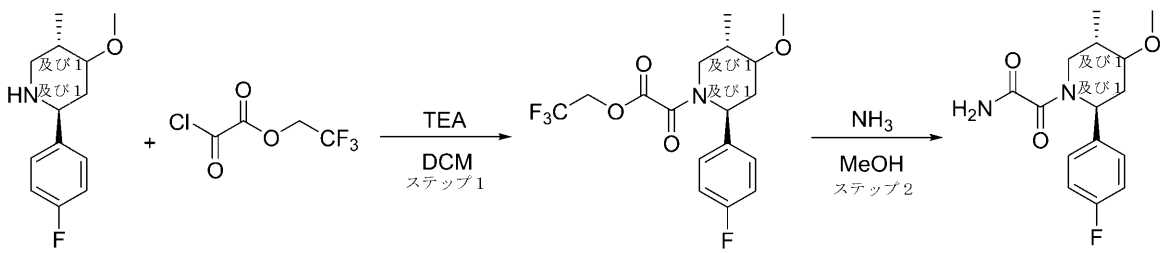
ステップ６：２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキームＳ２ステップ５によって調製した。収率：１．４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．７１９分．

中間体４５．ｒａｃ－２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化６０２】




ステップ１：ｒａｃ－２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．００ｇ、

５．２６ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２５．００ｍＬ）中のｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－ピペリジン（１．３０ｇ、５．００ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（１．５２ｇ、１５．０１ｍｍｏｌ、２．０９ｍＬ）の溶液に０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、冷却浴から取り外し、得られた混合物を２０℃まで温め、１６時間撹拌した。次いで、それを水で洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．７ｇ、粗製）を得て、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。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３７７．２；実測値　３７８．２；Ｒｔ＝１．４６３分．

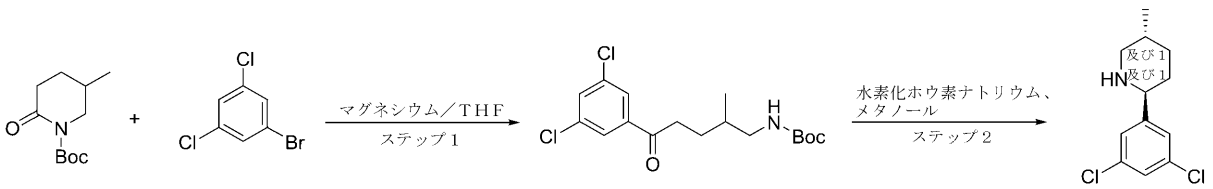
ステップ２：ｒａｃ－２－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

ＭｅＯＨ／$NH_3$（５Ｎ）（２５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．７０ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｓ，５Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１．２８ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２９４．２；実測値　２９５．２；Ｒｔ＝１．０８８分．

中間体４６．２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチル－ピペリジン

【化６０３】



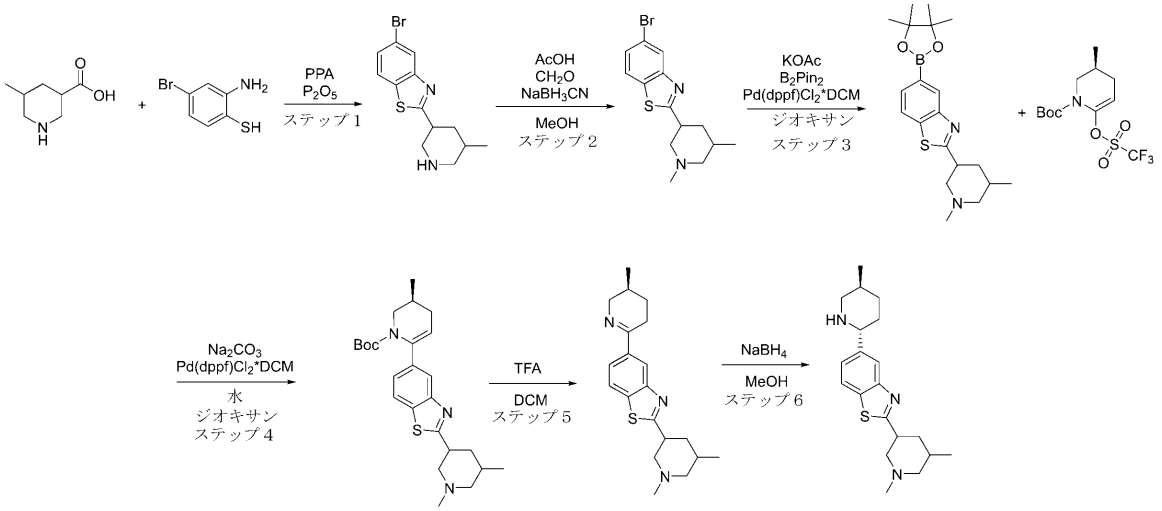

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－（３，５－ジクロロフェニル）－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメートの合成

２－［（５－カルバモイル－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（２４１．７７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、及び５－（５－メチル－２－ピペリジル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．２５ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中で混合した。反応懸濁液を０℃まで冷却し、ＨＡＴＵ（４３９．５１ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、続いてＴＥＡ（１１６．９７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１６１．１１ｕＬ）を加え、室温で１２時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、０．４８ｇの得られた粗生成物を分取２５－４５％　１－６分　水－メタノール（ＮＨ３　０．１％）、流量３０ｍｌ／分により精製して、生成物５－［［２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（０．１４ｇ、３４３．６２ｕｍｏｌ、２９．７３％収率）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　０．９２　（ｍ，　３Ｈ），　１．４２　（ｓ，　１３Ｈ），　１．６７　－　１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　２．９５　（ｍ，　２Ｈ），　４．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．２１　（ｍ，　１Ｈ），　７．８２　（ｍ，　２Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：　計算値　３６０．０；実測値　３６０．

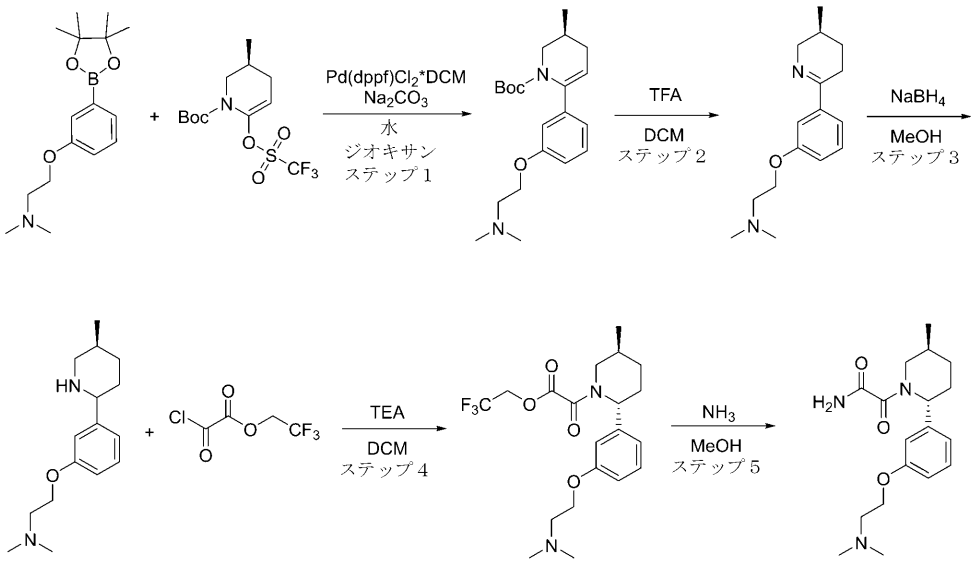
２；Ｒｔ　＝　１．６８３分．
ステップ２：２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチル－ピペリジンの合成
　ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－（３，５－ジクロロフェニル）－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメート（１２ｇ、３３．３１ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（１８．９９ｇ、１６６．５４ｍｍｏｌ、１２．８３ｍＬ）中で１時間撹拌した。ＴＬＣを使用して反応の進行を確認した。５０％ｗ／ｖのＮａＯＨ溶液を、ｐＨが１３～１４になるまで混合物に加えた。生成物を４×２０ｍＬのＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥させ、蒸発させた。生成物を水（２５ｍＬ）／ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）の混合物に溶解し、フラスコに加え、続いて水素化ホウ素ナトリウム（１．２６ｇ、３３．３１ｍｍｏｌ、１．１８ｍＬ）を加えた。混合物をＡｒ下で一晩撹拌した。混合物を、ｐＨが１～３になるまで１～２ＭのＨＣｌで酸性化し、３０分間放置した。次いでＮａＯＨ溶液を、ｐＨが１３～１４になるまで加え、生成物をＤＣＭ（４×１００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をＣＣ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ、１２０ｇ　ＳｉＯ２、０～１００％のＭＴＢＥを含むヘキサン／ＭＴＢＥ、流量＝８５ｍｌ／分、ＲＶ＝６，９ＣＶ．）により精製して、２－（３，５－ジクロロフェニル）－５－メチル－ピペリジン（２．９ｇ、１１．８８ｍｍｏｌ、３５．６６％収率）を明るい黄色の油として得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　０．８８　（ｄ，　３Ｈ），　１．１３　（ｍ，　１Ｈ），　１．４５　（ｄｄ，　１Ｈ），　１．６３　（ｍ，　２Ｈ），　１．７７　（ｄ，　１Ｈ），　１．８５　（ｄ，　１Ｈ），　２．３８　（ｄｄ，　１Ｈ），　３．１１　（ｄ，　１Ｈ），　３．６０　（ｄ，　１Ｈ），　７．２１　（ｓ，　１Ｈ），　７．２６　（ｓ，　２Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋１］$^+$　ｍ／ｚ：　計算値　２４３．０；実測値　２４４．２；Ｒｔ　＝　０．９７８分．
中間体４７．２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール
【化６０４】




ステップ１：５－ブロモ－２－（５－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　一般的な手順スキームＳ２ステップ１Ａによって調製した。収率：３．１ｇの粗製物。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝２．５７０分．

ステップ２：５－ブロモ－２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ホルムアルデヒド（８０８．２８ｍｇ、９．９６ｍｍｏｌ、７４６．３３μＬ）（水中の３７％溶液）を、ＭｅＯＨ（２８．８６ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（５－メチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（３．１ｇ、９．９６ｍｍｏｌ）、及び酢酸（１．２０ｇ、１９．９２ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ）の撹拌溶液に加え、得られた混合物を２５℃で１時間撹拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６２５．９２ｍｇ、９．９６ｍｍｏｌ）を一度に加え、２５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＮａＯＨ（水中の２０％、１０ｍＬ）と混合し、ＭＴＢＥ（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１，５－ジメチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．０５ｇ、３．２３ｍｍｏｌ、３２．４１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝１．０３８分．
ステップ３：２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成（
一般的な手順スキームＳ２ステップ２によって調製した。収率：１．１ｇ（９６．１％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝２．７７２分．
ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ３によって調製した。収率：１．２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝３．１００分．
ステップ５：２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキームＳ２ステップ４によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝１．５３５分．
中間体４８．２－（２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミド

【化６０５】




ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、２３．１７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エタンアミン（５．６２ｇ、１９．３０ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（４．０９ｇ、３８．６１ｍｍｏｌ、１．６２ｍＬ）を、ジオキサン（４５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）の混合物中で混合した。得られた混合物を真空化し、アルゴンを３回再充填した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（７８８．２６ｍｇ、９６５．２５μｍｏｌ）を前の混合物に加え、得られた混合物を９０℃で一晩加熱した。得られた混合物を冷却し、水（１００ｍｌ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２＊１００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（６０ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣（１０．８ｇの粗生成物）をカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、１２．４８ｍｍｏｌ、６４．６６％収率）を得た。

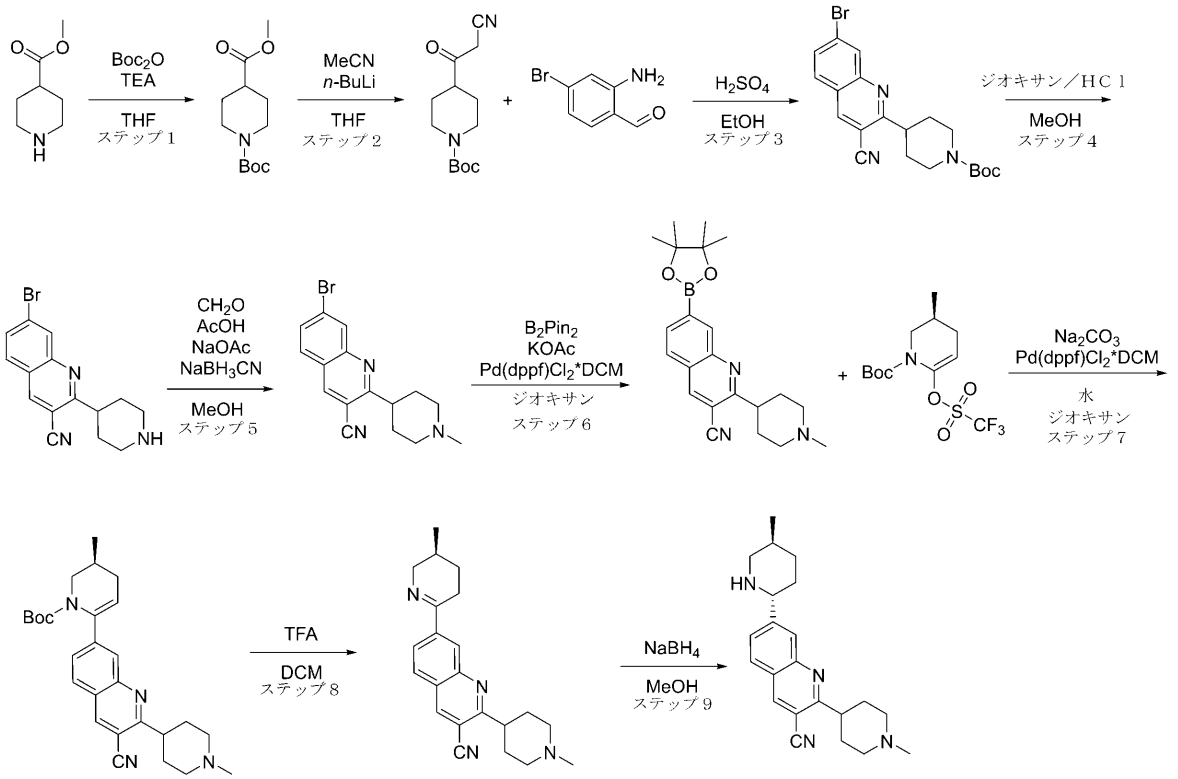
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３６０．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝１．０７７分．

ステップ２：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（３－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）フェノキシ）エタンアミンの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、１２．４８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１８ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１８ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を１時間撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１００ｍｌの水中の２０ｇ）に慎重に注ぎ、得られた混合物をＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］フェノキシ］エタンアミン（２．３６ｇ、９．０４ｍｍｏｌ、７２．４６％

収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２６０．２；実測値　２６１．２；Ｒｔ＝０．２４５分．
ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（３－（（５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）エタンアミンの合成
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］フェノキシ］エタンアミン（２．３６ｇ、９．０６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４５ｍＬ）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（６８５．８２ｍｇ、１８．１３ｍｍｏｌ、６３８．５７μＬ）を少しずつ加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。水（２０ｍｌ）を反応混合物に加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍｌ）で希釈し、得られた混合物をＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェノキシ］エタンアミン（２．０２ｇ、７．７０ｍｍｏｌ、８４．９４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２６２．２；実測値　２６３．２；Ｒｔ＝０．４９８分．
ステップ４：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェノキシ］エタンアミン（１．０２ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４３３．５５ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ、５９７．１７μＬ）を、ＤＣＭ（２５ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を氷／ＭｅＯＨ浴中で－５℃まで冷却した。ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（８１６．２１ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）の溶液を－５℃で滴下して加えた。添加が完了した後、得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、$NaHCO_3$水溶液（３０ｍｌ）及び水（３０ｍｌ）で洗浄した。有機層を$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．２８ｇ、３．０７ｍｍｏｌ、７８．９２％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４１６．２；実測値　４１７．２；Ｒｔ＝０．９１４分．
ステップ５：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
２，２，２－トリフルオロエチル２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセテート（１．２８ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を、$NH_3$／ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（８９０ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ、８６．８４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３３．２；実測値　３３４．２；Ｒｔ＝０．８２８分．
中間体４９．７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリル

【化６０６】




**ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレートの合成**

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のメチルピペリジン－４－カルボキシレート（１５ｇ、１０４．７６ｍｍｏｌ、１４．１５ｍＬ）の撹拌溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２５．１５ｇ、１１５．２４ｍｍｏｌ、２６．４５ｍＬ）、ＴＥＡ（１３．７８ｇ、１３６．１９ｍｍｏｌ、１８．９８ｍＬ）を０℃で加えた。得られた混合物を０℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（２２ｇ、９０．４２ｍｍｏｌ、８６．３１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１８７．２；実測値　１８８．２；Ｒｔ＝３．４６１分．

**ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成**

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のＭｅＣＮ、９９％（６０７．４３ｍｇ、１４．８０ｍｍｏｌ、７７２．８１μＬ）の撹拌溶液に－７８°Ｃで、再販可能なＣｈｅｍＳｅａｌボトル（９４７．８０ｍｇ、１４．８０ｍｍｏｌ、６ｍＬ）中のＡｒ下で包装されたヘキサン中のｎ－ブチルリチウム、２．２Ｍをアルゴン下で滴下して加えた。得られた混合物を－７８℃で３時間撹拌し、次いで１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（３ｇ、１２．３３ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加え、２時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで１０％溶液$NH_4Cl$を加え、真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、６

．７４ｍｍｏｌ、５４．６４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１５２．２；実測値　１５３．２；Ｒｔ＝２．８５９分．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－シアノキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－ブロモ－ベンズアルデヒド（３９６．４０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、硫酸（１．９４ｍｇ、１９．８２μｍｏｌ）を加え、７８℃で１２時間一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－シアノ－２－キノリル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ、６０．６１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６０．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝４．９０４分．
ステップ４：７－ブロモ－２－（ピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成
ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－シアノ－２－キノリル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２０℃で８時間撹拌し、次いで蒸発させ、ＭＴＢＥ（１０ｍｌ）に加え、得られた沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥ（１０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させて、７－ブロモ－２－（４－ピペリジル）キノリン－３－カルボニトリル（０．２５ｇ、６４２．４８μｍｏｌ、５３．４９％収率、２ＨＣｌ）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１６．２；実測値　３１７．２；Ｒｔ＝２．０５２分．
ステップ５：７－ブロモ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成
７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（５０９．３５ｍｇ、１６．９６ｍｍｏｌ、４７０．３２μＬ）、及び酢酸（６７９．０２ｍｇ、１１．３１ｍｍｏｌ、６４７．３１μＬ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（４－ピペリジル）キノリン－３－カルボニトリル（２．２ｇ、５．６５ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（１．３９ｇ、１６．９６ｍｍｏｌ、９１０．５７μＬ）の溶液に加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７１０．５７ｍｇ、１１．３１ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、５時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１０％$K_2CO_3$水溶液（４０ｍｌ）とＤＣＭ（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体$K_2CO_3$上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、７－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン－３－カルボニトリル（２．１ｇ、粗製）を残した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３０．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ＝０．８３１分．
ステップ６：２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ１によって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７７．２；実測値　３７８．２；Ｒｔ＝１．０６１分．
ステップ７：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－シアノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキームＳ８ステップ２によって調製した。収率：３．４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４４６．２；実測値　４４７．２；Ｒｔ＝２．９９２分．

ステップ８：（Ｓ）－７－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ３によって調製した。収率：２．２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３４６．２；実測値　３４７．２；Ｒｔ＝０．５６７分．

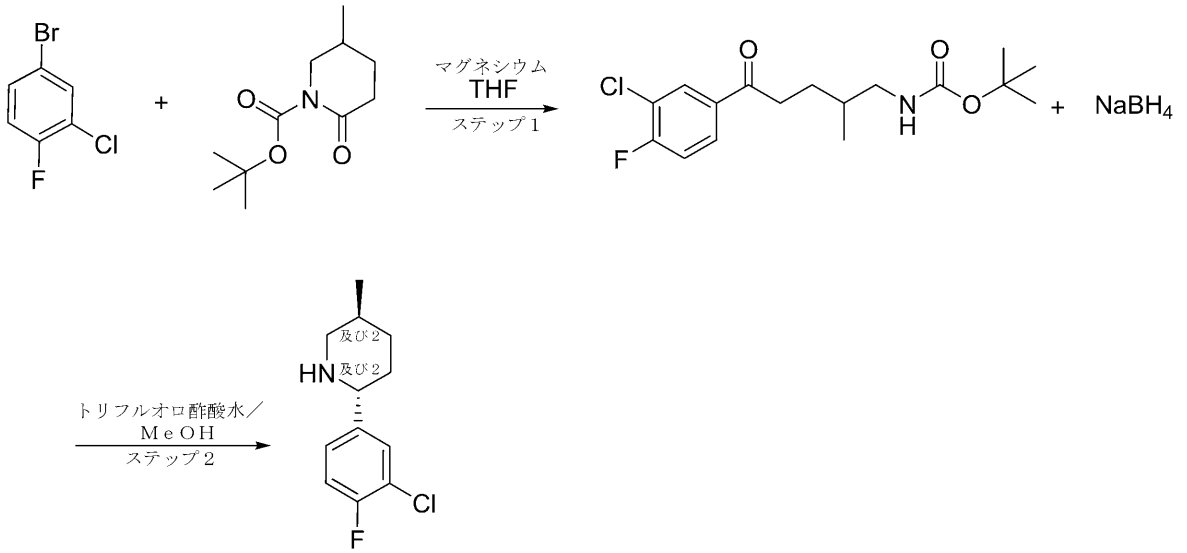
ステップ９：７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

一般的な手順スキームＳ８ステップ４によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３４８．２；実測値　３４９．２；Ｒｔ＝１．８６４分．

中間体５０．２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－ピペリジン

【化６０７】




ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメートの合成

乾燥した２つ口フラスコに、マグネシウム（１．１６ｇ、４７．７５ｍｍｏｌ、６６６．９３ｕＬ）、乾燥ＴＨＦ（７５ｍＬ）、及び４－ブロモ－２－クロロ－１－フルオロ－ベンゼン（１０ｇ、４７．７５ｍｍｏｌ、５．７８ｍＬ）をＡｒ下で撹拌しながら加えた。混合物を、それ自体の還流を維持するまで穏やかに加熱した。還流が沈静化した場合、外部加熱を加えてさらに１時間還流を維持した。ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（７．８３ｇ、３６．７３ｍｍｏｌ）を、温度計を備えた乾燥した３つ口丸底フラスコに加えた。乾燥ＴＨＦ（７５ｍＬ）をＡｒ下で撹拌しながら加え、溶液を－７８℃まで冷却した。グリニャール試薬を、ｔ－Ｂｏｃ－ラクタムに１時間にわたって加え、内部温度を－７０°Ｃを下回るように維持した。溶液を室温まで温め、飽和$NH_4Cl$を加えた。水層を３×５０ｍＬのＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメート（１３ｇ、粗製）を明るい黄色の油として得て、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（$CDCl_3$，　５００　ＭＨｚ）：　δ　０．９５　（ｄ，　３Ｈ），　１

．４４　（ｓ，　９Ｈ），　１．７１　－　１．８０　（ｍ，　４Ｈ），　２．９８　（ｔ，　２Ｈ），　４．０２　（ｔ，　１Ｈ），　４．６８　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　７．２０（ｔ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄｄ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　３４３．２；実測値　３６６．２；Ｒｔ　＝　１．６２２分．

ステップ２：２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－ピペリジンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－２－メチル－５－オキソ－ペンチル］カルバメート（１３ｇ、３７．８１ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（１７．２５ｇ、１５１．２４ｍｍｏｌ、１１．６５ｍＬ）中で１時間撹拌した。ＴＬＣを使用して反応の進行を確認した。５０％ｗ／ｖのＮａＯＨ溶液を、ｐＨが１３～１４になるまで混合物に加えた。生成物を４×２０ｍＬのＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥させ、蒸発させた。生成物を水（２５ｍＬ）／ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）の混合物に溶解し、フラスコに加え、続いて水素化ホウ素ナトリウム（１．４３ｇ、３７．８１ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ）を加えた。混合物をＡｒ下で一晩撹拌した。混合物を、ｐＨが１～３になるまで１～２ＭのＨＣｌで酸性化し、３０分間放置した。次いでＮａＯＨ溶液を、ｐＨが１３～１４になるまで加え、生成物をＤＣＭ（４×１００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をＣＣ（コンパニオンコンビフラッシュ；１２０ｇ　$SiO_2$；０～１７％のアセトニトリルを含むクロロホルム／アセトニトリル、流量＝８５ｍｌ／分、Ｒｖ＝７－１１ｃｖ．）により精製して、２－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－ピペリジン（２．２ｇ、９．６６ｍｍｏｌ、２５．５５％収率）を明るい黄色の油として得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，　４００　ＭＨｚ）：　δ　０．８６　（ｄ，　３Ｈ），　１．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６１　－　１．８４　（ｍ，　４Ｈ），　２．３７　（ｔ，　１Ｈ），　３．１０　（ｄ，　１Ｈ），　３．４８　（ｄ，　１Ｈ），　７．０４　（ｔ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．４２（ｄ，　１Ｈ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：　計算値　２２７．１；実測値　２２８．２；Ｒｔ　＝　０．８９５分．

【０７１０】

実施例２４６．細胞アッセイ－ＳＤＭＡ細胞内ウエスタンプロトコール

ＨＡＰ１　ＭＴＡＰ－同質遺伝子細胞株ペアをＨｏｒｉｚｏｎ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＨＺＧＨＣ００４８９４ｃ００５）から入手し、加湿した１０％$CO_2$雰囲気の組織培養インキュベーター内でＤＭＥＭ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　１１９６５）＋　１０％ＦＢＳ（Ｇｅｍｉｎｉ　１００－５００）において維持した。ＳＡＭ協同性ＰＲＭＴ５阻害剤であるＧＳＫ３３２６５９５をＳｅｌｌｅｃｋＣｈｅｍから入手し、１０ｍＭのＤＭＳＯストックとして維持した。試験化合物はすべて、１０ｍＭのＤＭＳＯストックとして維持する。

【０７１１】

０日目に、ＭＴＡＰインタクト細胞またはＭＴＡＰ欠失細胞を３８４ウェルプレートに播種し、加湿した５％$CO_2$雰囲気の組織培養インキュベーター内で１６～２４時間インキュベートする。１日目に、Ｔｅｃａｎ　Ｄ３００ｅデジタルディスペンサー（ｎ＝４）を使用して試験化合物を規定濃度でウェルに分注し、ＤＭＳＯの体積を調整して最高クラス体積に合わせる。各プレートには、規定濃度のＧＳＫ３３２２６５９５をプレート対照として添加したウェルを含める。加湿した５％$CO_2$雰囲気の組織培養インキュベーター内で化合物を細胞と共に２４時間インキュベートする。

【０７１２】

２日目に、化合物で処理した細胞を最終濃度４％のホルムアルデヒドで固定化する。次いで、１×ＰＢＳ＋０．１％　Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｘ－１００で細胞を洗浄／透過処理した後、５％　ヤギ血清／１×ＴＢＳでブロッキングする。次いで、この固定化細胞

を一次ＳＤＭＡ抗体カクテル（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　１３２２２）と共に４℃で一晩インキュベートする。

【０７１３】

３日目に、１×ＰＢＳ＋０．１％　Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｘ－１００で細胞を洗浄した後、ＤＲＡＱ５（ＬｉＣｏｒ９２６－３２２１１及びＶＷＲ１０７６１－５０８）を併せて含むＮＩＲ蛍光二次抗体カクテルと共に室温で１時間インキュベートする。１×ＰＢＳ＋０．１％　Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｘ－１００で細胞を洗浄した後、ｄｄＨ２Ｏで再び洗浄する。次いで、ＮＩＲ蛍光撮像装置（ＬｉＣｏｒ　Ｏｄｙｓｓｅｙ）を使用してプレートを画像化する。

【０７１４】

データ解析については、ＳＤＭＡシグナルをＤＲＡＱ５シグナルに対して正規化する。１μＭのＧＳＫ３３２６５９５で処理したウェルから得られるシグナルによってアッセイバックグラウンドを決定し、各ウェルから差し引く。ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＭＴＡＰ欠失細胞株について独立して、ＤＭＳＯ対照ウェルに対する％としてデータをプロットし、最大効果を０として４パラメーターロジスティック（４－ＰＬ）ヒル式にフィッティングさせる。フィッティングは、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを使用するか、またはカスタムデータ解析プロトコールの一部としてのＤｏｔｍａｔｉｃｓ　Ｓｔｕｄｉｅｓ　５．４のデフォルトのＩＣ５０フィッティング手順を使用して実施した。

【０７１５】

この実験で得られたデータは表１の縦列４～６に示される。

【０７１６】

実施例２４７．生存アッセイプロトコール

ＨＡＰ１　ＭＴＡＰ－同質遺伝子細胞株ペアをＨｏｒｉｚｏｎ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＨＺＧＨＣ００４８９４ｃ００５）から入手し、加湿した５％または１０％ＣＯ２雰囲気の組織培養インキュベーター内でＤＭＥＭ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　１１９６５）＋１０％ＦＢＳ（Ｇｅｍｉｎｉ　１００－５００）において維持した。試験化合物はすべて、１０ｍＭのＤＭＳＯストックとして維持する。

【０７１７】

０日目に、ＭＴＡＰインタクト細胞及びＭＴＡＰ欠失細胞を９６ウェルプレートに播種し、加湿した５％または１０％ＣＯ２雰囲気の組織培養インキュベーター内で１６～２４時間インキュベートする。１日目に、Ｔｅｃａｎ　Ｄ３００ｅデジタルディスペンサーを使用して試験化合物を規定濃度でウェルに分注し（ｎ＝３）、ＤＭＳＯの体積を調整して最高クラス体積（０．２％）に合わせる。加湿した５％または１０％ＣＯ２雰囲気の組織培養インキュベーター内で化合物処理プレートを７日間インキュベートする。

【０７１８】

７日目に、組織培養インキュベーターからプレートを取り出し、室温になじませる。次いで、１／２体積のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ発光細胞生存アッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｇ７５７２）を各ウェルに添加する。または各ウェルから培地を除去し、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ２．０細胞生存アッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｇ９２４１）の１×ＰＢＳでの１：３希釈液を添加する。添加から１０分後、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーによって発光シグナルを検出する。ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＭＴＡＰ欠失細胞株について独立して、ＤＭＳＯ対照ウェルに対する％としてデータをプロットし、最大効果を０として４パラメーターロジスティック（４－ＰＬ）ヒル式にフィッティングさせる。フィッティングは、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを使用するか、またはカスタムデータ解析プロトコールの一部としてのＤｏｔｍａｔｉｃｓ　Ｓｔｕｄｉｅｓ　５．４のデフォルトのＩＣ５０フィッティング手順を使用して実施した。

【０７１９】

この実験で得られたデータは表１の縦列８に示される。

【０７２０】

実施例２４８．併用生存アッセイプロトコール

ＭＴＡＰ欠失ＳＷ１５７３親細胞株において、ＭＴＡＰ遺伝子発現を再構成するか、または空の対照ベクターを導入することによってＳＷ１５７３　ＭＴＡＰ－同質遺伝子細胞株ペアを生成することができる。加湿した５％$CO_2$雰囲気の組織培養インキュベーター内でＤＭＥＭ＋１０％ＦＢＳにおいて細胞株を維持することができる。試験化合物はすべて、１０ｍＭのＤＭＳＯストックとして維持することができる。

【０７２１】

０日目に、ＭＴＡＰインタクト細胞及びＭＴＡＰ欠失細胞を３８４ウェルプレートに播種し、加湿した５％$CO_2$雰囲気の組織培養インキュベーター内で１６～２４時間インキュベートすることができる。１日目に、試験化合物を規定濃度でウェルに分注することができ（ｎ＝２）、ＤＭＳＯの体積を調整して最高クラス体積に対して正規化することができる。加湿した５％$CO_2$雰囲気の組織培養インキュベーター内で化合物処理プレートを７日間インキュベートすることができる。

【０７２２】

７日目に、組織培養インキュベーターからプレートを取り出し、室温になじませることができる。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を添加することによって相対生存率を評価することができ、各化合物について、ＤＭＳＯ対照に対する％として各細胞株のデータをプロットすることができる。このプロットでは、４パラメーターフィッティング非線形回帰モデル（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ）を用いる。Ｃｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェアパッケージ（バージョン２．０２１）によってＨＳＡモデルに従って相乗作用を決定することができる。

【０７２３】

ＰＲＭＴ５阻害剤及びＭＡＴ２Ａ阻害剤は、ＭＴＡＰ欠失腫瘍における有望な臨床的組み合わせとなる

Ｍａｒｊｏｎ　ｅｔ　ａｌ（Ｃｅｌｌ　Ｒｅｐｏｒｔｓ　２０１６）及びＫａｌｅｖ　ｅｔ　ａｌ（Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ　２０２１）は、ＭＴＡＰ欠失腫瘍における治療標的としてＭＡＴ２Ａを同定している。ＭＴＡＰヌル細胞においてＰＲＭＴ５を選択的に標的とする阻害剤とＭＡＴ２Ａ阻害剤とを併用することを評価して、これが合理的な治療戦略となるかどうかを決定することができる。ＭＴＡＰヌルＳＷ１５７３癌細胞株での７日間の生存アッセイにおいてＭＡＴ２Ａ阻害剤（例えば、ＡＧ－２７０）と、代表的なＭＴＡＰ$^{ヌル}$選択的ＰＲＭＴ５阻害剤とを併用することは、細胞生存能の低下を増強することを示すことができる。

【０７２４】

ＰＲＭＴ５阻害剤及びＭＡＰＫ阻害剤またはＫＲＡＳＧ１２Ｃ阻害剤は、ＭＴＡＰ欠失ＫＲＡＳ変異腫瘍における有望な臨床的組み合わせとなる

ＭＴＡＰ欠失は、ＫＲＡＳ遺伝子（例えば、ＫＲＡＳＧ１２Ｃ）の変異と併発し得る。ＫＲＡＳまたはＭＡＰＫ経路の他のメンバー（例えば、ＭＡＰＫ３、ＭＡＰＫ１、ＭＥＫ１、及びＭＥＫ２）を標的とする治療は存在する。こうした阻害剤と、ＭＴＡＰヌル細胞においてＰＲＭＴ５を選択的に標的とする阻害剤とを併用することを評価して、これが治療戦略となるかどうかを決定することができる。

【０７２５】

ＭＴＡＰヌルＳＷ１５７３癌細胞株での７日間の生存アッセイにおいてＫＲＡＳＧ１２Ｃ阻害剤（例えば、ＡＭＧ－５１０）と、代表的なＭＴＡＰ$^{ヌル}$選択的ＰＲＭＴ５阻害剤とを併用することは、細胞生存能の低下を増強することを示すことができる。

【０７２６】

ＭＴＡＰヌルＳＷ１５７３癌細胞株での７日間の生存アッセイにおいてＭＡＰＫ１／ＭＡＰＫ３阻害剤（例えば、ウリキセルチニブ及びＳＣＨ７７２９８４）と、代表的なＭＴＡＰ$^{ヌル}$選択的ＰＲＭＴ５阻害剤とを併用することは、細胞生存能の低下を増強することを示すことができる。

【０７２７】

ＭＴＡＰヌルＳＷ１５７３癌細胞株での７日間の生存アッセイにおいてＭＥＫ阻害剤（

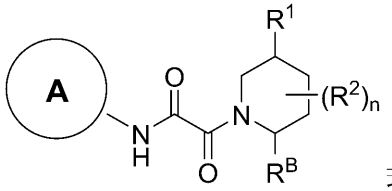
例えば、トラメチニブ）と、代表的なＭＴＡＰ$^{ヌル}$選択的ＰＲＭＴ５阻害剤とを併用することは、細胞生存能の低下を増強することを示すことができる。

【０７２８】

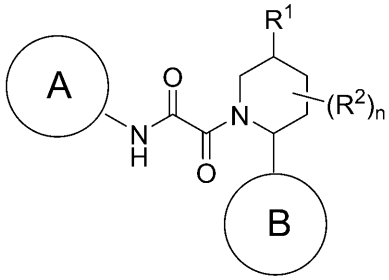
選択された実施形態

実施形態１．式（Ａ）もしくは式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

【化６０８】



式（Ａ）



式（Ｉ）

環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、前記８～１０員が、前記縮合系中の原子の総数を指し、

$R^B$が、任意に置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

環Ｂが、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換され、

各$R^1$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a1}$、－Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、－ＳＲ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a1}$）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$からなる群から選択され、

各$R^2$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、－ＳＲ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択されるか、あるいは２個の$R^2$が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、式（Ｉ）または式（Ａ）のピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、

各$R^{a1}$及び$R^{a2}$が、独立して、H、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^bC(=O)R^b$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$C(=O)N(R^b)_2$、－$OC(=O)N(R^b)_2$、－$S(=O)R^b$、－$S(=O)_2R^b$、－$SR^b$、－$S(=O)(=NR^b)R^b$、－$NR^bS(=O)_2R^b$、及び－$S(=O)_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$が、独立して、H、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－$^n$Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

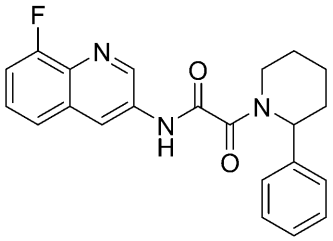
但し、

（ｉ）前記化合物が、式（Ａ）の化合物である場合、環Ａが、２個の炭素原子を介して５員ヘテロアリールと融合した３－ピリジンであり、

（ｉｉ）前記化合物が、化合物ａ．～ｄ．：

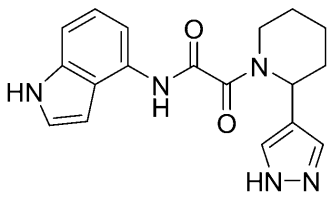
【化６０９】

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド



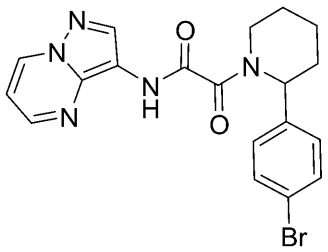
【化６１０】

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド



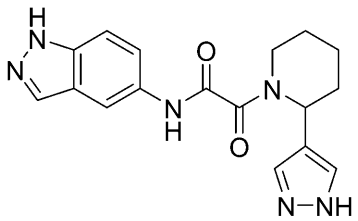
【化６１１】

ｃ．２－（２－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）アセトアミド



【化６１２】

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミド



**のうちの１つ、またはその薬学的に許容される塩ではない、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

**【０７２９】**

**実施形態２．前記化合物が、式（Ａ）の化合物である、実施形態１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

**【０７３０】**

**実施形態３．$R^B$が、独立して、＝Ｏ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ－、－ＯＭｅ、－$NH_2$、及び－ＣＮから選択される、０、１、２、または３個の置換基で置換される、－$C_1$－$C_6$アルキルである、実施形態１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

**【０７３１】**

**実施形態４．$R^B$が、非置換－$C_1$－$C_6$アルキルである、実施形態１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

**【０７３２】**

**実施形態５．$R^B$が、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、及び－$^t$Ｂｕから選択される、実施形態１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

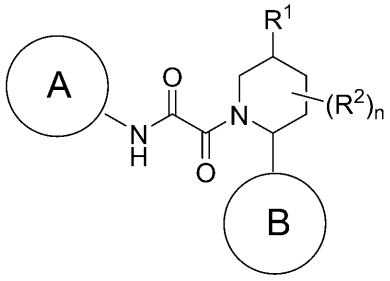
**【０７３３】**

**実施形態６．$R^B$が、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、及び－$^t$Ｂｕから選択される、実施形態１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。**

**【０７３４】**

**実施形態７．前記化合物が、式（Ｉ）の化合物：**

【化６１３】



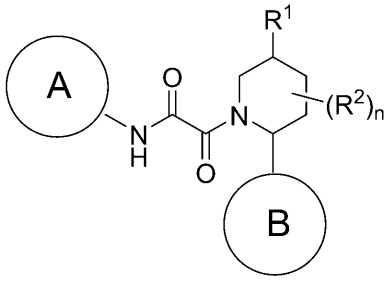
式（Ｉ）

である、実施形態１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７３５】

実施形態８．式（Ｉ）の化合物：

【化６１４】



式（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、前記８～１０員が、前記縮合系中の原子の総数を指し、

環Ｂが、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換され、

各Ｒ$^1$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a1}$、－Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、－ＳＲ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a1}$）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$からなる群から選択され、

各Ｒ$^2$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、－ＳＲ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択されるか、あるいは２個のＲ$^2$が、それら

が結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、構造Ｉのピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、

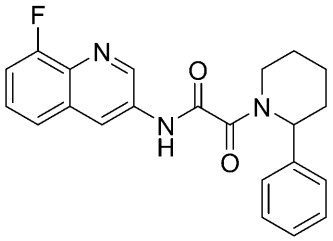
各$R^{a1}$及び$R^{a2}$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個の$R^5$で置換され、各$R^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$OR^b$、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^bC(=O)R^b$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$C(=O)N(R^b)_2$、－$OC(=O)N(R^b)_2$、－$S(=O)R^b$、－$S(=O)_2R^b$、－$SR^b$、－$S(=O)(=NR^b)R^b$、－$NR^bS(=O)_2R^b$、及び－$S(=O)_2N(R^b)_2$からなる群から選択され、各$R^b$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

但し、前記化合物が、化合物ａ．～ｄ．：

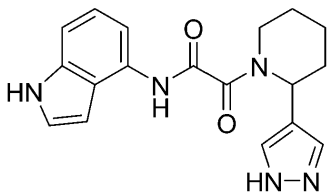
【化６１５】

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド



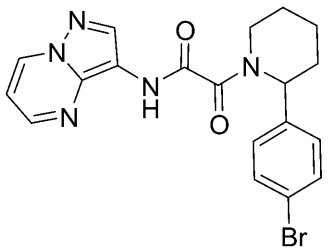
【化６１６】

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド



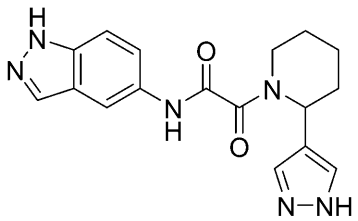
【化６１７】

ｃ．２－（２－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）アセトアミド



【化６１８】

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミド

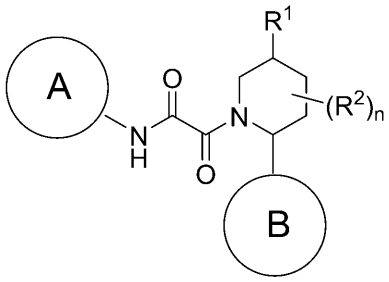


のうちの１つ、またはその薬学的に許容される塩ではない、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７３６】

実施形態９．式（Ｉ）の化合物：

【化６１９】



式（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む任意に置換される縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環系であり、前記８～１０員が、前記縮合系中の原子の総数を指し、

環Ｂが、－Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、各カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換され、

各Ｒ$^1$が、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリ

ルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a1}$、－Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a1}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、－ＳＲ$^{a1}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a1}$）Ｒ$^{a1}$、－ＮＲ$^{a1}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a1}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a1}$）$_2$からなる群から選択され、

各Ｒ$^2$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、－ＳＲ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択されるか、あるいは２個のＲ$^2$が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、構造Ｉのピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、

各Ｒ$^{a1}$及びＲ$^{a2}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^5$で置換され、各Ｒ$^5$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^b$、－Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^b$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^b$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^b$、－ＳＲ$^b$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^b$）Ｒ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^b$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^b$）$_2$からなる群から選択され、各Ｒ$^b$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－$^n$Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｎが、０、１、２、または３であり、

但し、前記化合物が、

ａ．Ｎ－（８－フルオロキノリン－３－イル）－２－オキソ－２－（２－フェニルピペリジン－１－イル）アセトアミド

ｂ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－オキソアセトアミド

ｃ．２－（４－メチル－２－（５－メチルフラン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アセトアミド

ｄ．２－（２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－オキソアセトアミドではない、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７３７】

実施形態１０．$R^1$が、Ｈではなく、$R^B$及び$R^1$が、トランス相対配置にある、実施形態１～６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。

【０７３８】

実施形態１１．$R^1$が、Ｈではなく、$R^B$及び$R^1$が、シス相対配置にある、実施形態１～６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。

【０７３９】

実施形態１２．$R^1$が、Ｈではなく、環Ｂ及び$R^1$が、トランス相対配置にある、実施形態１及び７～９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。

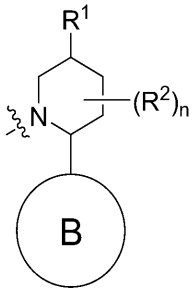
【０７４０】

実施形態１３．$R^1$が、Ｈではなく、環Ｂ及び$R^1$が、シス相対配置にある、実施形態１及び７～９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。

【０７４１】

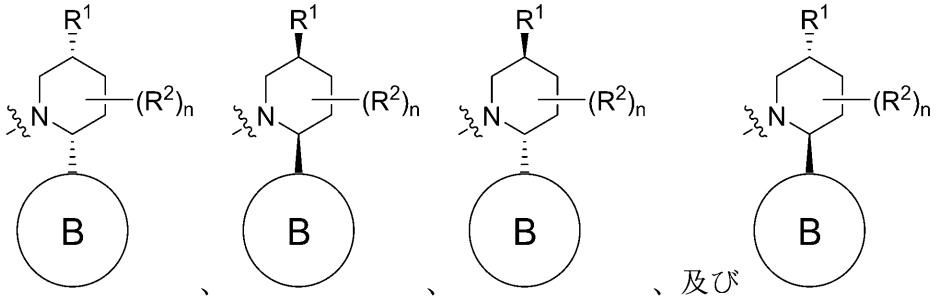
実施形態１４．

【化６２０】



として表される部分が、

【化６２１】

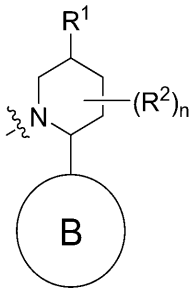


からなる群から選択される、実施形態１及び７～９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

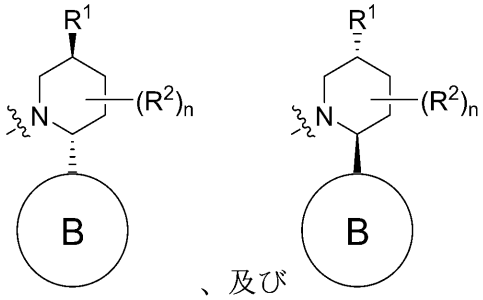
【０７４２】

実施形態１５．

【化６２２】

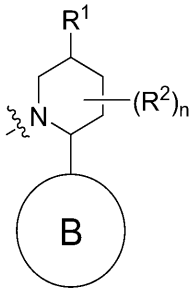


として表される部分が、
【化６２３】

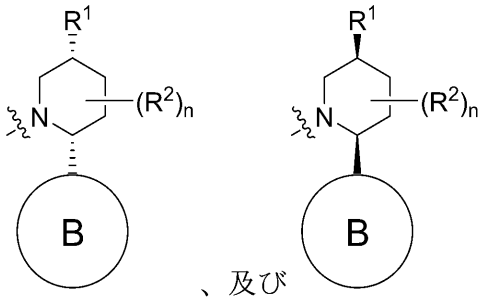


、及び

からなる群から選択される、実施形態１及び７～９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。
【０７４３】
実施形態１６．
【化６２４】



として表される部分が、
【化６２５】



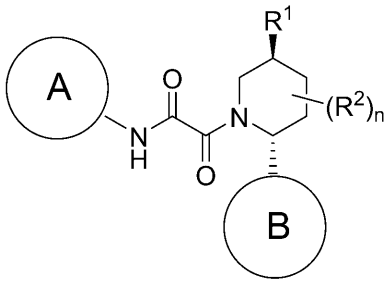
、及び

からなる群から選択される、実施形態１及び７～９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。

【０７４４】

実施形態１７．前記化合物が、式（Ｉａ）の化合物：

【化６２６】



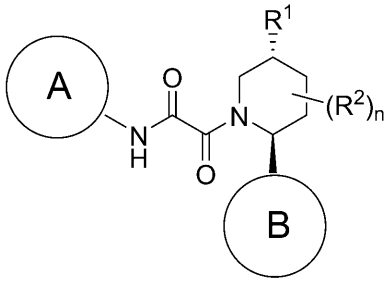
式（Ｉａ）

である、実施形態１５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７４５】

実施形態１８．前記化合物が、式（Ｉｂ）の化合物：

【化６２７】



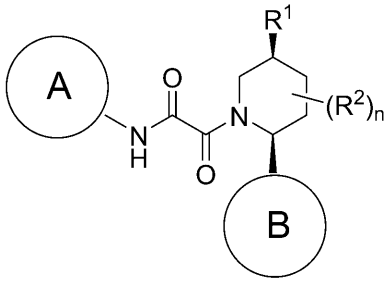
式（Ｉｂ）

である、実施形態１５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７４６】

実施形態１９．前記化合物が、式（Ｉｃ）の化合物：

【化６２８】



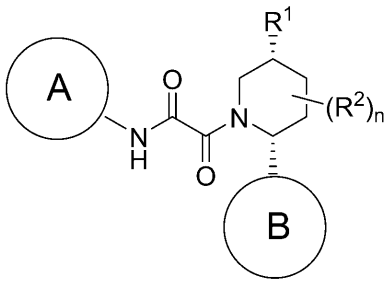
式（Ｉｃ）

である、実施形態１６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７４７】

実施形態２０．前記化合物が、式（Ｉｄ）の化合物：

【化６２９】




式（Ｉｄ）

である、実施形態１６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７４８】

実施形態２１．環Ａが、少なくとも１個の窒素原子を含む縮合二環式８～１０員ヘテロアリール環であり、０、１、２、または３個のＲ$^{4}$で任意の利用可能な位置で置換され、前記８～１０員が、前記縮合系中の原子の総数を指し、

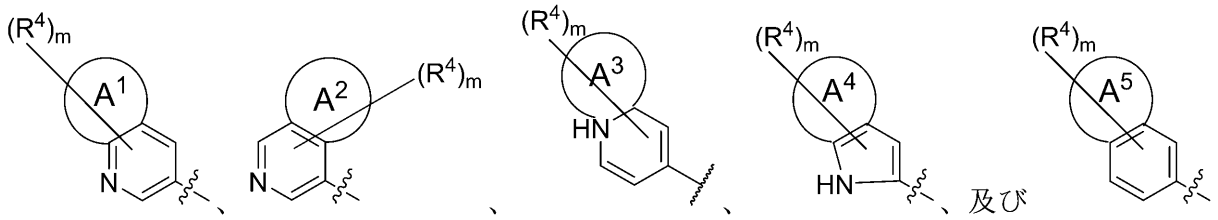
各Ｒ$^{4}$が、独立して、－Ｄ、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、－ＳＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$からなる群から選択され、

各Ｒ$^{a4}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{5}$で置換され、各Ｒ$^{5}$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^{b}$、－Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－ＳＲ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{b}$）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$からなる群から選択され、各Ｒ$^{b}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、実施形態１～２０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。

【０７４９】

実施形態２２．環Ａが、

【化６３０】



からなる群から選択され、

式中、

環Ａ$^{1}$、Ａ$^{2}$、及びＡ$^{4}$の各々が、独立して、４～６員カルボシクリル、４～６員ヘテロシクリル、５～６員ヘテロアリール、またはフェニルであり、

各環Ａ$^{3}$が、独立して、４～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールが、少なくとも１個の窒素原子を含み、

各環Ａ$^{5}$が、独立して、５～６員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、少なくとも１個の窒素原子を含み、

各Ｒ$^{4}$が、独立して、－Ｄ、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ$^{a4}$、－Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a4}$）（Ｒ$^{a4}$）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、－ＳＲ$^{a4}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a4}$）Ｒ$^{a4}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a4}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a4}$）$_{2}$からなる群から選択され、

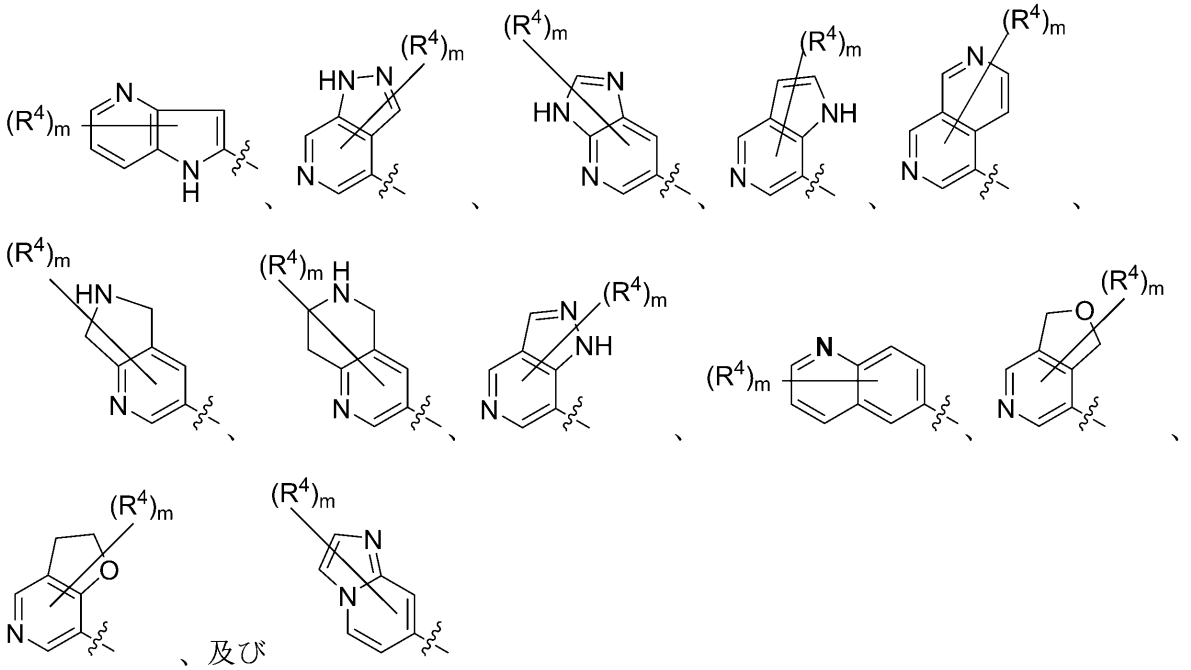
各Ｒ$^{a4}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{5}$で置換され、各Ｒ$^{5}$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^{b}$、－Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－ＳＲ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{b}$）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$からなる群から選択され、各Ｒ$^{b}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、

ｍが、０、１、２、または３である、実施形態１～２０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。

【０７５０】

実施形態２３．環Ａが、

【化６３１】

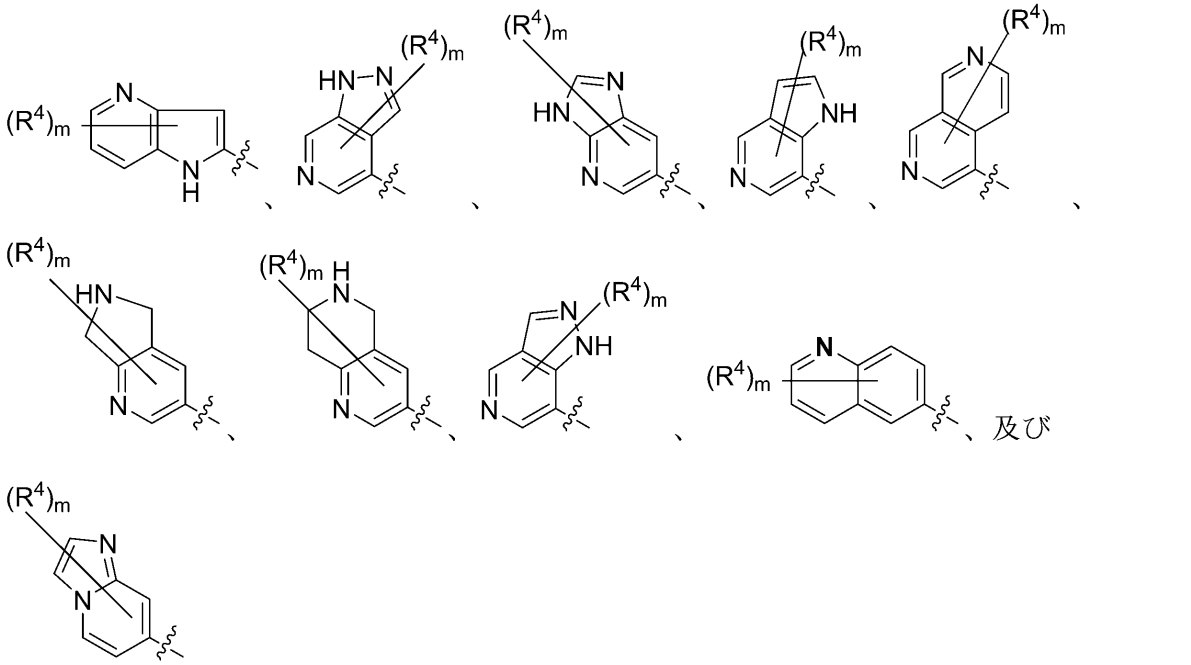


からなる群から選択される、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７５１】

実施形態２４．環Ａが、

【化６３２】

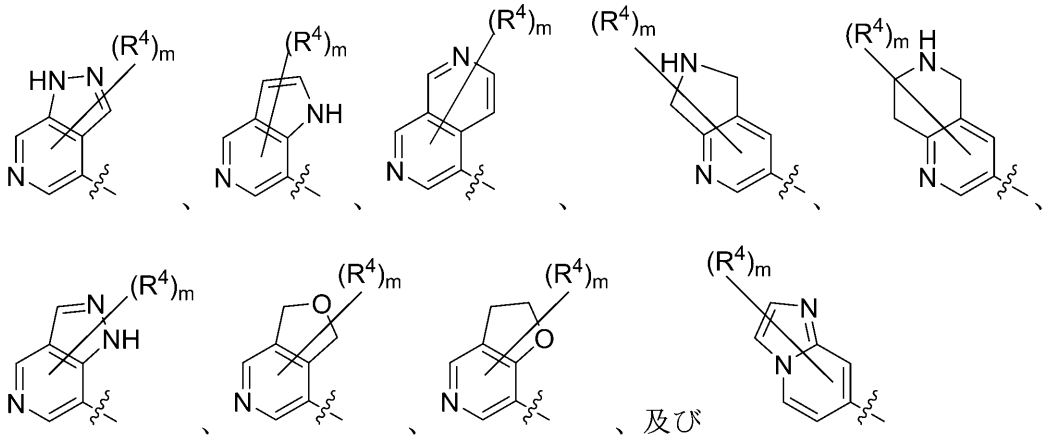


からなる群から選択される、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７５２】

実施形態２５．環Ａが、

【化６３３】

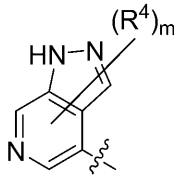


からなる群から選択される、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７５３】

実施形態２６．環Ａが、

【化６３４】

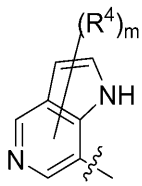


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７５４】

実施形態２７．環Ａが、

【化６３５】

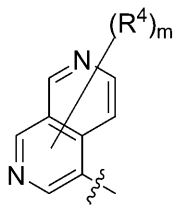


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

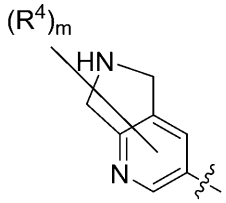
【０７５５】

実施形態２８．環Ａが、

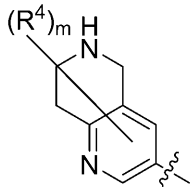
【化６３６】



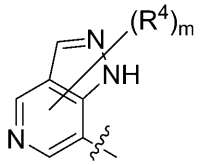
である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７５６】
実施形態２９．環Ａが、
【化６３７】



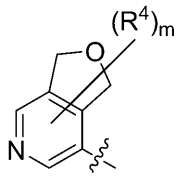
である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７５７】
実施形態３０．環Ａが、
【化６３８】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７５８】
実施形態３１．環Ａが、
【化６３９】

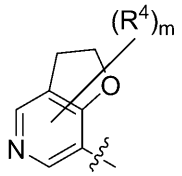


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７５９】
実施形態３２．環Ａが、
【化６４０】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７６０】
実施形態３３．環Ａが、

【化６４１】

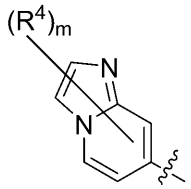


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７６１】

実施形態３４．環Ａが、

【化６４２】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７６２】

実施形態３５．ｍが、０または１である、実施形態２１～３４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。

【０７６３】

実施形態３６．ｍが、０である、実施形態３５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７６４】

実施形態３７．ｍが、１である、実施形態３５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７６５】

実施形態３８．ｍが、２である、実施形態２１～３４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。

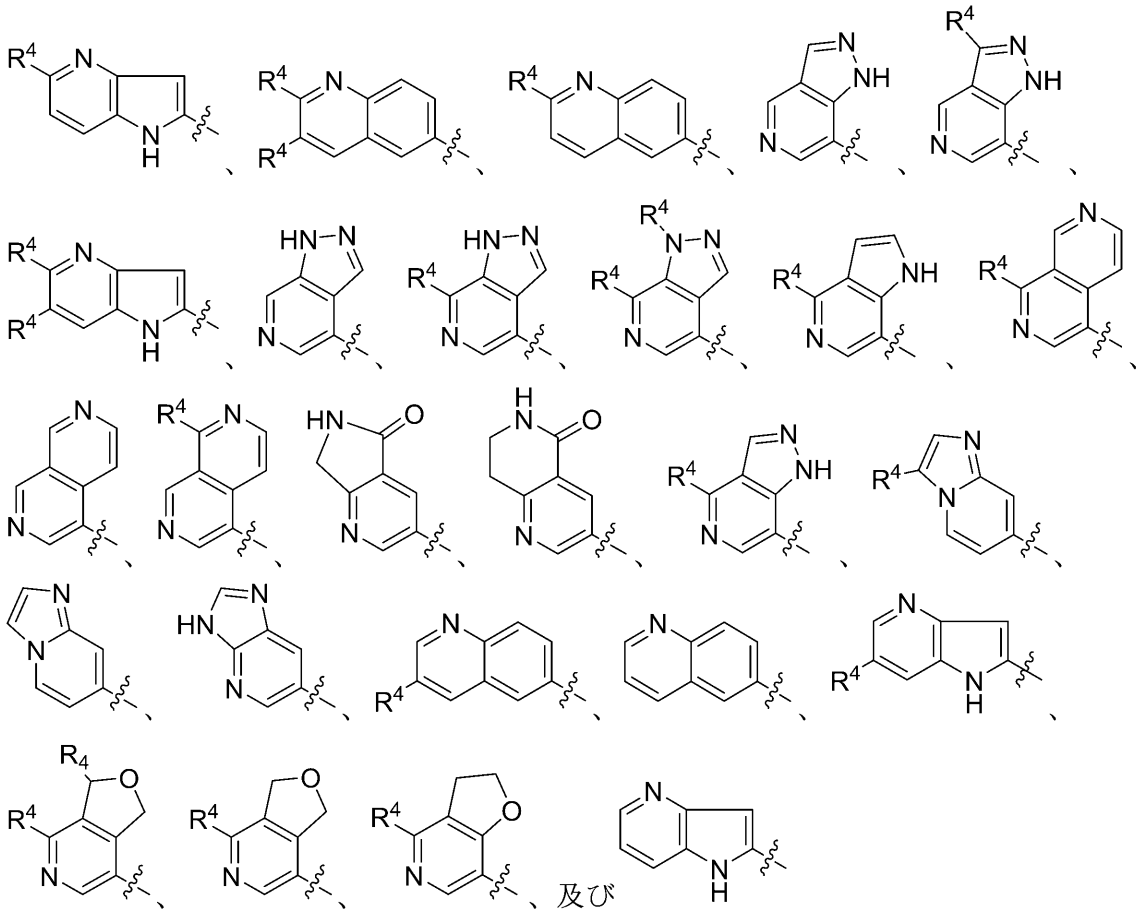
【０７６６】

実施形態３９．ｍが、３である、実施形態２１～３４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。

【０７６７】

実施形態４０．環Ａが、

【化６４３】

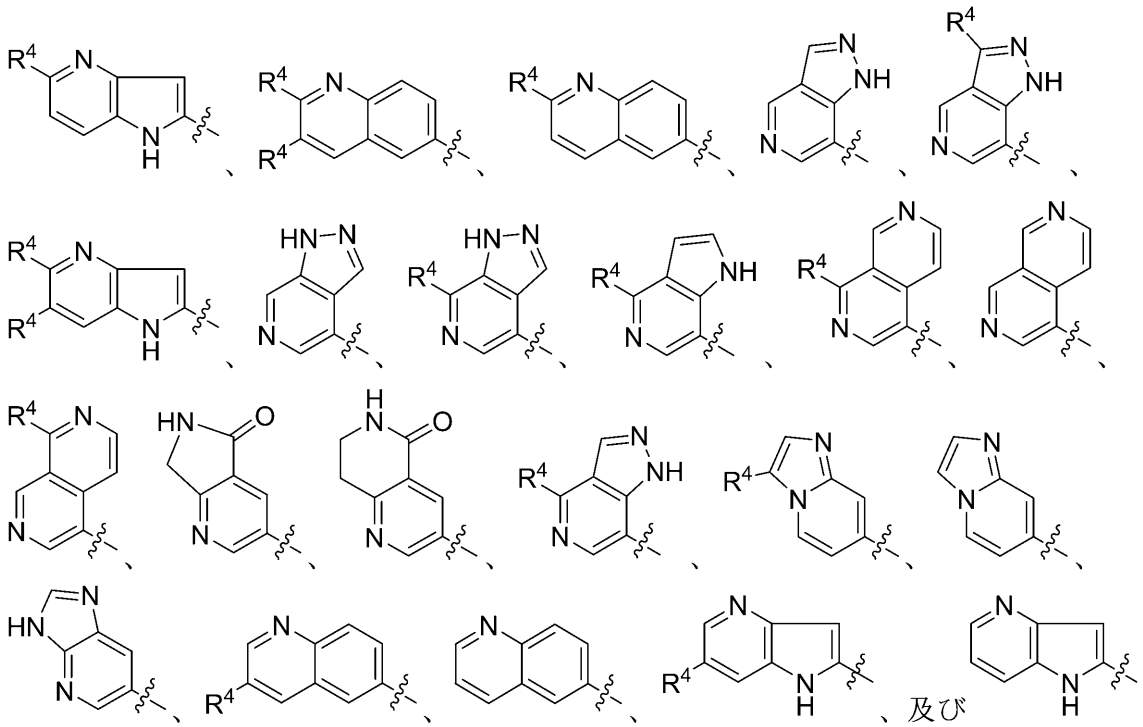


からなる群から選択される、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７６８】

実施形態４１．環Ａが、

【化６４４】

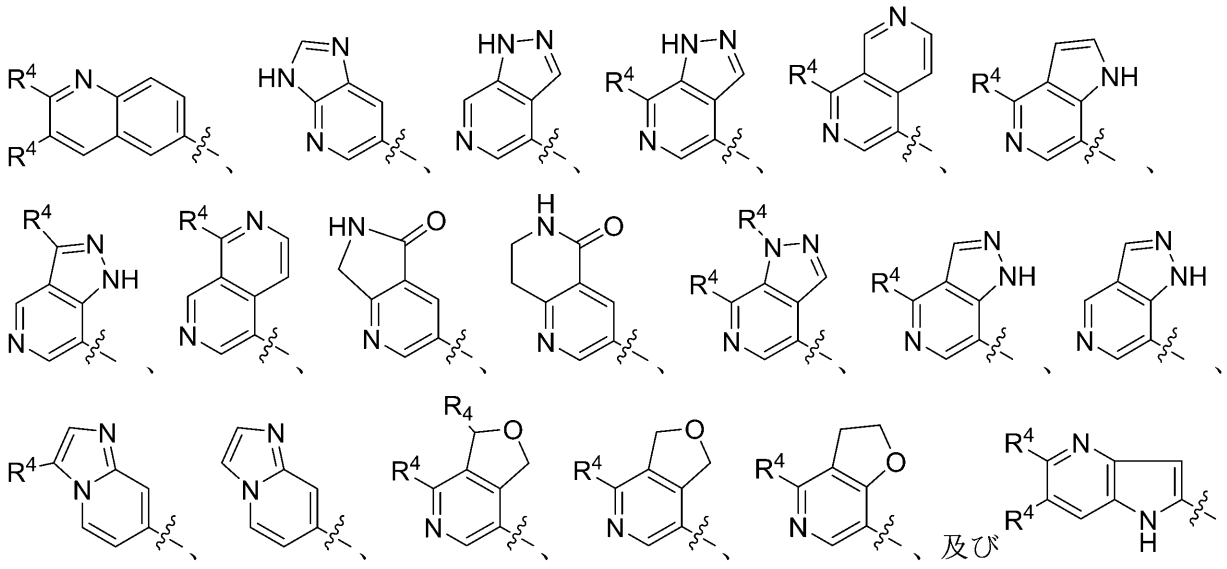


からなる群から選択される、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７６９】

実施形態４２．環Ａが、

【化６４５】

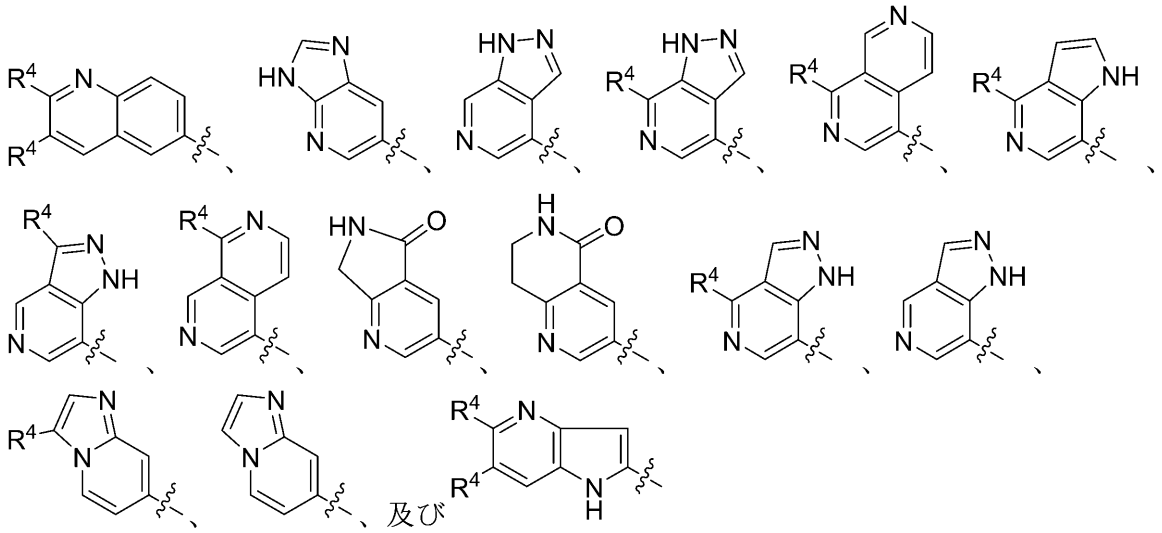


からなる群から選択される、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７７０】

実施形態４３．環Ａが、

【化６４６】

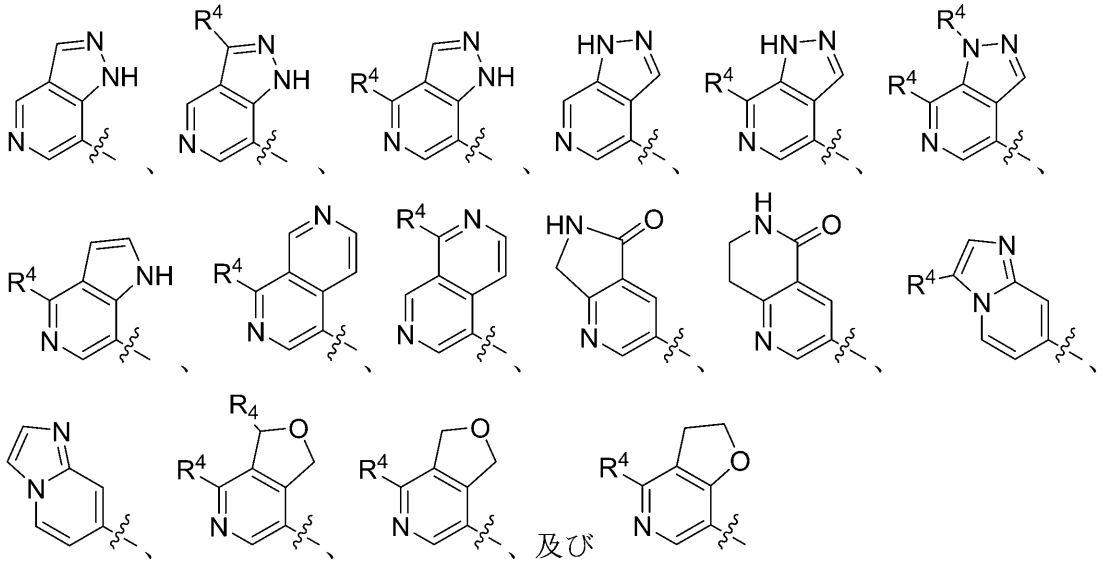


からなる群から選択される、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７７１】

実施形態４４．環Ａが、

【化６４７】

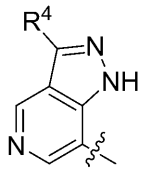


からなる群から選択される、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７７２】

実施形態４５．環Ａが、

【化６４８】

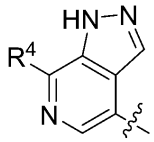


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７７３】

実施形態４６．環Ａが、

【化６４９】

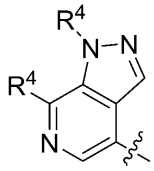


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７７４】

実施形態４７．環Ａが、

【化６５０】

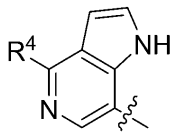


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７７５】

実施形態４８．環Ａが、

【化６５１】

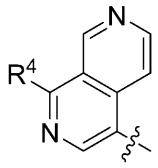


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

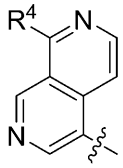
【０７７６】

実施形態４９．環Ａが、

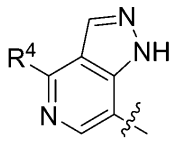
【化６５２】



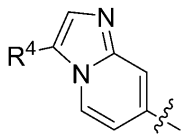
である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７７７】
実施形態５０．環Ａが、
【化６５３】



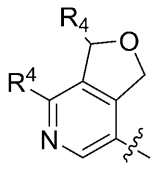
である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７７８】
実施形態５１．環Ａが、
【化６５４】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７７９】
実施形態５２．環Ａが、
【化６５５】

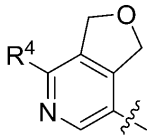


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７８０】
実施形態５３．環Ａが、
【化６５６】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７８１】
実施形態５４．環Ａが、

【化６５７】

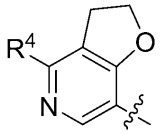


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７８２】

実施形態５５．環Ａが、

【化６５８】

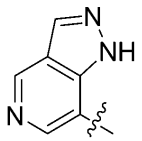


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７８３】

実施形態５６．環Ａが、

【化６５９】

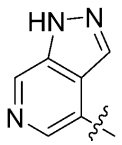


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７８４】

実施形態５７．環Ａが、

【化６６０】

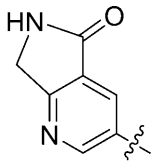


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７８５】

実施形態５８．環Ａが、

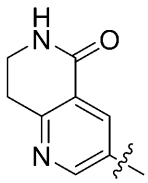
【化６６１】



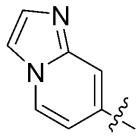
である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７８６】

実施形態５９．環Ａが、
【化６６２】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７８７】
実施形態６０．環Ａが、
【化６６３】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０７８８】
実施形態６１．各$R^4$が、独立して、－Ｄ、ハロ、＝Ｏ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、－$OR^{a4}$、－$N(R^{a4})_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^{a4}$、－$NR^{a4}C$（＝Ｏ）$R^{a4}$、－$NR^{a4}C$（＝Ｏ）$OR^{a4}$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(R^{a4})_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$OR^{a4}$）（$R^{a4}$）、及び－ＯＣ（＝Ｏ）$N(R^{a4})_2$からなる群から選択される、実施形態２１～５５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。
【０７８９】
実施形態６２．各$R^4$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、－$OR^{a4}$、及び－$N(R^{a4})_2$からなる群から選択される、実施形態２１～５５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。
【０７９０】
実施形態６３．各$R^4$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、－$C_1$－$C_6$アルキル、及び－$N(R^{a4})_2$からなる群から選択される、実施形態２１～５５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。
【０７９１】
実施形態６４．各$R^{a4}$が、独立して、Ｈ、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２１～５５及び６１～６３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。
【０７９２】
実施形態６５．各$R^{a4}$が、Ｈである、実施形態２１～５５及び６１～６３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。
【０７９３】
実施形態６６．各$R^4$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{t}$Ｂｕ、－$NH_2$、－$NHCH_3$、及び－Ｎ（$CH_3$）$_2$からなる群から選択される、実施形態２１～５５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。
【０７９４】
実施形態６７．各$R^4$が、独立して、－$NHCH_3$、－$NH_2$、または－Ｍｅである、

実施形態２１～５５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。

【０７９５】

実施形態６８．各Ｒ$^{4}$が、独立して、－ＮＨ$_{2}$、または－Ｍｅである、実施形態２１～５５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。

【０７９６】

実施形態６９．各Ｒ$^{4}$が、－ＮＨ$_{2}$である、実施形態２１～５５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。

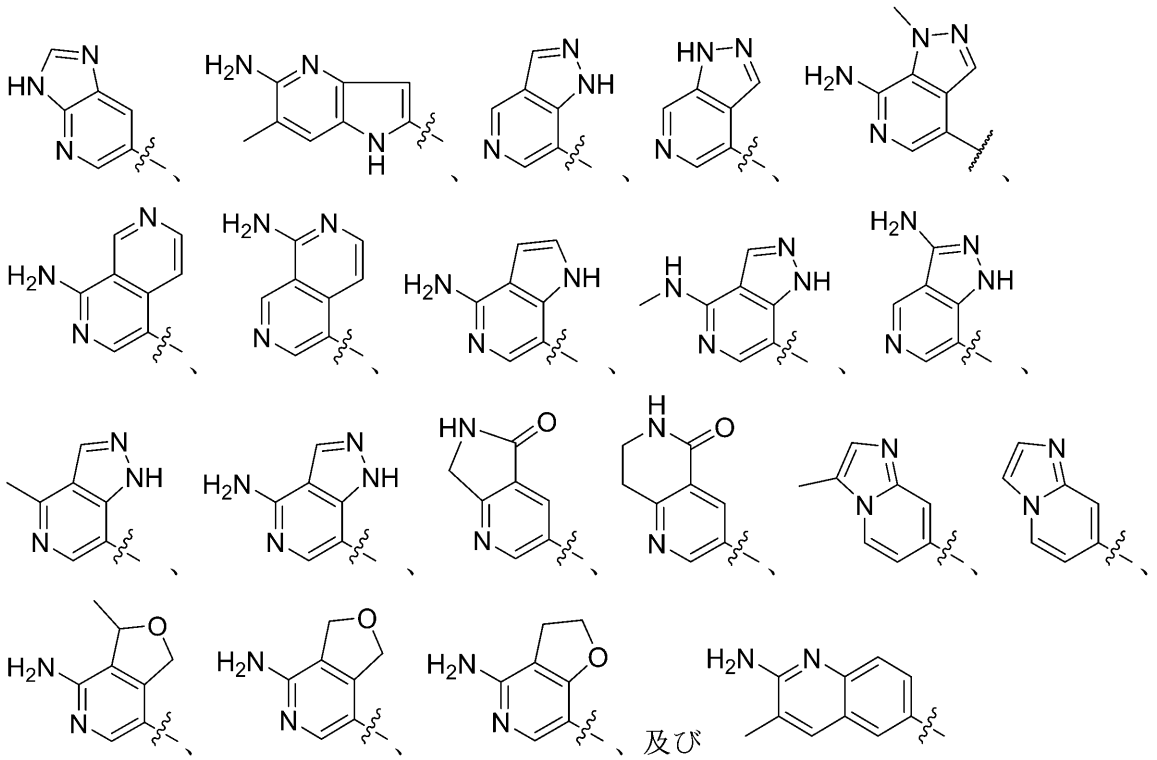
【０７９７】

実施形態７０．各Ｒ$^{4}$が、－Ｍｅである、実施形態２１～５５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。

【０７９８】

実施形態７１．環Ａが、

【化６６４】

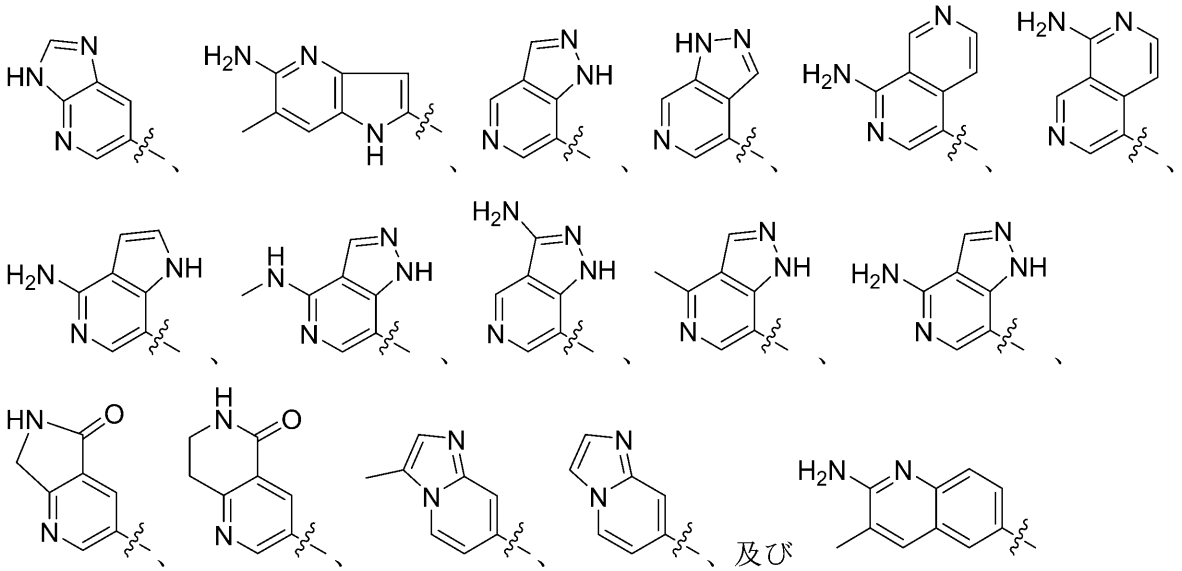


からなる群から選択される、実施形態１～７０のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０７９９】

実施形態７２．環Ａが、

【化６６５】

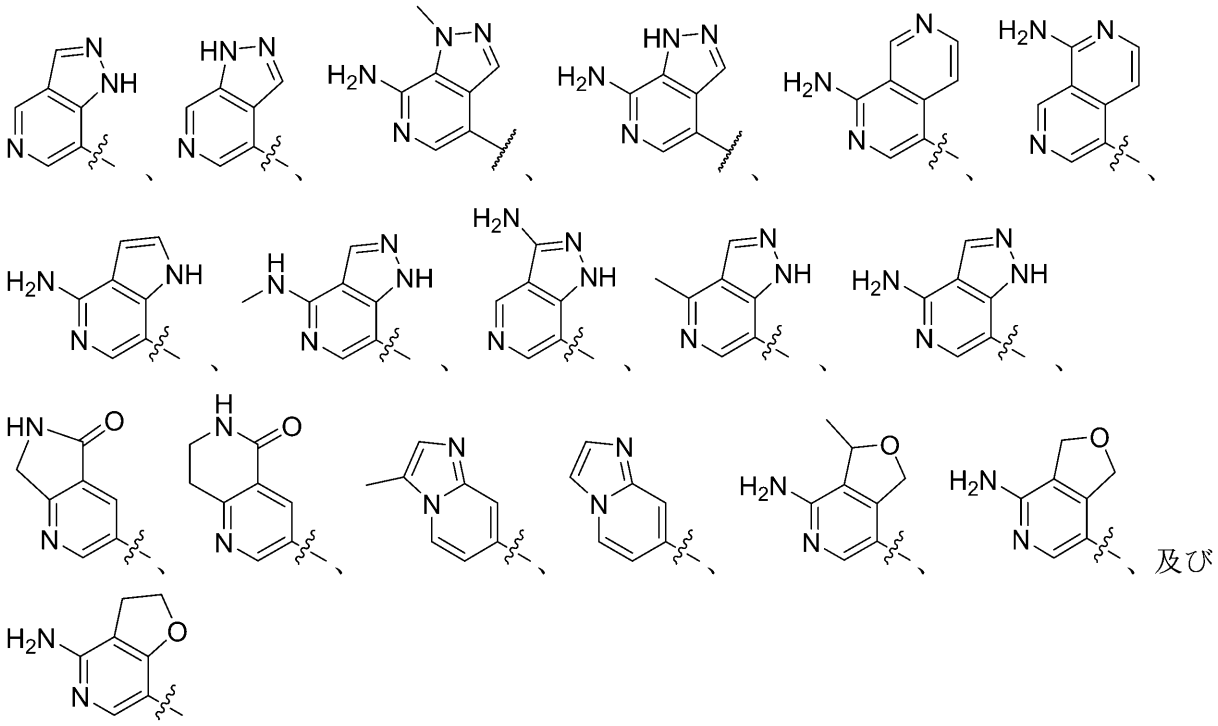



からなる群から選択される、実施形態１～７０のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０８００】

実施形態７３．環Ａが、

【化６６６】

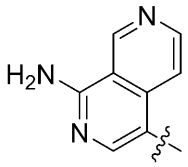



からなる群から選択される、実施形態１～７０のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０８０１】

実施形態７４．環Ａが、

【化６６７】

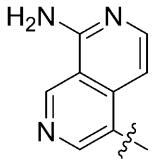


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０８０２】

実施形態７５．環Ａが、

【化６６８】

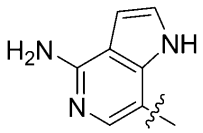


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０８０３】

実施形態７６．環Ａが、

【化６６９】

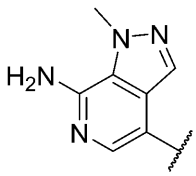


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０８０４】

実施形態７７．環Ａが、

【化６７０】

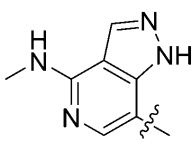


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

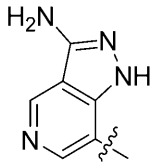
【０８０５】

実施形態７８．環Ａが、

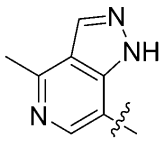
【化６７１】



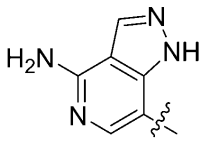
である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０８０６】
実施形態７９．環Ａが、
【化６７２】



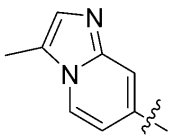
である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０８０７】
実施形態８０．環Ａが、
【化６７３】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０８０８】
実施形態８１．環Ａが、
【化６７４】

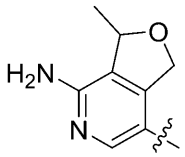


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０８０９】
実施形態８２．環Ａが、
【化６７５】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０８１０】
実施形態８３．環Ａが、

【化６７６】

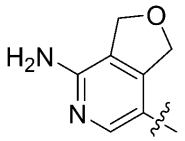


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０８１１】

実施形態８４．環Ａが、

【化６７７】

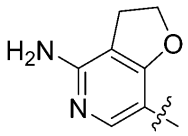


である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０８１２】

実施形態８５．環Ａが、

【化６７８】



である、実施形態２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０８１３】

実施形態８６．各$R^1$が、Ｈ、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ）、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ）、５員ヘテロアリール（例えば、ピラゾリル）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－$CF_3$、－$CHF_2$、－$CH_2CF_3$）、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル（例えば、－$CH_2OH$）、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）、－$OR^{a1}$（例えば、－ＯＨ、－　－$OCH_3$、－$OCHF_2$）、－$N(R^{a1})_2$、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{a1}$）$_2$（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）$NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$CH_3$）からなる群から選択される、実施形態１～８５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。

【０８１４】

実施形態８７．各$R^{a1}$が、独立して、Ｈ、及び－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－$^n$Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）からなる群から選択される、実施形態１～８６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。

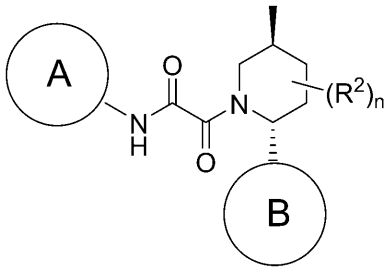
【０８１５】

実施形態８８．各$R^1$が、独立して、Ｈ、－Ｍｅ、及び－Ｅｔからなる群から選択される、実施形態１～８６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。

【０８１６】

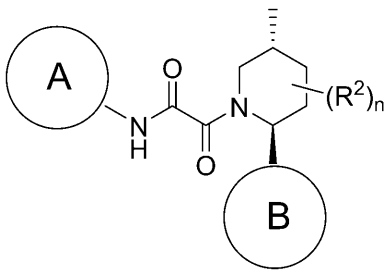
実施形態８９．各$R^1$が、独立して、－Ｈ、及び－Ｍｅからなる群から選択される、実

施形態１～８６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。
【０８１７】
実施形態９０．各Ｒ$^{1}$が、－Ｍｅである、実施形態１～８６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。
【０８１８】
実施形態９１．各Ｒ$^{1}$が、－Ｈである、実施形態１～８６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。
【０８１９】
実施形態９２．各Ｒ$^{1}$が、－Ｅｔである、実施形態１～８６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。
【０８２０】
実施形態９３．前記化合物が、式（Ｉａ１）の化合物：
【化６７９】




式（Ｉａ１）

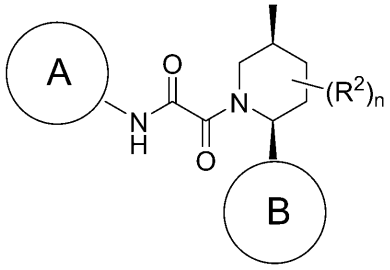
である、実施形態１、７～９、１２、１４、１５、１７、及び２１～９０のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０８２１】
実施形態９４．前記化合物が、式（Ｉｂ１）の化合物：
【化６８０】




式（Ｉｂ１）

である、実施形態１、７～９、１２、１４、１５、１８、及び２１～９０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。
【０８２２】
実施形態９５．前記化合物が、式（Ｉｃ１）の化合物：

【化６８１】



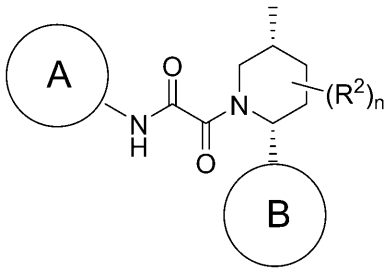
式（Ｉｃ１）

である、実施形態１、７～９、１２、１４、１５、１６、１９、及び２１～９０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。

【０８２３】

実施形態９６．前記化合物が、式（Ｉｄ１）の化合物：

【化６８２】



式（Ｉｄ１）

である、実施形態１、７～９、１２、１４、１５、１６、及び２０～９０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。

【０８２４】

実施形態９７．ｎが、０または１である、実施形態１～９６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。

【０８２５】

実施形態９８．ｎが、０である、実施形態１～９６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。

【０８２６】

実施形態９９．ｎが、１である、実施形態１～９６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。

【０８２７】

実施形態１００．ｎが、２である、実施形態１～９６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。

【０８２８】

実施形態１０１．ｎが、３である、実施形態１～９６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。

【０８２９】

実施形態１０２．各$R^2$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－$OR^{a2}$、－$N(R^{a2})_2$、－$C(=O)R^{a2}$、－$C(=O)OR^{a2}$、－$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$、－$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$、－$CH_2C(=O)N(R^{a2})_2$－$C(=O)N(R^{a2})_2$、－ＯＣ（＝

Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、－ＳＲ$^{a2}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a2}$）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a2}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８３０】

実施形態１０３．各Ｒ$^2$が、独立して、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、３～６員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル）、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a4}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－ＮＲ$^{a2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８３１】

実施形態１０４．各Ｒ$^2$が、独立して、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、３～６員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル）、－ＯＲ$^{a2}$、－Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{a2}$）（Ｒ$^{a2}$）、及び－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a2}$）$_2$からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８３２】

実施形態１０５．各Ｒ$^{a2}$が、独立して、Ｈ、及び－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０４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。

【０８３３】

実施形態１０６．各Ｒ$^2$が、独立して、ハロ（例えば、－Ｃｌ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$）、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシ（例えば、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$）、－　－ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＯＨ、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８３４】

実施形態１０７．各Ｒ$^2$が、独立して、ハロ（例えば、－Ｃｌ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$）、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、及び－－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８３５】

実施形態１０８．各Ｒ$^2$が、独立して、ハロ（例えば、－Ｃｌ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$）、及び－－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８３６】

実施形態１０９．各Ｒ$^2$が、独立して、ハロ（例えば、－Ｃｌ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ

、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及び－－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８３７】

実施形態１１０．各Ｒ$^2$が、独立して、－Ｆ、－Ｍｅ、－ＣＦ$_3$、及び－－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８３８】

実施形態１１１．各Ｒ$^2$が、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^t$Ｂｕ、－ＣＦ$_3$、シクロブチル、及び－－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８３９】

実施形態１１２．Ｒ$^2$が、－Ｆである、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８４０】

実施形態１１３．Ｒ$^2$が、－Ｍｅである、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８４１】

実施形態１１４．Ｒ$^2$が、－ＣＦ$_3$である、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８４２】

実施形態１１５．Ｒ$^2$が、－－ＯＣＨ$_3$である、実施形態１～９７及び９９～１０１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。

【０８４３】

実施形態１１６．環Ｂが、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール及び５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリール及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８４４】

実施形態１１７．環Ｂが、フェニル、ナフタレニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_7$単環式シクロアルキル、３～７員単環式ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、及び８～１０員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８４５】

実施形態１１８．環Ｂが、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール及び８～１０員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリール及びヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８４６】

実施形態１１９．環Ｂが、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、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］

イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８４７】

実施形態１２０．環Ｂが、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、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル）からなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８４８】

実施形態１２１．環Ｂが、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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、オキサゾリル、ピラゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８４９】

実施形態１２２．環Ｂが、シクロブチル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、ピリジニル、フェニル、ナフタレニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８５０】

実施形態１２３．環Ｂが、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、ピリジニル、フェニル、ナフタレニル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８５１】

実施形態１２４．環Ｂが、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、オキセタン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－

３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、チアゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）からなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８５２】

実施形態１２５．環Ｂが、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、オキセタン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、チアゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）からなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８５３】

実施形態１２６．環Ｂが、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、オキセタン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、チアゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）からなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８５４】

実施形態１２７．環Ｂが、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、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８５５】

実施形態１２８．環Ｂが、$C_3$－$C_7$単環式シクロアルキルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８５６】

実施形態１２９．環Ｂが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８５７】

実施形態１３０．環Ｂが、シクロプロピルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８５８】
実施形態１３１．環Ｂが、シクロブチルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８５９】
実施形態１３２．環Ｂが、シクロペンチルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６０】
実施形態１３３．環Ｂが、シクロヘキシルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６１】
実施形態１３４．環Ｂが、独立して、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１もしくは２個のヘテロ原子を含む３～７員単環式ヘテロシクリル、またはその酸化形態であり、前記ヘテロシクリルが、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６２】
実施形態１３５．環Ｂが、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６３】
実施形態１３６．環Ｂが、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、及びテトラヒドロピラン－４－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６４】
実施形態１３７．環Ｂが、テトラヒドロフラニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６５】
実施形態１３８．環Ｂが、テトラヒドロフラン－３－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６６】
実施形態１３９．環Ｂが、テトラヒドロピラニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６７】
実施形態１４０．環Ｂが、テトラヒドロピラン－２－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６８】
実施形態１４１．環Ｂが、テトラヒドロピラン－３－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８６９】
実施形態１４２．環Ｂが、テトラヒドロピラン－４－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８７０】
実施形態１４３．環Ｂが、独立して、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、または３個のヘテロ原子を含む５～６員単環式ヘテロアリールであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８７１】
実施形態１４４．環Ｂが、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、及びピリジニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８７２】
実施形態１４５．環Ｂが、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、及びピリジン－４－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８７３】
実施形態１４６．環Ｂが、ピラゾリルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８７４】
実施形態１４７．環Ｂが、ピラゾール－５－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８７５】
実施形態１４８．環Ｂが、ピラゾール－３－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８７６】
実施形態１４９．環Ｂが、チオフェニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８７７】
実施形態１５０．環Ｂが、チオフェン－３－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８７８】
実施形態１５１．環Ｂが、オキサゾリルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８７９】
実施形態１５２．環Ｂが、オキサゾール－５－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８８０】
実施形態１５３．環Ｂが、ピリジニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８８１】
実施形態１５４．環Ｂが、ピリジン－３－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８８２】
実施形態１５５．環Ｂが、ピリジン－４－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８８３】
実施形態１５６．環Ｂが、シクロペンチル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、１Ｈ－インダゾール－５－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８８４】
実施形態１５７．環Ｂが、シクロペンチル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８８５】
実施形態１５８．環Ｂが、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール（例えば、ナフタレニル、フェニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）であり、前記アリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８８６】
実施形態１５９．環Ｂが、ナフタレニル、フェニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８８７】
実施形態１６０．環Ｂが、フェニル、ナフタレン－２－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８８８】
実施形態１６１．環Ｂが、ナフタレニルまたはフェニルであり、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０８８９】
実施形態１６２．環Ｂが、ナフタレニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換さ

れる、実施形態１～１１５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。

【０８９０】

実施形態１６３．環Ｂが、ナフタレン－１－イル、及びナフタレン－２－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８９１】

実施形態１６４．環Ｂが、ナフタレン－２－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８９２】

実施形態１６５．環Ｂが、フェニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８９３】

実施形態１６６．環Ｂが、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８９４】

実施形態１６７．環Ｂが、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８９５】

実施形態１６８．環Ｂが、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８９６】

実施形態１６９．環Ｂが、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８９７】

実施形態１７０．環Ｂが、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８９８】

実施形態１７１．環Ｂが、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０８９９】

実施形態１７２．環Ｂが、８～１０員二環式ヘテロアリールであり、前記二環式ヘテロアリールが、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９００】

実施形態１７３．環Ｂが、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニ

ル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９０１】

実施形態１７４．環Ｂが、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９０２】

実施形態１７５．環Ｂが、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９０３】

実施形態１７６．環Ｂが、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９０４】

実施形態１７７．環Ｂが、独立して、１Ｈ－インダゾール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９０５】

実施形態１７８．環Ｂが、独立して、１Ｈ－インダゾール－５－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９０６】

実施形態１７９．環Ｂが、独立して、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、

及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９０７】

実施形態１８０．環Ｂが、１Ｈインダゾリルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９０８】

実施形態１８１．環Ｂが、１Ｈインダゾール－５－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９０９】

実施形態１８２．環Ｂが、１Ｈインダゾール－４－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９１０】

実施形態１８３．環Ｂが、２Ｈ－インダゾリルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９１１】

実施形態１８４．環Ｂが、２Ｈ－インダゾール－６－イルである、実施形態１～１１５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。

【０９１２】

実施形態１８５．環Ｂが、２Ｈ－インダゾール－５－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９１３】

実施形態１８６．環Ｂが、キノリニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９１４】

実施形態１８７．環Ｂが、キノリン－６－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９１５】

実施形態１８８．環Ｂが、キノリン－７－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９１６】

実施形態１８９．環Ｂが、イソキノリニルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９１７】

実施形態１９０．環Ｂが、イソキノリン－６－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９１８】

実施形態１９１．環Ｂが、ベンゾ［ｄ］チアゾリルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。

【０９１９】
実施形態１９２．環Ｂが、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルであり、任意の利用可能な位置で任意に置換される、実施形態１～１１５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。
【０９２０】
実施形態１９３．環Ｂが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で任意の利用可能な位置で置換され、
各Ｒ$^{3}$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、－ＣＮ、ハロ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^{a3}$、－Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a3}$、－ＮＲ$^{a3}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$、－ＮＲ$^{a3}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{a3}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a3}$、－ＳＲ$^{a3}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{a3}$）Ｒ$^{a3}$、－ＮＲ$^{a3}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a3}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{a3}$）$_{2}$からなる群から選択され、Ｒ$^{3}$の各アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^{6}$で置換され、各Ｒ$^{6}$が、独立して、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、－ＯＨ、＝Ｏ、ハロ、－ＯＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され、前記－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルの１個以上の水素が、重水素で置き換えられ得る）、各Ｒ$^{a3}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、任意の利用可能な位置で任意に置換される（例えば、０、１、２、または３個のＲ$^{5}$で置換され、各Ｒ$^{5}$が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－ＯＲ$^{b}$、－Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－ＳＲ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{b}$）Ｒ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{b}$）$_{2}$からなる群から選択され、各Ｒ$^{b}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－$^{n}$Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びＣ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル（例えば、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）からなる群から選択される）、実施形態１～１９２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。
【０９２１】
実施形態１９４．環Ｂが、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、及び５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリール及びヘテロアリールが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９２２】

実施形態１９５．環Ｂが、フェニル、ナフタレニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_7$単環式シクロアルキル、３～７員単環式ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、及び８～１０員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^3$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９２３】

実施形態１９６．環Ｂが、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、及び８～１０員二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリール及びヘテロアリールが、０、１、２、または３個のＲ$^3$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９２４】

実施形態１９７．環Ｂが、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、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^3$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９２５】

実施形態１９８．環Ｂが、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、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^3$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９２６】

実施形態１９９．環Ｂが、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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、オキサゾリル、ピラゾリル、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９２７】

実施形態２００．環Ｂが、シクロブチル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、ピリジニル、フェニル、ナフタレニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９２８】

実施形態２０１．環Ｂが、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、ピリジニル、フェニル、ナフタレニル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９２９】

実施形態２０２．環Ｂが、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、オキセタン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、チアゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）からなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３０】

実施形態２０３．環Ｂが、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、オキセタン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－

３－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、チアゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）からなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３１】

実施形態２０４．環Ｂが、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、オキセタン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、チアゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル）からなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３２】

実施形態２０５．環Ｂが、シクロペンチル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－インダゾール－５－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキ

ノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３３】

実施形態２０６．環Ｂが、シクロペンチル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３４】

実施形態２０７．環Ｂが、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、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、フェニル、ナフタレン－２－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３５】

実施形態２０８．環Ｂが、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$単環式シクロアルキルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３６】

実施形態２０９．環Ｂが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３７】

実施形態２１０．環Ｂが、シクロプロピルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で任意の利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３８】

実施形態２１１．環Ｂが、シクロブチルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９３９】

実施形態２１２．環Ｂが、シクロペンチルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９４０】

実施形態２１３．環Ｂが、シクロヘキシルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９４１】
実施形態２１４．環Ｂが、独立して、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１もしくは２個のヘテロ原子を含む３～７員単環式ヘテロシクリル、またはその酸化形態であり、前記ヘテロシクリルが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９４２】
実施形態２１５．環Ｂが、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９４３】
実施形態２１６．環Ｂが、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－２－イル、テトラヒドロピラン－３－イル、及びテトラヒドロピラン－４－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９４４】
実施形態２１７．環Ｂが、テトラヒドロフラニルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９４５】
実施形態２１８．環Ｂが、テトラヒドロフラン－３－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９４６】
実施形態２１９．環Ｂが、テトラヒドロピラニルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９４７】
実施形態２２０．環Ｂが、テトラヒドロピラン－２－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９４８】
実施形態２２１．環Ｂが、テトラヒドロピラン－３－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９４９】
実施形態２２２．環Ｂが、テトラヒドロピラン－４－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９５０】
実施形態２２３．環Ｂが、独立して、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、または３個のヘテロ原子を含む５～６員単環式ヘテロアリールであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９５１】
実施形態２２４．環Ｂが、ピラゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、及びピリジニルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９５２】
実施形態２２５．環Ｂが、ピラゾール－５－イル、ピラゾール－３－イル、チオフェン－３－イル、オキサゾール－５－イル、ピリジン－３－イル、及びピリジン－４－イルか

らなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９５３】

実施形態２２６．環Ｂが、ピラゾリルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９５４】

実施形態２２７．環Ｂが、ピラゾール－５－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９５５】

実施形態２２８．環Ｂが、ピラゾール－３－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９５６】

実施形態２２９．環Ｂが、チオフェニルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９５７】

実施形態２３０．環Ｂが、チオフェン－３－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９５８】

実施形態２３１．環Ｂが、オキサゾリルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９５９】

実施形態２３２．環Ｂが、オキサゾール－５－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９６０】

実施形態２３３．環Ｂが、ピリジニルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９６１】

実施形態２３４．環Ｂが、ピリジン－３－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９６２】

実施形態２３５．環Ｂが、ピリジン－４－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９６３】

実施形態２３６．環Ｂが、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール（例えば、ナフタレニル、フェニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル）であり、前記アリールが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９６４】

実施形態２３７．環Ｂが、ナフタレニル、フェニル、１，２，３，４－テトラヒドロキ

ノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル）からなる群から選択され、アリールが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９６５】

実施形態２３８．環Ｂが、フェニル、ナフタレン－２－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、及び２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９６６】

実施形態２３９．環Ｂが、ナフタレニルまたはフェニルであり、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９６７】

実施形態２４０．環Ｂが、ナフタレニルであり、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物。

【０９６８】

実施形態２４１．環Ｂが、ナフタレン－１－イル、及びナフタレン－２－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９６９】

実施形態２４２．環Ｂが、ナフタレン－２－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９７０】

実施形態２４３．環Ｂが、フェニルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９７１】

実施形態２４４．環Ｂが、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９７２】

実施形態２４５．環Ｂが、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９７３】

実施形態２４６．環Ｂが、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９７４】

実施形態２４７．環Ｂが、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９７５】

実施形態２４８．環Ｂが、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記

載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９７６】
実施形態２４９．環Ｂが、２，３－ジヒドロベンゾフラニルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９７７】
実施形態２５０．環Ｂが、２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９７８】
実施形態２５１．環Ｂが、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９７９】
実施形態２５２．環Ｂが、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９８０】
実施形態２５３．環Ｂが、８～１０員二環式ヘテロアリールであり、前記二環式ヘテロアリールが、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９８１】
実施形態２５４．環Ｂが、インドリル、ベンゾフラニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、１，５－ナフチリジニル、１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、イソキノリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル）、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾリル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９８２】
実施形態２５５．環Ｂが、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９８３】
実施形態２５６．環Ｂが、２Ｈ－インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びベンゾ［ｄ］チアゾリルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９８４】
実施形態２５７．環Ｂが、インドール－４－イル、インドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、１Ｈインダゾール－５－イル、１Ｈインダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、キノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］イミダゾ－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾー

ル－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－５－イル、１Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－５－イル、及びチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９８５】

実施形態２５８．環Ｂが、独立して、１Ｈ－インダゾール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－４－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９８６】

実施形態２５９．環Ｂが、１Ｈ－インダゾール－５－イル、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９８７】

実施形態２６０．環Ｂが、２Ｈ－インダゾール－６－イル、２Ｈ－インダゾール－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－６－イル、及びベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルからなる群から選択され、各々が、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９８８】

実施形態２６１．環Ｂが、１Ｈインダゾリルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９８９】

実施形態２６２．環Ｂが、１Ｈインダゾール－５－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９９０】

実施形態２６３．環Ｂが、１Ｈインダゾール－４－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９９１】

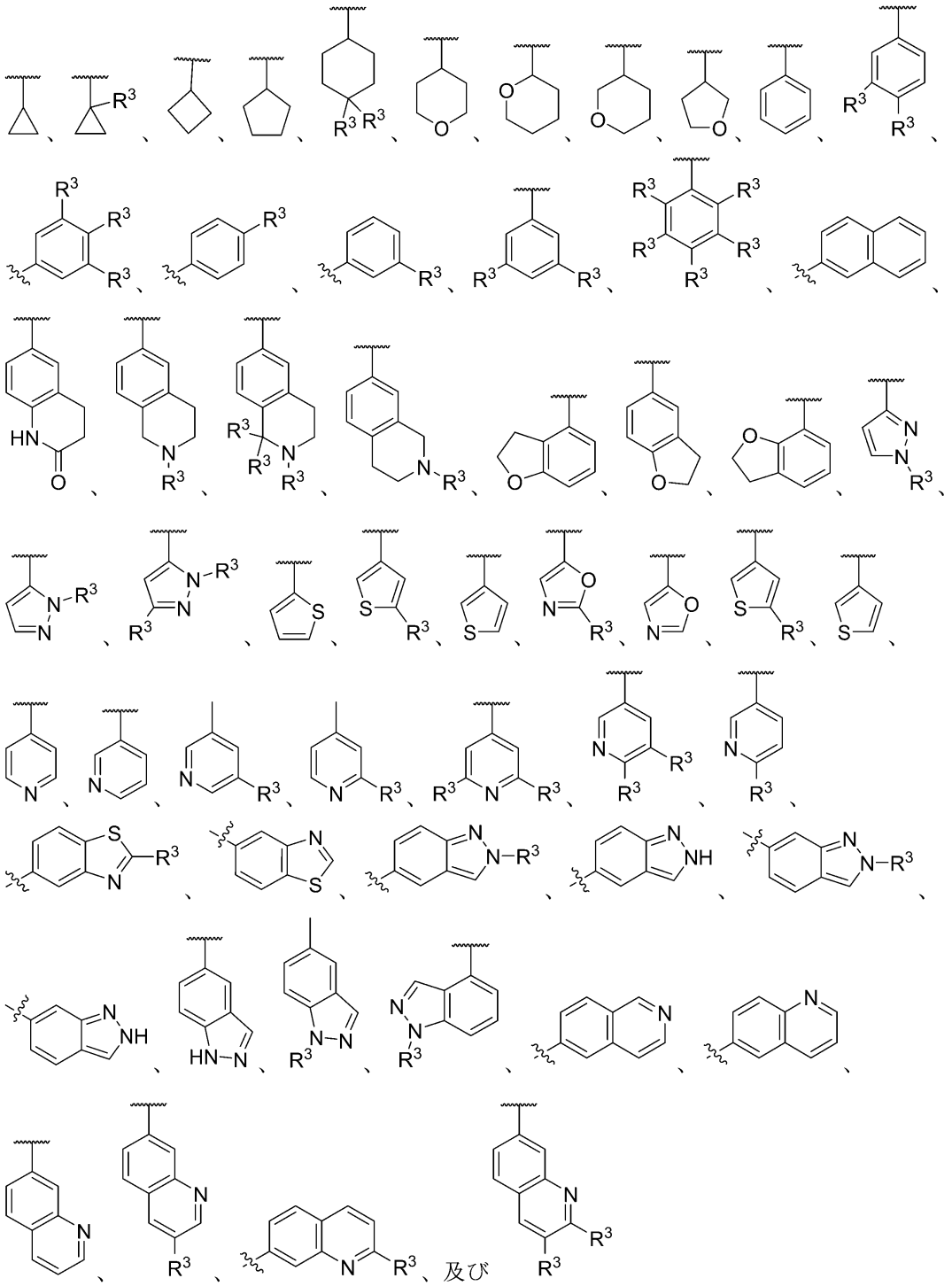
実施形態２６４．環Ｂが、２Ｈ－インダゾリルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９９２】

実施形態２６５．環Ｂが、２Ｈ－インダゾール－６－イルである、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【０９９３】
実施形態２６６．環Ｂが、２Ｈ－インダゾール－５－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９９４】
実施形態２６７．環Ｂが、キノリニルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９９５】
実施形態２６８．環Ｂが、キノリン－６－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９９６】
実施形態２６９．環Ｂが、キノリン－７－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９９７】
実施形態２７０．環Ｂが、イソキノリニルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９９８】
実施形態２７１．環Ｂが、イソキノリン－６－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０９９９】
実施形態２７２．環Ｂが、ベンゾ［ｄ］チアゾリルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０００】
実施形態２７３．環Ｂが、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イルであり、０、１、２、または３個のＲ$^{3}$で利用可能な位置で置換される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１００１】
実施形態２７４．環Ｂが、

【化６８３】

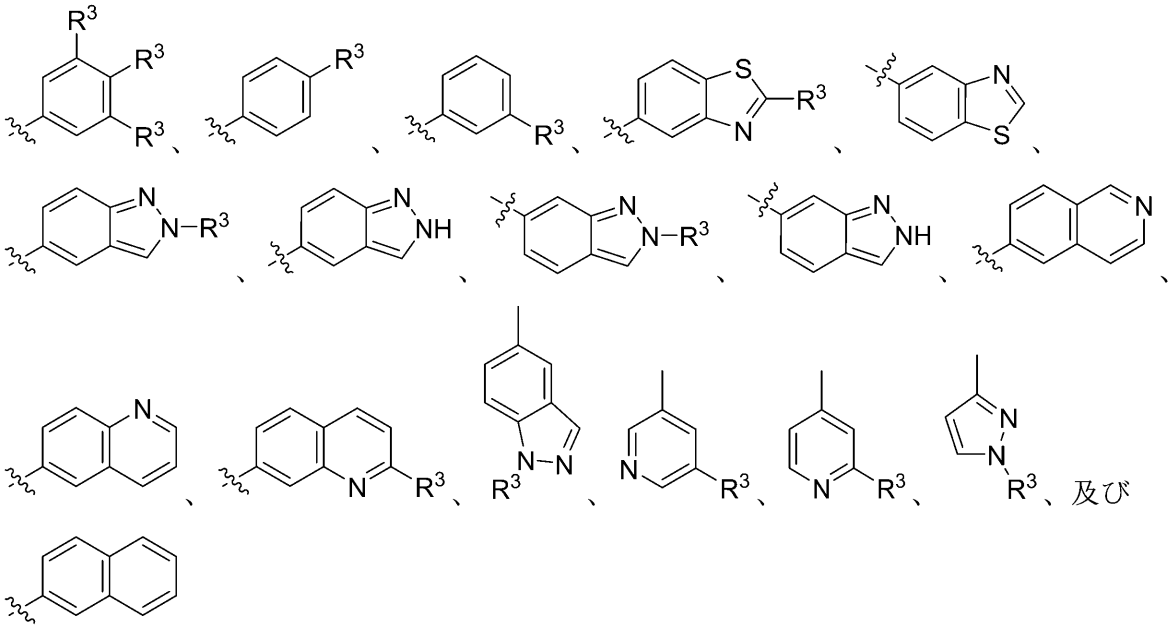


からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１００２】

実施形態２７５．環Ｂが、

【化６８４】

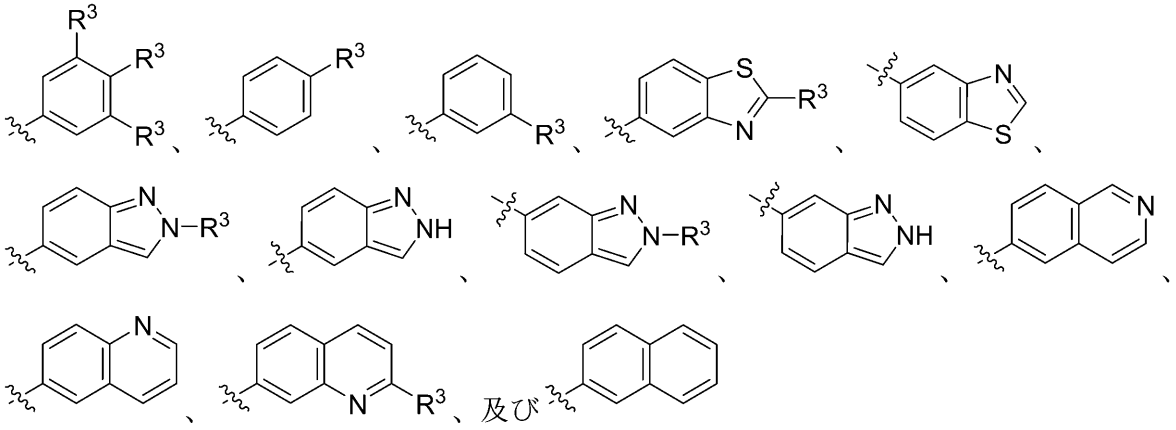


からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１００３】

実施形態２７６．環Ｂが、

【化６８５】

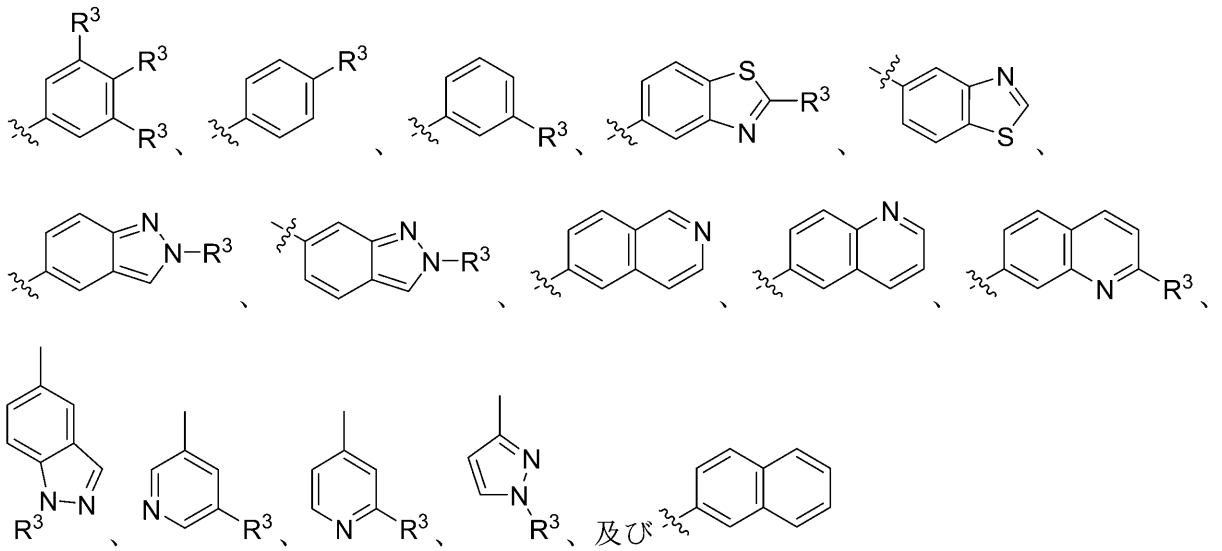


からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１００４】

実施形態２７７．環Ｂが、

【化６８６】

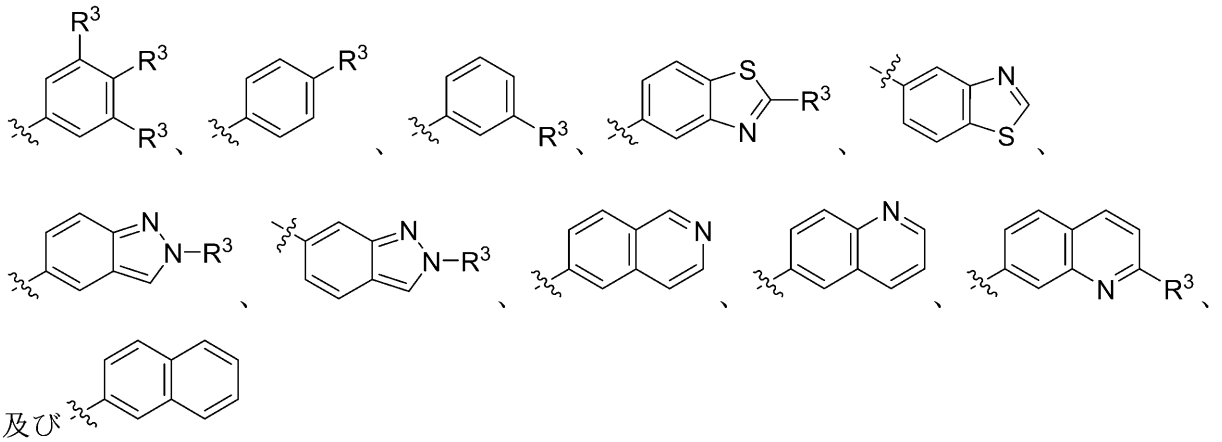


からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１００５】

実施形態２７８．環Ｂが、

【化６８７】

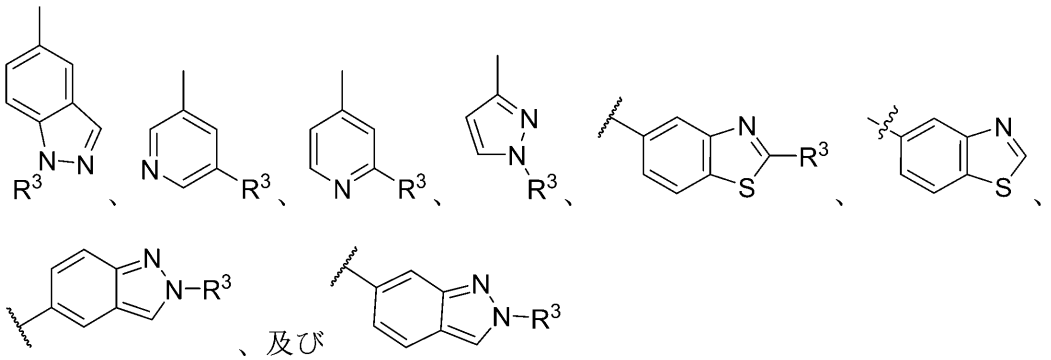


からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１００６】

実施形態２７９．環Ｂが、

【化６８８】

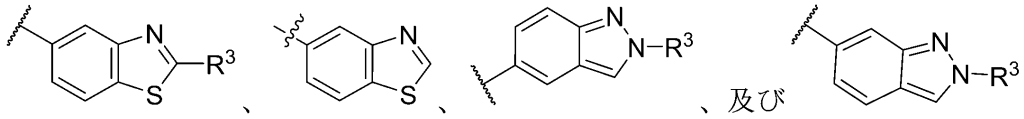


からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１００７】

実施形態２８０．環Ｂが、

【化６８９】

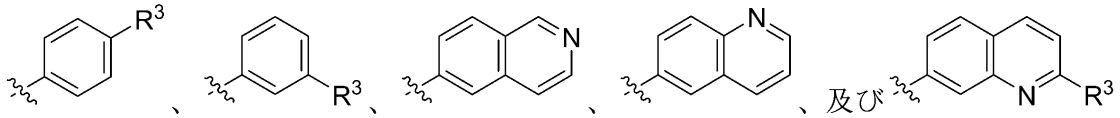


からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１００８】

実施形態２８１．環Ｂが、

【化６９０】

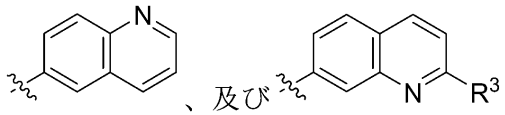


からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１００９】

実施形態２８２．環Ｂが、

【化６９１】

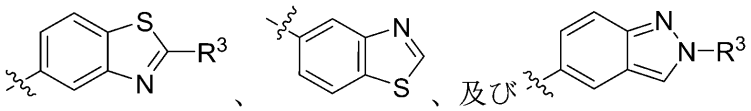


からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１０】

実施形態２８３．環Ｂが、

【化６９２】



からなる群から選択される、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１１】

実施形態２８４．環Ｂが、

【化６９３】

である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１２】

実施形態２８５．環Ｂが、

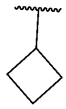
【化６９４】

である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１３】

実施形態２８６．環Ｂが、

【化６９５】

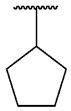


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１４】

実施形態２８７．環Ｂが、

【化６９６】

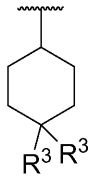


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１５】

実施形態２８８．環Ｂが、

【化６９７】

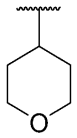


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１６】

実施形態２８９．環Ｂが、

【化６９８】

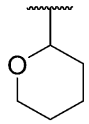


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１７】

実施形態２９０．環Ｂが、

【化６９９】

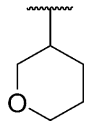


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１８】

実施形態２９１．環Ｂが、

【化７００】

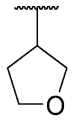


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０１９】

実施形態２９２．環Ｂが、

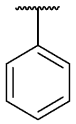
【化７０１】



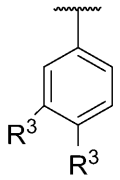
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０２０】

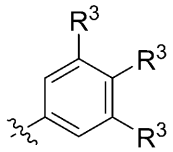
実施形態２９３．環Ｂが、
【化７０２】



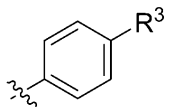
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０２１】
実施形態２９４．環Ｂが、
【化７０３】



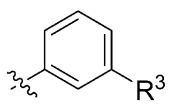

である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０２２】
実施形態２９５．環Ｂが、
【化７０４】




である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０２３】
実施形態２９６．環Ｂが、
【化７０５】

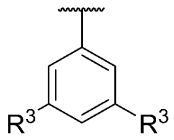



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０２４】
実施形態２９７．環Ｂが、
【化７０６】

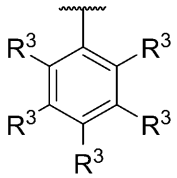



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

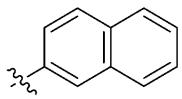
【１０２５】
実施形態２９８．環Ｂが、
【化７０７】



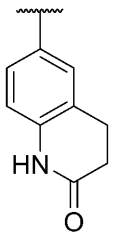
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０２６】
実施形態２９９．環Ｂが、
【化７０８】



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０２７】
実施形態３００．環Ｂが、
【化７０９】

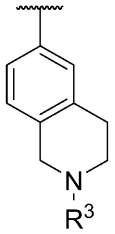


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０２８】
実施形態３０１．環Ｂが、
【化７１０】



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０２９】
実施形態３０２．環Ｂが、

【化７１１】

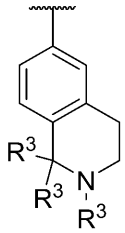


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０３０】

実施形態３０３．環Ｂが、

【化７１２】

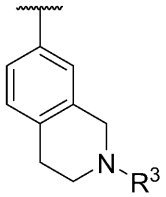


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０３１】

実施形態３０４．環Ｂが、

【化７１３】

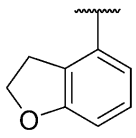


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０３２】

実施形態３０５．環Ｂが、

【化７１４】

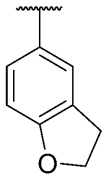


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０３３】

実施形態３０６．環Ｂが、

【化７１５】

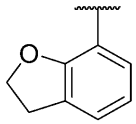


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０３４】

実施形態３０７．環Ｂが、

【化７１６】

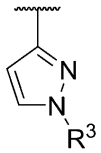


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０３５】

実施形態３０８．環Ｂが、

【化７１７】

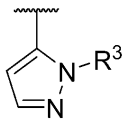


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０３６】

実施形態３０９．環Ｂが、

【化７１８】

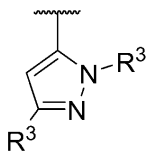


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０３７】

実施形態３１０．環Ｂが、

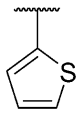
【化７１９】



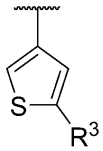
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０３８】

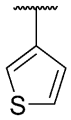
実施形態３１１．環Ｂが、
【化７２０】



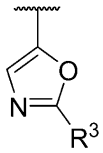
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０３９】
実施形態３１２．環Ｂが、である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４０】
実施形態３１３．環Ｂが、
【化７２１】



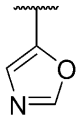
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４１】
実施形態３１４．環Ｂが、
【化７２２】



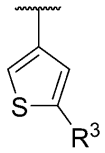
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４２】
実施形態３１５．環Ｂが、
【化７２３】



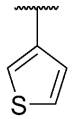
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４３】
実施形態３１６．環Ｂが、
【化７２４】



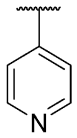
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４４】
実施形態３１７．環Ｂが、
【化７２５】



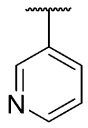
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４５】
実施形態３１８．環Ｂが、
【化７２６】



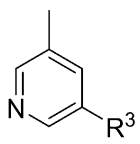
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４６】
実施形態３１９．環Ｂが、
【化７２７】



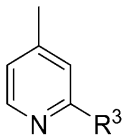
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４７】
実施形態３２０．環Ｂが、
【化７２８】



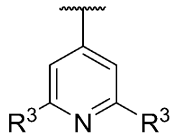
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４８】
実施形態３２１．環Ｂが、
【化７２９】



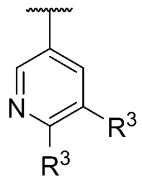
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０４９】
実施形態３２２．環Ｂが、
【化７３０】



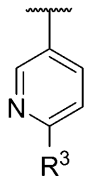
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０５０】
実施形態３２３．環Ｂが、
【化７３１】



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０５１】
実施形態３２４．環Ｂが、
【化７３２】

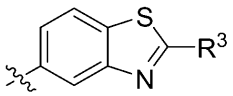


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０５２】
実施形態３２５．環Ｂが、
【化７３３】

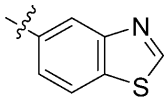


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０５３】
実施形態３２６．環Ｂが、

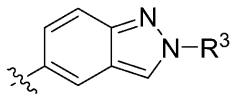
【化７３４】



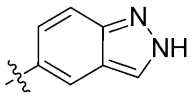
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０５４】
実施形態３２７．環Ｂが、
【化７３５】



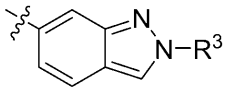
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０５５】
実施形態３２８．環Ｂが、
【化７３６】



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０５６】
実施形態３２９．環Ｂが、
【化７３７】

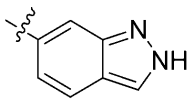


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０５７】
実施形態３３０．環Ｂが、
【化７３８】



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０５８】
実施形態３３１．環Ｂが、

【化７３９】

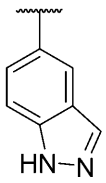


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０５９】

実施形態３３２．環Ｂが、

【化７４０】

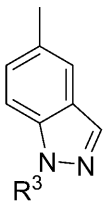


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０６０】

実施形態３３３．環Ｂが、

【化７４１】

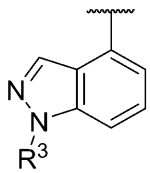


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０６１】

実施形態３３４．環Ｂが、

【化７４２】

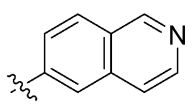


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０６２】

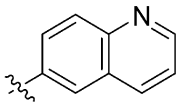
実施形態３３５．環Ｂが、

【化７４３】

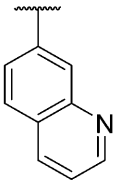


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

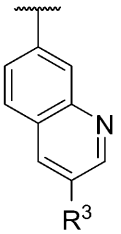
【１０６３】
実施形態３３６．環Ｂが、
【化７４４】



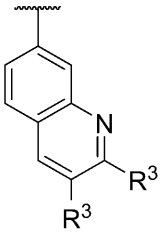
である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０６４】
実施形態３３７．環Ｂが、
【化７４５】



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０６５】
実施形態３３８．環Ｂが、
【化７４６】

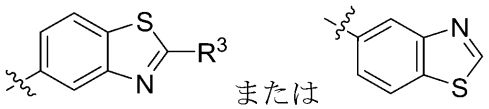


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０６６】
実施形態３３９．環Ｂが、
【化７４７】



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１０６７】
実施形態３４０．環Ｂが、

【化７４８】

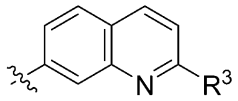


である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０６８】

実施形態３４１．環Ｂが、

【化７４９】



である、実施形態１９３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０６９】

実施形態３４２．各$R^3$が、独立して、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、－$OR^{a3}$、－$N(R^{a3})_2$、－$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$からなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で任意に置換され、

各$R^{a3}$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル、０または１個の－Ｍｅで置換されるヘテロシクリルアルキル、０または１個の＝Ｏで置換される－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、$C_3$－$C_9$シクロアルキル、及び０もしくは１個の＝Ｏ、－Ｍｅまたはそれらの組み合わせで置換される３～１０員ヘテロシクリルからなる群から選択される、実施形態１９３～３４１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。

【１０７０】

実施形態３４３．各$R^3$が、独立して、Ｄ、－ＣＮ、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｂｒ）、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^{i}$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^{t}$Ｂｕ、－$CH_2(CH_3)(^{i}Pr)$）、－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル（例えば、－$CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、－$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－$CF_3$）、－$C_3$－$C_9$シクロアルキル（例えば、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）、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、ピペラジン－２－オニル、アゼチジニル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オク

タヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）、シクロアルキルアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$－シクロプロピル）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$－モルホリニル、－ＣＨ$_2$－ピペリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニル）、－ＯＲ$^{a3}$（例えば、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－Ｏ－ピペリジニル、－ＯＣＨ$_2$－ピロリジニル）、－ＮＲ$^{a3}$）$_2$、－ＮＲ$^{a3}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$（例えば、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）からなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個のＲ$^6$で任意に置換され、

各Ｒ$^{a3}$が、独立して、Ｈ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$）、０または１個の＝Ｏで置換される－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$））、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、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）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$（Ｎ－メチルピロリジン－２－イル））、及び３～１０員ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル、例えば、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル）からなる群から選択される、実施形態１９３～３４１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。

【１０７１】

実施形態３４４．各Ｒ$^3$が、独立して、－ＣＮ、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｂｒ）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_3$）（$^i$Ｐｒ））、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$）、－Ｃ$_3$－Ｃ$_9$シクロアルキル（例えば、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）、３～１０員ヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、ピペラジン－２－オニル、アゼチジニル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロリル、デカヒドロ－１，６－ナフチリジニル、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジニル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジニル）、シクロアルキルアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$－シクロプロピル）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、－ＣＨ$_2$－モルホリニル、－ＣＨ$_2$－ピペリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$－ピロリジニル、－（ＣＨ$_2$）$_3$－ピロリジニル）、－ＯＲ$^{a3}$（例えば、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－Ｏ－ピペリジニル、－ＯＣＨ$_2$－ピロリジニル）、－ＮＲ$^{a3}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a3}$（例えば、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（

$CH_3)_2$）からなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で任意に置換され、
各$R^{a3}$が、独立して、Ｈ、－$C_1$－$C_6$アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ）、－$C_1$－$C_6$ハロアルキル（例えば、－$CF_3$、－$CHF_2$、－$CH_2CF_3$）、０または１個の＝Ｏで置換される－$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル（例えば、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、－$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)C(=O)N(CH_3)_2$）、ヘテロシクリルアルキル（例えば、－$CH_2$（Ｎ－メチルピロリジン－２－イル））、及び３～１０員ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル、例えば、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル）からなる群から選択される、実施形態１９３～３４１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。

【１０７２】

実施形態３４５．各$R^{a3}$が、独立して、Ｈ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－$CF_3$、－$CHF_2$、－$CH_2CF_3$、－$CH_2$（Ｎ－メチルピロリジン－２－イル）、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル、－$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、シクロプロピル、及び－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$からなる群から選択される、実施形態１９３～３４４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。

【１０７３】

実施形態３４６．各$R^{a3}$が、独立して、Ｈ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－$^i$Ｐｒ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－$^t$Ｂｕ、－$CF_3$、－$CHF_2$、－$CH_2CF_3$、－$CH_2$（Ｎ－メチルピロリジン－２－イル）、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル、－$CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、及び－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$からなる群から選択される、実施形態１９３～３４４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。

【１０７４】

実施形態３４７．$R^{a3}$が、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－シクロプロピル、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$から選択される、実施形態１９３～３４４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。

【１０７５】

実施形態３４８．$R^{a3}$が、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である、実施形態１９３～３４４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。

【１０７６】

実施形態３４９．各$R^3$が、独立して、Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CF_3$、－$N(CH_3)_2$、－$N(CH_2CH_3)_2$、－$N(CH_3)CH_2CH_3$、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－Ｏ－シクロプロピル、－$CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、－$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－$CH(CH_3)CH_2$－ピロリジニル、－$(CH_2)_2$－ピロリジニル、－$(CH_2)_3$－ピロリジニル、－$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、－$OCH_2$（ピロリジニル）、－Ｏピペリジニル、及び－ＮＨＣ（＝Ｏ）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$）からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジン－２－オ

ニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、及び－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で）任意に置換される、実施形態１９３～３４１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。

【１０７７】

実施形態３５０．各$R^3$が、独立して、－CN、－Me、－Et、－$^i$Pr、－F、－Cl、－$CF_3$、－N（$CH_3$）$_2$、－N（$CH_3$）$CH_2CH_3$、－OMe、－OEt、－$OCH_2$－シクロプロピル、－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2N$（$CH_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニル、－$OCH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$OCH_2CH$（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$OCH_2$（ピロリジニル）、－Oピペリジニル、及び－NHC（＝O）$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$）からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジニル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、及び－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で）任意に置換される、実施形態１９３～３４１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。

【１０７８】

実施形態３５１．各$R^3$が、独立して、－CN、－Me、－F、－Cl、－$CF_3$、－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2N$（$CH_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６テトラヒドロピリジニル）、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニル、－$OCH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$OCH_2CH$（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$OCH_2$（ピロリジニル）、－Oピペリジニル、及び－NHC（＝O）$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$）からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、アゼチジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、－$CH_2$－ピペリジニル、－$CH_2$－ピロリジニル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジニル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジニル、及び－（$CH_2$）$_3$－ピロリジニルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で）任意に置換される、実施形態１９３～３４１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。

【１０７９】

実施形態３５２．各$R^3$が、独立して、Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CF_3$、－$N(CH_3)_2$、－$NH(CH_3)CH_2CH_3$、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－$OCH_2$－シクロプロピル、－$CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、－$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、４－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－$(CH_2)_2$－ピロリジン－１－イル、－$CH(CH_3)CH_2$－ピロリジン－１－イル、－$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$－$OCH_2$（ピロリジン－２－イル）、－オピペリジン－４－イル、－$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、及び－$NHC(=O)(CH_2)_2N(CH_3)_2$からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、４－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－$(CH_2)_2$－ピロリジン－１－イル、及び－$CH(CH_3)CH_2$－ピロリジン－１－イルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で）任意に置換される、実施形態１９３～３４１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。

【１０８０】

実施形態３５３．各$R^3$が、独立して、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^i$Ｐｒ、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CF_3$、－$N(CH_3)_2$、－$NH(CH_3)CH_2CH_3$、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－$OCH_2$－シクロプロピル、－$CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)N(CH_3)_2$、－$CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－$(CH_2)_2$－ピロリジン－１－イル、－$CH(CH_3)CH_2$－ピロリジン－１－イル、－$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$－$OCH_2$（ピロリジン－２－イル）、オピペリジン－４－イル、－$OCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、及び－$NHC(=O)(CH_2)_2N(CH_3)_2$からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル

、ピペリジン－２－オン－４－イル、ピペラジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、及び－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で）任意に置換される、実施形態１９３～３４１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。

【１０８１】

実施形態３５４．各$R^3$が、独立して、－CN、－Me、－F、－Cl、－$CF_3$、－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－CH（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2C$（$CH_3$）$_2N$（$CH_3$）$_2$、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－O（$CH_2$）$_2N$（$CH_3$）$_2$－$OCH_2$（ピロリジン－２－イル）、オピペリジン－４－イル、－$OCH_2CH$（$CH_3$）N（$CH_3$）$_2$、及び－NHC（＝O）（$CH_2$）$_2N$（$CH_3$）$_2$からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラン－４－イル、オキセタン－３－イル、モルホリン－２－イル、ピペラジン－４－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－２－オン－４－イル、ピペラジン－４－イル、アゼチジン－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル、－$CH_2$－ピペリジン－４－イル、－$CH_2$－ピロリジン－１－イル、－（$CH_2$）$_2$－ピロリジン－１－イル、及び－CH（$CH_3$）$CH_2$－ピロリジン－１－イルが、（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で）任意に置換される、実施形態１９３～３４１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。

【１０８２】

実施形態３５５．$R^3$が、３～８員単環式ヘテロシクリル、及び５～１０員二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、各ヘテロシクリルが、任意に置換される（（例えば、０、１、２、３、４、または５個の$R^6$で置換される）、実施形態１９３～３４１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。

【１０８３】

実施形態３５６．各$R^6$が、独立して、－Me、－Et、－$^i$Pr、－$CD_3$、シクロプロピル、オキセタン－３－イル、－OH、＝O、－F、－$OCH_3$、－$CH_2CH_2F$、－$CH_2CHF_2$、－$CH_2CH_2CF_3$、－C（＝O）$CH_3$、－N（$CH_3$）$_2$、－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$、－$CH_2N$（$CH_3$）$CH_2CH_3$、－N（$^i$Pr）（$CH_2CH_3$）、－N（$^i$Pr）（$CH_3$）、－N（$CH_2CH_3$）$_2$、－N（$CH_3$）（$CH_2CH_3$）、－NHC（＝O）$CH_3$）からなる群から選択される、実施形態１９３～３４１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。

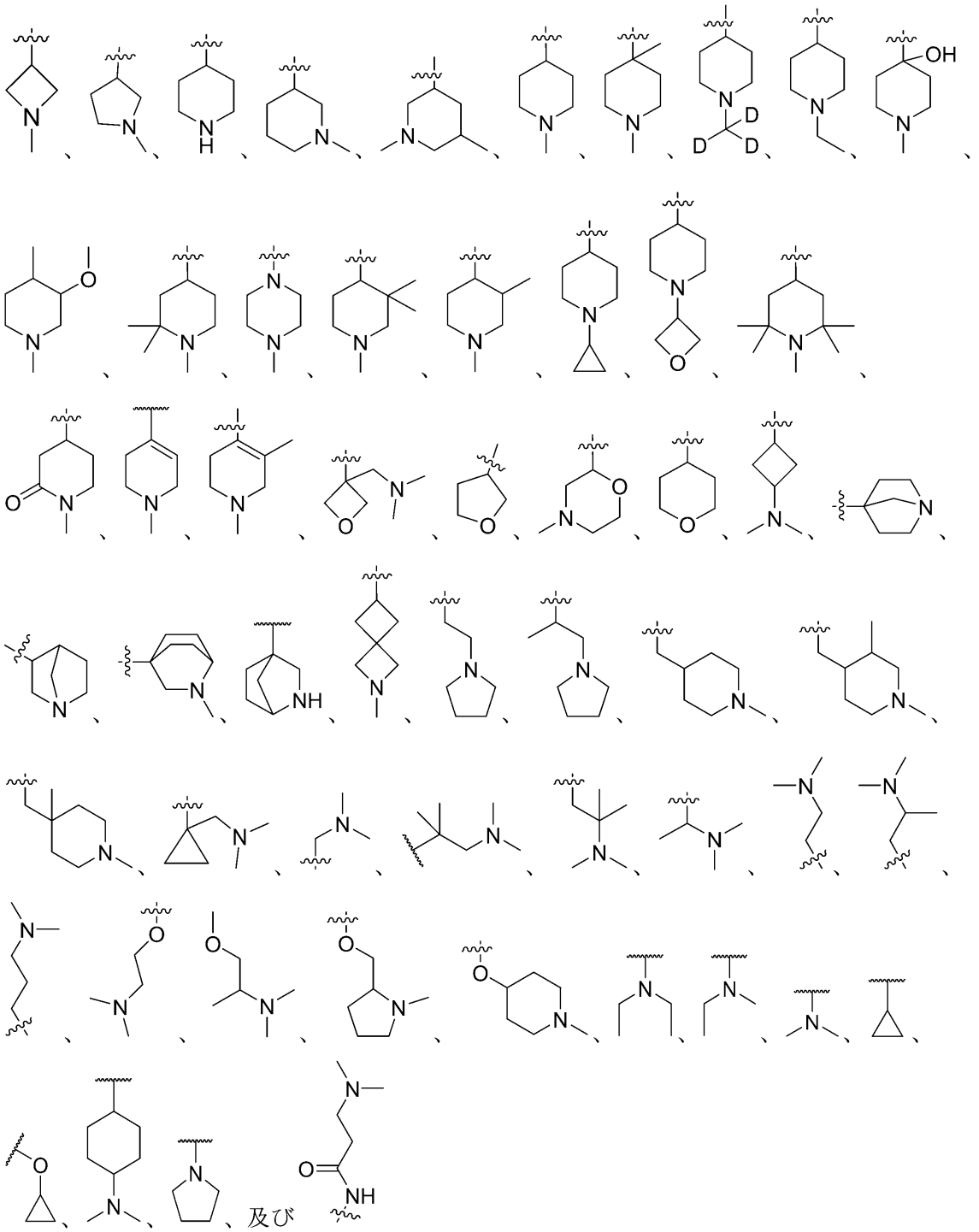
【１０８４】

実施形態３５７．各$R^6$が、独立して、－Me、－Et、－$CD_3$、シクロプロピル、オキセタン－３－イル、－OH、＝O、－N（$CH_3$）$_2$、及び－$CH_2N$（$CH_3$）$_2$からなる群から選択される、実施形態１９３～３４１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。

【１０８５】

実施形態３５８．各Ｒ$^{3}$が、－Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^{i}$Ｐｒ、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CF_3$、

【化７５０】

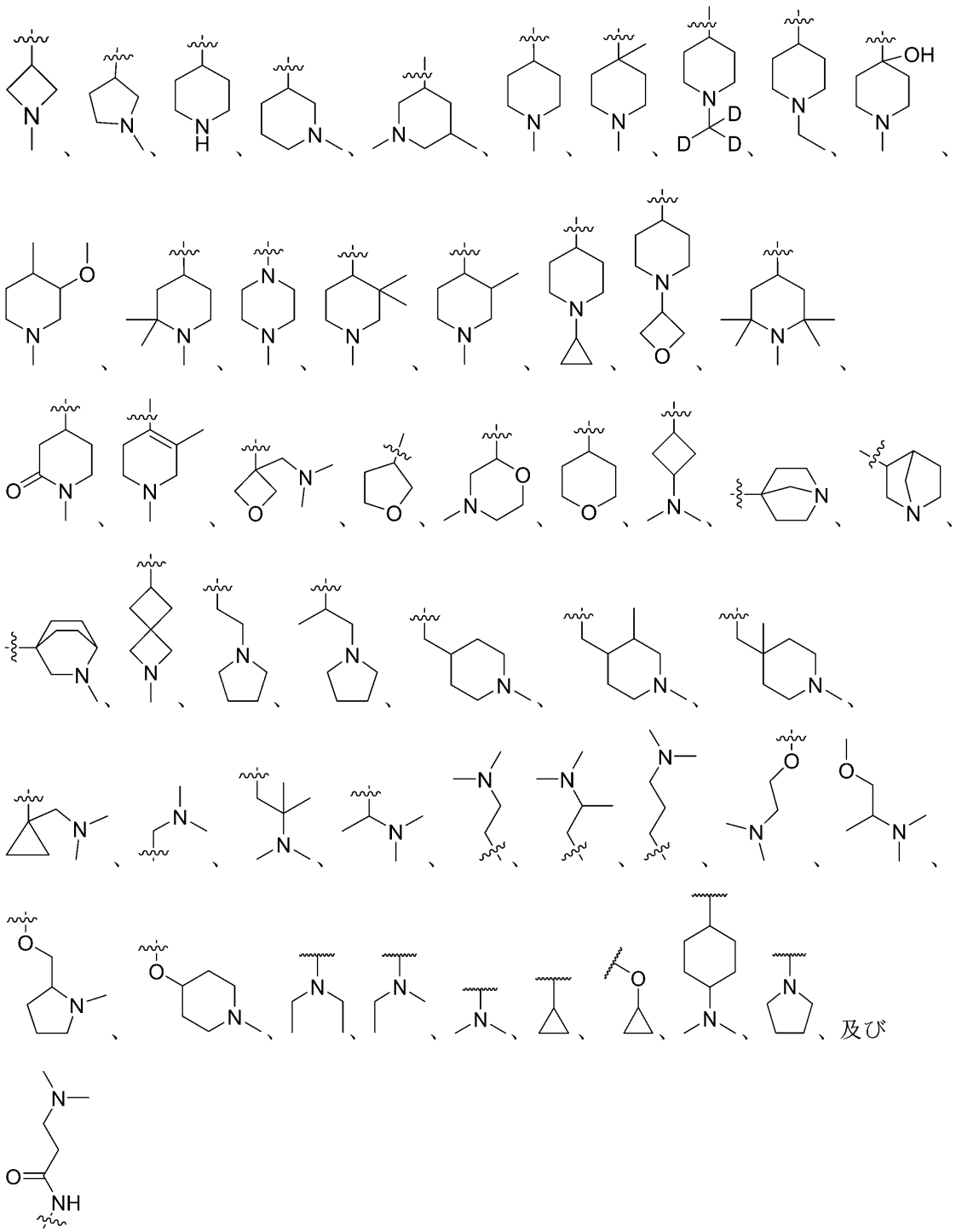


からなる群から選択される、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０８６】

実施形態３５９．各Ｒ$^{3}$が、－Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－$^{i}$Ｐｒ、－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CF_3$、

【化７５１】

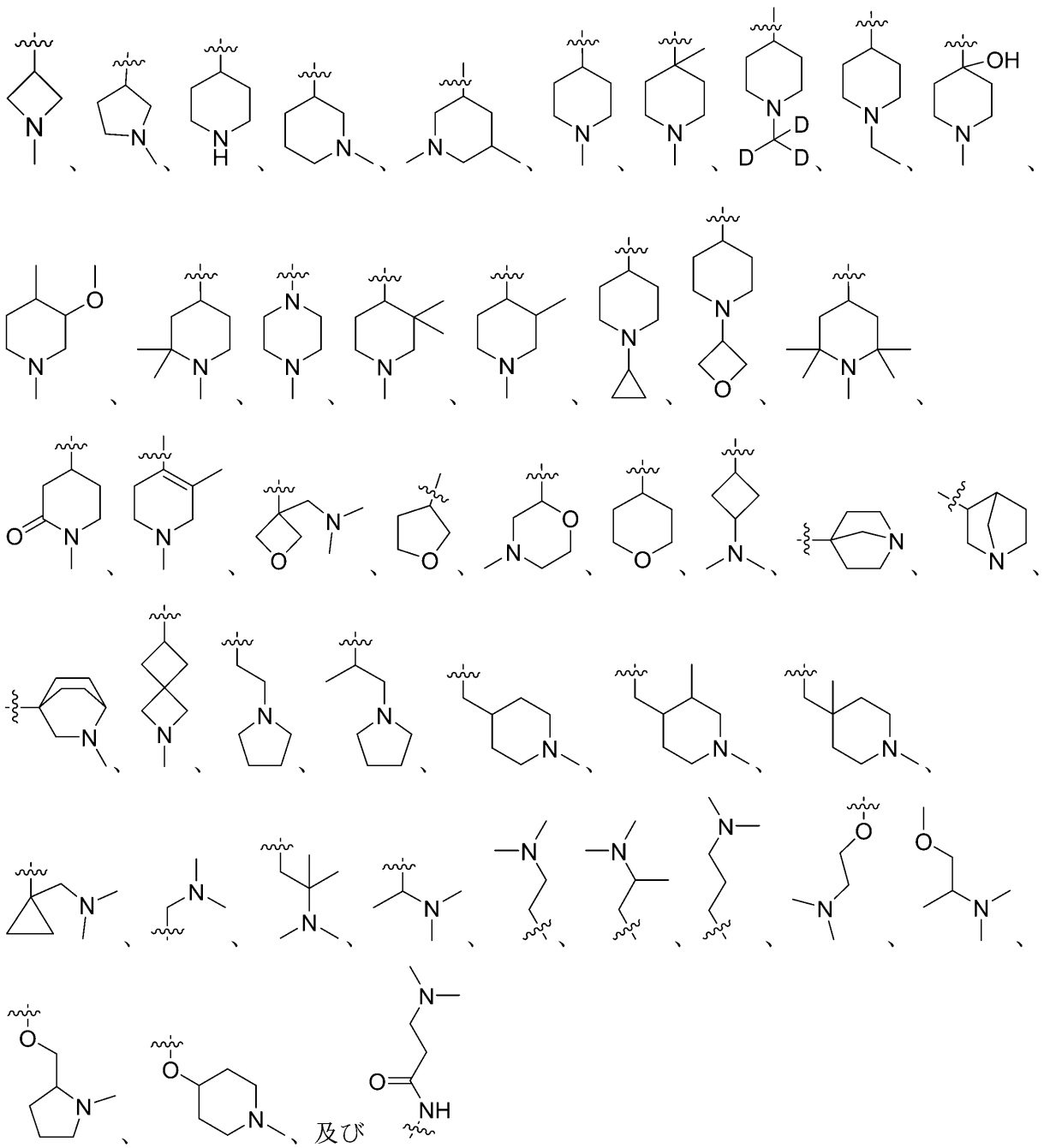


からなる群から選択される、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０８７】

実施形態３６０．各$R^3$が、－Ｄ、－ＣＮ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CF_3$、

【化７５２】



からなる群から選択される、実施形態１９３～３４１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。

【１０８８】

実施形態３６１．$R^3$が、－Ｄである、実施形態１９３～３４１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。

【１０８９】

実施形態３６２．$R^3$が、－ＣＮである、実施形態１９３～３４１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。

【１０９０】

実施形態３６３．$R^3$が、－Ｍｅである、実施形態１９３～３４１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。

【１０９１】

実施形態３６４．$R^3$が、－Ｅｔである、実施形態１９３～３４１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。

【１０９２】

実施形態３６５．$R^3$が、－$^{i}$Ｐｒである、実施形態１９３～３４１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。

【１０９３】

実施形態３６６．$R^3$が、－ＯＭｅである、実施形態１９３～３４１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。

【１０９４】

実施形態３６７．$R^3$が、－ＯＥｔである、実施形態１９３～３４１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。

【１０９５】

実施形態３６８．$R^3$が、－Ｆである、実施形態１９３～３４１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。

【１０９６】

実施形態３６９．$R^3$が、－Ｃｌである、実施形態１９３～３４１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。

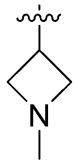
【１０９７】

実施形態３７０．$R^3$が、－$CF_3$である、実施形態１９３～３４１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。

【１０９８】

実施形態３７１．$R^3$が、

【化７５３】

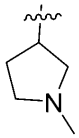


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１０９９】

実施形態３７２．$R^3$が、

【化７５４】

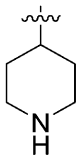


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１００】

実施形態３７３．$R^3$が、

【化７５５】

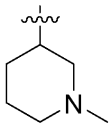


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１０１】

実施形態３７４．Ｒ$^{3}$が、

【化７５６】

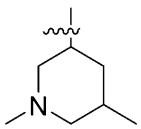


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１０２】

実施形態３７５．Ｒ$^{3}$が、

【化７５７】

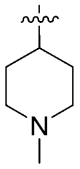


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１０３】

実施形態３７６．Ｒ$^{3}$が、

【化７５８】

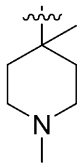


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１０４】

実施形態３７７．Ｒ$^{3}$が、

【化７５９】

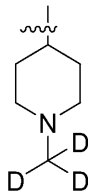


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１０５】

実施形態３７８．Ｒ$^{3}$が、

【化７６０】

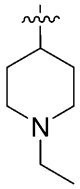


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１０６】

実施形態３７９．Ｒ$^{3}$が、

【化７６１】

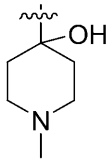


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１０７】

実施形態３８０．Ｒ$^{3}$が、

【化７６２】

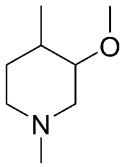


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１０８】

実施形態３８１．Ｒ$^{3}$が、

【化７６３】

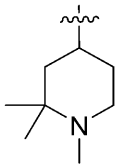


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１０９】

実施形態３８２．Ｒ$^{3}$が、

【化７６４】

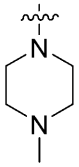


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１０】

実施形態３８３．Ｒ$^{3}$が、

【化７６５】

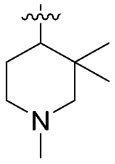


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１１】

実施形態３８４．Ｒ$^{3}$が、

【化７６６】

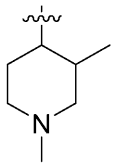


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１２】

実施形態３８５．Ｒ$^{3}$が、

【化７６７】

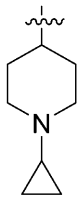


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１３】

実施形態３８６．$R^3$が、

【化７６８】

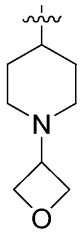


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１４】

実施形態３８７．$R^3$が、

【化７６９】

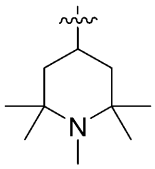


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１５】

実施形態３８８．$R^3$が、

【化７７０】

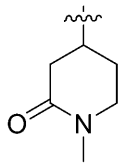


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１６】

実施形態３８９．$R^3$が、

【化７７１】

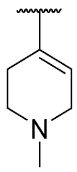


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１７】

実施形態３９０．$R^3$が、

【化７７２】

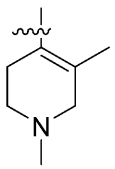


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１８】

実施形態３９１．$R^3$が、

【化７７３】

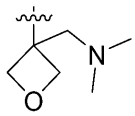


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１１９】

実施形態３９２．$R^3$が、

【化７７４】

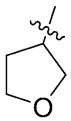


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１２０】

実施形態３９３．$R^3$が、

【化７７５】

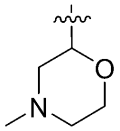


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１２１】

実施形態３９４．Ｒ$^{3}$が、

【化７７６】

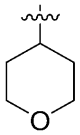


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１２２】

実施形態３９５．Ｒ$^{3}$が、

【化７７７】

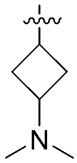


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１２３】

実施形態３９６．Ｒ$^{3}$が、

【化７７８】

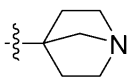


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

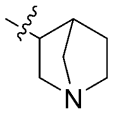
【１１２４】

実施形態３９７．Ｒ$^{3}$が、

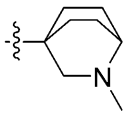
【化７７９】



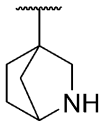
である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１１２５】
実施形態３９８．$R^3$が、
【化７８０】



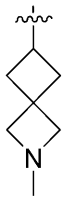
である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１１２６】
実施形態３９９．$R^3$が、
【化７８１】



である、実施形態１９３～３４１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。
【１１２７】
実施形態４００．$R^3$が、
【化７８２】

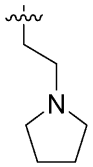


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１１２８】
実施形態４０１．$R^3$が、
【化７８３】



である、実施形態１９３～３４１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。
【１１２９】
実施形態４０２．$R^3$が、

【化７８４】

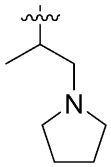


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１３０】

実施形態４０３．Ｒ$^{3}$が、

【化７８５】

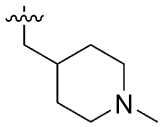


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１３１】

実施形態４０４．Ｒ$^{3}$が、

【化７８６】

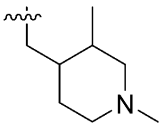


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１３２】

実施形態４０５．Ｒ$^{3}$が、

【化７８７】

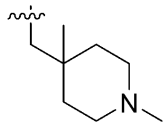


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１３３】

実施形態４０６．Ｒ$^{3}$が、

【化７８８】

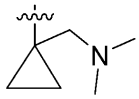


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１３４】

実施形態４０７．Ｒ$^{3}$が、

【化７８９】

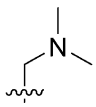


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１３５】

実施形態４０８．Ｒ$^{3}$が、

【化７９０】

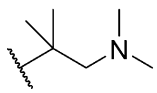


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１３６】

実施形態４０９．Ｒ$^{3}$が、

【化７９１】

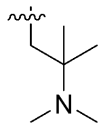


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１３７】

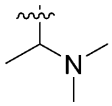
実施形態４１０．Ｒ$^{3}$が、

【化７９２】

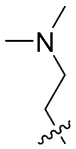


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

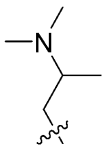
【１１３８】
実施形態４１１．Ｒ$^{3}$が、
【化７９３】



である、実施形態１９３～３４１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。
【１１３９】
実施形態４１２．Ｒ$^{3}$が、
【化７９４】



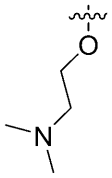
である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【１１４０】
実施形態４１３．Ｒ$^{3}$が、
【化７９５】



である、実施形態１９３～３４１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。
【１１４１】
実施形態４１４．Ｒ$^{3}$が、
【化７９６】

である、実施形態１９３～３４１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。
【１１４２】
実施形態４１５．Ｒ$^{3}$が、

【化７９７】

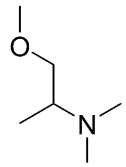


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１４３】

実施形態４１６．$R^3$が、

【化７９８】

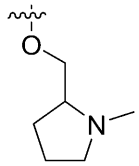


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１４４】

実施形態４１７．$R^3$が、

【化７９９】

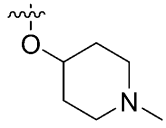


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１４５】

実施形態４１８．$R^3$が、

【化８００】

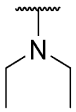


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１４６】

実施形態４１９．$R^3$が、

【化８０１】

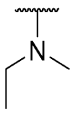


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１４７】

実施形態４２０．Ｒ$^{3}$が、

【化８０２】



である、実施形態１９３～３４１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。

【１１４８】

実施形態４２１．Ｒ$^{3}$が、

【化８０３】

である、実施形態１９３～３４１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。

【１１４９】

実施形態４２２．Ｒ$^{3}$が、

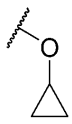
【化８０４】

である、実施形態１９３～３４１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。

【１１５０】

実施形態４２３．Ｒ$^{3}$が、

【化８０５】

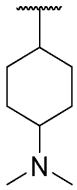


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１５１】

実施形態４２４．Ｒ$^{3}$が、

【化８０６】

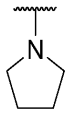


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１５２】

実施形態４２５．$R^3$が、

【化８０７】

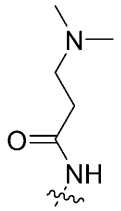


である、実施形態１９３～３４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【１１５３】

実施形態４２６．$R^3$が、

【化８０８】



である、実施形態１９３～３４１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。

【１１５４】

実施形態４２７．前記化合物が、表１、またはその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態１～４２６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。

【１１５５】

実施形態４２８．実施形態１～４２７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、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【１１５６】

実施形態４２９．第２治療剤をさらに含む、実施形態４２８に記載の医薬組成物。

【１１５７】

実施形態４３０．ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の実施形態１～４２７のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４２８に記載の薬学的に許容される組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【１１５８】

実施形態４３１．前記化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または組成物が、第２の治療剤と組み合わせて投与される、実施形態４３０に記載の方法。

【１１５９】
実施形態４３２．ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の実施形態４２９に記載の薬学的に許容される組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【１１６０】
実施形態４３３．前記疾患が、増殖性疾患である、実施形態４３０～４３２のいずれか１つに記載の方法。
【１１６１】
実施形態４３４．前記疾患が、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である、実施形態４３３に記載の方法。
【１１６２】
実施形態４３５．前記がんが、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である、実施形態４３４に記載の方法。
【１１６３】
実施形態４３６．がんの治療を必要とする対象のがんの治療方法であって、
ａ）前記対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを評価するステップであって、前記ＭＴＡレベルが、直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）あるいは間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、前記ステップ、
ｂ）前記試験試料を参照と比較するステップであって、前記参照と比較した前記試験試料中のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、前記対象の前記がんがＰＲＭＴ５阻害剤による治療的処置に応答することが示される、前記ステップ、ならびに
ｃ）有効量（例えば、治療有効量）の実施形態１～４２７のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４２８もしくは４２９に記載の薬学的に許容される組成物をステップｂ）で特定された前記対象に投与するステップ、を含む、前記方法。
【１１６４】
実施形態４３７．実施形態１～４２７のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４２８に記載の薬学的に許容される組成物の使用であって、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための、前記使用。
【１１６５】
実施形態４３８．前記化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または前記組成物が、第２の治療剤と組み合わせて投与されるように構成されている、実施形態４３７に記載の使用。
【１１６６】
実施形態４３９．ＭＴＡＰ欠損疾患及び／またはＭＴＡ蓄積疾患を治療するための、それを必要とする対象における、実施形態４２９に記載の薬学的に許容される組成物の使用。
【１１６７】
実施形態４４０．前記疾患が、増殖性疾患である、実施形態４３７～４３９のいずれか１つに記載の使用。
【１１６８】
実施形態４４１．前記疾患が、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である、実施形

態４４０に記載の使用。
【１１６９】
実施形態４４２．前記がんが、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である、実施形態４４１に記載の使用。
【１１７０】
実施形態４４３．実施形態１～４２７のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４２８に記載の薬学的に許容される組成物であって、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための、前記化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または薬学的に許容される組成物。
【１１７１】
実施形態４４４．前記化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または前記組成物が、第２の治療剤と組み合わせて投与されるように構成されている、実施形態４４３に記載の使用のための化合物。
【１１７２】
実施形態４４５．ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施するのに使用するための、実施形態４２９に記載の薬学的に許容される組成物。
【１１７３】
実施形態４４６．前記疾患が、増殖性疾患である、実施形態４４３～４４５のいずれか１つに記載の使用のための化合物または組成物。
【１１７４】
実施形態４４７．前記疾患が、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である、実施形態４４６に記載の使用のための化合物または組成物。
【１１７５】
実施形態４４８．前記がんが、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である、実施形態４４７に記載の使用のための化合物または組成物。
【１１７６】
実施形態４４９．実施形態１～４２７のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４２８に記載の薬学的に許容される組成物の使用であって、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施するための医薬品の製造における、前記使用。
【１１７７】
実施形態４５０．前記医薬品が、第２の治療剤と組み合わせて投与されるように構成されている、実施形態４４９に記載の使用。
【１１７８】
実施形態４５１．ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施するための医薬品の製造における、実施形態４２９に記載の薬学的に許容される組成物の使用。
【１１７９】

実施形態４５２．前記疾患が、増殖性疾患である、実施形態４４９～４５１のいずれか１つに記載の使用。

【１１８０】

実施形態４５３．前記疾患が、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である、実施形態４５２に記載の使用。

【１１８１】

実施形態４５４．前記がんが、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である、実施形態４５３に記載の使用。

【１１８２】

特許請求の範囲において、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」などの冠詞は、別様に示されるか、それ以外で文脈から明らかでない限り、複数を意味し得る。群の１つ以上のメンバーの間に「または」を含む請求項または説明は、別様に示されるか、それ以外で文脈から明らかでない限り、そうした群メンバーのうちの１つ、複数、またはすべてが所与の生成物またはプロセスに存在する、そこで用いられる、またはその他の様式でそれと関連する場合に満たされるものと見なされる。いくつかの実施形態では、群のメンバーのうちの正確に１つが所与の生成物またはプロセスに存在する、そこで用いられる、またはその他の様式でそれと関連する。いくつかの実施形態では、群メンバーのうちの複数またはすべてが所与の生成物またはプロセスに存在する、そこで用いられる、またはその他の様式でそれと関連する。

【１１８３】

さらに、本発明は、列挙される請求項の１つ以上に由来する１つ以上の限定、要素、条項、及び説明用語が別の請求項に導入される変形、組み合わせ、及び並べ替えをすべて包含する。例えば、別の請求項に依存する請求項はいずれも、同じ基礎請求項に依存する任意の他の請求項に見られる１つ以上の限定を含むように改変することができる。要素がリストとして（例えば、マーカッシュ群形式で）示される場合、要素の各下位群も開示され、群から任意の要素（複数可）を除去することができる。一般に、本発明または本発明の実施形態が、特定の要素及び／または特徴を含むと言及される場合、本発明のある特定の実施形態は、そのような要素及び／または特徴からなるか、または本質的になると理解されたい。本明細書では、単純化を目的として、そうした実施形態はこうした言葉で具体的には示されてはない。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」という用語は非限定的であり、追加の要素またはステップを含むことを許容することを意図するものであることにも留意されたい。範囲が与えられる場合、端点が含まれる。さらに、別段の指定がない限りまたは別様に文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、別に文脈上明確に示されない限り、本発明の記載の異なる実施形態においてそうした記載範囲の下限の単位の１０分の１に及ぶまで、そうした範囲内の任意の特定値または下位範囲を想定し得るものである。

【１１８４】

本出願は、さまざまな交付済み特許、公開特許出願、学術論文、及び他の刊行物に言及しており、それらはすべて、参照によって本明細書に組み込まれる。組み込まれる参考文献のいずれかと本明細書との間に矛盾が存在する場合は本明細書が優先する。加えて、先行技術に該当する任意の特定の実施形態は、特許請求の範囲のうちのいずれか１つ以上から明示的に除外され得る。そのような実施形態は当業者に知られるものとみなされるため、除外される旨が本明細書に明確に示されていないとしても除外され得る。先行技術の存在と関係しようとしまいと、特定の実施形態はいずれも、任意の理由で任意の請求項から除外される。

【１１８５】
当業者なら、本明細書に記載の特定の実施形態に対する多くの均等物を、通常の実験を行うだけで認識または確認することが可能であろう。本明細書に記載の本発明の実施形態の範囲は、上記の説明に限定されることを意図するものではなく、添付の特許請求の範囲に示されるものである。この説明に対するさまざまな変更及び改変を、下記の特許請求の範囲に定義される本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく施すことができることを当業者なら理解するであろう。

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/011659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61P35/00 C07D491/044 A61K31/4355 A61K31/437 A61K31/4375
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, 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 | BOGOLUBSKY ANDREY V. ET AL: "2,2,2-Trifluoroethyl Chlorooxoacetate-Universal Reagent for One-Pot Parallel Synthesis of N 1 -Aryl- N 2 -alkyl-Substituted Oxamides", ACS COMBINATIONAL SCIENCE, vol. 17, no. 10, 12 October 2015 (2015-10-12), pages 615-622, XP093034800, US ISSN: 2156-8952, DOI: 10.1021/acscombsci.5b00091 compounds 4{6,16}, 4{14,11} in page 618; compound 4{10,22} in page 618 ----- -/-- | 1-83 |

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] 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 |
|---|---|
| 20 April 2023 | 28/04/2023 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Sahagún Krause, H |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/011659

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WU QIN ET AL: "Protein arginine methylation: from enigmatic functions to therapeutic targeting", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 20, no. 7, 19 March 2021 (2021-03-19) , pages 509-530, XP037497304, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/S41573-021-00159-8 [retrieved on 2021-03-19] the whole document | 1-83 |
| X | WO 2021/004547 A1 (GUANGDONG NEWOPP BIOPHARMACEUTICALS CO LTD [CN]) 14 January 2021 (2021-01-14) claims 1 and 13; examples 28 in page 135 and 47 in page 139 | 1-7, 14-18, 22-83 |
| A,P | WO 2022/026892 A1 (TANGO THERAPEUTICS INC [US]) 3 February 2022 (2022-02-03) Whole document, particularly claim 1 | 1-83 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/011659

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2021004547 A1 | 14-01-2021 | NONE | |
| WO 2022026892 A1 | 03-02-2022 | AR 123127 A1 | 02-11-2022 |
| | | AU 2021319201 A1 | 16-02-2023 |
| | | CA 3176912 A1 | 03-02-2022 |
| | | TW 202220970 A | 01-06-2022 |
| | | US 2022127256 A1 | 28-04-2022 |
| | | US 2023113778 A1 | 13-04-2023 |
| | | WO 2022026892 A1 | 03-02-2022 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

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） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ　31/4545(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/02 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 491/048 (2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 471/04 | １１２ | |
| *Ａ６１Ｋ　31/4725(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4545 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 519/00 (2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 471/04 | １０７ | |
| | Ｃ０７Ｄ | 491/048 | | ＣＳＰ |
| | Ａ６１Ｋ | 31/4725 | | |
| | Ｃ０７Ｄ | 519/00 | ３１１ | |
| | Ｃ０７Ｄ | 519/00 | ３０１ | |

,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,ME,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,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,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　コットレル， ケビン エム．

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１５， ボストン， ブルックライン アベニュー ２０１， スイート ９０１， タンゴ セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 NA14 ZB26 ZB27 ZC75

4C086　AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB22 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC75