(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-546055
(P2023-546055A)
(43)公表日　令和5年11月1日(2023.11.1)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14	CSP	4C050
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14		4C063
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14		4C065
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	107E	4C071
C07D 409/14	*(2006.01)*	C07D	409/14		4C086

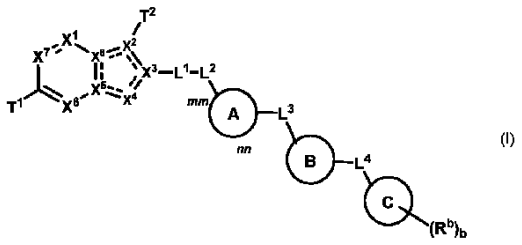
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全721頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-522411(P2023-522411)
(86)(22)出願日　令和3年10月13日(2021.10.13)
(85)翻訳文提出日　令和5年6月9日(2023.6.9)
(86)国際出願番号　PCT/CN2021/123619
(87)国際公開番号　WO2022/078407
(87)国際公開日　令和4年4月21日(2022.4.21)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2020/120605
(32)優先日　令和2年10月13日(2020.10.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/116470
(32)優先日　令和3年9月3日(2021.9.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

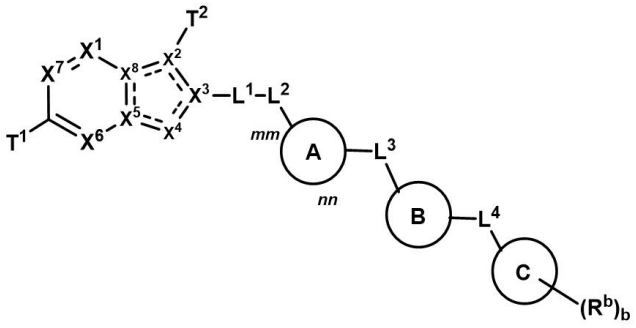
(71)出願人　522316320
ガシャーブラム・バイオ・インコーポレイテッド
Ｇａｓｈｅｒｂｒｕｍ Ｂｉｏ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲートウェイ・ブールバード６１１、スウィート２２３
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(74)代理人　100221578
弁理士　林 康次郎
(72)発明者　モン，チンホア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ヘテロ環ＧＬＰ－１アゴニスト

(57)【要約】
本発明は、薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む式Ｉ



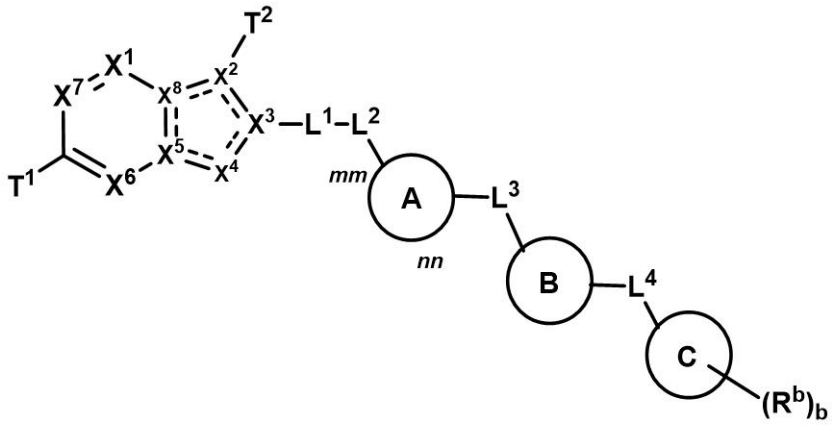
(I)



式Ｉ

のＧＬＰ－１アゴニストおよびそれを含む医薬組成物に関する。

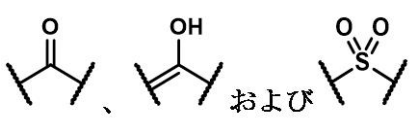
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



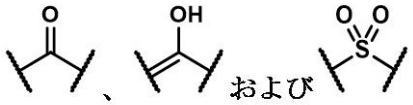
式Ｉ

〔式中、
【化２】

は、原子価により許容される任意の単結合または二重結合を示し；
X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7およびX^8の各々はＣ、ＣＨ、CR^wおよびＮからなる群から独立して選択されるが、ただし、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7およびX^8の少なくとも２個かつ４個以下がＮであり；
各R^wはハロゲン；シアノ；(C_1-C_6)アルキル；(C_1-C_6)ハロアルキル；(C_1-C_6)アルコキシ；および(C_1-C_3)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
T^1は－T^3および－L^a－$(CR^xR^x)_q$－T^3からなる群から選択され；
T^3は
・－$N(R^s)C(=O)R^z$；
・－$N(R^s)C(=O)OR^z$；
・－$N(R^s)C(=O)N(R^s)R^z$；
・－$N(R^s)S(O)_{1-2}-R^z$；
・－$N(R^s)S(=NR^s)(=O)R^z$；
・－$S(O)_{1-2}R^z$；
・－$P(=O)R^{z1}R^{z2}$；
・－$C(=O)OH$；
・－$C(=O)N(R^s)R^z$；
・－$S(O)_{1-2}N(R^s)R^z$；
・－$S(=NR^s)(=O)N(R^s)R^z$；
・場合により１～４個のR^vで置換されている５～１０員ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは場合により
【化３】

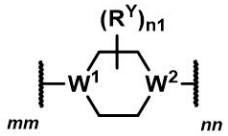


からなる群から選択される環内基を含む)；
・５～１０員ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロシクロアルキルは
【化４】

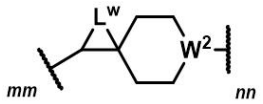


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルは場合により１～４個のR^vで置換されている)；および
・－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のR^vで置換されている(C_1-C_6)ハロアルキル
からなる群から選択され；
L^aは結合、－ＮＨ－、－Ｎ$(C_{1-3}$アルキル$)$－、ＯまたはＳ$(O)_{0-2}$であり；
ｑは０、１、２または３であるが、ただし、ｑが０であるならば、L^aは結合以外であり；
各R^sは水素、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_3-C_8)シクロアルキルからなる群から独立して選択され；
各R^xは水素、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または
R^xの対は各々が結合している炭素原子と一体となって(C_3-C_8)シクロアルキル環を形成し；またはｑが２または３であるとき、隣接炭素原子のR^xの対は、一体となって隣接炭素原子間の二重結合を形成し；
R^z、R^{z1}およびR^{z2}は各々独立して水素；場合により１～４個のR^vで置換されている(C_1-C_6)アルキル；$-R^{z3}$；および$-L^b-R^{z3}$からなる群から選択されるか；または
R^{z1}およびR^{z2}は各々が結合しているリン原子と一体となって５～８個の環原子を含む環を形成し、ここで、０～２個の環原子(R^{z1}およびR^{z2}が結合しているリンに加えて)は各々独立してＯ、ＳおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子であり、ここで、環は場合により１～３個の独立して選択される(C_1-C_6)アルキルで置換されており；
L^bは場合により１～４個のR^vで置換されているC_{1-3}アルキレンであり；
R^{z3}は(C_3-C_6)シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、(C_6-C_{10})アリールおよび５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は場合により１～４個のR^vで置換されており；
R^vは各場合(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、ＣＮ、(C_3-C_8)シクロアルキル、－Ｏ(C_1-C_6)アルキレン－Ｏ(C_1-C_6)アルキル、－ＯＨ、－Ｎ$(R^s)_2$３～８員ヘテロシクロアルキル、－CO_2H、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルキル－Ｓ$(O)_{1-2}$－(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルキル－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－Ｓ$(O)_{0-2}$－C_1－C_6アルキル、(C_1-C_6)アルケニル、－Ｐ(＝Ｏ)$R^{z1}R^{z2}$およびハロゲンからなる群から独立して選択され；
T^2は水素または場合により(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)チオアルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、Ｓ$(O)_2$$(C_1-C_6$アルキル$)$、$(C_3-C_6)$シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(C_1-C_6)アルキルであり、ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノア

ルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ヒドロキシアルキル、(Ｃ１－Ｃ６)アルコキシ、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルコキシ、(Ｃ３－Ｃ６)シクロアルキル、アミノ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキルアミノ、－Ｃ(＝Ｏ)Ｃ１－Ｃ６アルキルおよびジ(Ｃ１－Ｃ６)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
Ｌ[1]は結合または場合により１～３個のＲ[Ｌ]で置換されている(Ｃ１－Ｃ３)アルキレンであり；
Ｌ[2]は結合、－Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)０－２－または－ＮＨ－であり；
各Ｒ[Ｌ]はハロゲン、(Ｃ１－Ｃ３)アルキルおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のＲ[Ｌ]の対は、各々が結合する原子と一体となって(Ｃ３－Ｃ６)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５】

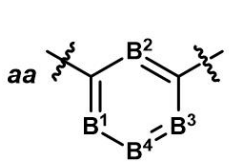
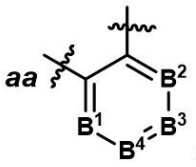
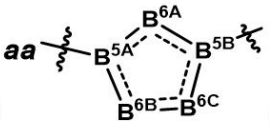


(ここで、ｎ１は０、１または２であり；Ｗ[1]はＣＲ[Ｙ１]またはＮであり；そしてＷ[2]はＣＲ[Ｙ２]またはＮである)；
・
【化６】



(ここで、Ｗ[2]はＣＲ[Ｙ２]またはＮであり、Ｌ[Ｗ]は(Ｃ１－Ｃ３)アルキレンである)；
・場合により１～４個のＲ[Ｙ]で置換されているフェニレン；
・場合により１～３個のＲ[Ｙ]で置換されている５～６員ヘテロアリーレン；
・場合により１～４個のＲ[Ｙ]で置換されている一部不飽和単環式(Ｃ５－Ｃ８)シクロアルキレン；および
・場合により１～４個のＲ[Ｙ]で置換されている一部不飽和単環式５～８員ヘテロシクロアルキレン
からなる群から選択され；
ここで、ｍｍはＬ[2]への結合点を示し、ｎｎはＬ[3]への結合点を示し；
Ｒ[Ｙ]の各々はハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルキル、(Ｃ１－Ｃ３)アルコキシおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
Ｒ[Ｙ１]およびＲ[Ｙ２]は各々水素、ハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルキル、(Ｃ１－Ｃ３)アルコキシおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか；または
Ｗ[1]がＣＲ[Ｙ１]でありかつＷ[2]がＣＲ[Ｙ２]であるとき、Ｒ[Ｙ１]およびＲ[Ｙ２]基は一体となって(Ｃ１－Ｃ４)アルキレンを形成し、ここで、(Ｃ１－Ｃ４)アルキレンのＣＨ[2]単位の１個は場合によりＯ、Ｓ、ＮＨおよびＮ(Ｃ１－３)アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されており；
Ｌ[3]は結合であり；
環Ｂは(Ｂ－Ｉ)、(Ｂ－II)、(Ｂ－III)、(Ｂ－IV)および(Ｂ－Ｖ)からなる群から選択され：

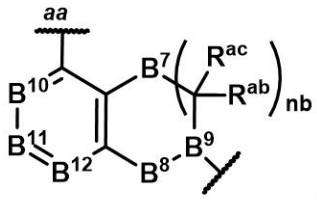
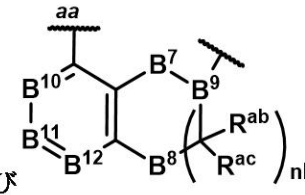
【化７】


(Ｂ－Ｉ)、

(Ｂ－II)および

(Ｂ－III)

(ここで、ａａはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｂ^{1}、Ｂ^{2}、Ｂ^{3}およびＢ^{4}の各々はＣＲ^{1}およびＮからなる群から独立して選択され；
Ｂ^{5A}およびＢ^{5B}の各々は独立してＣおよびＮからなる群から選択され、
Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の各々は独立してＯ、Ｓ、ＣＲ^{1}、ＮＲ^{N}およびＮからなる群から選択され、
(Ｂ－III)における各
【化８】



は独立して単結合または二重結合であり、
ただし、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の少なくとも１個は独立して選択されるヘテロ原子であり、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の少なくとも１個はＣまたはＣＲ^{1}であり、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}を含む環はヘテロアリールである)
【化９】


(Ｂ－IV)および

(Ｂ－Ｖ)

(ここで、ａａはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｂ^{7}およびＢ^{8}は独立して－Ｏ－、－ＮＲ^{N}－および－Ｃ(Ｒ^{1})$_{2}$－からなる群から選択され；
Ｂ^{9}はＮまたはＣＲ^{aa}であり；
ｎｂは０または１であり；
Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}はＣＲ^{1}およびＮからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{1}は水素、ハロゲン、ＣＮ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(３～５員ヘテロシクロアルキル)および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{2}Ｒ^{3}からなる群から選択され；
各Ｒ^{2}およびＲ^{3}はＨおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{N}は水素、(Ｃ$_{1}$－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、Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよびＣ(＝Ｏ)Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{aa}、Ｒ^{ab}およびＲ^{ac}は各々Ｈ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択される)；
Ｌ^{4}は結合または－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－＊であり、ここで、＊は環Ｃへの結合点を示し；
Ｚ^{1}およびＺ^{2}は結合、ＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、Ｏ、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$および場合により１～２個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンからなる群から独立して選択され；
ただし、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は同時に結合ではなく；
さらにＺ^{1}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{2}は

結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～２個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；そして
Ｚ^{2}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{1}は結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～３個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；
各Ｒ^{c}はハロゲン、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるかまたはＲ^{c}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；
環Ｃはフェニル、５～６員ヘテロアリール、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、５～１０員ビシクロヘテロアリールおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；
各Ｒ^{b}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、ハロゲン、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、ＣＮ、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル)およびＣ(Ｏ)Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル)$_{2}$からなる群から独立して選択され；そして
ｂは０～３から選択される整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項２】
Ｔ^{1}が－Ｔ^{3}である、請求項１の化合物。

【請求項３】
Ｔ^{1}が－Ｌ^{a}－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})$_{q}$－Ｔ^{3}である、請求項１の化合物。

【請求項４】
－Ｌ^{a}が結合である、請求項１または３の化合物。

【請求項５】
－Ｌ^{a}が－ＮＨ－、－Ｎ(Ｃ$_{1-3}$アルキル)－、－Ｏ－または－Ｓ－である、請求項１または３～４の何れかの化合物。

【請求項６】
－Ｌ^{a}が－Ｏ－である、請求項１または３～５の何れかの化合物。

【請求項７】
ｑが１である、請求項１または３～６の何れかの化合物。

【請求項８】
ｑが２または３である、請求項１または３～６の何れかの化合物。

【請求項９】
各Ｒ^{x}が水素または(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである、請求項１または３～８の何れかの化合物。

【請求項１０】
各Ｒ^{x}が水素である、請求項１または３～９の何れかの化合物。

【請求項１１】
同じ炭素のＲ^{x}の対が各々が結合している炭素原子と一体となって(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成する、請求項１または３～８の何れかの化合物。

【請求項１２】
同じ炭素のＲ^{x}の対が各々が結合している炭素原子と一体となってシクロプロピルを形成する、請求項１、３～８または１１の何れかの化合物。

【請求項１３】
各残りのＲ^{x}が水素である、請求項１１または１２の化合物。

【請求項１４】
Ｔ^{1}が－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})－Ｔ^{3}である、請求項１または３の化合物。

【請求項１５】
各Ｒ^{x}が水素である、請求項１４の化合物。

【請求項１６】

R^xの対が各々が結合している炭素原子と一体となって(C_3-C_8)シクロアルキル環を形成する、請求項１４の化合物。

【請求項１７】

T^1が$-(CR^xR^x)_q-T^3$であり；そしてqが２または３である、請求項１または３の化合物。

【請求項１８】

各R^xが水素である、請求項１７の化合物。

【請求項１９】

T^1が$-O-(CR^xR^x)_q-T^3$であり；そしてqが１、２または３である、請求項１または３の化合物。

【請求項２０】

qが１である、請求項１９の化合物。

【請求項２１】

各R^xが水素である、請求項１９または２０の化合物。

【請求項２２】

T^3が$-N(R^s)C(=O)R^z$、$-N(R^s)C(=O)OR^z$、$-N(R^s)C(=O)N(R^s)R^z$、$-N(R^s)S(O)_{1-2}-R^z$および$-N(R^s)S(=NR^s)(=O)R^z$からなる群から選択される、請求項１～２１の何れかの化合物。

【請求項２３】

T^3が$-N(R^s)C(=O)R^z$である、請求項１～２２の何れかの化合物。

【請求項２４】

T^3が$-NHC(=O)R^z$である、請求項１～２３の何れかの化合物。

【請求項２５】

T^3が$-N(R^s)S(O)_{1-2}-R^z$である、請求項１～２２の何れかの化合物。

【請求項２６】

T^3が$-NHS(O)_2R^z$である、請求項１～２２または２５の何れかの化合物。

【請求項２７】

T^3が$-S(O)_{1-2}R^z$である、請求項１～２１の何れかの化合物。

【請求項２８】

T^3が$-S(O)_2R^z$である、請求項１～２１または２７の何れかの化合物。

【請求項２９】

R^zが場合により１～４個のR^vで置換されている(C_1-C_6)アルキルである、請求項１～２８の何れかの化合物。

【請求項３０】

R^zが場合により１～４個のR^vで置換されている(C_1-C_3)アルキルである、請求項１～２９の何れかの化合物。

【請求項３１】

R^zが(C_1-C_3)アルキルである、請求項１～３０の何れかの化合物。

【請求項３２】

R^zがメチル、エチルまたはイソプロピルである、請求項１～３１の何れかの化合物。

【請求項３３】

R^zが１～３個のR^vで置換されている(C_1-C_3)アルキル、請求項１～３０の何れかの化合物。

【請求項３４】

R^zが各々ハロおよび(C_1-C_3)アルコキシからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換されている(C_1-C_3)アルキルである、例えば、R^zが$-CH_2CF_3$または$-CH_2CH_2OMe$である、請求項１～３０または３３の何れかの化合物。

【請求項３５】

R^zが$-R^{z3}$または$-L^b-R^{z3}$である、請求項１～２８の何れかの化合物。

【請求項３６】

R^{z}が$-R^{z3}$または$-CH_2-R^{z3}$である、請求項１～２８または３５の何れかの化合物。

【請求項３７】

R^{z3}が(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、その各々が場合により１～４個のR^{v}で置換されている、請求項１～２８または３５～３６の何れかの化合物。

【請求項３８】

R^{z3}が(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々場合により(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている、請求項１～２８または３５～３７の何れかの化合物。

【請求項３９】

R^{z3}がシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシドである、請求項１～２８または３５～３８の何れかの化合物。

【請求項４０】

R^{z3}が(C_6-C_{10})アリールおよび５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々が場合により１～４個のR^{v}で置換されている、請求項１～２８または３５～３６の何れかの化合物。

【請求項４１】

R^{z3}が場合により１～２個のR^{v}で置換されているフェニルである、請求項１～２８、３５～３６または４０の何れかの化合物。

【請求項４２】

T^{3}が$-NHC(=O)R^{z}$または$-NHS(O)_{1-2}-R^{z}$であり；そしてR^{z}が場合により１～４個のR^{v}で置換されている(C_1-C_6)アルキルである、請求項１～２１の何れかの化合物。

【請求項４３】

R^{z}が場合により(C_1-C_3)アルコキシで置換されている(C_1-C_3)アルキルであるか；またはR^{z}が１～３個のハロで置換されている(C_1-C_3)アルキルである、請求項４０の化合物。

【請求項４４】

T^{3}が$-NHC(=O)R^{z}$または$-NHS(O)_{1-2}-R^{z}$であり；そしてR^{z}が$-R^{z3}$または$-CH_2-R^{z3}$である、請求項１～２１の何れかの化合物。

【請求項４５】

R^{z3}がフェニル、(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々場合によりフェニル、(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている、例えば、R^{z3}がフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシドである、請求項４２の化合物。

【請求項４６】

T^{3}が$-S(O)_2R^{z}$であり；そしてR^{z}が場合により１～４個のR^{v}で置換されている(C_1-C_6)アルキルである、請求項１～２１の何れかの化合物。

【請求項４７】

T^{3}が$-C(=O)OH$である、請求項１～２１の何れかの化合物。

【請求項４８】

T^{3}が$-P(=O)R^{z1}R^{z2}$である、請求項１～２１の何れかの化合物。

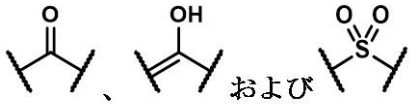
【請求項４９】

R^{z1}およびR^{z2}が各々独立して選択される(C_1-C_3)アルキルである、請求項１～２１または４８の何れかの化合物。

【請求項５０】

Ｔ^{3}が場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている５～１０員ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールが場合により

【化１０】



からなる群から選択される環内基を含む)である、請求項１～２１の何れかの化合物。

【請求項５１】

Ｔ^{3}が場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている５～６員ヘテロアリールである、請求項１～２１または５０の何れかの化合物。

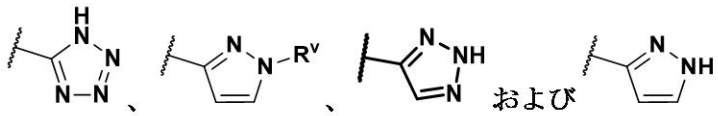
【請求項５２】

Ｔ^{3}がＮ、ＯおよびＳからなる群から選択される２～４個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールが場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている、請求項１～２１または５０～５１の何れかの化合物。

【請求項５３】

Ｔ^{3}が

【化１１】

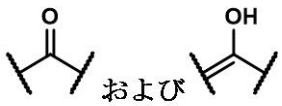


からなる群から選択される、請求項１～２１または５０～５２の何れかの化合物。

【請求項５４】

Ｔ^{3}が５～６員ヘテロアリールであり、それが

【化１２】

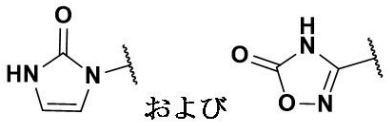


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロアリールがさらに場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている、請求項１～２１または５０の何れかの化合物。

【請求項５５】

Ｔ^{3}が

【化１３】

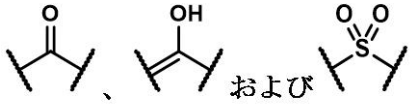


からなる群から選択される、請求項１～２１、５０または５４の何れかの化合物。

【請求項５６】

Ｔ^{3}が５～１０員ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロシクロアルキルが

【化１４】

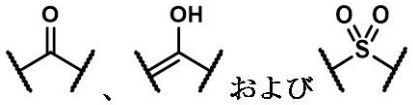


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルが場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている)である、請求項１～２１の何れかの化合物。

【請求項５７】

Ｔ^{3}が５～６員ヘテロシクロアルキルであり、これが

【化１５】

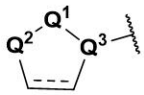


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルが場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている、請求項１～２１または５６の何れかの化合物。

【請求項５８】

Ｔ^{3}が

【化１６】



であり；Ｑ^{1}がＣ(＝Ｏ)またはＳ(Ｏ)$_{2}$であり；Ｑ^{2}がＯ、ＮＨ、－ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－であり；Ｑ^{3}がＮまたはＣＨであり；そして

【化１７】

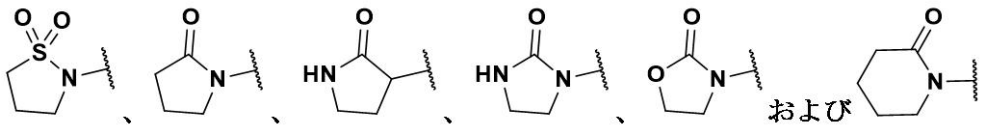


が単結合または二重結合であるが、ただし、Ｔ^{3}が非芳香族である、請求項１～２１または５６～５７の何れかの化合物。

【請求項５９】

Ｔ^{3}が

【化１８】



からなる群から選択される、請求項１～２１または５６～５８の何れかの化合物。

【請求項６０】

Ｔ^{1}が－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｒ^{z}または－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$－Ｒ^{z}であり；そしてＲ^{z}が場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである、請求項１の化合物。

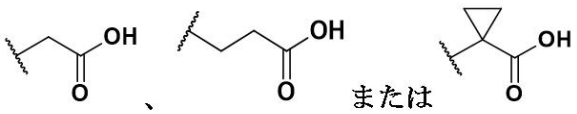
【請求項６１】

Ｒ^{z}が(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、請求項６０の化合物。

【請求項６２】

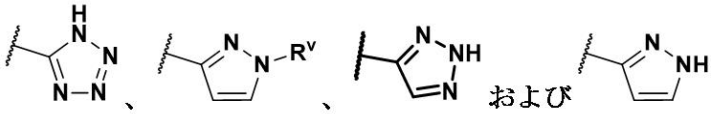
Ｒ^{z}が各々ハロおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルコキシからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、例えば、Ｒ^{z}が－ＣＨ$_{2}$Ｃ

F_3または－CH_2CH_2OMeである、請求項６０の化合物。
【請求項６３】
T^1が－$N(R^s)C(=O)R^z$または－$N(R^s)S(O)_{1-2}-R^z$であり；そしてR^zが－R^{z3}または－CH_2-R^{z3}である、請求項１の化合物。
【請求項６４】
R^{z3}がフェニル、(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々場合によりフェニル、(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルで置換されており、例えば、R^{z3}がフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシドである、請求項６３の化合物。
【請求項６５】
T^1が－$NHC(=O)R^z$である、請求項６０～６４の何れかの化合物。
【請求項６６】
T^1が－$NHS(O)_2-R^z$である、請求項６０～６４の何れかの化合物。
【請求項６７】
T^1が－$(CR^xR^x)_q-S(O)_2R^z$であり；そしてｑが１、２または３である、請求項１の化合物。
【請求項６８】
R^zが場合により１～４個のR^vで置換されている(C_1-C_6)アルキルである、請求項６７の化合物。
【請求項６９】
R^zが(C_1-C_3)アルキルである、請求項６７または６８の化合物。
【請求項７０】
ｑが１である、請求項６７～６９の何れかの化合物。
【請求項７１】
各R^xが水素である、請求項６７～７０の何れかの化合物。
【請求項７２】
T^1が－$(CR^xR^x)_q-C(=O)OH$または－$C(=O)OH$であり；そしてｑが１、２または３である、請求項１の化合物。
【請求項７３】
ｑが１である、請求項７２の化合物。
【請求項７４】
ｑが２である、請求項７２の化合物。
【請求項７５】
各R^xが水素である、請求項７２～７４の何れかの化合物。
【請求項７６】
同じ炭素のR^xの対が各々が結合している炭素原子と一体となって(C_3-C_8)シクロアルキル環を形成し；そして各残りのR^xが、存在するとき、水素である、請求項７２～７４の何れかの化合物。
【請求項７７】
同じ炭素のR^xの対が各々が結合している炭素原子と一体となってシクロプロピル環を形成する、請求項７６の化合物。
【請求項７８】
T^1が$C(=O)OH$、
【化１９】

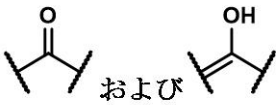


、 または

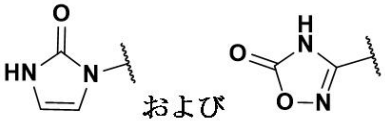
である、請求項１または７２の化合物。
【請求項７９】
T^1が－Ｏ－(ＣＲ^{x}Ｒ^x)$_q$－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨであり；そしてｑが１、２または３である、請求項１の化合物。
【請求項８０】
ｑが１である、請求項７９の化合物。
【請求項８１】
各Ｒ^{x}が水素である、請求項７９または８０の化合物。
【請求項８２】
T^1が－Ｐ(＝Ｏ)Ｒ^{z1}Ｒ^{z2}である、請求項１の化合物。
【請求項８３】
Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}が独立して選択される(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキルである、請求項８２の化合物。
【請求項８４】
T^1がＮ、ＯおよびＳからなる群から選択される２～４個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールが場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている、請求項１の化合物。
【請求項８５】
T^1が
【化２０】



からなる群から選択される、請求項１または８４の化合物。
【請求項８６】
T^1が５～６員ヘテロアリールであり、それが
【化２１】

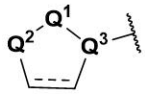


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロアリールがさらに場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている、請求項１の化合物。
【請求項８７】
T^1が
【化２２】



からなる群から選択される、請求項１または８６の化合物。
【請求項８８】
T^1が

【化２３】



であり；Ｑ^{1}がＣ(＝Ｏ)またはＳ(Ｏ)$_{2}$であり；Ｑ^{2}がＯ、ＮＨ、－ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－であり；Ｑ^{3}がＮまたはＣＨであり；そして

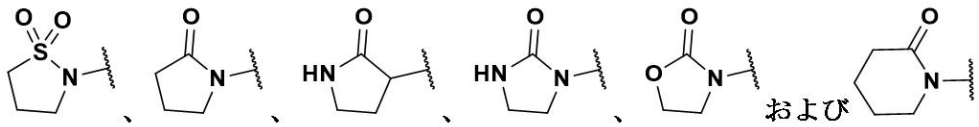
【化２４】

が単結合または二重結合であるが、ただし、Ｔ^{1}が非芳香族である、請求項１の化合物。

【請求項８９】

Ｔ^{1}が

【化２５】



からなる群から選択される、請求項１または８８の化合物。

【請求項９０】

Ｘ^{2}がＮであり；そしてＸ^{4}がＮである、請求項１～８９の何れかの化合物。

【請求項９１】

Ｘ^{8}がＣであり；そしてＸ^{5}がＣである、請求項１～９０の何れかの化合物。

【請求項９２】

Ｘ^{3}がＣである、請求項１～９１の何れかの化合物。

【請求項９３】

Ｘ^{2}がＮであり；Ｘ^{3}がＣであり；Ｘ^{4}がＮであり；Ｘ^{5}がＣであり；そしてＸ^{8}がＣである、請求項１～９２の何れかの化合物。

【請求項９４】

Ｘ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の各々が独立してＣＨまたはＣＲ^{w}である、請求項１～９３の何れかの化合物。

【請求項９５】

Ｘ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の各々がＣＨである、請求項１～９４の何れかの化合物。

【請求項９６】

Ｘ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の１個がＣＲ^{w}であり；そしてＸ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の各残りがＣＨである、請求項１～９４の何れかの化合物。

【請求項９７】

Ｘ^{6}がＣＲ^{w}であり；そしてＸ^{1}およびＸ^{7}がＣＨである、請求項１～９４または９６の何れかの化合物。

【請求項９８】

Ｘ^{6}がＣ－Ｆである、請求項９７の化合物。

【請求項９９】

Ｘ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の１個がＮであり；そしてＸ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の各残りがＣＨまたはＣＲ^{w}である、請求項１～９３の何れかの化合物。

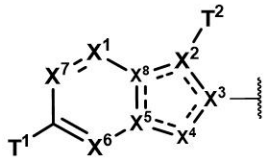
【請求項１００】

Ｘ^{1}がＮであり；そしてＸ^{6}およびＸ^{7}がＣＨである、請求項１～９３または９９の何れかの化合物。

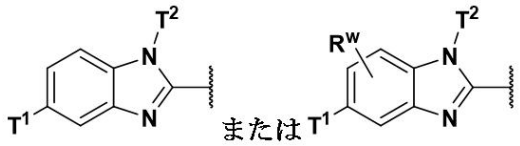
【請求項１０１】

Ｘ^{6}がＮであり；そしてＸ^{1}およびＸ^{7}がＣＨである、請求項１～９３または９９の何

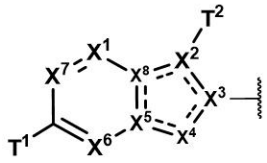
れかの化合物。
【請求項１０２】
Ｘ^{7}がＮであり；そしてＸ^{1}およびＸ^{6}がＣＨである、請求項１～９３または９９の何れかの化合物。
【請求項１０３】
【化２６】



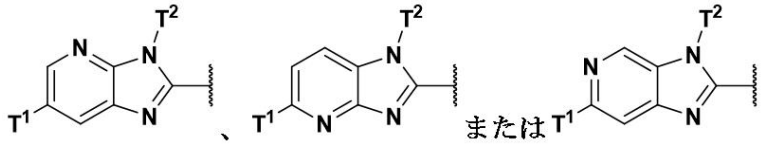
部分が
【化２７】



である、請求項１～８９の何れかの化合物。
【請求項１０４】
【化２８】

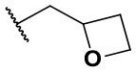


部分が
【化２９】

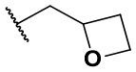


である、請求項１～８９の何れかの化合物。
【請求項１０５】
Ｔ^{2}が(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)チオアルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルであり、ここで、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々が場合により１～４個のＲ^{T}で置換されている、請求項１～１０４の何れかの化合物。
【請求項１０６】
Ｔ^{2}が３～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである、請求項１～１０５の何れかの化合物。
【請求項１０７】
Ｔ^{2}が４～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、請求項１～１０６の何れかの化合物。
【請求項１０８】

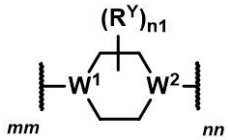
Ｔ^{2}がオキセタニルで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、請求項１～１０７の何れかの化合物。
【請求項１０９】
Ｔ^{2}が
【化３０】



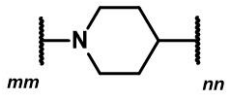
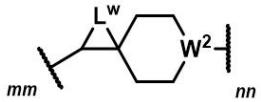
である、請求項１～１０８の何れかの化合物。
【請求項１１０】
【化３１】

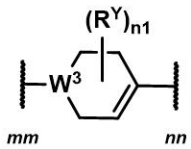


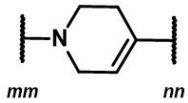
の立体中心が(Ｓ)－配置を有する、請求項１０９の化合物。
【請求項１１１】
Ｌ^{1}が場合により１～３個のＲ^{Ｌ}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキレンである、請求項１～１１０の何れかの化合物。
【請求項１１２】
Ｌ^{1}がＣＨ$_{2}$である、請求項１～１１１の何れかの化合物。
【請求項１１３】
Ｌ^{1}が結合である、請求項１～１１０の何れかの化合物。
【請求項１１４】
Ｌ^{2}が結合である、請求項１～１１３の何れかの化合物。
【請求項１１５】
Ｌ^{1}がＣＨ$_{2}$であり；そしてＬ^{2}が結合である、請求項１～１１０の何れかの化合物。
【請求項１１６】
Ｌ^{1}が結合であり；そしてＬ^{2}が結合である、請求項１～１１０の何れかの化合物。
【請求項１１７】
環Ａが
【化３２】

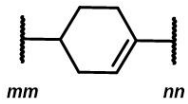


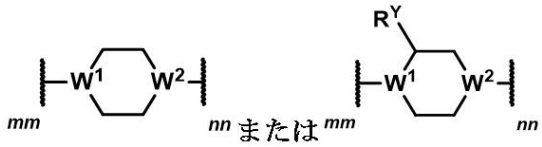
である、請求項１～１１６の何れかの化合物。
【請求項１１８】
Ｗ^{1}がＮである、請求項１１７の化合物。
【請求項１１９】
Ｗ^{2}がＣＲ^{Ｙ２}である、請求項１１７または１１８の化合物。
【請求項１２０】
Ｒ^{Ｙ２}が水素である、請求項１１９の化合物。
【請求項１２１】
Ｗ^{2}がＮである、請求項１１７または１１８の化合物。
【請求項１２２】
ｎ１が０である、請求項１１７～１２１の何れかの化合物。
【請求項１２３】
ｎ１が１である、請求項１１７～１２１の何れかの化合物。
【請求項１２４】

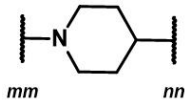
環Ａが
【化３３】

である、請求項１～１１７の何れかの化合物。
【請求項１２５】
環Ａが
【化３４】

である、請求項１～１１６の何れかの化合物。
【請求項１２６】
L^wがCH_2である、請求項１２５の化合物。
【請求項１２７】
W^2がＮである、請求項１２５または１２６の化合物。
【請求項１２８】
環Ａが
【化３５】

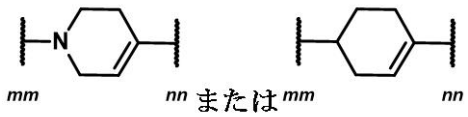
である、請求項１～１１６または１２５～１２７の何れかの化合物。
【請求項１２９】
環Ａが：
・場合により１～４個のR^Yで置換されている一部不飽和単環式(C_5－C_8)シクロアルキレン；および
・場合により１～４個のR^Yで置換されている一部不飽和単環式５～８員ヘテロシクロアルキレン
からなる群から選択される、請求項１～１１６の何れかの化合物。
【請求項１３０】
環Ａが
【化３６】

であり；W^3がＮまたはＣＨであり；そしてｎ１が０、１または２である、請求項１～１１６または１２９の何れかの化合物。
【請求項１３１】
ｎ１が０である、請求項１３０の化合物。
【請求項１３２】
W^3がＮである、請求項１３０または１３１の化合物。
【請求項１３３】
W^3がＣＨである、請求項１３０または１３１の化合物。

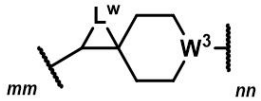
【請求項１３４】
環Ａが
【化３７】


である、請求項１～１１６または１３０の何れかの化合物。
【請求項１３５】
環Ａが
【化３８】


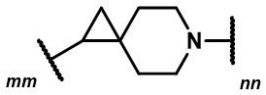
である、請求項１～１１６または１３０の何れかの化合物。
【請求項１３６】
L^2が結合であり；L^1がCH_2であり；そして環Ａが
【化３９】


である、請求項１～１１０の何れかの化合物。
【請求項１３７】
環Ａが
【化４０】


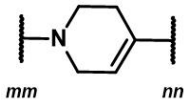
である、請求項１３６の化合物。
【請求項１３８】
L^2が結合であり；L^1がCH_2であり；そして環Ａが
【化４１】


である、請求項１～１１０の何れかの化合物。
【請求項１３９】
L^2が結合であり；L^1が結合であり；そして環Ａが
【化４２】


である、請求項１～１１０の何れかの化合物。
【請求項１４０】
環Ａが
【化４３】



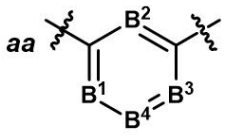
である、請求項１３９の化合物。
【請求項１４１】
L^2が結合であり；L^1がCH_2であり；そして環Ａが
【化４４】



である、請求項１３８の化合物。
【請求項１４２】
L^2が結合であり；L^1がCH_2であり；そして環Ａが
【化４５】



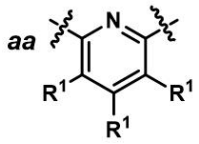
である、請求項１～１１０の何れかの化合物。
【請求項１４３】
環Ｂが
【化４６】



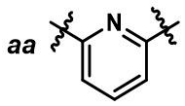
（Ｂ－Ｉ）

である、請求項１～１４２の何れかの化合物。
【請求項１４４】
B^4がCR^1である、請求項１～１４３の何れかの化合物。
【請求項１４５】
B^4がＣＨである、請求項１～１４４の何れかの化合物。
【請求項１４６】
B^1がCR^1である、請求項１～１４５の何れかの化合物。
【請求項１４７】
B^1がＣＨである、請求項１～１４６の何れかの化合物。
【請求項１４８】
B^3がCR^1である、請求項１～１４７の何れかの化合物。
【請求項１４９】
B^3がＣＨである、請求項１～１４８の何れかの化合物。
【請求項１５０】
B^2がＮである、請求項１～１４９の何れかの化合物。

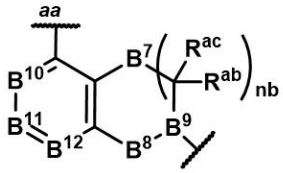
【請求項１５１】
環Ｂが
【化４７】



である、請求項１～１４３の何れかの化合物。
【請求項１５２】
環Ｂが
【化４８】

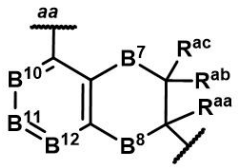


である、請求項１～１４３または１５１の何れかの化合物。
【請求項１５３】
環Ｂが
【化４９】

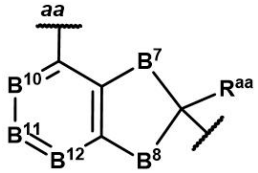


(Ｂ－IV)

である、請求項１～１４２の何れかの化合物。
【請求項１５４】
環Ｂが
【化５０】

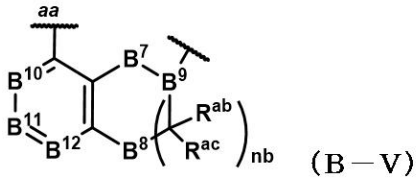


である、請求項１～１４２または１５３の何れかの化合物。
【請求項１５５】
環Ｂが
【化５１】



である、請求項１～１４２または１５３の何れかの化合物。
【請求項１５６】
環Ｂが

【化５２】



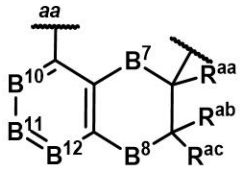
(B－V)

である、請求項１～１４２の何れかの化合物。

【請求項１５７】

環Ｂが

【化５３】



である、請求項１～１４２または１５６の何れかの化合物。

【請求項１５８】

Ｂ^{7}が－Ｏ－である、請求項１５３～１５７の何れかの化合物。

【請求項１５９】

Ｂ^{8}が－Ｏ－である、請求項１５３～１５８の何れかの化合物。

【請求項１６０】

Ｂ^{7}が－Ｏ－であり；そしてＢ^{8}が－Ｏ－である、請求項１５３～１５９の何れかの化合物。

【請求項１６１】

Ｒ^{aa}がＨである、請求項１５３～１６０の何れかの化合物。

【請求項１６２】

Ｒ^{aa}が(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、請求項１５３～１６０の何れかの化合物。

【請求項１６３】

Ｒ^{aa}がメチルである、請求項１５３～１６０または１６２の何れかの化合物。

【請求項１６４】

Ｒ^{ab}がＨである、請求項１５３～１５４または１５６～１６３の何れかの化合物。

【請求項１６５】

Ｒ^{ac}がＨである、請求項１５３～１５４または１５６～１６４の何れかの化合物。

【請求項１６６】

Ｒ^{aa}、Ｒ^{ab}およびＲ^{ac}が各々Ｈである、請求項１５３～１５４または１５６～１６０の何れかの化合物。

【請求項１６７】

Ｒ^{aa}が(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルであり；そしてＲ^{ab}およびＲ^{ac}がＨである、請求項１５３～１５４または１５６～１６０の何れかの化合物。

【請求項１６８】

Ｂ^{10}がＣＲ^{1}である、請求項１５３～１６７の何れかの化合物。

【請求項１６９】

Ｂ^{10}がＣＨである、請求項１５３～１６８の何れかの化合物。

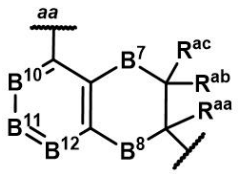
【請求項１７０】

Ｂ^{11}がＣＲ^{1}である、請求項１５３～１６９の何れかの化合物。

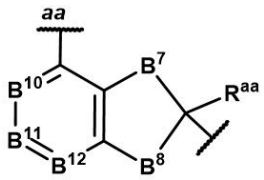
【請求項１７１】

Ｂ^{11}がＣＨである、請求項１５３～１７０の何れかの化合物。

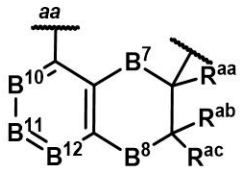
【請求項１７２】
Ｂ^{12}がＣＲ^{1}である、請求項１５３～１７１の何れかの化合物。
【請求項１７３】
Ｂ^{12}がＣＨである、請求項１５３～１７２の何れかの化合物。
【請求項１７４】
環Ｂが
【化５４】



であり；Ｂ^{7}およびＢ^{8}が－Ｏ－であり；そしてＲ^{aa}がＨまたは(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、請求項１～１４２または１５３の何れかの化合物。
【請求項１７５】
環Ｂが
【化５５】

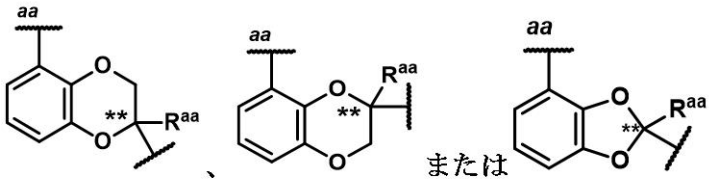


であり；Ｂ^{7}およびＢ^{8}が－Ｏ－であり；そしてＲ^{aa}がＨまたは(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、請求項１～１４２または１５３の何れかの化合物。
【請求項１７６】
環Ｂが
【化５６】

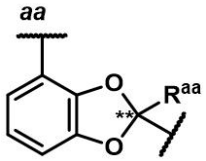


であり；Ｂ^{7}およびＢ^{8}が－Ｏ－であり；そしてＲ^{aa}がＨまたは(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、請求項１～１４２または１５６の何れかの化合物。
【請求項１７７】
Ｒ^{aa}がＨである、請求項１７４～１７６の何れかの化合物。
【請求項１７８】
Ｒ^{aa}が(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、請求項１７４～１７６の何れかの化合物。
【請求項１７９】
Ｒ^{ab}およびＲ^{ac}がＨである、請求項１７４または１７６～１７８の何れかの化合物。
【請求項１８０】
Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}が各々独立して選択されるＣＲ^{1}である、請求項１７４～１７９の何れかの化合物。
【請求項１８１】
Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}がＣＨである、請求項１７４～１８０の何れかの化合物。
【請求項１８２】

Ｌ^{4}およびＲ^{aa}両方が結合する炭素原子が(Ｒ)－配置を有する、請求項１５４～１５５または１５７～１８１の何れかの化合物。
【請求項１８３】
Ｌ^{4}およびＲ^{aa}両方が結合する炭素原子が(Ｓ)－配置を有する、請求項１５４～１５５または１５７～１８１の何れかの化合物。
【請求項１８４】
環Ｂが
【化５７】

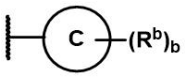


であり；そして＊＊で標識した炭素原子が(Ｒ)－配置を有する；または環Ｂが
【化５８】

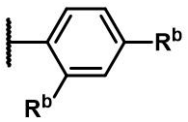


であり、そして＊＊で標識した炭素原子が(Ｓ)－配置を有する、請求項１～１４２の何れかの化合物。
【請求項１８５】
Ｌ^{4}が結合である、請求項１～１８４の何れかの化合物。
【請求項１８６】
Ｌ^{4}が結合である、請求項１５３～１８４の何れかの化合物。
【請求項１８７】
Ｌ^{4}が－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－＊であり、ここで、＊が環Ｃへの結合点を示す、請求項１～１８４の何れかの化合物。
【請求項１８８】
Ｚ^{1}が－Ｏ－である、請求項１～１８４または１８７の何れかの化合物。
【請求項１８９】
Ｚ^{1}が結合である、請求項１～１８４または１８７の何れかの化合物。
【請求項１９０】
Ｚ^{2}が場合により１～２個のＲ^{c}で置換されている－ＣＨ$_{2}$－である、請求項１～１８４または１８７～１８９の何れかの化合物。
【請求項１９１】
Ｚ^{2}が－ＣＨ$_{2}$－である、請求項１～１８４または１８７～１９０の何れかの化合物。
【請求項１９２】
Ｌ^{4}が－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－＊であり、ここで、＊が環Ｃへの結合点を示す、請求項１～１８４の何れかの化合物。
【請求項１９３】
Ｌ^{4}が－ＣＨ$_{2}$－である、請求項１～１８４の何れかの化合物。
【請求項１９４】
Ｌ^{4}が結合である、請求項１～１４１または１４３～１８４の何れかの化合物。
【請求項１９５】
Ｌ^{4}が－Ｏ－Ｚ^{2}－＊であり、ここで、＊が環Ｃへの何れかの結合点を示し；そしてＺ

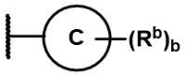
^{2}が場合により１～２個のＲ^{c}で置換されている－ＣＨ$_2$－である、例えば、Ｚ^{2}が－ＣＨ$_2$－である、請求項１～１４１または１４３～１８４の何れかの化合物。
【請求項１９６】
Ｌ^{4}が－ＣＨ$_2$－である、請求項１～１４０または１４２～１８４の何れかの化合物。
【請求項１９７】
環Ｃがフェニル、５～６員ヘテロアリールおよび５～１０員ビシクロヘテロアリールからなる群から選択される、請求項１～１９６の何れかの化合物。
【請求項１９８】
環Ｃがフェニルおよび６員ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項１～１９７の何れかの化合物。
【請求項１９９】
環Ｃがフェニルである、請求項１～１９８の何れかの化合物。
【請求項２００】
ｂが１～３である、請求項１～１９９の何れかの化合物。
【請求項２０１】
ｂが２である、請求項１～２００の何れかの化合物。
【請求項２０２】
ｂが１である、請求項１～２００の何れかの化合物。
【請求項２０３】
ｂが０である、請求項１～１９９の何れかの化合物。
【請求項２０４】
環Ｃがフェニルであり；そしてｂが２である、請求項１～１９９の何れかの化合物。
【請求項２０５】
【化５９】



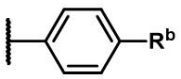
が
【化６０】



である、請求項１～１９９または２０４の何れかの化合物。
【請求項２０６】
環Ｃがフェニルであり；そしてｂが１である、請求項１～１９９の何れかの化合物。
【請求項２０７】
【化６１】



が
【化６２】



である、請求項１～１９９または２０６の何れかの化合物。
【請求項２０８】
環Ｃがフェニルであり；そしてｂが０である、請求項１～１９９の何れかの化合物。
【請求項２０９】

Ｒ^{b}が各場合独立して(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、ハロゲンおよびＣＮからなる群から選択される、請求項１～２０７の何れかの化合物。

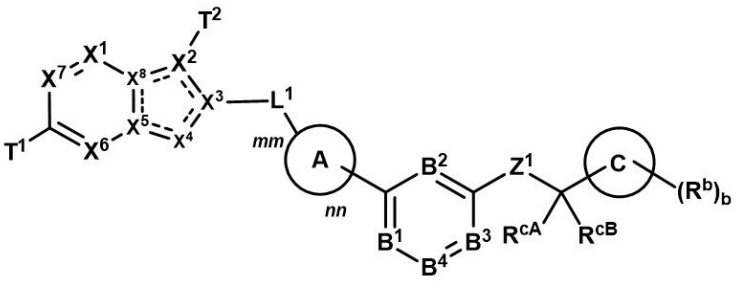
【請求項２１０】

Ｒ^{b}が各場合－Ｆ、－Ｃｌ、ＣＦ$_{3}$およびＣＮからなる群から独立して選択される、請求項１～２０７または２０９の何れかの化合物。

【請求項２１１】

化合物が式(Ｉ－Ａ１)：

【化６３】



式(Ｉ－Ａ１)

〔式中、Ｒ^{cA}およびＲ^{cB}はＨおよびＲ^{c}からなる群から独立して選択される。〕の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１の化合物。

【請求項２１２】

Ｚ^{1}が－Ｏ－である、請求項２１１の化合物。

【請求項２１３】

Ｒ^{cA}がＨである、請求項２１１または２１２の化合物。

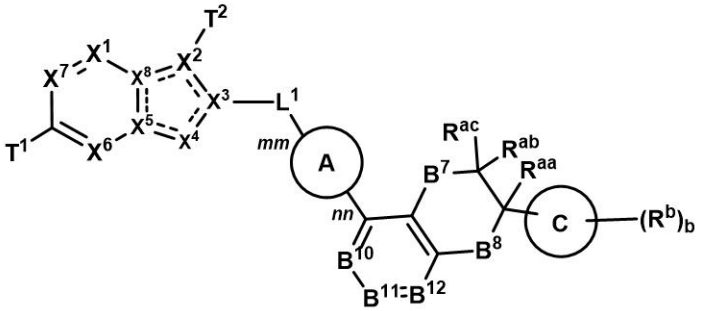
【請求項２１４】

Ｒ^{cB}がＨである、請求項２１１～２１３の何れかの化合物。

【請求項２１５】

化合物が式(Ｉ－Ａ３)：

【化６４】



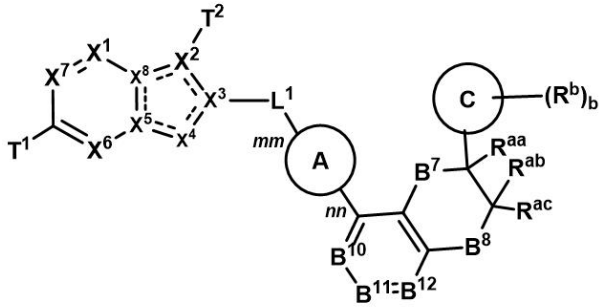
式(Ｉ－Ａ３)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１の化合物。

【請求項２１６】

化合物が式(Ｉ－Ａ４)：

【化６５】



式(Ｉ－Ａ４)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１の化合物。

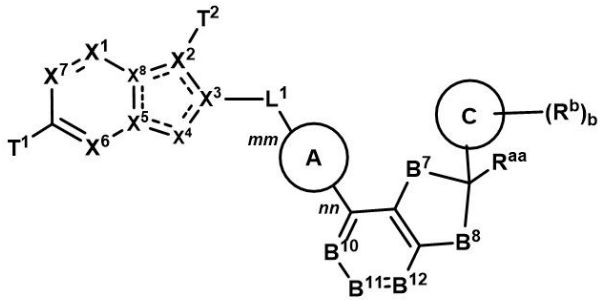
【請求項２１７】

Ｒ^{ab}およびＲ^{ac}がＨである、請求項２１５または２１６の化合物。

【請求項２１８】

化合物が式(Ｉ－Ａ５)：

【化６６】



式(Ｉ－Ａ５)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１の化合物。

【請求項２１９】

Ｒ^{aa}がＨである、請求項２１５～２１８の何れかの化合物。

【請求項２２０】

Ｒ^{aa}が(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである、請求項２１５～２１８の何れかの化合物。

【請求項２２１】

Ｒ^{aa}がメチルである、請求項２１５～２１８または２２０の何れかの化合物。

【請求項２２２】

Ｂ^{7}が－Ｏ－であり；そしてＢ^{8}が－Ｏ－である、請求項２１５～２２１の何れかの化合物。

【請求項２２３】

Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}が独立して選択されるＣＲ^{1}である、例えば、Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}が各々ＣＨである、請求項２１５～２２２の何れかの化合物。

【請求項２２４】

Ｒ^{aa}および環Ｃ両方が結合する炭素が(Ｒ)－配置を有する、請求項２１５～２２３の何れかの化合物。

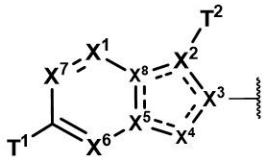
【請求項２２５】

Ｒ^{aa}および環Ｃ両方が結合する炭素が(Ｓ)－配置を有する、請求項２１５～２２３の何れかの化合物。

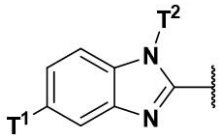
【請求項２２６】

Ｘ^{3}がＣであり；Ｘ^{2}およびＸ^{4}がＮであり；そしてＸ^{5}およびＸ^{8}がＣである、請求

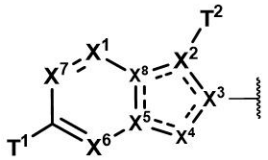
項２１１～２２５の何れかの化合物。
【請求項２２７】
【化６７】



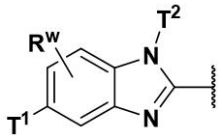
部分が
【化６８】



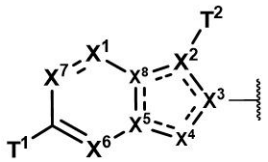
である、請求項２１１～２２６の何れかの化合物。
【請求項２２８】
【化６９】



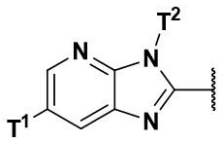
部分が
【化７０】



である、請求項２１１～２２６の何れかの化合物。
【請求項２２９】
【化７１】

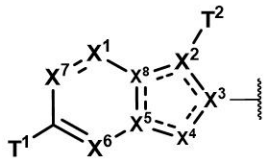


部分が
【化７２】



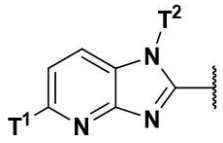
である、請求項２１１～２２６の何れかの化合物。
【請求項２３０】

【化７３】



部分が

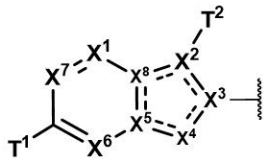
【化７４】



である、請求項２１１～２２６の何れかの化合物。

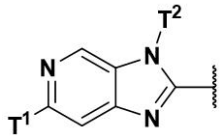
【請求項２３１】

【化７５】



部分が

【化７６】



である、請求項２１１～２２６の何れかの化合物。

【請求項２３２】

T^1が－$NR^sC(=O)R^z$または－$NR^sS(O)_{1-2}-R^z$であり；そしてR^zが場合により１～４個のR^vで置換されている(C_1-C_6)アルキルである、請求項２１１～２３１の何れかの化合物。

【請求項２３３】

R^zが(C_1-C_3)アルキルである、請求項２３２の化合物。

【請求項２３４】

R^zが(C_1-C_3)アルコキシで置換されている(C_1-C_3)アルキルであるか；またはR^zが１～３個の独立して選択されるハロで置換されている(C_1-C_3)アルキルである、例えば、R^zが$-CH_2CF_3$である、請求項２３２の化合物。

【請求項２３５】

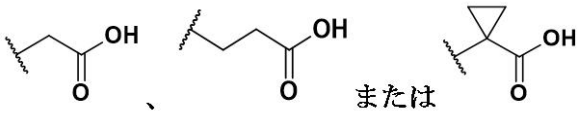
T^1が－$NR^sC(=O)R^z$または－$NR^sS(O)_{1-2}-R^z$であり；そしてR^zが－R^{z3}または－CH_2-R^{z3}である、請求項２１１～２３１の何れかの化合物。

【請求項２３６】

R^{z3}がフェニル、(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々場合によりフェニル、(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている、例えば、R^{z3}がフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシドである、請求項２３５の化合物。

【請求項２３７】

T^1が－ＮＨＣ(＝Ｏ)R^zである、請求項２３２～２３６の何れかの化合物。
【請求項２３８】
T^1が－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$－R^zである、請求項２３２～２３６の何れかの化合物。
【請求項２３９】
T^1が－(Ｃ$R^x$$R^x$)$_q$－Ｓ(Ｏ)$_2$$R^z$であり；そしてｑが１、２または３である、請求項２１１～２３１の何れかの化合物。
【請求項２４０】
R^zが場合により１～４個のR^vで置換されている(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルである、請求項２３９の化合物。
【請求項２４１】
R^zが(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキルである、請求項２３９または２４０の化合物。
【請求項２４２】
ｑが１である、請求項２３９～２４１の何れかの化合物。
【請求項２４３】
各R^xが水素である、請求項２３９～２４２の何れかの化合物。
【請求項２４４】
T^1が－(Ｃ$R^x$$R^x$)$_q$－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨであり；そしてｑが１、２または３である、請求項２１１～２３１の何れかの化合物。
【請求項２４５】
ｑが１である、請求項２４４の化合物。
【請求項２４６】
ｑが２である、請求項２４４の化合物。
【請求項２４７】
各R^xが水素である、請求項２４４～２４６２の何れかの化合物。
【請求項２４８】
同じ炭素のR^xの対が各々が結合している炭素原子と一体となって(Ｃ$_3$－Ｃ$_8$)シクロアルキル環を形成し；そして各残りのR^xが、存在するとき、水素である、請求項２４４～２４６の何れかの化合物。
【請求項２４９】
同じ炭素のR^xの対が各々が結合している炭素原子と一体となってシクロプロピル環を形成する、請求項２４８の化合物。
【請求項２５０】
T^1が
【化７７】



である、請求項２１１～２３１または２４４の何れかの化合物。
【請求項２５１】
T^1が－Ｏ－(Ｃ$R^x$$R^x$)$_q$－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨであり；そしてｑが１、２または３である、請求項２１１～２３１の何れかの化合物。
【請求項２５２】
ｑが１である、請求項２５１の化合物。
【請求項２５３】
各R^xが水素である、請求項２５１または２５２の化合物。
【請求項２５４】
T^1が－Ｐ(＝Ｏ)$R^{z1}$$R^{z2}$である、請求項２１１～２３１の何れかの化合物。
【請求項２５５】

R^{z1}およびR^{z2}が独立して選択される(C_1－C_3)アルキルである、請求項２５４の化合物。

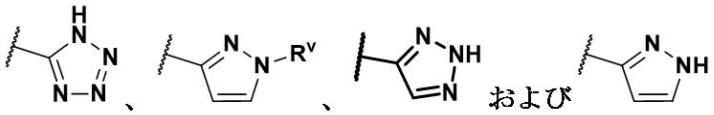
【請求項２５６】

T^1がN、OおよびSからなる群から選択される２～４個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールが場合により１～２個のR^vで置換されている、請求項２１１～２３１の何れかの化合物。

【請求項２５７】

T^1が

【化７８】

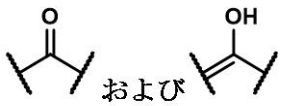


からなる群から選択される、請求項２１１～２３１または２５６の何れかの化合物。

【請求項２５８】

T^1が５～６員ヘテロアリールであり、それが

【化７９】

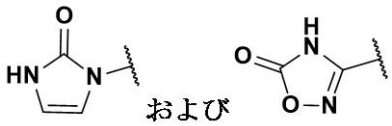


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロアリールがさらに場合により１～４個のR^vで置換されている、請求項２１１～２３１の何れかの化合物。

【請求項２５９】

T^1が

【化８０】

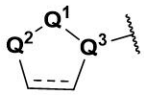


からなる群から選択される、請求項２１１～２３７または２６４の何れかの化合物。

【請求項２６０】

T^1が

【化８１】



であり；Q^1がC(＝O)または$S(O)_2$であり；Q^2がO、NH、$-CH_2-$または$-CH_2-CH_2-$であり；Q^3がNまたはCHであり；そして

【化８２】

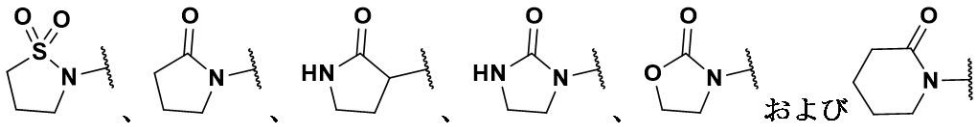


が単結合または二重結合であるが、ただし、T^3が非芳香族である、請求項２１１～２３１の何れかの化合物。

【請求項２６１】

T^1が

【化８３】



からなる群から選択される、請求項２１１～２３１または２６０の何れかの化合物。

【請求項２６２】

T^2が(C_1－C_6)アルコキシ、(C_1－C_6)チオアルコキシ、(C_1－C_6)ハロアルコキシ、$S(O)_2$(C_1－C_6アルキル)、(C_3－C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(C_1－C_6)アルキルであり、ここで、(C_3－C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々が場合により１～４個のR^Tで置換されている、請求項２１１～２６１の何れかの化合物。

【請求項２６３】

T^2が４～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている(C_1－C_3)アルキルである、請求項２１１～２６２の何れかの化合物。

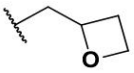
【請求項２６４】

T^2がオキセタニルで置換されている(C_1－C_3)アルキルである、請求項２１１～２６３の何れかの化合物。

【請求項２６５】

T^2が

【化８４】

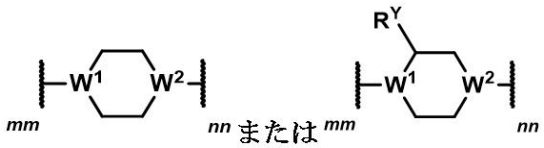


であり、場合により、ここで、T^2の立体中心が(Ｓ)－配置を有する、請求項２１１～２６４の何れかの化合物。

【請求項２６６】

L^1がＣＨ$_2$であり；そして環Ａが

【化８５】

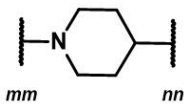


である、請求項２１１～２６５の何れかの化合物。

【請求項２６７】

環Ａが

【化８６】

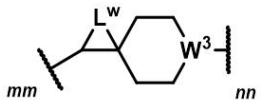


である、請求項２１１～２６６の何れかの化合物。

【請求項２６８】

L^1が結合であり；そして環Ａが

【化８７】



である、請求項２１１～２６５の何れかの化合物。

【請求項２６９】

環Ａが

【化８８】

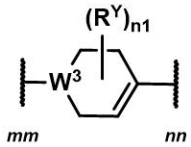


である、請求項２１１～２６５または２６８の何れかの化合物。

【請求項２７０】

L^1がCH_2であり；そして環Ａが

【化８９】

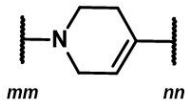


であり；W^3がＮまたはＣＨであり；そしてｎ１が０、１または２である、請求項２１１～２６５の何れかの化合物。

【請求項２７１】

環Ａが

【化９０】

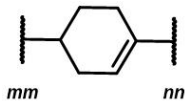


である、請求項２１１～２６５または２７０の何れかの化合物。

【請求項２７２】

環Ａが

【化９１】



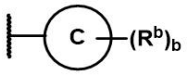
である、請求項２１１～２６５または２７０の何れかの化合物。

【請求項２７３】

環Ｃがフェニルおよび６員ヘテロアリールからなる群から選択され；そしてｂが１または２である、請求項２１１～２７２の何れかの化合物。

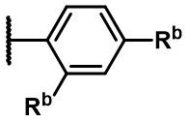
【請求項２７４】

【化９２】



が

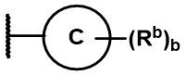
【化９３】



である、請求項２１１～２７３の何れかの化合物。

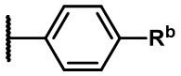
【請求項２７５】

【化９４】



が

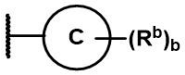
【化９５】



である、請求項２１１～２７３の何れかの化合物。

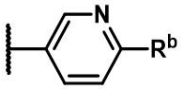
【請求項２７６】

【化９６】



が

【化９７】



である、請求項２１１～２７３の何れかの化合物。

【請求項２７７】

R^bが各場合独立して(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)ハロアルキル、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルコキシ、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)ハロアルコキシ、ハロゲンおよびＣＮからなる群から選択される、請求項２１１～２７６の何れかの化合物。

【請求項２７８】

R^bが各場合－Ｆ、－Ｃｌ、ＣＦ$_3$およびＣＮからなる群から独立して選択される、請求項２１１～２７７の何れかの化合物。

【請求項２７９】

式Ｉの化合物が表Ｃ１または表Ｃ２における化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項１～２７８の何れかの化合物。

【請求項２８０】

請求項１～２７９の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および薬学的に許容される添加物を含む、医薬組成物。

【請求項２８１】

処置を必要とする患者における２型糖尿病を処置する方法であって、患者に治療有効量の請求項１～２７９の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項２８６の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項２８２】

患者における２型糖尿病を処置する方法であって、２型糖尿病を有するとして同定または診断された患者に治療有効量の請求項１～２７９の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項２８０の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項２８３】
患者における糖尿病を処置する方法であって
ａ)患者が２型糖尿病を有することを決定し；そして
ｂ)該患者に治療有効量の請求項１～２７９の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項２８０の医薬組成物を投与する
ことを含む、方法。
【請求項２８４】
患者が２型糖尿病を有することを決定する工程が、患者からのサンプルにおける被験物質のレベルを決定するためのアッセイを行うことを含み、ここで、被験物質が、ヘモグロビンＡ１ｃ(ＨｂＡ１ｃ)、空腹時血糖、非空腹時血糖またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、請求項２８７～２８３の何れかの方法。
【請求項２８５】
ＨｂＡ１ｃレベルが約６.５％以上である、請求項２８４の方法。
【請求項２８６】
空腹時血糖値が約１２６ｍｇ／ｄＬ以上である、請求項２８４または２８５の方法。
【請求項２８７】
非空腹時血糖値が約２００ｍｇ／ｄＬ以上である、請求項２８４または２８５の方法。
【請求項２８８】
患者からサンプルを得ることをさらに含む、請求項２８１～２８７の何れかの方法。
【請求項２８９】
サンプルが体液サンプルである、請求項２８８の方法。
【請求項２９０】
患者が約４０～約７０歳であり、過体重または肥満である、請求項２８１～２８９の何れかの方法。
【請求項２９１】
患者が約２２ｋｇ／ｍ^{2}以上の肥満度指数(ＢＭＩ)を有する、請求項２８１～２９０の何れかの方法。
【請求項２９２】
患者が約３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩを有する、請求項２８１～２９１の何れかの方法。
【請求項２９３】
２型糖尿病の処置が空腹時血糖値の減少を含む、請求項２８１～２９２の何れかの方法。
【請求項２９４】
空腹時血糖値が約１００ｍｇ／ｄＬ以下まで減少する、請求項２９３の方法。
【請求項２９５】
２型糖尿病の処置がＨｂＡ１ｃレベルの減少を含む、請求項２８１～２９４の何れかの方法。
【請求項２９６】
ＨｂＡ１ｃレベルが約５.７％以下まで減少する、請求項２９５の方法。
【請求項２９７】
２型糖尿病の処置がグルカゴンレベルの減少を含む、請求項２８１～２９６の何れかの方法。
【請求項２９８】
２型糖尿病の処置がインスリンレベルの増加を含む、請求項２８１～２９７の何れかの方法。
【請求項２９９】
２型糖尿病の処置がＢＭＩの減少を含む、請求項２８１～２９８の何れかの方法。
【請求項３００】
ＢＭＩが約２５ｋｇ／ｍ^{2}まで減少する、請求項２９９の方法。
【請求項３０１】

請求項１～２８５の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項２８６の医薬組成物が経口投与される、請求項２８１～３００の何れかの方法。

【請求項３０２】

患者への何れかのさらなる療法または処置剤の投与をさらに含む、請求項２８１～３０１、の何れかの方法。

【請求項３０３】

さらなる療法または処置剤が抗糖尿病剤、抗肥満剤、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)処置剤、制吐剤、胃電気刺激(gastric electrical stimulation)、食事モニタリング、身体活動これらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、請求項３０２の方法。

【請求項３０４】

抗糖尿病剤がビグアナイド、スルホニル尿素、グリタザル、チアゾリジンジオン、ジペプチジルペプチダーゼ４(ＤＰＰ－４)阻害剤、メグリチニド、ナトリウム・グルコース共輸送体２(ＳＧＬＴ２)阻害剤、グリタゾン、ＧＲＰ４０アゴニスト、グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド(ＧＩＰ)、インスリンまたはインスリンアナログ、アルファグルコシダーゼ阻害剤、ナトリウム－グルコース・グルコース共輸送体１(ＳＧＬＴ１)阻害剤またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、請求項３０３の方法。

【請求項３０５】

ビグアナイドがメトホルミンである、請求項３０４の方法。

【請求項３０６】

抗肥満剤がニューロペプチドＹ受容体２型(ＮＰＹＲ２)アゴニスト、ＮＰＹＲ１またはＮＰＹＲ５アンタゴニスト、ヒト膵島ペプチド前駆体(ＨＩＰ)、カンナビノイド受容体１型(ＣＢ１Ｒ)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、メラノコルチン受容体４アゴニスト、ファルネソイドＸ受容体(ＦＸＲ)アゴニスト、フェンテルミン、ゾニサミド、ノルエピネフリン／ドーパミン再取り込み阻害剤、ＧＤＦ－１５アナログ、オピオイド受容体アンタゴニスト、コレシストキニンアゴニスト、セロトニン作用剤、メチオニンアミノペプチダーゼ２(ＭｅｔＡＰ２)阻害剤、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ベンズフェタミン、線維芽細胞増殖因子受容体(ＦＧＦＲ)モジュレーター、ＡＭＰ－活性化タンパク質キナーゼ(ＡＭＰＫ)アクティベーターまたはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、請求項３０３の方法。

【請求項３０７】

ＧＬＰ－１受容体アゴニストがリラグルチド、エキセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、リキシセナチド、セマグルチドまたはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、請求項３０３の方法。

【請求項３０８】

ＮＡＳＨ処置剤がＦＸＲアゴニスト、ＰＦ－０５２２１３０４、合成脂肪酸胆汁コンジュゲート、抗リジルオキシダーゼホモログ２(ＬＯＸＬ２)モノクローナル抗体、カスパーゼ阻害剤、ＭＡＰＫ５阻害剤、ガレクチン３阻害剤、線維芽細胞増殖因子２１(ＦＧＦ２１)アゴニスト、ナイアシンアナログ、ロイコトリエンＤ４(ＬＴＤ４)受容体アンタゴニスト、アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ(ＡＣＣ)阻害剤、ケトヘキソキナーゼ(ＫＨＫ)阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター(ＩＢＡＴ)阻害剤、アポトーシスシグナル調節キナーゼ１(ＡＳＫ１)阻害剤またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、請求項３０３の方法。

【請求項３０９】

請求項１～２８５の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項２８６の医薬組成物およびさらなる処置剤が別々の製剤として何れかの順序で順次投与される、請求項３０２～３０８の何れかの方法。

【請求項３１０】

インスリンレベルの調節を必要とする患者におけるそれを調節する方法であって、患者

に有効量の請求項１～２７９の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項２８０の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項３１１】
調節がインスリンレベルの増加をもたらす、請求項３１０の方法。
【請求項３１２】
グルコースレベルの調節を必要とする患者におけるそれを調節する方法であって、患者に有効量の請求項１～２７９の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項２８０の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項３１３】
調節がグルコースレベルの減少をもたらす、請求項３１２の方法。
【請求項３１４】
ＧＬＰ－１関連疾患、障害または状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に有効量の請求項１～２７９の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項２８０の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項３１５】
疾患、障害または状態が１型糖尿病、２型糖尿病、若年発症２型糖尿病、特発性１型糖尿病(１ｂ型)、若年発症非定型糖尿病(ＹＯＡＤ)、若年発症成人型糖尿病(ＭＯＤＹ)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(ＬＡＤＡ)、肥満、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渇望、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、栄養障害関連糖尿病、妊娠糖尿病、腎疾患、脂肪細胞機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、心血管疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈性疾患、卒中、出血性卒中、虚血性卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、外傷性脳傷害、末梢血管疾患、内皮機能不全、血管コンプライアンス障害、血管再狭窄、血栓症、高血圧、肺高血圧、血管形成術後再狭窄、間欠性跛行、高血糖、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、アルコール使用障害、慢性腎不全、メタボリック症候群、症候群Ｘ、禁煙、月経前緊張症、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、関節炎、骨粗鬆症、耽溺の処置、コカイン依存、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、原発性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)、非アルコール性脂肪性肝疾患(ＮＡＦＬＤ)、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、大腸炎、過敏性腸症候群、クローン病、短腸症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、多嚢胞性卵巣症候群(ＰＣＯＳ)またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、請求項３１４の方法。
【請求項３１６】
疾患、障害または状態が２型糖尿病、若年発症２型糖尿病、肥満、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渇望、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、妊娠糖尿病、腎疾患、脂肪細胞機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、心血管疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈性疾患、卒中、出血性卒中、虚血性卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、高血糖、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、アルコール使用障害、慢性腎不全、メタボリック症候群、症候群Ｘ、禁煙、月経前緊張症、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、原発性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)、非アルコール性脂肪性肝疾患(ＮＡＦＬＤ)、短腸症候群、パーキンソン病、多嚢胞性卵巣症候群(ＰＣＯＳ)またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、請求項３１５の方法。
【請求項３１７】
疾患、障害または状態が、限定されないが、２型糖尿病、若年発症２型糖尿病、肥満、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渇望、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、妊娠糖尿病、脂肪細胞機能不全、内臓脂肪蓄積、心筋梗塞、末梢動脈性疾患、卒中、

一過性虚血性発作、高血糖、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、慢性腎不全、症候群Ｘ、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、皮膚および結合組織障害、足潰瘍またはこれらの何れかの組み合わせを含む、請求項３１６の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、各々引用によりその全体としてここに包含させる２０２０年１０月１３日出願の国際特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／１２０６０５；および２０２１年９月３日出願の国際特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２１／１１６４７０の利益を主張する。

【０００２】

技術分野

本発明は、ＧＬＰ－１アゴニスト、医薬組成物、これらの使用方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

背景

グルカゴン様ペプチド－１(ＧＬＰ－１)およびグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(ＧＩＰ)を含むインクレチン代謝ホルモンは、グルコースホメオスタシスの調節に重要である。ＧＬＰ－１アゴニストなどの胃管ペプチドのこのファミリーを標的とする医薬は、グルカゴン生成を抑制し、胃運動を低下し、満腹感を増加させることが示されている。

【０００４】

糖尿病は、持続的な高血糖によって特徴付けられる一群の代謝性疾患を意味する。最も一般的な型である２型糖尿病(Ｔ２ＤＭ)は、糖尿病の症例の９０％以上の割合を占める後天的な状態である。典型的な発症は、肥満またはそうでなければ座りがちな成人で生じ、インスリン抵抗性から始まる。生活スタイルの変化は、この障害の管理に有用であり得るが、Ｔ２ＤＭ患者は、とりわけ、ジペプチジルペプチダーゼ－４阻害剤、ＳＧＬＴ２阻害剤およびスルホニルウレアを含む糖尿病処置剤を摂取することが必要となり得る。

【０００５】

健常個体では、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(ＧＩＰ)およびグルカゴン様ペプチド－１(ＧＬＰ－１)は、グルコース摂取に応答するインスリン分泌の反応の直列型の調節を提供する。このインクレチン効果がＴ２ＤＭの症例において著しく(もし存在していたとしても)低下しているが、ＧＬＰ－１は、ＧＩＰに対する内分泌の膵臓反応が効果的に停止されたとしてもインスリン分泌特性を保持する。このように、インクレチン模倣物質およびその他のＧＬＰ－１系治療は、Ｔ２ＤＭ患者におけるインスリン産生の活性化を補助することができる。

【発明の概要】

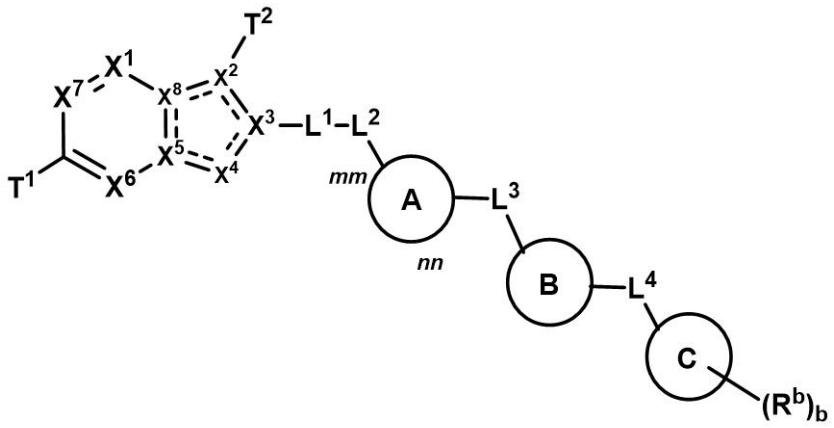
【０００６】

本出願は、ヘテロ環ＧＬＰ－１アゴニストおよびここに開示される化合物を含む医薬組成物を記載する。ＧＬＰ－１に関連する疾患、障害および状態を処置するための方法もまた提供される。

【０００７】

よって、ここに提供されるのは、式Ｉ

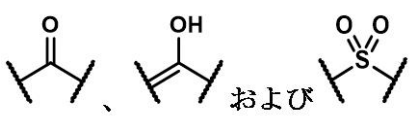
【化１】



式Ｉ

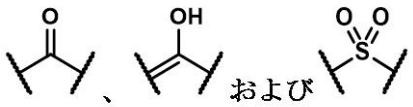
〔式中、
【化２】

は、原子価により許容される任意の単結合または二重結合を示し；
X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7およびX^8の各々はＣ、ＣＨ、CR^wおよびＮからなる群から独立して選択されるが、ただし、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7およびX^8の少なくとも２個かつ４個以下がＮであり；
各R^wはハロゲン；シアノ；(C_1-C_6)アルキル；(C_1-C_6)ハロアルキル；(C_1-C_6)アルコキシ；および(C_1-C_3)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
T^1は$-T^3$および$-L^a-(CR^xR^x)_q-T^3$からなる群から選択され；
T^3は
・$-N(R^s)C(=O)R^z$；
・$-N(R^s)C(=O)OR^z$；
・$-N(R^s)C(=O)N(R^s)R^z$；
・$-N(R^s)S(O)_{1-2}-R^z$；
・$-N(R^s)S(=NR^s)(=O)R^z$；
・$-S(O)_{1-2}R^z$；
・$-P(=O)R^{z1}R^{z2}$；
・$-C(=O)OH$；
・$-C(=O)N(R^s)R^z$；
・$-S(O)_{1-2}N(R^s)R^z$；
・$-S(=NR^s)(=O)N(R^s)R^z$；
・場合により１～４個のR^vで置換されている５～１０員ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは場合により
【化３】

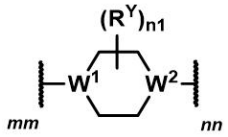


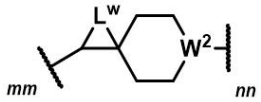
からなる群から選択される環内基を含む)；
・５～１０員ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロシクロアルキルは

【化４】

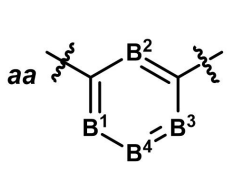
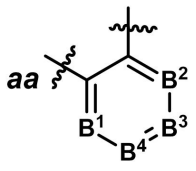
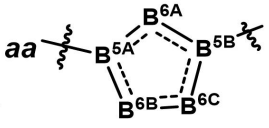


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルは場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている）；および
・－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル
からなる群から選択され；
Ｌ^{a}は結合、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）－、ＯまたはＳ（Ｏ）$_{0-2}$であり；
ｑは０、１、２または３であるが、ただし、ｑが０であるならば、Ｌ^{a}は結合以外であり；
各Ｒ^{s}は水素、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルおよび（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$）シクロアルキルからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{x}は水素、ハロゲン、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルおよび（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または
Ｒ^{x}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$）シクロアルキル環を形成し；
Ｒ^{z}、Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}は各々独立して水素；場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル；－Ｒ^{z3}；および－Ｌ^{b}－Ｒ^{z3}からなる群から選択されるか；または
Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}は各々が結合しているリン原子と一体となって５～８個の環原子を含む環を形成し、ここで、０～２個の環原子（Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}が結合しているリンに加えて）は各々独立してＯ、ＳおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子であり、ここで、環は場合により１～３個の独立して選択される（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルで置換されており；
Ｌ^{b}は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；
Ｒ^{z3}は（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールおよび５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されており；
Ｒ^{v}は各場合（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルコキシ、ＣＮおよびハロゲンからなる群から独立して選択され；
Ｔ^{2}は水素または場合により（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）チオアルコキシ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルコキシ、Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであり、ここで、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のＲ^{T}で置換されており；
各Ｒ^{T}はＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロゲン、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル、（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）シアノアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルコキシ、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、アミノ、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルアミノおよびジ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
Ｌ^{1}は結合または場合により１～３個のＲ^{L}で置換されている（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキレンであり；
Ｌ^{2}は結合、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0-2}$－または－ＮＨ－であり；
各Ｒ^{L}はハロゲン、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキルおよび（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のＲ^{L}の対は、各々が結合す

る原子と一体となって(Ｃ３－Ｃ６)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５】


(ここで、ｎ１は０、１または２であり；Ｗ１はＣＲＹ１またはＮであり；そしてＷ２はＣＲＹ２またはＮである)；
・
【化６】


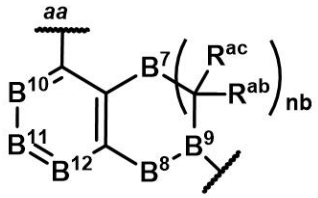
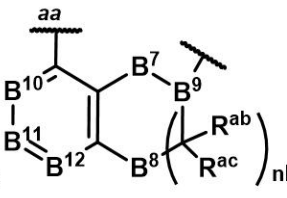
(ここで、Ｗ２はＣＲＹ２またはＮであり、ＬＷは(Ｃ１－Ｃ３)アルキレンである)；
・場合により１～４個のＲＹで置換されているフェニレン；
・場合により１～３個のＲＹで置換されている５～６員ヘテロアリーレン；
・場合により１～４個のＲＹで置換されている一部不飽和単環式(Ｃ５－Ｃ８)シクロアルキレン；および
・場合により１～４個のＲＹで置換されている一部不飽和単環式５～８員ヘテロシクロアルキレン
からなる群から選択され；
ここで、ｍｍはＬ２への結合点を示し、ｎｎはＬ３への結合点を示し；
ＲＹの各々はハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルキル、(Ｃ１－Ｃ３)アルコキシおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
ＲＹ１およびＲＹ２は各々水素、ハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルキル、(Ｃ１－Ｃ３)アルコキシおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか；または
Ｗ１がＣＲＹ１でありかつＷ２がＣＲＹ２であるとき、ＲＹ１およびＲＹ２基は一体となって(Ｃ１－Ｃ４)アルキレンを形成し、ここで、(Ｃ１－Ｃ４)アルキレンのＣＨ２単位の１個は場合によりＯ、Ｓ、ＮＨおよびＮ(Ｃ１－３)アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されており；
Ｌ３は結合であり；
環Ｂは(Ｂ－Ｉ)、(Ｂ－II)、(Ｂ－III)、(Ｂ－IV)および(Ｂ－Ｖ)からなる群から選択され：
【化７】


(Ｂ－Ｉ)、

(Ｂ－II)および

(Ｂ－III)

(ここで、ａａはＬ３への結合点を示し；
Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３およびＢ４の各々はＣＲ１およびＮからなる群から独立して選択され；
Ｂ５Ａおよびｂ５Ｂの各々は独立してＣおよびＮからなる群から選択され、
Ｂ６Ａ、Ｂ６Ｂおよびｂ６Ｃの各々は独立してＯ、Ｓ、ＣＲ１、ＮＲＮおよびＮからなる群

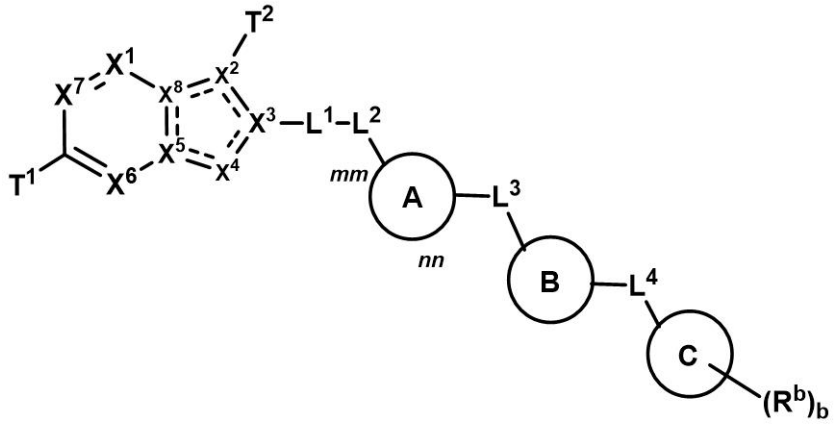
から選択され、
(Ｂ－III)における各
【化８】

は独立して単結合または二重結合であり、
ただし、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の少なくとも１個は独立して選択されるヘテロ原子であり、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の少なくとも１個はＣまたはＣＲ^{1}であり、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}を含む環はヘテロアリールである)
【化９】


(Ｂ－IV)および

(Ｂ－Ｖ)

(ここで、ａａはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｂ^{7}およびＢ^{8}は独立して－Ｏ－、－ＮＲ^{N}－および－Ｃ(Ｒ^{1})$_{2}$－からなる群から選択され；
Ｂ^{9}はＮまたはＣＲ^{aa}であり；
ｎｂは０または１であり；
Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}はＣＲ^{1}およびＮからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{1}は水素、ハロゲン、ＣＮ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(３～５員ヘテロシクロアルキル)および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{2}Ｒ^{3}からなる群から選択され；
各Ｒ^{2}およびＲ^{3}はＨおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{N}は水素、(Ｃ$_{1}$－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、Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよびＣ(＝Ｏ)Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{aa}、Ｒ^{ab}およびＲ^{ac}は各々Ｈ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択される)；
Ｌ^{4}は結合または－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－＊であり、ここで、＊は環Ｃへの結合点を示し；
Ｚ^{1}およびＺ^{2}は結合、ＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、Ｏ、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$および場合により１～２個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンからなる群から独立して選択され；
ただし、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は同時に結合ではなく；
さらにＺ^{1}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{2}は結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～２個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；そして
Ｚ^{2}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{1}は結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～３個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；
各Ｒ^{c}はハロゲン、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるかまたはＲ^{c}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；
環Ｃはフェニル、５～６員ヘテロアリール、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、５～１０員ビシクロヘテロアリールおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

各Ｒ^{b}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、ハロゲン、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキルおよびＣＮからなる群から独立して選択され；そして
ｂは０～３から選択される整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。
【０００８】
　またここで提供されるのは、式Ｉ：
【化１０】

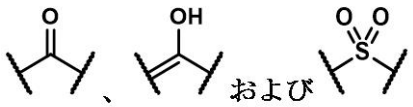


式Ｉ

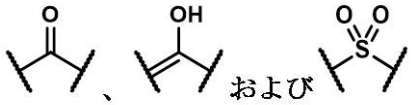
〔式中、
【化１１】

は、原子価により許容される任意の単結合または二重結合を示し；
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}およびＸ^{8}の各々はＣ、ＣＨ、ＣＲ^{w}およびＮからなる群から独立して選択されるが、ただし、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}およびＸ^{8}の少なくとも２個かつ４個以下がＮであり；
各Ｒ^{w}はハロゲン；シアノ；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ；および(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
Ｔ^{1}は－Ｔ^{3}および－Ｌ^{a}－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})$_{q}$－Ｔ^{3}からなる群から選択され；
Ｔ^{3}は
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｒ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$－Ｒ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｒ^{z}；
・－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｒ^{z}；
・－Ｐ(＝Ｏ)Ｒ^{z1}Ｒ^{z2}；
・－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ；
・－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・－Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている５～１０員ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは場合により

【化１２】

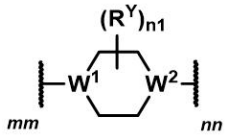


からなる群から選択される環内基を含む)；
・５～１０員ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロシクロアルキルは
【化１３】

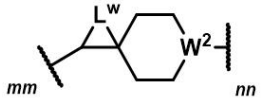


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルは場合により１～４個のR^vで置換されている)；および
・－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のR^vで置換されている(C_1-C_6)ハロアルキル
からなる群から選択され；
L^aは結合、－ＮＨ－、－Ｎ$(C_{1-3}$アルキル$)$－、ＯまたはＳ$(O)_{0-2}$であり；
ｑは０、１、２または３であるが、ただし、ｑが０であるならば、L^aは結合以外であり；
各R^sは水素、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_3-C_8)シクロアルキルからなる群から独立して選択され；
各R^xは水素、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または
R^xの対は各々が結合している炭素原子と一体となって(C_3-C_8)シクロアルキル環を形成し；またはｑが２または３であるとき、隣接炭素原子のR^xの対は、一体となって隣接炭素原子間の二重結合を形成し；
R^z、R^{z1}およびR^{z2}は各々独立して水素；場合により１～４個のR^vで置換されている(C_1-C_6)アルキル；－R^{z3}；および－L^b-R^{z3}からなる群から選択されるか；または
R^{z1}およびR^{z2}は各々が結合しているリン原子と一体となって５～８個の環原子を含む環を形成し、ここで、０～２個の環原子(R^{z1}およびR^{z2}が結合しているリンに加えて)は各々独立してＯ、ＳおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子であり、ここで、環は場合により１～３個の独立して選択される(C_1-C_6)アルキルで置換されており；
L^bは場合により１～４個のR^vで置換されているC_{1-3}アルキレンであり；
R^{z3}は(C_3-C_6)シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、(C_6-C_{10})アリールおよび５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は場合により１～４個のR^vで置換されており；
R^vは各場合(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、ＣＮ、(C_3-C_8)シクロアルキル、－Ｏ(C_1-C_6)アルキレン－Ｏ(C_1-C_6)アルキル、－ＯＨ、－Ｎ$(R^s)_2$３～８員ヘテロシクロアルキル、－CO_2H、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルキル－Ｓ$(O)_{1-2}$－(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルキル－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－Ｓ$(O)_{0-2}$－C_1-C_6アルキル、(C_1-C_6)アルケニル、－Ｐ(＝Ｏ)$R^{z1}R^{z2}$およびハロゲンからなる群から独立して選択され；
T^2は水素または場合により(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)チオアルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、Ｓ$(O)_2$$(C_1-C_6$アルキル$)$、$(C_3-C_6)$シクロアルキル

、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(Ｃ１－Ｃ６)アルキルであり、ここで、(Ｃ３－Ｃ６)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のＲ^{T}で置換されており；
各Ｒ^{T}はＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ１－Ｃ６)シアノアルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ヒドロキシアルキル、(Ｃ１－Ｃ６)アルコキシ、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルコキシ、(Ｃ３－Ｃ６)シクロアルキル、アミノ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキルアミノ、－Ｃ(＝Ｏ)Ｃ１－Ｃ６ァルキルおよびジ(Ｃ１－Ｃ６)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
Ｌ^{1}は結合または場合により１～３個のＲ^{L}で置換されている(Ｃ１－Ｃ３)アルキレンであり；
Ｌ^{2}は結合、－Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$－または－ＮＨ－であり；
各Ｒ^{L}はハロゲン、(Ｃ１－Ｃ３)アルキルおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のＲ^{L}の対は、各々が結合する原子と一体となって(Ｃ３－Ｃ６)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化１４】

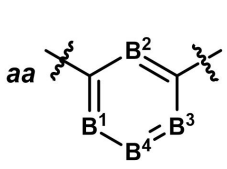
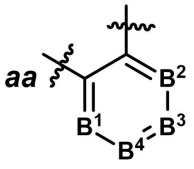
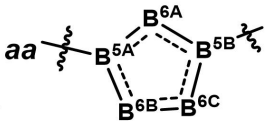


(ここで、ｎ１は０、１または２であり；Ｗ^{1}はＣＲ^{Ｙ１}またはＮであり；そしてＷ^{2}はＣＲ^{Ｙ２}またはＮである)；
・
【化１５】



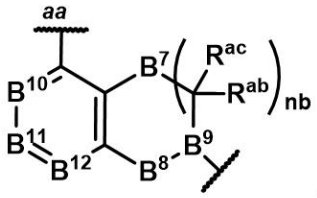
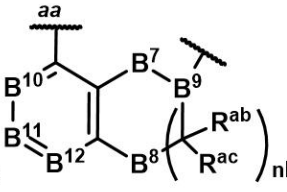
(ここで、Ｗ^{2}はＣＲ^{Ｙ２}またはＮであり、Ｌ^{W}は(Ｃ１－Ｃ３)アルキレンである)；
・場合により１～４個のＲ^{Y}で置換されているフェニレン；
・場合により１～３個のＲ^{Y}で置換されている５～６員ヘテロアリーレン；
・場合により１～４個のＲ^{Y}で置換されている一部不飽和単環式(Ｃ５－Ｃ８)シクロアルキレン；および
・場合により１～４個のＲ^{Y}で置換されている一部不飽和単環式５～８員ヘテロシクロアルキレン
からなる群から選択され；
ここで、ｍｍはＬ^{2}への結合点を示し、ｎｎはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｒ^{Y}の各々はハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルキル、(Ｃ１－Ｃ３)アルコキシおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
Ｒ^{Ｙ１}およびＲ^{Ｙ２}は各々水素、ハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルキル、(Ｃ１－Ｃ３)アルコキシおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか；または
Ｗ^{1}がＣＲ^{Ｙ１}でありかつＷ^{2}がＣＲ^{Ｙ２}であるとき、Ｒ^{Ｙ１}およびＲ^{Ｙ２}基は一体となって(Ｃ１－Ｃ４)アルキレンを形成し、ここで、(Ｃ１－Ｃ４)アルキレンのＣＨ２単位の１個は場合によりＯ、Ｓ、ＮＨおよびＮ(Ｃ１－３)アルキルからなる群から選択されるヘテ

ロ原子で置換されており；
L^3は結合であり；
環Bは(Ｂ－Ｉ)、(Ｂ－II)、(Ｂ－III)、(Ｂ－IV)および(Ｂ－Ｖ)からなる群から選択され：
【化１６】


(Ｂ－Ｉ)、

(Ｂ－II)および

(Ｂ－III)

(ここで、ａａはL^3への結合点を示し；
B^1、B^2、B^3およびB^4の各々はCR^1およびNからなる群から独立して選択され；
B^{5A}およびB^{5B}の各々は独立してＣおよびＮからなる群から選択され、
B^{6A}、B^{6B}およびB^{6C}の各々は独立してＯ、Ｓ、CR^1、NR^NおよびNからなる群から選択され、
(Ｂ－III)における各
【化１７】

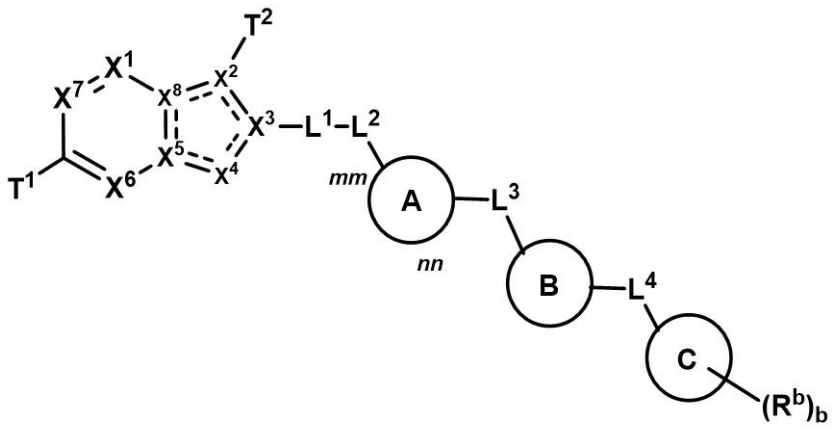
は独立して単結合または二重結合であり、
ただし、B^{5A}、B^{5B}、B^{6A}、B^{6B}およびB^{6C}の少なくとも１個は独立して選択されるヘテロ原子であり、B^{5A}、B^{5B}、B^{6A}、B^{6B}およびB^{6C}の少なくとも１個はＣまたはCR^1であり、B^{5A}、B^{5B}、B^{6A}、B^{6B}およびB^{6C}を含む環はヘテロアリールである)
【化１８】


(Ｂ－IV)および

(Ｂ－Ｖ)

(ここで、ａａはL^3への結合点を示し；
B^7およびB^8は独立して－Ｏ－、－NR^N－および－$C(R^1)_2$－からなる群から選択され；
B^9はＮまたはCR^{aa}であり；
ｎｂは０または１であり；
B^{10}、B^{11}およびB^{12}はCR^1およびNからなる群から独立して選択され；
各R^1は水素、ハロゲン、ＣＮ、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル；(C_1-C_3)アルキル(C_3-C_6)シクロアルキル、(C_1-C_3)アルキル(３～５員ヘテロシクロアルキル)および－$C(O)NR^2R^3$からなる群から選択され；
各R^2およびR^3はＨおよび(C_1-C_6)アルキルからなる群から独立して選択され；
各R^Nは水素、(C_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、$S(O)_2(C_1-C_6)$アルキルおよび$C(=O)O(C_1-C_6)$アルキルからなる群から選択され；
R^{aa}、R^{ab}およびR^{ac}は各々Ｈ、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_1-C_6)ハロアルキルからなる群から独立して選択される)；
L^4は結合または$-Z^1-Z^2-*$であり、ここで、＊は環Ｃへの結合点を示し；
Z^1およびZ^2は結合、ＮＨ、$N(C_1-C_6$アルキル)、Ｏ、$C(=O)$、$S(O)_{0-2}$およ

び場合により１～２個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンからなる群から独立して選択され；
ただし、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は同時に結合ではなく；
さらにＺ^{1}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{2}は結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～２個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；そして
Ｚ^{2}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{1}は結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～３個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；
各Ｒ^{c}はハロゲン、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるかまたはＲ^{c}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；
環Ｃはフェニル、５～６員ヘテロアリール、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、５～１０員ビシクロヘテロアリールおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；
各Ｒ^{b}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、ハロゲン、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキルおよびＣＮからなる群から独立して選択され；そして
ｂは０～３から選択される整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【０００９】
さらにここで提供されるのは、式Ｉ：
【化１９】

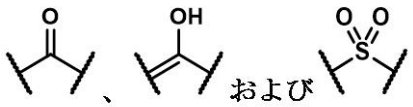


式Ｉ

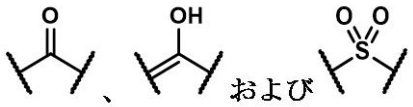
〔式中、
【化２０】

は、原子価により許容される任意の単結合または二重結合を示し；
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}およびＸ^{8}の各々はＣ、ＣＨ、ＣＲ^{w}およびＮからなる群から独立して選択されるが、ただし、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}およびＸ^{8}の少なくとも２個かつ４個以下がＮであり；
各Ｒ^{w}はハロゲン；シアノ；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ；および(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
Ｔ^{1}は－Ｔ^{3}および－Ｌ^{a}－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})$_{q}$－Ｔ^{3}からなる群から選択され；
Ｔ^{3}は

・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｒ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$－Ｒ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｒ^{z}；
・－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｒ^{z}；
・－Ｐ(＝Ｏ)Ｒ^{z1}Ｒ^{z2}；
・－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ；
・－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・－Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている５～１０員ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは場合により
【化２１】

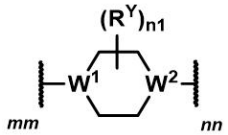


からなる群から選択される環内基を含む)；
・５～１０員ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロシクロアルキルは
【化２２】

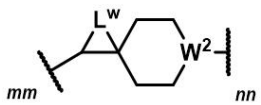


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルは場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている)；および
・－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル
からなる群から選択され；
Ｌ^{a}は結合、－ＮＨ－、－Ｎ(Ｃ$_{1-3}$アルキル)－、ＯまたはＳ(Ｏ)$_{0-2}$であり；
ｑは０、１、２または３であるが、ただし、ｑが０であるならば、Ｌ^{a}は結合以外であり；
各Ｒ^{s}は水素、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキルからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{x}は水素、ハロゲン、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または
Ｒ^{x}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；またはｑが２または３であるとき、隣接炭素原子のＲ^{x}の対は、一体となって隣接炭素原子間の二重結合を形成し；
Ｒ^{z}、Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}は各々独立して水素；場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル；－Ｒ^{z3}；および－Ｌ^{b}－Ｒ^{z3}からなる群から選択されるか；または
Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}は各々が結合しているリン原子と一体となって５～８個の環原子を含む環を形成し、ここで、０～２個の環原子(Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}が結合しているリンに加えて)は各々独立してＯ、ＳおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子であり、ここで、環は場合により１～３個の独立して選択される(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルで置換されており；

L^bは場合により１～４個のR^vで置換されているC_{1-3}アルキレンであり；
R^{z3}は(C_3-C_6)シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、(C_6-C_{10})アリールおよび５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は場合により１～４個のR^vで置換されており；
R^vは各場合(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、ＣＮ、(C_3-C_8)シクロアルキル、－Ｏ(C_1-C_6)アルキレン－Ｏ(C_1-C_6)アルキル、－ＯＨ、－Ｎ(R^s)$_2$３～８員ヘテロシクロアルキル、－CO_2H、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルキル－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$－(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルキル－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$－C_1-C_6アルキル、(C_1-C_6)アルケニル、－Ｐ(＝Ｏ)$R^{z1}R^{z2}$およびハロゲンからなる群から独立して選択され；
T^2は水素または場合により(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)チオアルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、Ｓ(Ｏ)$_2$(C_1-C_6アルキル)、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(C_1-C_6)アルキルであり、ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノ、－Ｃ(＝Ｏ)C_1-C_6ァルキルおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$－または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化２３】

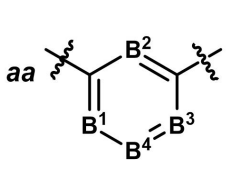
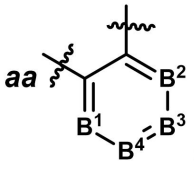
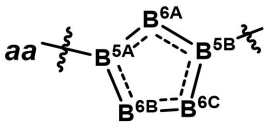


(ここで、ｎ１は０、１または２であり；W^1はCR^{Y1}またはＮであり；そしてW^2はCR^{Y2}またはＮである)；
・
【化２４】



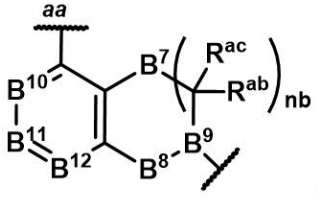
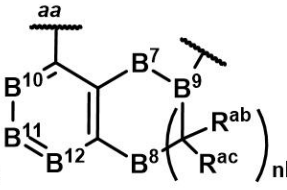
(ここで、W^2はCR^{Y2}またはＮであり、L^wは(C_1-C_3)アルキレンである)；
・場合により１～４個のR^Yで置換されているフェニレン；
・場合により１～３個のR^Yで置換されている５～６員ヘテロアリーレン；
・場合により１～４個のR^Yで置換されている一部不飽和単環式(C_5-C_8)シクロアルキレン；および

・場合により１～４個のＲ^{Y}で置換されている一部不飽和単環式５～８員ヘテロシクロアルキレン
からなる群から選択され；
ここで、ｍｍはＬ^{2}への結合点を示し、ｎｎはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｒ^{Y}の各々はハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルコキシおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
Ｒ^{Y1}およびＲ^{Y2}は各々水素、ハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルコキシおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか；または
Ｗ^{1}がＣＲ^{Y1}でありかつＷ^{2}がＣＲ^{Y2}であるとき、Ｒ^{Y1}およびＲ^{Y2}基は一体となって(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$)アルキレンを形成し、ここで、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$)アルキレンのＣＨ$_{2}$単位の１個は場合によりＯ、Ｓ、ＮＨおよびＮ(Ｃ$_{1-3}$)アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されており；
Ｌ^{3}は結合であり；
環Ｂは(Ｂ－Ｉ)、(Ｂ－II)、(Ｂ－III)、(Ｂ－IV)および(Ｂ－Ｖ)からなる群から選択され：
【化２５】


(Ｂ－Ｉ)、

(Ｂ－II)および

(Ｂ－III)

(ここで、ａａはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｂ^{1}、Ｂ^{2}、Ｂ^{3}およびＢ^{4}の各々はＣＲ^{1}およびＮからなる群から独立して選択され；
Ｂ^{5A}およびＢ^{5B}の各々は独立してＣおよびＮからなる群から選択され、
Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の各々は独立してＯ、Ｓ、ＣＲ^{1}、ＮＲ^{N}およびＮからなる群から選択され、
(Ｂ－III)における各
【化２６】

は独立して単結合または二重結合であり、
ただし、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の少なくとも１個は独立して選択されるヘテロ原子であり、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の少なくとも１個はＣまたはＣＲ^{1}であり、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}を含む環はヘテロアリールである)
【化２７】


(Ｂ－IV)および

(Ｂ－Ｖ)

(ここで、ａａはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｂ^{7}およびＢ^{8}は独立して－Ｏ－、－ＮＲ^{N}－および－Ｃ(Ｒ^{1})$_{2}$－からなる群から選択され；
Ｂ^{9}はＮまたはＣＲ^{aa}であり；

ｎｂは０または１であり；
Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}はＣＲ^{1}およびＮからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{1}は水素、ハロゲン、ＣＮ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(３～５員ヘテロシクロアルキル)および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{2}Ｒ^{3}からなる群から選択され；
各Ｒ^{2}およびＲ^{3}はＨおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{N}は水素、(Ｃ$_{1}$－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、Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよびＣ(＝Ｏ)Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{aa}、Ｒ^{ab}およびＲ^{ac}は各々Ｈ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択される)；
Ｌ^{4}は結合または－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－＊であり、ここで、＊は環Ｃへの結合点を示し；
Ｚ^{1}およびＺ^{2}は結合、ＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、Ｏ、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$および場合により１～２個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンからなる群から独立して選択され；
ただし、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は同時に結合ではなく；
さらにＺ^{1}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{2}は結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～２個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；そして
Ｚ^{2}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{1}は結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～３個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；
各Ｒ^{c}はハロゲン、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるかまたはＲ^{c}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；
環Ｃはフェニル、５～６員ヘテロアリール、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、５～１０員ビシクロヘテロアリールおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；
各Ｒ^{b}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、ハロゲン、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、ＣＮ、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル)およびＣ(Ｏ)Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル)$_{2}$からなる群から独立して選択され；そして
ｂは０～３から選択される整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【００１０】

またここで提供されるのは、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および薬学的に許容される添加物を含む医薬組成物である。

【００１１】

処置を必要とする患者における２型糖尿病の処置方法であって、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいはその医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法もまたここで提供される。

【００１２】

患者における２型糖尿病の処置方法であって、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいはその医薬組成物を、２型糖尿病を有すると同定されまたは診断された患者に投与することを含む方法もまた、ここで提供される。

【００１３】

患者における糖尿病の処置方法であって、患者が２型糖尿病を有することを決定し；治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいはその医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法もまた提供される。ある実施態様において、患者が２型糖尿病を有することを決定する工程には、患者からのサンプルにおける

被験物質のレベルを決定するためのアッセイを行うことが含まれ、被験物質が、ヘモグロビンＡ１ｃ(ＨｂＡ１ｃ)、空腹時血糖、非空腹時血糖またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約６.５％以上である。ある実施態様において、空腹時血糖値は、約１２６mg／dL以上である。ある実施態様において、非空腹時血糖値は、約２００mg／dL以上である。

【００１４】

ある実施態様において、方法は、患者からのサンプルを取得することをさらに含む。ある実施態様において、サンプルは、体液サンプルである。ある実施態様において、患者は、約４０～約７０歳であり、過体重または肥満である。ある実施態様において、患者は、約２２kg／m^2以上の肥満度指数(ＢＭＩ)を有する。ある実施態様において、患者は、約３０kg／m^2以上のＢＭＩを有する。

【００１５】

ある実施態様において、２型糖尿病の処置方法は、空腹時血糖値の減少を含む。ある実施態様において、空腹時血糖値は、約１００mg／dL以下まで減少する。

【００１６】

ある実施態様において、２型糖尿病の治療方法は、ＨｂＡ１ｃレベルの減少を含む。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約５.７％以下まで減少する。

【００１７】

ある実施態様において、２型糖尿病の処置方法は、グルカゴンレベルの減少を含む。

【００１８】

ある実施態様において、２型糖尿病の処置方法は、インスリンレベルの減少を含む。

【００１９】

ある実施態様において、２型糖尿病の処置方法は、ＢＭＩの減少を含む。ある実施態様において、ＢＭＩは、約２５kg／m^2以下まで減少する。

【００２０】

ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいはその医薬組成物は、経口で投与される。

【００２１】

ある実施態様において、２型糖尿病の処置方法は、さらなる療法または処置剤を患者に投与することをさらに含む。ある実施態様において、さらなる療法または処置剤は、抗糖尿病剤、抗肥満剤、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)処置剤、制吐剤、胃電気刺激(gastric electrical stimulation)、食事モニタリング、身体活動またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、抗糖尿病剤は、ビグアナイド、スルホニルウレア、グリタザル(glitazar)、チアゾリジンジオン、ジペプチジルペプチダーゼ４(ＤＰＰ－４)阻害剤、メグリチニド、ナトリウム・グルコース共輸送体２(ＳＧＬＴ２)阻害剤、グリタゾン、ＧＲＰ４０アゴニスト、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(ＧＩＰ)、インスリンまたはインスリンアナログ、アルファグルコシダーゼ阻害剤、ナトリウム・グルコース共輸送体１(ＳＧＬＴ１)阻害剤またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、ビグアナイドは、メトホルミンである。ある実施態様において、抗肥満剤は、ニューロペプチドＹ受容体２型(ＮＰＹＲ２)アゴニスト、ＮＰＹＲ１またはＮＰＹＲ５アンタゴニスト、ヒト膵島ペプチド前駆体(human proislet peptide)(ＨＩＰ)、カンナビノイド受容体１型(ＣＢ１Ｒ)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、メラノコルチン受容体４アゴニスト、ファルネソイドＸ受容体(ＦＸＲ)アゴニスト、フェンテルミン、ゾニサミド、ノルエピネフリン／ドーパミン再取り込み阻害剤、ＧＤＦ－１５アナログ、オピオイド受容体アンタゴニスト、コレシストキニンアゴニスト、セロトニン作用剤、メチオニンアミノペプチダーゼ２(ＭｅｔＡＰ２)阻害剤、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ベンズフェタミン、線維芽細胞増殖因子受容体(ＦＧＦＲ)修飾因子、ＡＭＰ活性化タンパク質キナーゼ(ＡＭＰＫ)アクティベーター、ナトリウム－グルコーストランスポーター１(ＳＧＬＴ－１)阻害剤またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択

される。ある実施態様において、ＧＬＰ－１受容体アゴニストは、リラグルチド、エキセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、リキシセナチド、セマグルチドまたはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、ＮＡＳＨ処置剤は、ＦＸＲアゴニスト、ＰＦ－０５２２１３０４、合成脂肪酸胆汁コンジュゲート、抗リジル酸化酵素ホモログ２(ＬＯＸＬ２)モノクローナル抗体、カスパーゼ阻害剤、ＭＡＰＫ５阻害剤、ガレクチン３阻害剤、線維芽細胞増殖因子２１(ＦＧＦ２１)アゴニスト、ナイアシンアナログ、ロイコトリエンＤ４(ＬＴＤ４)受容体アンタゴニスト、アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ(ＡＣＣ)阻害剤、ケトヘキソキナーゼ(ＫＨＫ)阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター(ＩＢＡＴ)阻害剤、アポトーシスシグナル調節キナーゼ１(ＡＳＫ１)阻害剤、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(ＰＰＡＲ)アゴニスト、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ２(ＤＧＡＴ２)阻害剤またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいはその医薬組成物およびさらなる処置剤は、別々の製剤として何れかの順序で順次投与される。

【００２２】

調節を必要とする患者におけるインスリンレベルを調節するための方法であって、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいはその医薬組成物を、患者に投与することを含む方法もまた、ここで提供される。ある実施態様において、調節は、インスリンレベルの増加を生じる。

【００２３】

調節を必要とする患者におけるグルコースレベルを調節するための方法であって、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいはその医薬組成物を、患者に投与することを含む方法もまた、ここで提供される。ある実施態様において、調節は、グルコースレベルの減少を生じる。

【００２４】

ＧＬＰ－１関連疾患、障害または状態の処置方法であって、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいはその医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法もまた、ここで提供される。ある実施態様において、疾患、障害または状態は、１型糖尿病、２型糖尿病、若年発症２型糖尿病、特発性１型糖尿病(１ｂ型)、若年発症非定型糖尿病(ＹＯＡＤ)、若年発症成人型糖尿病(ＭＯＤＹ)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(ＬＡＤＡ)、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、外傷性脳損傷、末梢血管疾患、内皮障害、血管コンプライアンスの障害、血管再狭窄、血栓症、高血圧症、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、間欠性跛行、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン抵抗性、肝インスリン抵抗性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドロームＸ、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、関節炎、骨粗鬆症、中毒の治療、コカイン依存、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)、非アルコール性脂肪性肝疾患(ＮＡＦＬＤ)、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、大腸炎、過敏性大腸症候群、クローン病、短腸症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、多嚢胞性卵巣症候群(ＰＣＯＳ)またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、疾患、障害または状態は、２型糖尿病、若年発症２型糖尿病、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加,痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒

中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン抵抗性、肝インスリン抵抗性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドロームＸ、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)、非アルコール性脂肪性肝疾患(ＮＡＦＬＤ)、短腸症候群、パーキンソン病、多嚢胞性卵巣症候群(ＰＣＯＳ)またはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、疾患、障害または状態には、限定されないが、２型糖尿病、若年発症２型糖尿病、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、脂肪細胞の機能不全、内臓脂肪蓄積、心筋梗塞、末梢動脈疾患、脳卒中、一過性虚血性発作、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン抵抗性、肝インスリン抵抗性、慢性腎不全、シンドロームＸ、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、皮膚および結合組織障害、足潰瘍またはこれらの何れかの組み合わせが含まれる。

【００２５】

本明細書で記載の全ての刊行物、特許および特許出願は、各刊行物、特許または特許出願が参照により取り込まれることが具体的かつ個別に示されていたときと同一の程度で参照によりここに取り込まれる。参照により取り込まれる刊行物、特許および特許出願がここに含まれる開示と矛盾する範囲においては、本明細書が、このような矛盾する文献の何れかに対して優先しおよび／または上位に位置するものとされる。

【００２６】

本発明の他の特徴および利点は、下記の詳細な説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかである。

【発明を実施するための形態】

【００２７】

詳細な説明

ここで提供されるのは、Ｔ２ＤＭおよびＧＬＰ－１作用の活性化が有用である他の状態の処置における使用のためのヘテロ環ＧＬＰ－１アゴニストである。

【００２８】

定義

数値が範囲として記載されるとき、このような記載は、このような範囲内の全ての可能な部分範囲ならびにこのような範囲内の特定の数値を、具体的な数値または具体的な部分範囲が明確に示されているかどうかに関わらず含むと理解される。

【００２９】

ここで使用する用語「ハロ」または「ハロゲン」は、－Ｆ(ここでは「フルオロ」とも称される)、－Ｃｌ(ここでは「クロロ」とも称される)、－Ｂｒ(ここでは「ブロモ」とも称される)および－Ｉ(ここでは「ヨード」とも称される)を意味する。

【００３０】

ここで使用する用語「アルキル」は、示される数の炭素原子を含む飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素基を意味する。例えば、「(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキル」は、１～６個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素基を意味する。アルキルの非限定的な例には、メチル、エチル、１－プロピル、イソプロピル、１－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－メチル－２－プロピル、ペンチル、ネオペンチルおよびヘキシルが含まれる。

【００３１】

ここで使用する用語「アルキレン」は、示される数の炭素原子を含む二価アルキルを意味する。例えば、「(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキレン」は、１～３個の炭素原子を有する二価アルキル(例えば、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ(ＣＨ$_3$)－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－)を意味する。同様に、用語「シクロアルキレン」、「ヘテロシクロアルキレン」

、「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」は、それぞれ、二価シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールを意味する。

【００３２】

ここで使用する用語「アルケニル」は、示される数の炭素原子を含む直鎖または分岐一不飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、「(C_2-C_6)アルケニル」は、２～６個の炭素原子の直鎖または分岐一不飽和炭化水素鎖を意味する。アルケニルの非限定的な例には、エテニル、プロペニル、ブテニルまたはペンテニルが含まれる。

【００３３】

ここで使用する用語「アルキニル」は、示される数の炭素原子を含む直鎖または分岐二不飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、「(C_2-C_6)アルキニル」は、２～６個の炭素原子を含む直鎖または分岐二不飽和炭化水素鎖を意味する。アルキニルの非限定的な例には、エチニル、プロピニル、ブチニルまたはペンチニルが含まれる。

【００３４】

ここで使用する用語「シクロアルキル」は、示される数の炭素原子を含む飽和または部分不飽和環状炭化水素を意味する。例えば、「C_3-C_6シクロアルキル」は、３～６個の環炭素原子を有する飽和または部分不飽和環状炭化水素を意味する。シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。シクロアルキルは、部分不飽和であってもよい。部分不飽和シクロアルキルの非限定的な例には、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが含まれる。シクロアルキルには、複数の縮合および／または架橋環が含まれていてもよい。縮合／架橋シクロアルキルの非限定的な例には、ビシクロ[１.１.０]ブタン、ビシクロ[２.１.０]ペンタン、ビシクロ[１.１.１]ペンタン、ビシクロ[３.１.０]ヘキサン、ビシクロ[２.１.１]ヘキサン、ビシクロ[３.２.０]ヘプタン、ビシクロ[４.１.０]ヘプタン、ビシクロ[２.２.１]ヘプタン、ビシクロ[３.１.１]ヘプタン、ビシクロ[４.２.０]オクタン、ビシクロ[３.２.１]オクタン、ビシクロ[２.２.２]オクタンなどが含まれる。シクロアルキルにはまた、スピロ環(例えば、２つの環が単に１つの原子により結合しているスピロ環式二環)が含まれる。スピロ環シクロアルキルの非限定的な例として、スピロ[２.２]ペンタン、スピロ[２.５]オクタン、スピロ[３.５]ノナン、スピロ[３.５]ノナン、スピロ[３.５]ノナン、スピロ[４.４]ノナン、スピロ[２.６]ノナン、スピロ[４.５]デカン、スピロ[３.６]デカン、スピロ[５.５]ウンデカンなどが挙げられる。

【００３５】

ここで使用する用語「ヘテロシクロアルキル」は、１～３個のヘテロ原子(単環のとき)、１～６個のヘテロ原子(二環のとき)または１～９個のヘテロ原子(三環または多環式のとき)を有する、示される数の環原子を含む一環、二環、三環または多環式非芳香族環基(例えば、３～８員単環式、８～１２員二環式または１１～１４員三環式環基)を意味するものであって、ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、ＳまたはＳ($O)_{1-2}$から選択され(例えば、単環式、二環式または三環式のとき、それぞれ、炭素原子および１～３個、１～６個または１～９個のヘテロ原子(Ｎ、Ｏ、ＳまたはＳ($O)_{1-2}$))、各環の０個、１個、２個または３個の原子は、置換基により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが含まれる。部分不飽和ヘテロシクロアルキルの非限定的な例には、ジヒドロピロリル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキルには、複数の縮合および架橋環が含まれ得る。縮合／架橋ヘテロサイクリルの非限定的な例として、２－アザビシクロ[１.１.０]ブタン、２－アザビシクロ[２.１.０]ペンタン、２－アザビシクロ[１.１.１]ペンタン、３－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン、５－アザビシクロ[２.１.１]ヘキサン、３－アザビシクロ[３.２.０]ヘプタン、オクタヒドロシクロペンタ[ｃ]ピロール、３－アザビシクロ[４.１.０]ヘプタン、７－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン、６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン、７－アザビシクロ[４.２.０]オクタン、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、２－オキサビシクロ[１.１.０]ブタン、２－オキサビシ

クロ[２．１．０]ペンタン、２－オキサビシクロ[１．１．１]ペンタン、３－オキサビシクロ[３．１．０]ヘキサン、５－オキサビシクロ[２．１．１]ヘキサン、３－オキサビシクロ[３．２．０]ヘプタン、３－オキサビシクロ[４．１．０]ヘプタン、７－オキサビシクロ[２．２．１]ヘプタン、６－オキサビシクロ[３．１．１]ヘプタン、７－オキサビシクロ[４．２．０]オクタン、２－オキサビシクロ[２．２．２]オクタン、３－オキサビシクロ[３．２．１]オクタンなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキルにはまた、スピロ環(例えば、２つの環が単に１つの原子により結合しているスピロ環式二環)が含まれる。スピロ環ヘテロシクロアルキルの非限定的な例として、２－アザスピロ[２．２]ペンタン、４－アザスピロ[２．５]オクタン、１－アザスピロ[３．５]ノナン、２－アザスピロ[３．５]ノナン、７－アザスピロ[３．５]ノナン、２－アザスピロ[４．４]ノナン、６－アザスピロ[２．６]ノナン、１，７－ジアザスピロ[４．５]デカン、７－アザスピロ[４．５]デカン、２，５－ジアザスピロ[３．６]デカン、３－アザスピロ[５．５]ウンデカン、２－オキサスピロ[２．２]ペンタン、４－オキサスピロ[２．５]オクタン、１－オキサスピロ[３．５]ノナン、２－オキサスピロ[３．５]ノナン、７－オキサスピロ[３．５]ノナン、２－オキサスピロ[４．４]ノナン、６－オキサスピロ[２．６]ノナン、１，７－ジオキサスピロ[４．５]デカン、２，５－ジオキサスピロ[３．６]デカン、１－オキサスピロ[５．５]ウンデカン、３－オキサスピロ[５．５]ウンデカン、３－オキサ－９－アザスピロ[５．５]ウンデカンなどが挙げられる。

【００３６】

ここで使用する用語「アリール」は、示される数の炭素原子を含む一環、二環、三環または多環式炭化水素基であって、当該基中の少なくとも１つの環が、芳香族である基(例えば、C_6単環式、C_{10}二環式またはC_{14}三環式芳香族環基)を意味する。アリール基の例として、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

【００３７】

ここで使用する用語「ヘテロアリール」は、示される数の環原子(例えば、５～６個の環原子；例えば、５個、６個、９個、１０個または１４個の環原子)を有する単環、二環、三環または多環基であって、当該基中の少なくとも１つの環が、芳香族であり(ヘテロ原子を含む環である必要はない(例えば、テトラヒドロイソキノリニル、例えば、テトラヒドロキノリニル))、当該基中の少なくとも１つの環が、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から独立して選択される１つ以上のヘテロ原子を含む基を意味する。ヘテロアリール基は、置換されていないかまたは１個以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールの例として、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルベンゾチエニル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド[２，３－ｄ]ピリミジニル、ピロロ[２，３－ｂ]ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ[２，３－ｃ]ピリジニル、ピラゾロ[３，４－ｂ]ピリジニル、ピラゾロ[３，４－ｃ]ピリジニル、ピラゾロ[４，３－ｃ]ピリジン、ピラゾロ[４，３－ｂ]ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、２，３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１，４]ジオキン、ベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール、２，３－ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、２，３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１，４]キサチイン、イソインドリンなどが挙げられる。

【００３８】

ここで使用する用語「ハロアルキル」は、１つ以上の水素原子が１つ以上のハロゲン原子で置換される本明細書で定義されるアルキル基を意味する。非限定的な例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、クロロメチル、ジクロロメチル、クロロエチル、トリクロロエチル、ブロモメチルおよびヨードメチルが含まれる。

【００３９】

ここで使用する用語「アルコキシ」は、－Ｏ－アルキルラジカルであって、ラジカルが

、酸素原子上にあるラジカルを意味する。例えば、「Ｃ１－６アルコキシ」は、－Ｏ－(Ｃ１－６アルキル)基であって、基が酸素原子上にある基を意味する。アルコキシの例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよびｔｅｒｔ－ブトキシが含まれる。よって、ここで使用する用語「ハロアルコキシ」は、－Ｏ－ハロアルキルラジカルであって、ラジカルが酸素原子上にある基を意味する。

【００４０】

ここで使用する

【化２８】

「」

は、原子価により許容される任意の単結合または二重結合を示す。ここで使用する

【化２９】

「」

は、親分子への結合点を示す。

【００４１】

ここで使用する用語「化合物」は、示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体および同位体を含むものとされる。１つの特定の互変異性体形態として名称または構造によって同定される本明細書の化合物は、特に示されていない限り、他の互変異性体型を含むものとされる。

【００４２】

ここで使用する環が「芳香族」として記載されるとき、環は、連続した脱局在化したπ－電子系を有することを意味する。典型的には、平面π－電子外の数は、ヒュッケル則に相当する(４ｎ＋２)。このような環の例には、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピリドン、ピロール、ピラゾール、オキサゾール、チオアゾール、イソキサゾール、イソチアゾールなどが含まれる。少なくとも２つの環を含む環基が「芳香族」として記載されるとき、環基は、１つ以上の芳香族環を含むことを意味する。よって、少なくとも２つの環を含む環基が「非芳香族」として記載されるとき、環基の構成環の何れも芳香族ではないものを意味する。

【００４３】

ここで使用する環が「部分不飽和」として記載されるとき、環は、１つ以上のさらなる不飽和度を有する(環自体に関する不飽和度に加えて；例えば、構成環原子間の１つ以上の二重結合)が、環は、芳香族ではないものを意味する。このような環の例には、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピロール、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェンなどが含まれる。少なくとも２つの環を含む環基が「部分不飽和」として記載されるとき、環基は、１つ以上の部分不飽和環を含むが、環基の構成環の何れも芳香族ではないものを意味する。

【００４４】

ここで使用する用語「カルボン酸バイオアイソスター」は、カルボン酸に極めて類似した生物学的特性を生じる化学的および物理学的な類似性を有する基を意味する(Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21,p283 "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, pages 576-579 "Application Of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, pages 34-38 25 "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 343, pages 105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design:ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"を参照のこと)。適切なカルボン酸バイオアイソスター例として、スルホ、ホスホノ、アルキルスルホニルカルバモイル、テトラゾリル、アリールスルホニルカルバモイル、ヘテロアリールスルホニルカルバモイル、Ｎ－メトキシカルバモイル、３－ヒドロキシ－３－シクロブテン－１,２－ジオン、３,５－ジオキソ－１,

２,４－オキサジアゾリジニルまたはヘテロ環フェノール、例えば、３－ヒドロキシイソオキサゾリルおよび３－ヒドロキシ－１－メチルピラゾリルが挙げられる。

【００４５】

ここで使用する用語「互変異性体」は、化合物の構造が原子の配置において著しく異なるが、容易で迅速な平衡で存在する化合物を意味し、ここで提供される化合物は、異なる互変異性体として示されてもよく、化合物が互変異性体型を有するとき、全ての互変異性体型は、本発明の範囲内にあるものとされ、化合物の名称は、互変異性体を除外するものではないことが理解される。

【００４６】

ここで使用する用語「ＧＬＰ－１Ｒ」または「ＧＬＰ－１受容体」は、限定されないが、核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、相同および／またはオルソロガスなＧＬＰ－１Ｒ分子、アイソフォーム、前駆体、変異体、バリアント、誘導体、スプライスバリアント、対立遺伝子、異なる種およびこれらの活性なフラグメントを含むものとされる。

【００４７】

ここで使用する用語「ＧＬＰ－１関連疾患」は、限定されないが、グルカゴン様ペプチド１(ＧＬＰ－１)受容体シグナル伝達の調節が、疾患、障害または状態の病態および／または症状および／または進行を変化させ得る全ての疾患、障害または状態を含むものとされる。

【００４８】

ここで使用する用語「ＧＬＰ－１アゴニスト」または「ＧＬＰ－１ＲＡ」は、グルカゴン様ペプチド１(ＧＬＰ－１)受容体のアゴニストを意味する。ＧＬＰ－１ＲＡは、グルコース依存性インスリン分泌を高め；空腹または食後の両方の状態で不適切に高まったグルカゴンレベルを抑制し；ならびに胃排出を遅延させる。Karla et al., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future, Indian J Endocrinol Metab. 2016 Mar-Apr; 20(2): 254-267。ＧＬＰ－１ＲＡは、２型糖尿病を治療することが示されている。ＧＬＰ－１ＲＡの例として、限定されないが、アルビグルチド(ＴＡＮＺＥＭＭ(登録商標))、デュラグルチド(ＬＹ２１８９２６５、ＴＲＵＬＩＣＩＴＹ(登録商標))、エフペグレナチド、エキセナチド(ＢＹＥＴＴＡ(登録商標)、ＢＹＤＵＲＥＯＮ(登録商標)、エキセンディン－４)、リラグルチド(ＶＩＣＴＯＺＡ(登録商標)、ＮＮ２２１１)、リキシセナチド(ＬＹＸＭＭＩＡ(登録商標))、セマグルチド(ＯＺＥＭＰＩＣ(登録商標))、チルゼパチド、ＺＰ２９２９、ＮＮＣ０１１３－０９８７、ＢＰＩ－３０１６およびＴＴ４０１が含まれる。例えば、ＵＳ１０,３７０,４２６；１０,３０８,７００；１０、２５９,８２３；１０,２０８,０１９；９,９２０,１０６；９,８３９,６６４；８,１２９,３４３；８,５３６,１２２；７,９１９,５９８；６,４１４,１２６；６,６２８,３４３；およびＲＥ４５３１３に記載のさらなるＧＬＰ－１受容体アゴニストも参照のこと。

【００４９】

ここで使用する用語「薬学的に許容される」は、化合物またはその塩もしくは組成物が、製剤を構成する他の成分および／または治療される患者と化学的および／または毒物学的に適合することを示す。

【００５０】

ここで使用する用語「治療化合物」は、限定されないが、式Ｉの全ての化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)ならびに式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)が組成物の構成成分である全ての組成物(例えば、医薬組成物)を含むものとされる。

【００５１】
用語「投与」または「投与する」は、化合物または医薬組成物の用量を哺乳類、鳥類、魚類または両生類を含む脊椎動物または無脊椎動物に与えるための方法を意味する。投与の方法は、様々な因子、例えば、医薬組成物の構成成分、疾患の部位および疾患の重症度に応じて変化させることができる。
【００５２】
ここで使用する用語「有効量」、「有効用量」、「薬学的有効な量」または「治療有効量」は、治療される疾患または状態の症状の１つ以上をある程度まで軽減し、疾患を治癒することを含み得る、投与される化学物質(例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物))の十分な量を意味する。「治癒する」は、活性な疾患の症状が取り除かれることを意味する。当該結果には、疾患の徴候、症状または病因の軽減および／または緩和あるいは生物系の何れか他の所望される変化が含まれる。例えば、治療用途のための「有効量」は、疾患症状の臨床的に顕著な減少を供するために必要とされる本明細書で開示される化合物を含む組成物の量である。何れの各症例における適当な「有効」量は、用量漸増試験などの何れか適切な技術を用いて決定される。ある実施態様において、ここで提供される化合物の「治療有効量」は、単剤療法または併用療法として有効である化合物の量を意味する。
【００５３】
用語「添加物」または「薬学的に許容される添加物」は、薬学的に許容される物質、組成物または媒体、例えば、液体もしくは固体の増量剤、希釈剤、担体、溶媒またはカプセル化材料を意味する。ある実施態様において、各構成成分は、医薬製剤のその他の成分と適合し、かつ過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性または他の問題もしくは合併症を伴わず、合理的な利益／リスクの割合が釣り合う、ヒトおよび動物の組織または器官との接触による使用に適するという意味で「薬学的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照のこと。
【００５４】
用語「医薬組成物」は、ここに記載される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)と、他の化学構成成分ここでは「添加物」と総称する)、例えば、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤および／または充填剤などとの混合物を意味する。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。限定されないが、直腸、経口、静脈内、エアロゾル、非経腸、眼、肺および局所投与を含む化合物を投与するための多くの技術が存在する。
【００５５】
疾患、障害または状態を処置する文脈における用語「処置する」、「処置している」および「処置」は、障害、疾患または状態あるいは障害、疾患または状態に関連する１つ以上の症状を軽減しまたは抑止することを含み；あるいは疾患、障害または状態あるいはその１つ以上の症状の進行、拡散または悪化を遅らせることとされる。
【００５６】
ここで使用する用語「予防する」は、ここに記載の疾患または状態あるいはその症状の、全体としてまたは一部の、開始、再発または拡散の予防である。
【００５７】
ここで使用する用語「対象」、「患者」または「個体」は、交換可能に用いられ、哺乳

類、例えば、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類およびヒトを含む何れの動物をも意味する。ある実施態様において、用語は、対象、特に、診断、予後または処置が所望されるかまたは必要とされる哺乳類対象を意味する。ある実施態様において、患者は、ヒトである。ある実施態様において、対象は、処置および／または予防されるべき疾患、障害または状態の少なくとも１つの症状を経験しているおよび／または示している。

【００５８】

用語「処置計画」および「投薬レジメン」は、本発明の組み合わせにおける各処置剤の用量および投与タイミングを意味するために交換可能に用いられる。

【００５９】

ここで使用する用語「医薬的組み合わせ」は、１つより多くの活性成分を混合しまたは合わせることとなる医薬処置を意味し、活性成分の固定された組み合わせおよび固定されていない組み合わせの両方を含む。

【００６０】

ここで使用する用語「組み合わせ療法」は、２つの異なる治療活性薬剤(すなわち、組み合わせの構成成分または組み合わせの相手)の投薬レジメンを意味し、治療活性薬剤は、本明細書で定義されるように、医療従事者によって所望される方法または規制当局に従って、一緒にまたは別々に投与される。

【００６１】

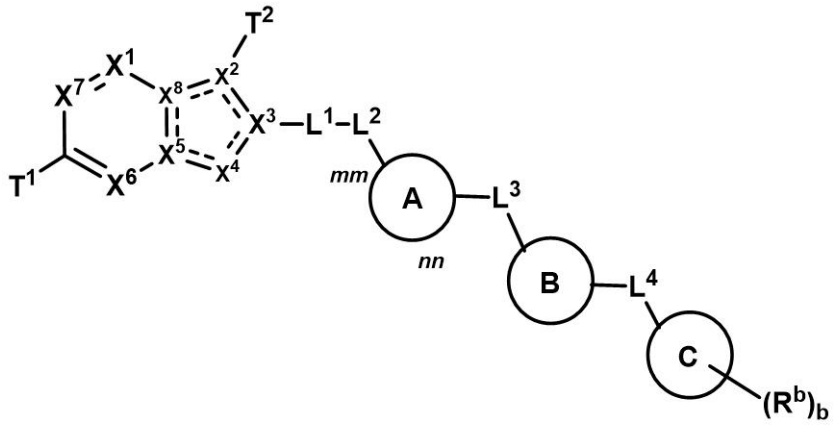
ここで使用する用語「調節」は、調節または調整(例えば、増加または減少)を意味し、例えば、受容体活性化作用、部分的な受容体活性化作用または拮抗作用を含み得る。

【００６２】

化合物

従って、ここに提供されるのは、式Ｉ

【化３０】



式Ｉ

〔式中、

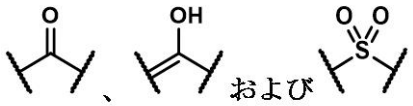
【化３１】

は、原子価により許容される任意の単結合または二重結合を示し；

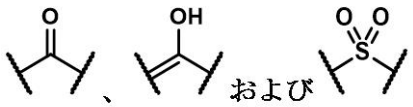
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７およびＸ８の各々はＣ、ＣＨ、ＣＲᵂおよびＮからなる群から独立して選択されるが、ただし、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７およびＸ８の少なくとも２個かつ４個以下がＮであり；

各Ｒᵂはハロゲン；シアノ；(Ｃ１－Ｃ６)アルキル；(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル；(Ｃ１－Ｃ６)アルコキシ；および(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；

T^1は－T^3および－L^a－(CR^xR^x)$_q$－T^3からなる群から選択され；
T^3は
・－$N(R^s)C(=O)R^z$；
・－$N(R^s)C(=O)OR^z$；
・－$N(R^s)C(=O)N(R^s)R^z$；
・－$N(R^s)S(O)_{1-2}－R^z$；
・－$N(R^s)S(=NR^s)(=O)R^z$；
・－$S(O)_{1-2}R^z$；
・－$P(=O)R^{z1}R^{z2}$；
・－$C(=O)OH$；
・－$C(=O)N(R^s)R^z$；
・－$S(O)_{1-2}N(R^s)R^z$；
・－$S(=NR^s)(=O)N(R^s)R^z$；
・場合により１～４個のR^vで置換されている５～１０員ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは場合により
【化３２】

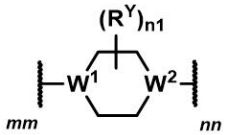


からなる群から選択される環内基を含む)；
・５～１０員ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロシクロアルキルは
【化３３】

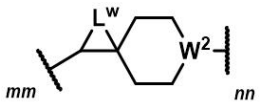


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルは場合により１～４個のR^vで置換されている)；および
・－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のR^vで置換されている($C_1－C_6$)ハロアルキル；
からなる群から選択され；
L^aは結合、－ＮＨ－、－N(C_{1-3}アルキル)－、ＯまたはS$(O)_{0-2}$であり；
ｑは０、１、２または３であるが、ただし、ｑが０であるならば、L^aは結合以外であり；
各R^sは水素、($C_1－C_6$)アルキルおよび($C_3－C_8$)シクロアルキルからなる群から独立して選択され；
各R^xは水素、ハロゲン、($C_1－C_6$)アルキルおよび($C_1－C_3$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または
R^xの対は各々が結合している炭素原子と一体となって($C_3－C_8$)シクロアルキル環を形成し；
R^z、R^{z1}およびR^{z2}は各々独立して水素；場合により１～４個のR^vで置換されている($C_1－C_6$)アルキル；－R^{z3}；および－$L^b－R^{z3}$からなる群から選択されるか；または
R^{z1}およびR^{z2}は各々が結合しているリン原子と一体となって５～８個の環原子を含む環を形成し、ここで、０～２個の環原子(R^{z1}およびR^{z2}が結合しているリンに加えて)は各々独立してＯ、ＳおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子であり、ここで、環は場合により１～３個の独立して選択される($C_1－C_6$)アルキルで置換されており

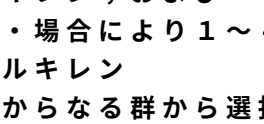
；
L^bは場合により１～４個のR^vで置換されているC_{1-3}アルキレンであり；
R^{z3}は(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、(C_6-C_{10})アリールおよび５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は場合により１～４個のR^vで置換されており；
R^vは各場合(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、ＣＮおよびハロゲンからなる群から独立して選択され；
T^2は水素または場合により(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)チオアルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、$S(O)_2$(C_1-C_6アルキル)、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(C_1-C_6)アルキルであり、ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化３４】



(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化３５】



(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化３６】



(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化３７】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化３８】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化３９】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４０】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４１】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４２】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４３】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４４】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４５】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４６】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４７】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４８】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化４９】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５０】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５１】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５２】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５３】

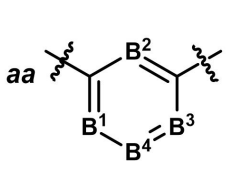
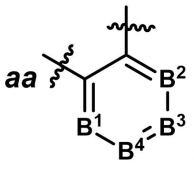
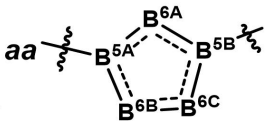
(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５４】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５５】

(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５６】

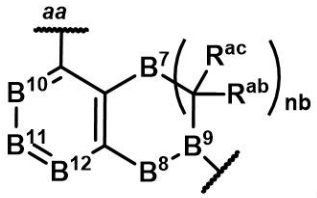
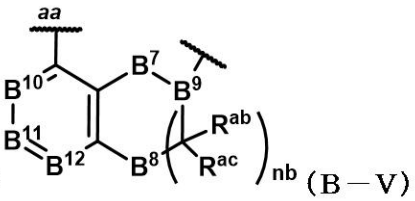
(C_1-C_6)アルキルであり；ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、－Ｏ－、$-S(O)_{0-2}-$または－ＮＨ－であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５７】

ロアルキル、(Ｃ１－Ｃ３)アルコキシおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
ＲＹ１およびＲＹ２は各々水素、ハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルキル、(Ｃ１－Ｃ３)アルコキシおよび(Ｃ１－Ｃ３)ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか；または
Ｗ１がＣＲＹ１でありかつＷ２がＣＲＹ２であるとき、ＲＹ１およびＲＹ２基は一体となって(Ｃ１－Ｃ４)アルキレンを形成し、ここで、(Ｃ１－Ｃ４)アルキレンのＣＨ２単位の１個は場合によりＯ、Ｓ、ＮＨおよびＮ(Ｃ１－３)アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されており；
Ｌ３は結合であり；
環Ｂは(Ｂ－Ｉ)、(Ｂ－II)、(Ｂ－III)、(Ｂ－IV)および(Ｂ－Ｖ)からなる群から選択され：
【化３６】


(Ｂ－Ｉ)、

(Ｂ－II)および

(Ｂ－III)

(ここで、ａａはＬ３への結合点を示し；
Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３およびＢ４の各々はＣＲ１およびＮからなる群から独立して選択され；
Ｂ５Ａおよびｂ５Ｂの各々は独立してＣおよびＮからなる群から選択され、
Ｂ６Ａ、Ｂ６Ｂおよびｂ６Ｃの各々は独立してＯ、Ｓ、ＣＲ１、ＮＲＮおよびＮからなる群から選択され、
(Ｂ－III)における各
【化３７】

は独立して単結合または二重結合であり、
ただし、Ｂ５Ａ、Ｂ５Ｂ、Ｂ６Ａ、Ｂ６Ｂおよびｂ６Ｃの少なくとも１個は独立して選択されるヘテロ原子であり、Ｂ５Ａ、Ｂ５Ｂ、Ｂ６Ａ、Ｂ６Ｂおよびｂ６Ｃの少なくとも１個はＣまたはＣＲ１であり、Ｂ５Ａ、Ｂ５Ｂ、Ｂ６Ａ、Ｂ６Ｂおよびｂ６Ｃを含む環はヘテロアリールである)
【化３８】


(Ｂ－IV)および

(Ｂ－Ｖ)

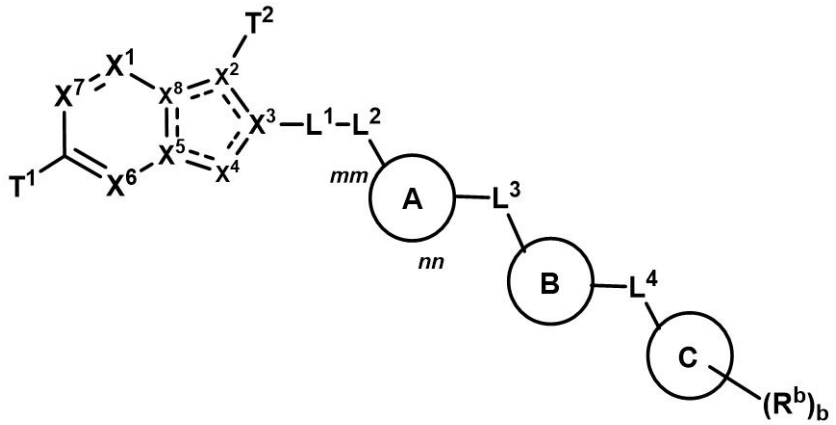
(ここで、ａａはＬ３への結合点を示し；
Ｂ７およびＢ８は独立して－Ｏ－、－ＮＲＮ－および－Ｃ(Ｒ１)２－からなる群から選択され；
Ｂ９はＮまたはＣＲａａであり；
ｎｂは０または１であり；
Ｂ１０、Ｂ１１およびＢ１２はＣＲ１およびＮからなる群から独立して選択され；
各Ｒ１は水素、ハロゲン、ＣＮ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル；(Ｃ１－Ｃ３)アルキル(Ｃ３－Ｃ６)シクロアルキル、(Ｃ１－Ｃ３)アルキル(３～５員ヘテロシクロアルキル)および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ２Ｒ３からなる群から選択され；

各R^2およびR^3はHおよび(C_1-C_6)アルキルからなる群から独立して選択され；
各R^Nは水素、(C_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、S(O)$_2$(C_1-C_6)アルキルおよびC(=O)O(C_1-C_6)アルキルからなる群から選択され；
R^{aa}、R^{ab}およびR^{ac}は各々H、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_1-C_6)ハロアルキルからなる群から独立して選択される)；
L^4は結合または$-Z^1-Z^2-*$であり、ここで、*は環Cへの結合点を示し；
Z^1およびZ^2は結合、NH、N(C_1-C_6アルキル)、O、C(=O)、S(O)$_{0-2}$および場合により1～2個のR^cで置換されているC_{1-3}アルキレンからなる群から独立して選択され；
ただし、Z^1およびZ^2は同時に結合ではなく；
さらにZ^1がNH、N(C_1-C_6アルキル)、－O－または－S－であるならば、Z^2は結合、C(=O)、S(O)$_{1-2}$または場合により1～2個のR^cで置換されているC_{1-3}アルキレンであり；そして
Z^2がNH、N(C_1-C_6アルキル)、－O－または－S－であるならば、Z^1は結合、C(=O)、S(O)$_{1-2}$または場合により1～3個のR^cで置換されているC_{1-3}アルキレンであり；
各R^cはハロゲン、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるかまたはR^cの対は各々が結合している炭素原子と一体となって(C_3-C_8)シクロアルキル環を形成し；
環Cはフェニル、5～6員ヘテロアリール、(C_3-C_6)シクロアルキル、(C_5-C_{10})ビシクロアルキル、5～10員ビシクロヘテロアリールおよび3～6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；
各R^bは(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、ハロゲン、(C_3-C_6)シクロアルキルおよびCNからなる群から独立して選択され；そして
bは0～3から選択される整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0063】

またここで提供されるのは、式Iの化合物：

【化39】

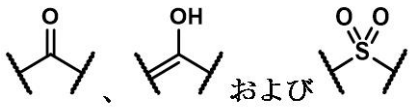


式I

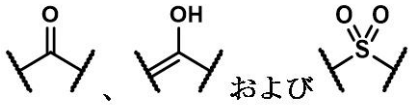
〔式中、

【化40】

は、原子価により許容される任意の単結合または二重結合を示し；
X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7およびX^8の各々はC、CH、CR^wおよびNからなる群から独立して選択されるが、ただし、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7およびX^8の少なくとも２個かつ４個以下がNであり；
各R^wはハロゲン；シアノ；(C_1-C_6)アルキル；(C_1-C_6)ハロアルキル；(C_1-C_6)アルコキシ；および(C_1-C_3)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
T^1は$-T^3$および$-L^a-(CR^xR^x)_q-T^3$からなる群から選択され；
T^3は
・$-N(R^s)C(=O)R^z$；
・$-N(R^s)C(=O)OR^z$；
・$-N(R^s)C(=O)N(R^s)R^z$；
・$-N(R^s)S(O)_{1-2}-R^z$；
・$-N(R^s)S(=NR^s)(=O)R^z$；
・$-S(O)_{1-2}R^z$；
・$-P(=O)R^{z1}R^{z2}$；
・$-C(=O)OH$；
・$-C(=O)N(R^s)R^z$；
・$-S(O)_{1-2}N(R^s)R^z$；
・$-S(=NR^s)(=O)N(R^s)R^z$；
・場合により１～４個のR^vで置換されている５～１０員ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは場合により
【化４１】

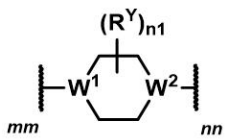


からなる群から選択される環内基を含む)；
・５～１０員ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロシクロアルキルは
【化４２】



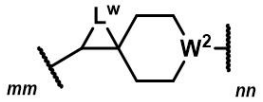
からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルは場合により１～４個のR^vで置換されている)；および
・$-OH$で置換されかつさらに場合により１～２個のR^vで置換されている(C_1-C_6)ハロアルキル
からなる群から選択され；
L^aは結合、$-NH-$、$-N(C_{1-3}$アルキル$)-$、Oまたは$S(O)_{0-2}$であり；
qは０、１、２または３であるが、ただし、qが０であるならば、L^aは結合以外であり；
各R^sは水素、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_3-C_8)シクロアルキルからなる群から独立して選択され；
各R^xは水素、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または
R^xの対は各々が結合している炭素原子と一体となって(C_3-C_8)シクロアルキル環を形成し；またはqが２または３であるとき、隣接炭素原子のR^xの対は、一体となって隣接炭素原子間の二重結合を形成し；

R^z、R^{z1}およびR^{z2}は各々独立して水素；場合により１～４個のR^vで置換されている(C_1-C_6)アルキル；$-R^{z3}$；および$-L^b-R^{z3}$からなる群から選択されるか；または
R^{z1}およびR^{z2}は各々が結合しているリン原子と一体となって５～８個の環原子を含む環を形成し、ここで、０～２個の環原子(R^{z1}およびR^{z2}が結合しているリンに加えて)は各々独立してO、SおよびNからなる群から選択されるヘテロ原子であり、ここで、環は場合により１～３個の独立して選択される(C_1-C_6)アルキルで置換されており；
L^bは場合により１～４個のR^vで置換されているC_{1-3}アルキレンであり；
R^{z3}は(C_3-C_6)シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、(C_6-C_{10})アリールおよび５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は場合により１～４個のR^vで置換されており；
R^vは各場合(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、CN、(C_3-C_8)シクロアルキル、$-O(C_1-C_6)$アルキレン$-O(C_1-C_6)$アルキル、$-OH$、$-N(R^s)_2$３～８員ヘテロシクロアルキル、$-CO_2H$、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルキル$-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6)$アルキル、(C_1-C_6)アルキル$-C(=O)OH$、$-S(O)_{0-2}-C_1-C_6$アルキル、(C_1-C_6)アルケニル、$-P(=O)R^{z1}R^{z2}$およびハロゲンからなる群から独立して選択され；
T^2は水素または場合により(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)チオアルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、$S(O)_2(C_1-C_6$アルキル)、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(C_1-C_6)アルキルであり、ここで、(C_3-C_6)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のR^Tで置換されており；
各R^TはOH、SH、CN、NO_2、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)シアノアルキル、(C_1-C_6)ヒドロキシアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、アミノ、(C_1-C_6)アルキルアミノ、$-C(=O)C_1-C_6$アルキルおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
L^1は結合または場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1-C_3)アルキレンであり；
L^2は結合、$-O-$、$-S(O)_{0-2}-$または$-NH-$であり；
各R^Lはハロゲン、(C_1-C_3)アルキルおよび(C_1-C_3)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のR^Lの対は、各々が結合する原子と一体となって(C_3-C_6)シクロアルキル環を形成し；
環Aは
・
【化４３】

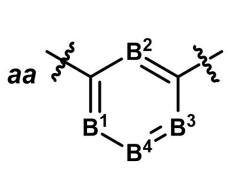


(ここで、ｎ１は０、１または２であり；W^1はCR^{Y1}またはNであり；そしてW^2はCR^{Y2}またはNである)；
・

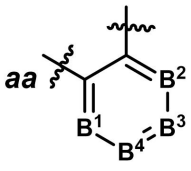
【化４４】



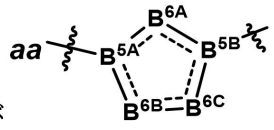
(ここで、W^2はCR^{Y2}またはＮであり、L^Wは(C_1-C_3)アルキレンである)；
・場合により１～４個のR^Yで置換されているフェニレン；
・場合により１～３個のR^Yで置換されている５～６員ヘテロアリーレン；
・場合により１～４個のR^Yで置換されている一部不飽和単環式(C_5-C_8)シクロアルキレン；および
・場合により１～４個のR^Yで置換されている一部不飽和単環式５～８員ヘテロシクロアルキレン
からなる群から選択され；
ここで、ｍｍはL^2への結合点を示し、ｎｎはL^3への結合点を示し；
R^Yの各々はハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_3)ハロアルキル、(C_1-C_3)アルコキシおよび(C_1-C_3)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
R^{Y1}およびR^{Y2}は各々水素、ハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_3)ハロアルキル、(C_1-C_3)アルコキシおよび(C_1-C_3)ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか；または
W^1がCR^{Y1}でありかつW^2がCR^{Y2}であるとき、R^{Y1}およびR^{Y2}基は一体となって(C_1-C_4)アルキレンを形成し、ここで、(C_1-C_4)アルキレンのCH_2単位の１個は場合によりＯ、Ｓ、ＮＨおよびＮ(C_{1-3})アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されており；
L^3は結合であり；
環Ｂは(Ｂ－Ｉ)、(Ｂ－II)、(Ｂ－III)、(Ｂ－IV)および(Ｂ－Ｖ)からなる群から選択され：
【化４５】



(Ｂ－Ｉ)、



(Ｂ－II)および

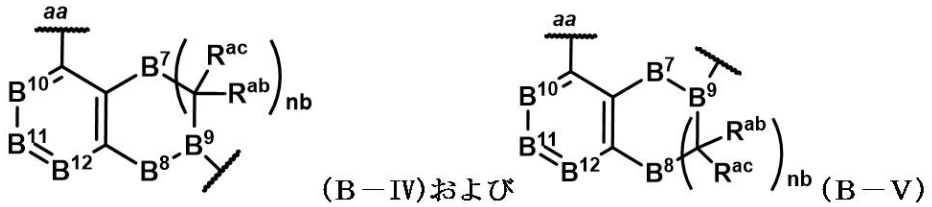


(Ｂ－III)

(ここで、ａａはL^3への結合点を示し；
B^1、B^2、B^3およびB^4の各々はCR^1およびＮからなる群から独立して選択され；
B^{5A}およびB^{5B}の各々は独立してＣおよびＮからなる群から選択され、
B^{6A}、B^{6B}およびB^{6C}の各々は独立してＯ、Ｓ、CR^1、NR^NおよびＮからなる群から選択され、
(Ｂ－III)における各
【化４６】

は独立して単結合または二重結合であり、
ただし、B^{5A}、B^{5B}、B^{6A}、B^{6B}およびB^{6C}の少なくとも１個は独立して選択されるヘテロ原子であり、B^{5A}、B^{5B}、B^{6A}、B^{6B}およびB^{6C}の少なくとも１個はＣまたはCR^1であり、B^{5A}、B^{5B}、B^{6A}、B^{6B}およびB^{6C}を含む環はヘテロアリールである)

【化４７】

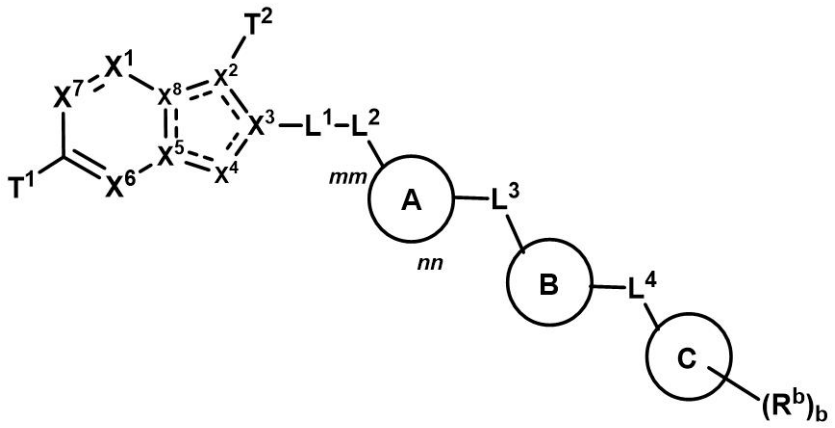


(ここで、ａａはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｂ^{7}およびＢ^{8}は独立して－Ｏ－、－ＮＲ^{Ｎ}－および－Ｃ(Ｒ^{1})$_{2}$－からなる群から選択され；
Ｂ^{9}はＮまたはＣＲ^{ａａ}であり；
ｎｂは０または１であり；
Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}はＣＲ^{1}およびＮからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{1}は水素、ハロゲン、ＣＮ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(３～５員ヘテロシクロアルキル)および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{2}Ｒ^{3}からなる群から選択され；
各Ｒ^{2}およびＲ^{3}はＨおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{Ｎ}は水素、(Ｃ$_{1}$－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、Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよびＣ(＝Ｏ)Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{ａａ}、Ｒ^{ａｂ}およびＲ^{ａｃ}は各々Ｈ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択される)；
Ｌ^{4}は結合または－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－＊であり、ここで、＊は環Ｃへの結合点を示し；
Ｚ^{1}およびＺ^{2}は結合、ＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、Ｏ、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$および場合により１～２個のＲ^{ｃ}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンからなる群から独立して選択され；
ただし、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は同時に結合ではなく；
さらにＺ^{1}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{2}は結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～２個のＲ^{ｃ}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；そして
Ｚ^{2}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{1}は結合、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$または場合により１～３個のＲ^{ｃ}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；
各Ｒ^{ｃ}はハロゲン、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるかまたはＲ^{ｃ}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；
環Ｃはフェニル、５～６員ヘテロアリール、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、５～１０員ビシクロヘテロアリールおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；
各Ｒ^{ｂ}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、ハロゲン、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキルおよびＣＮからなる群から独立して選択され；そして
ｂは０～３から選択される整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【００６４】

さらにここで提供されるのは、式Ｉ：

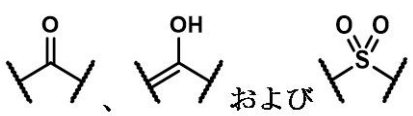
【化４８】



式Ｉ

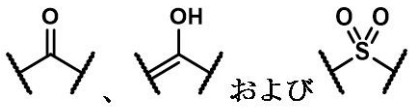
〔式中、
【化４９】

は、原子価により許容される任意の単結合または二重結合を示し；
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}およびＸ^{8}の各々はＣ、ＣＨ、ＣＲ^{w}およびＮからなる群から独立して選択されるが、ただし、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}およびＸ^{8}の少なくとも２個かつ４個以下がＮであり；
各Ｒ^{w}はハロゲン；シアノ；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ；および(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
Ｔ^{1}は－Ｔ^{3}および－Ｌ^{a}－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})$_{q}$－Ｔ^{3}からなる群から選択され；
Ｔ^{3}は
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｒ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$－Ｒ^{z}；
・－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｒ^{z}；
・－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｒ^{z}；
・－Ｐ(＝Ｏ)Ｒ^{z1}Ｒ^{z2}；
・－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ；
・－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・－Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}；
・場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている５～１０員ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは場合により
【化５０】



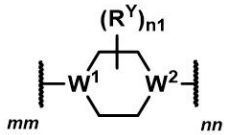
からなる群から選択される環内基を含む)；
・５～１０員ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロシクロアルキルは

【化５１】

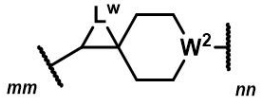


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルは場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている)；および
・－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル
からなる群から選択され；
Ｌ^{a}は結合、－ＮＨ－、－Ｎ(Ｃ$_{1-3}$アルキル)－、ＯまたはＳ(Ｏ)$_{0-2}$であり；
ｑは０、１、２または３であるが、ただし、ｑが０であるならば、Ｌ^{a}は結合以外であり；
各Ｒ^{s}は水素、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキルからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{x}は水素、ハロゲン、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または
Ｒ^{x}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；またはｑが２または３であるとき、隣接炭素原子のＲ^{x}の対は、一体となって隣接炭素原子間の二重結合を形成し；
Ｒ^{z}、Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}は各々独立して水素；場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル；－Ｒ^{z3}；および－Ｌ^{b}－Ｒ^{z3}からなる群から選択されるか；または
Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}は各々が結合しているリン原子と一体となって５～８個の環原子を含む環を形成し、ここで、０～２個の環原子(Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}が結合しているリンに加えて)は各々独立してＯ、ＳおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子であり、ここで、環は場合により１～３個の独立して選択される(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルで置換されており；
Ｌ^{b}は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンであり；
Ｒ^{z3}は(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$)アリールおよび５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されており；
Ｒ^{v}は各場合(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、ＣＮ、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル、－Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキレン－Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、－ＯＨ、－Ｎ(Ｒ^{s})$_{2}$３～８員ヘテロシクロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ヒドロキシアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$－(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルケニル、－Ｐ(＝Ｏ)Ｒ^{z1}Ｒ^{z2}およびハロゲンからなる群から独立して選択され；
Ｔ^{2}は水素または場合により(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)チオアルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルであり、ここで、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のＲ^{T}で置換されており；
各Ｒ^{T}はＯＨ、ＳＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ハロゲン、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$)アルケニル、(Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$)アルキニル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)シアノアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ヒドロキシアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、アミノ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルアミノ、－Ｃ(

＝Ｏ)Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルおよびジ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルアミノからなる群から独立して選択され；
Ｌ^{1}は結合または場合により１～３個のＲ^{Ｌ}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキレンであり；
Ｌ^{2}は結合、－Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$－または－ＮＨ－であり；
各Ｒ^{Ｌ}はハロゲン、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか；または同じもしくは隣接炭素原子のＲ^{Ｌ}の対は、各々が結合する原子と一体となって(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル環を形成し；
環Ａは
・
【化５２】

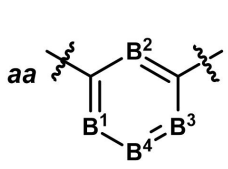
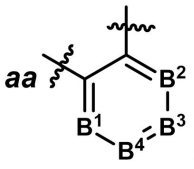
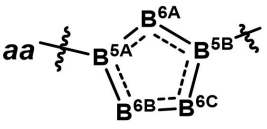


(ここで、ｎ１は０、１または２であり；Ｗ^{1}はＣＲ^{Ｙ１}またはＮであり；そしてＷ^{2}はＣＲ^{Ｙ２}またはＮである)；
・
【化５３】



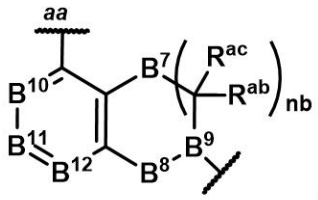
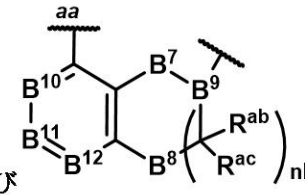
(ここで、Ｗ^{2}はＣＲ^{Ｙ２}またはＮであり、Ｌ^{Ｗ}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキレンである)；
・場合により１～４個のＲ^{Ｙ}で置換されているフェニレン；
・場合により１～３個のＲ^{Ｙ}で置換されている５～６員ヘテロアリーレン；
・場合により１～４個のＲ^{Ｙ}で置換されている一部不飽和単環式(Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキレン；および
・場合により１～４個のＲ^{Ｙ}で置換されている一部不飽和単環式５～８員ヘテロシクロアルキレン
からなる群から選択され；
ここで、ｍｍはＬ^{2}への結合点を示し、ｎｎはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｒ^{Ｙ}の各々はハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルコキシおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；
Ｒ^{Ｙ１}およびＲ^{Ｙ２}は各々水素、ハロゲン、ＣＮ、－ＯＨ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルコキシおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルコキシからなる群から独立して選択されるか；または
Ｗ^{1}がＣＲ^{Ｙ１}でありかつＷ^{2}がＣＲ^{Ｙ２}であるとき、Ｒ^{Ｙ１}およびＲ^{Ｙ２}基は一体となって(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$)アルキレンを形成し、ここで、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$)アルキレンのＣＨ$_{2}$単位の１個は場合によりＯ、Ｓ、ＮＨおよびＮ(Ｃ$_{1-3}$)アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されており；
Ｌ^{3}は結合であり；
環Ｂは(Ｂ－Ⅰ)、(Ｂ－ⅠⅠ)、(Ｂ－ⅠⅠⅠ)、(Ｂ－ⅠＶ)および(Ｂ－Ｖ)からなる群から選択され：

【化５４】


(Ｂ－Ｉ)、

(Ｂ－II)および

(Ｂ－III)

(ここで、ａａはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｂ^{1}、Ｂ^{2}、Ｂ^{3}およびＢ^{4}の各々はＣＲ^{1}およびＮからなる群から独立して選択され；
Ｂ^{5A}およびＢ^{5B}の各々は独立してＣおよびＮからなる群から選択され、
Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の各々は独立してＯ、Ｓ、ＣＲ^{1}、ＮＲ^{N}およびＮからなる群から選択され、
(Ｂ－III)における各
【化５５】

は独立して単結合または二重結合であり、
ただし、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の少なくとも１個は独立して選択されるヘテロ原子であり、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}の少なくとも１個はＣまたはＣＲ^{1}であり、Ｂ^{5A}、Ｂ^{5B}、Ｂ^{6A}、Ｂ^{6B}およびＢ^{6C}を含む環はヘテロアリールである)
【化５６】


(Ｂ－IV)および

(Ｂ－Ｖ)

(ここで、ａａはＬ^{3}への結合点を示し；
Ｂ^{7}およびＢ^{8}は独立して－Ｏ－、－ＮＲ^{N}－および－Ｃ(Ｒ^{1})$_{2}$－からなる群から選択され；
Ｂ^{9}はＮまたはＣＲ^{aa}であり；
ｎｂは０または１であり；
Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}はＣＲ^{1}およびＮからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{1}は水素、ハロゲン、ＣＮ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキル；(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(３～５員ヘテロシクロアルキル)および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{2}Ｒ^{3}からなる群から選択され；
各Ｒ^{2}およびＲ^{3}はＨおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から独立して選択され；
各Ｒ^{N}は水素、(Ｃ$_{1}$－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、Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよびＣ(＝Ｏ)Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{aa}、Ｒ^{ab}およびＲ^{ac}は各々Ｈ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択される)；
Ｌ^{4}は結合または－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－＊であり、ここで、＊は環Ｃへの結合点を示し；
Ｚ^{1}およびＺ^{2}は結合、ＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、Ｏ、Ｃ(＝Ｏ)、Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$および場合により１～２個のＲ^{c}で置換されているＣ$_{1-3}$アルキレンからなる群から独立して選択され；
ただし、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は同時に結合ではなく；
さらにＺ^{1}がＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、－Ｏ－または－Ｓ－であるならば、Ｚ^{2}は

結合、C(＝O)、S(O)$_{1-2}$または場合により１～２個のR^{c}で置換されているC$_{1-3}$アルキレンであり；そして
Z^{2}がNH、N(C$_{1}$－C$_{6}$アルキル)、－O－または－S－であるならば、Z^{1}は結合、C(＝O)、S(O)$_{1-2}$または場合により１～３個のR^{c}で置換されているC$_{1-3}$アルキレンであり；
各R^{c}はハロゲン、(C$_{1}$－C$_{6}$)アルキルおよび(C$_{1}$－C$_{3}$)ハロアルキルからなる群から独立して選択されるかまたはR^{c}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって(C$_{3}$－C$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；
環Cはフェニル、５～６員ヘテロアリール、(C$_{3}$－C$_{6}$)シクロアルキル、(C$_{5}$－C$_{10}$)ビシクロアルキル、５～１０員ビシクロヘテロアリールおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；
各R^{b}は(C$_{1}$－C$_{6}$)アルキル、(C$_{1}$－C$_{6}$)ハロアルキル、(C$_{1}$－C$_{6}$)アルコキシ、(C$_{1}$－C$_{6}$)ハロアルコキシ、ハロゲン、(C$_{3}$－C$_{6}$)シクロアルキル、CN、－C(O)NH$_{2}$、－CONH(C$_{1}$－C$_{3}$アルキル)およびC(O)N(C$_{1}$－C$_{3}$)アルキル)$_{2}$からなる群から独立して選択され；そして
bは０～３から選択される整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【００６５】

式Ｉのある実施態様において、T^{1}は－T^{3}である。式Ｉのある実施態様において、T^{1}は－L^{a}－(CR^{x}R^{x})$_{q}$－T^{3}である。

【００６６】

式Ｉのある実施態様において、－L^{a}は結合である。式Ｉのある実施態様において、－L^{a}は－NH－、－N(C$_{1-3}$アルキル)－、－O－または－S－である。前記実施態様の非限定的例として、－L^{a}は－O－であり得る。

【００６７】

式Ｉのある実施態様において、ｑは１である。式Ｉのある実施態様において、ｑは２または３である。

【００６８】

式Ｉのある実施態様において、各R^{x}は水素または(C$_{1}$－C$_{6}$)アルキルである。前記実施態様の非限定的例として、各R^{x}は水素であり得る。ある実施態様において、同じ炭素のR^{x}の対は、各々が結合している炭素原子と一体となって、(C$_{3}$－C$_{8}$)シクロアルキル環を形成する。前記実施態様の非限定的例として、同じ炭素のR^{x}の対は、各々が結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピルを形成できる。ある実施態様において、各残りのR^{x}は水素である。

【００６９】

式Ｉのある実施態様において、T^{1}は－(CR^{x}R^{x})－T^{3}である。ある実施態様において、各R^{x}は水素である。ある実施態様において、R^{x}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって、(C$_{3}$－C$_{8}$)シクロアルキル環を形成する。例えば、R^{x}の対は各々が結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピル環を形成できる。

【００７０】

式Ｉのある実施態様において、T^{1}は－(CR^{x}R^{x})$_{q}$－T^{3}であり；そしてｑは２または３である。ある実施態様において、各R^{x}は水素である。

【００７１】

式Ｉのある実施態様において、T^{1}は－O－(CR^{x}R^{x})$_{q}$－T^{3}であり；そしてｑは１、２または３である。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、ｑは２または３である。ある実施態様において、各R^{x}は水素である。ある実施態様において、ｑは１であり；そして各R^{x}は水素である。

【００７２】

式Ｉのある実施態様において、T^{3}は－N(R^{s})C(＝O)R^{z}、－N(R^{s})C(＝O)OR^{z}、－N(R^{s})C(＝O)N(R^{s})R^{z}、－N(R^{s})S(O)$_{1-2}$－R^{z}および－N(R^{s})S(

＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｒ^{z}からなる群から選択される。

【００７３】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｒ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－ＮＨＣ(＝Ｏ)Ｒ^{z}である。

【００７４】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$－Ｒ^{z}(例えば、－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(Ｏ)$_{2}$－Ｒ^{z})である。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－ＮＨＳ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{z}である。

【００７５】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－ＮＨＣ(＝Ｏ)ＮＨＲ^{z}である。

【００７６】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－ＮＨＣ(＝Ｏ)ＯＲ^{z}である。

【００７７】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｒ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{z}である。

【００７８】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}、－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}および－Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}からなる群から選択される。

【００７９】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨＲ^{z}である。

【００８０】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｓ(Ｏ)$_{2}$ＮＨＲ^{z}である。

【００８１】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－Ｓ(＝ＮＨ)(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}である。例えば、Ｔ^{3}は－Ｓ(＝ＮＨ)(＝Ｏ)Ｎ(Ｈ)Ｒ^{z}であり得る。

【００８２】

式Ｉのある実施態様において、Ｒ^{z}は水素である。

【００８３】

式Ｉのある実施態様において、Ｒ^{z}は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。

【００８４】

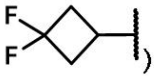
式Ｉのある実施態様において、Ｒ^{z}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。前記実施態様の非限定的例として、Ｒ^{z}はメチル、エチルまたはイソプロピルであり得る。

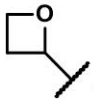
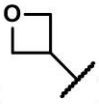
【００８５】

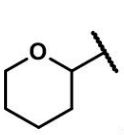
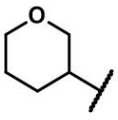
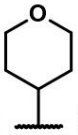
式Ｉのある実施態様において、Ｒ^{z}は１～３個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ^{z}は各々ハロおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルコキシからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。例えば、Ｒ^{z}は－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$などの１～３個の独立して選択されるハロで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルであり得る。他の非限定的例として、Ｒ^{z}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＭｅなどの(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルコキシで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルであり得る。

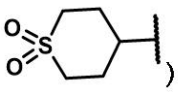
【００８６】

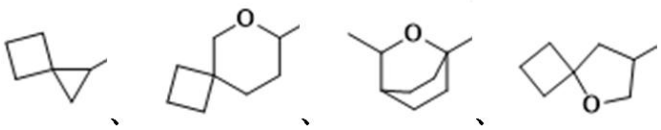
式Ｉのある実施態様において、Ｒ^{z}は－Ｒ^{z3}または－Ｌ^{b}－Ｒ^{z3}である。ある実施態様において、Ｒ^{z}は－Ｒ^{z3}または－ＣＨ$_{2}$－Ｒ^{z3}である。ある実施態様において、Ｒ^{z3}は(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、その各々は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている。ある実施態様にお

いて、R^{z3}は各々場合により１～２個のR^{v}で置換されている(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。前記実施態様の非限定的例として、R^{z3}はシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル
【化５７】
(例えば、 )、

シクロペンチル、オキセタニル
【化５８】
(例えば、  または )、

テトラヒドロピラニル
【化５９】
(例えば、  、  または )

またはテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシド
【化６０】
(例えば、 )

であり得る。他の非限定的例は、１－４、ジオキサニルおよびピペリジニルを含む。さらに他の非限定的例は
【化６１】


および場合により置換されているシクロペンチルを含む。
【００８７】
式Ｉのある実施態様において、R^{z3}は(C_6-C_{10})アリールおよび５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は場合により１～４個のR^{v}で置換されている。ある実施態様において、R^{z3}は場合により１～２個のR^{v}で置換されているフェニルである。ある実施態様において、R^{v}はシアノまたはCF_3などのハロアルキルである。例えば、R^{z3}は非置換フェニルであり得る。ある実施態様において、R^{z3}は場合により１～２個のR^{v}で置換されている５～１０員ヘテロアリール(例えば、５～６員ヘテロアリール)である。例えば、R^{z3}は１～２個のR^{v}(例えば、メチルまたはエチルなどの(C_1-C_6)アルキル；メトキシなどの(C_1-C_6)アルコキシ；シクロプロピルなどの(C_3-C_6)シクロアルキル；－Ｏ－$CH_2CH_2-OCH_3$；ハロ(例えば、Ｆ)；およびハロアルキル(例えば、CF_3))で置換されている２－ピリジル、３－ピリジルま

たは４－ピリジルであり得る。他の例で、R^{z3}はピラゾリルであり得る。

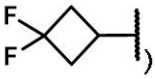
【００８８】

式Ｉのある実施態様において、T^3は－ＮＨＣ(＝Ｏ)R^zまたは－ＮＨＳ(Ｏ)$_{1-2}$－R^zであり；そしてR^zは場合により１～４個のR^vで置換されている(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルである。ある実施態様において、R^zは(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキル(例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル)。ある実施態様において、R^zは(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルコキシで置換されている(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキル(例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅ)である。ある実施態様において、R^zは１～３個のハロで置換されている(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキル(例えば、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$)である。ある実施態様において、T^3は－ＮＨＣ(＝Ｏ)R^zである。ある実施態様において、T^3は－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$－R^zである。

【００８９】

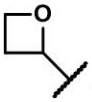
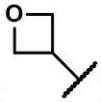
式Ｉのある実施態様において、T^3は－ＮＨＣ(＝Ｏ)R^zまたは－ＮＨＳ(Ｏ)$_{1-2}$－R^zであり；そしてR^zは－R^{z3}または－ＣＨ$_2$－R^{z3}である。ある実施態様において、R^{z3}はフェニル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_6$)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々場合によりフェニル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_6$)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている。非限定的例として、R^{z3}はフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル

【化６２】

(例えば、 )、

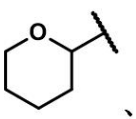
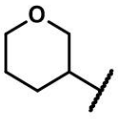
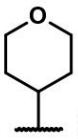
シクロペンチル、オキセタニル

【化６３】

(例えば、  または )、

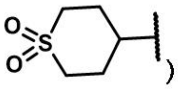
テトラヒドロピラニル

【化６４】

(例えば、  、  または )

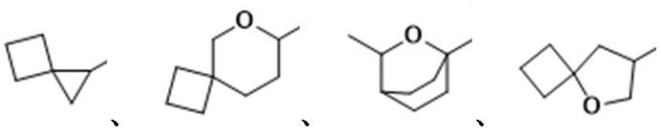
またはテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシド

【化６５】

(例えば、 )

であり得る。他の非限定的例は、１－４、ジオキサニルおよびピペリジニルを含む。さらに他の非限定的例は

【化６６】



および場合により置換されているシクロペンチルを含む。ある実施態様において、R^{z3}は場合により１～２個のR^{v}で置換されている５～１０員ヘテロアリール(例えば、５～６員ヘテロアリール)である。例えば、R^{z3}は１～２個のR^{v}(例えば、メチルまたはエチルなどの(C_1-C_6)アルキル；メトキシなどの(C_1-C_6)アルコキシ；シクロプロピルなどの(C_3-C_6)シクロアルキル；－Ｏ－CH_2CH_2－ＯCH_3；ハロ(例えば、Ｆ)；およびハロアルキル(例えば、CF_3))で置換されている２－ピリジル、３－ピリジルまたは４－ピリジルであり得る。他の例で、R^{z3}はピラゾリルであり得る。ある実施態様において、T^3は－ＮＨＣ(＝Ｏ)R^{z}である。ある実施態様において、T^3は－ＮＨＳ$(O)_2$－R^{z}である。

【００９０】

式Ｉのある実施態様において、T^3は－Ｓ$(O)_2R^{z}$であり；そしてR^{z}は場合により１～４個のR^{v}で置換されている(C_1-C_6)アルキルである。ある実施態様において、R^{z}は(C_1-C_6)アルキル。例えば、R^{z}は(C_1-C_3)アルキルであり得る。

【００９１】

式Ｉのある実施態様において、T^3は－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ$(R^{s})R^{z}$、－Ｓ$(O)_{1-2}$Ｎ$(R^{s})R^{z}$および－Ｓ(＝ＮR^{s})(＝Ｏ)Ｎ$(R^{s})R^{z}$からなる群から選択され；そしてR^{z}は水素または場合により１～４個のR^{v}で置換されている(C_1-C_6)アルキルである。ある実施態様において、T^3は－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ$(R^{s})R^{z}$である。例えば、T^3は－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨR^{z}であり得る。ある実施態様において、T^3は－Ｓ$(O)_2$Ｎ$(R^{s})R^{z}$である。例えば、T^3は－Ｓ$(O)_2$ＮＨR^{z}であり得る。ある実施態様において、T^3は－Ｓ(＝ＮR^{s})(＝Ｏ)Ｎ$(R^{s})R^{z}$である。例えば、T^3は－Ｓ(＝ＮＨ)(＝Ｏ)Ｎ$(R^{s})R^{z}$(例えば、－Ｓ(＝ＮＨ)(＝Ｏ)Ｎ(Ｈ)R^{z})であり得る。ある実施態様において、R^{z}は水素である。ある実施態様において、R^{z}は場合により１～４個のR^{v}で置換されている(C_1-C_6)アルキルである。例えば、R^{z}はメチル、エチルまたはイソプロピルなどの(C_1-C_6)アルキルであり得る。

【００９２】

式Ｉのある実施態様において、T^3は－Ｎ(R^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｎ$(R^{s})R^{z}$または－Ｎ(R^{s})Ｃ(＝Ｏ)ＯR^{z}であり；そしてR^{z}は水素または場合により１～４個のR^{v}で置換されている(C_1-C_6)アルキルである。ある実施態様において、T^3は－ＮＨＣ(＝Ｏ)ＮＨR^{z}である。ある実施態様において、T^3は－Ｎ(Ｈ)Ｃ(＝Ｏ)ＯR^{z}である。ある実施態様において、R^{z}は水素である。ある実施態様において、R^{z}は場合により１～４個のR^{v}で置換されている(C_1-C_6)アルキルである。例えば、R^{z}はメチル、エチルまたはイソプロピルなどの(C_1-C_6)アルキルであり得る。

【００９３】

式Ｉのある実施態様において、T^3は－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨである。

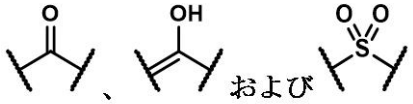
【００９４】

式Ｉのある実施態様において、T^3は－Ｐ(＝Ｏ)$R^{z1}R^{z2}$である。ある実施態様において、R^{z1}およびR^{z2}は各々独立して選択される(C_1-C_3)アルキルである。例えば、各R^{z1}は独立してメチルまたはエチルであり得る。

【００９５】

式Ｉのある実施態様において、T^3は場合により１～４個のR^{v}で置換されている５～１０員ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは場合により

【化６７】

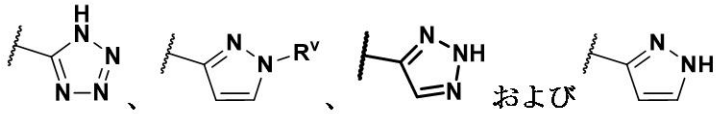


からなる群から選択される環内基を含む)である。

【００９６】

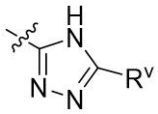
式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている５～６員ヘテロアリールである。ある実施態様において、Ｔ^{3}はＮ、ＯおよびＳからなる群から選択される２～４個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{3}は

【化６８】



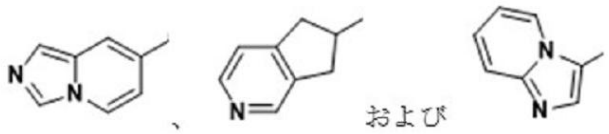
からなる群から選択され得る。他の非限定的例は、１,２,４－トリアゾリル、例えば、

【化６９】



を含む。ある実施態様において、Ｒ^{v}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)ハロアルキル(例えば、ＣＦ$_{3}$)；オキセタニル、－Ｐ(Ｏ)Ｍｅ$_{2}$、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(例えば、メチル)；または(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)である。さらなる定的例は、場合により置換されているピリジルおよび二環式ヘテロアリール環、例えば、

【化７０】

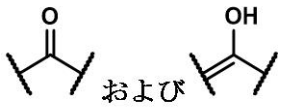


を含む。

【００９７】

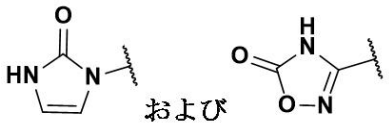
式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は５～６員ヘテロアリールであり、それは

【化７１】



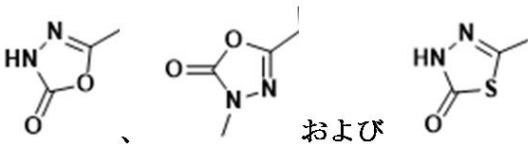
からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロアリールはさらに場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{3}は

【化７２】



からなる群から選択され得る。他の非限定的例は

【化７３】

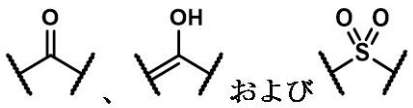


を含む。

【００９８】

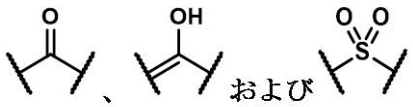
式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は５～１０員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは

【化７４】



からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルは場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている。ある実施態様において、Ｔ^{3}は５～６員ヘテロシクロアルキルであり、それは

【化７５】

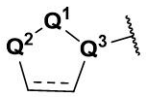


からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロシクロアルキルは場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている。

【００９９】

ある実施態様において、Ｔ^{3}は

【化７６】



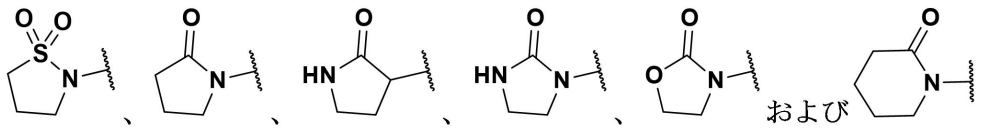
であり；Ｑ^{1}はＣ(＝Ｏ)またはＳ(Ｏ)$_{2}$であり；Ｑ^{2}はＯ、ＮＨ、－ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－であり；Ｑ^{3}はＮまたはＣＨであり；そして

【化７７】



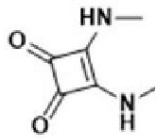
は単結合または二重結合であるが、ただし、Ｔ^{3}は非芳香族である。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{3}は

【化７８】



からなる群から選択され得る。他の非限定的例は

【化７９】

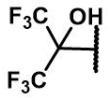


である。

【０１００】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{3}は－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルである。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルである。ある実施態様において、Ｔ^{3}は－ＯＨで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルである。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化８０】



であり得る。

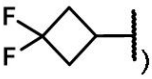
【０１０１】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｒ^{z}または－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$－Ｒ^{z}であり；そしてＲ^{z}は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ^{z}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル)である。ある実施態様において、Ｒ^{z}は各々ハロおよび(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルコキシからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。例えば、Ｒ^{z}は－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＭｅであり得る。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＮＨＣ(＝Ｏ)Ｒ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＮＨＳ(Ｏ)$_{2}$－Ｒ^{z}である。

【０１０２】

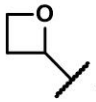
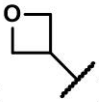
式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｒ^{z}または－Ｎ(Ｒ^{s})Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$－Ｒ^{z}であり；そしてＲ^{z}は－Ｒ^{z3}または－ＣＨ$_{2}$－Ｒ^{z3}である。ある実施態様において、Ｒ^{z3}はフェニル、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々場合によりフェニル、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている。前記実施態様の非限定的例として、Ｒ^{z3}はフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル

【化８１】

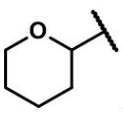
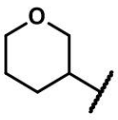
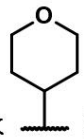
(例えば、 )、

シクロペンチル、オキセタニル

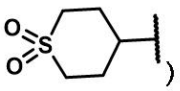
【化８２】

(例えば、  または )、

テトラヒドロピラニル
【化８３】

(例えば、  、  または )

またはテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシド
【化８４】

(例えば、 )

であり得る。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＮＨＣ(＝Ｏ)Ｒ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＮＨＳ(Ｏ)$_{2}$－Ｒ^{z}である。

【０１０３】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})$_{q}$－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{z}であり；そしてｑは１、２または３である。ある実施態様において、Ｒ^{z}は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ^{z}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、ｑは２である。ある実施態様において、各Ｒ^{x}は水素である。

【０１０４】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}、－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}および－Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}からなる群から選択される。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}である。例えば、Ｔ^{1}は－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨＲ^{z}であり得る。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}である。例えば、Ｔ^{1}は－Ｓ(Ｏ)$_{2}$ＮＨＲ^{z}であり得る。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｓ(＝ＮＲ^{s})(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}である。例えば、Ｔ^{1}は－Ｓ(＝ＮＨ)(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}(例えば、－Ｓ(＝ＮＨ)(＝Ｏ)Ｎ(Ｈ)Ｒ^{z})であり得る。ある実施態様において、Ｒ^{z}は水素または場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ^{z}は水素である。ある実施態様において、Ｒ^{z}は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。例えば、Ｒ^{z}はメチル、エチルまたはイソプロピルなどの(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルであり得る。

【０１０５】

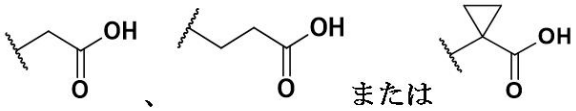
式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}または－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＮＨＣ(＝Ｏ)ＮＨＲ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｎ(Ｈ)Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ^{z}である。ある実施態様において、Ｒ^{z}は水素または場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ^{z}は水素である。ある実施態様において、Ｒ^{z}は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。例えば、Ｒ^{z}はメチル、エチルまたはイソプロピルなどの(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルであり得る。

【０１０６】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})$_{q}$－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨであり；そして

ｑは１、２または３である。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、ｑは２である。ある実施態様において、各Ｒ^{x}は水素である。ある実施態様において(例えば、ｑが１であるとき)、同じ炭素のＲ^{x}の対は、各々が結合している炭素原子と一体となって、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；そして各残りのＲ^{x}は、存在するとき、水素である。前記実施態様の非限定的例として、同じ炭素のＲ^{x}の対は、各々が結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピル環を形成できる。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化８５】



であり得る。

【０１０７】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨである。

【０１０８】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｏ－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})$_{q}$－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨであり；そしてｑは１、２または３である。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、各Ｒ^{x}は水素である。

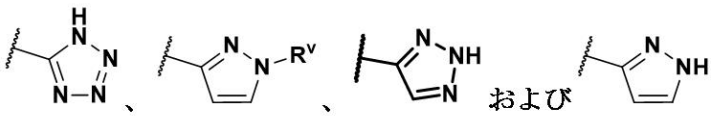
【０１０９】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｐ(＝Ｏ)Ｒ^{z1}Ｒ^{z2}である。ある実施態様において、Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}は独立して選択される(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。例えば、Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}は独立してメチルまたはエチルであり得る。

【０１１０】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}はＮ、ＯおよびＳからなる群から選択される２～４個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化８６】

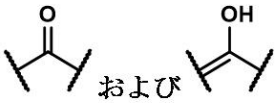


からなる群から選択され得る。

【０１１１】

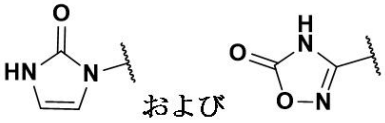
式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は５～６員ヘテロアリールであり、それは

【化８７】



からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロアリールはさらに場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化８８】

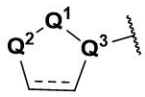


からなる群から選択され得る。

【０１１２】

ある実施態様において、Ｔ^{1}は

【化８９】



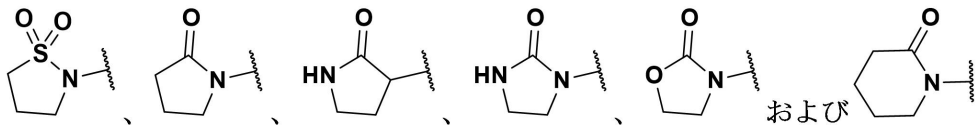
であり；Ｑ^{1}はＣ(＝Ｏ)またはＳ(Ｏ)$_{2}$であり；Ｑ^{2}はＯ、ＮＨ、－ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－であり；Ｑ^{3}はＮまたはＣＨであり；そして

【化９０】



は単結合または二重結合であるが、ただし、Ｔ^{1}は非芳香族である。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化９１】

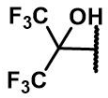


からなる群から選択され得る。

【０１１３】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルである。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＯＨで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルである。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化９２】



であり得る。

【０１１４】

式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{2}はＮであり；そしてＸ^{4}はＮである。

【０１１５】

式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{8}はＣであり；そしてＸ^{5}はＣである。

【０１１６】

式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{3}はＣである。

【０１１７】

式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{2}はＮであり；Ｘ^{3}はＣであり；Ｘ^{4}はＮであり；Ｘ^{5}はＣであり；そしてＸ^{8}はＣである。

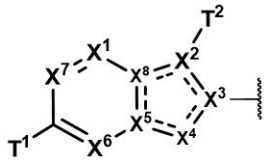
【０１１８】

式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の各々は独立してＣＨまたはＣＲ^{w}。ある実施態様において、Ｘ^{2}はＮであり；Ｘ^{3}はＣであり；Ｘ^{4}はＮであり；Ｘ^{5}はＣであり；そしてＸ^{8}はＣである。

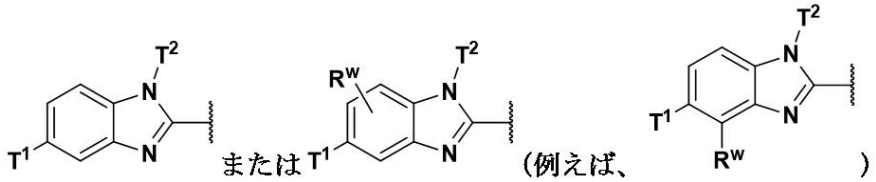
【０１１９】

式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の各々はＣＨ。ある実施態様において、Ｘ^{2}はＮであり；Ｘ^{3}はＣであり；Ｘ^{4}はＮであり；Ｘ^{5}はＣであり；そしてＸ^{8}はＣである。

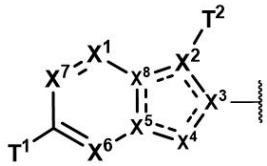
【０１２０】
式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の１個はＣＲ^{w}であり；そしてＸ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の各残りはＣＨである。ある実施態様において、Ｘ^{2}はＮであり；Ｘ^{3}はＣであり；Ｘ^{4}はＮであり；Ｘ^{5}はＣであり；そしてＸ^{8}はＣである。
【０１２１】
式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{6}はＣＲ^{w}であり；そしてＸ^{1}およびＸ^{7}はＣＨである。前記実施態様の非限定的例として、Ｘ^{6}はＣ－Ｆであり得る。ある実施態様において、Ｘ^{2}はＮであり；Ｘ^{3}はＣであり；Ｘ^{4}はＮであり；Ｘ^{5}はＣであり；そしてＸ^{8}はＣである。
【０１２２】
式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の１個はＮであり；そしてＸ^{1}、Ｘ^{7}およびＸ^{6}の各残りはＣＨまたはＣＲ^{w}である。式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{1}はＮであり；そしてＸ^{6}およびＸ^{7}はＣＨである。式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{6}はＮであり；そしてＸ^{1}およびＸ^{7}はＣＨである。式Ｉのある実施態様において、Ｘ^{7}はＮであり；そしてＸ^{1}およびＸ^{6}はＣＨである。ある実施態様において、Ｘ^{2}はＮであり；Ｘ^{3}はＣであり；Ｘ^{4}はＮであり；Ｘ^{5}はＣであり；そしてＸ^{8}はＣである。
【０１２３】
式Ｉのある実施態様において、
【化９３】



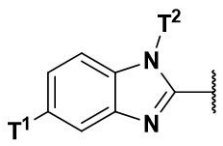
部分は
【化９４】



である。例えば、
【化９５】

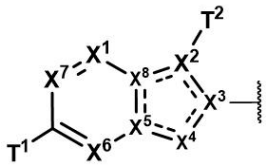


部分は
【化９６】



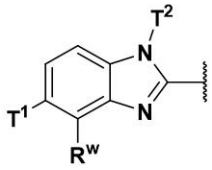
であり得る。他の非限定的例として、

【化９７】



部分は

【化９８】

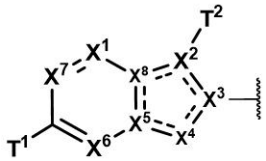


であり得る。

【０１２４】

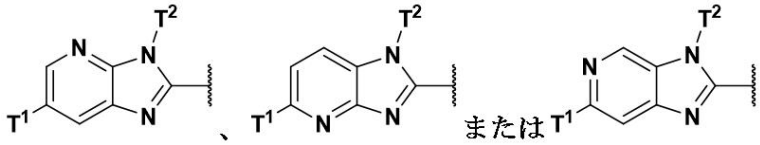
式Ｉのある実施態様において、

【化９９】



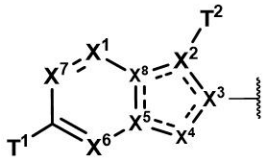
部分は

【化１００】



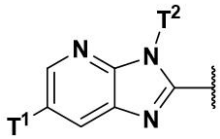
である。例えば、

【化１０１】



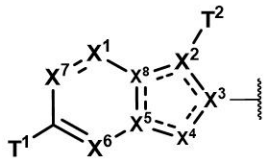
部分は

【化１０２】



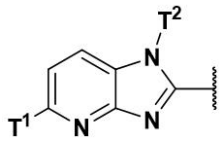
であり得る。他の非限定的例として、

【化１０３】



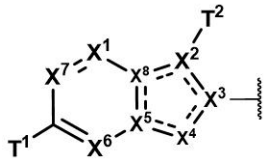
部分は

【化１０４】



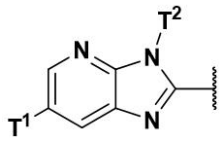
であり得る。他の非限定的例として、

【化１０５】



部分は

【化１０６】



であり得る。

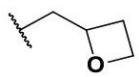
【０１２５】

式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{2}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)チオアルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルであり、ここで、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のＲ^{Ｔ}で置換されている。

【０１２６】

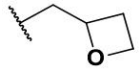
式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{2}は３～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{2}は４～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。式Ｉのある実施態様において、Ｔ^{2}はオキセタニルで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{2}は

【化１０７】



であり得る。例えば、Ｔ^{2}は

【化１０８】



であり得て、ここで、T^2の立体中心は(S)－配置を有する。

【０１２７】

式Ｉのある実施態様において、L^1は場合により１～３個のR^Lで置換されている(C_1－C_3)アルキレンである。前記実施態様の非限定的例として、L^1はCH_2であり得る。

【０１２８】

式Ｉのある実施態様において、L^1は結合である。

【０１２９】

式Ｉのある実施態様において、L^2は結合である。

【０１３０】

式Ｉのある実施態様において、L^1はCH_2であり；そしてL^2は結合である。

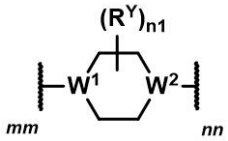
【０１３１】

式Ｉのある実施態様において、L^1は結合であり；そしてL^2は結合である。疑いを避けるため、L^1が結合であり；そしてL^2が結合であるとき、X^3は環Ａに直接結合する。

【０１３２】

式Ｉのある実施態様において、環Ａは

【化１０９】

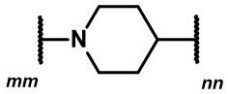


である。ある実施態様において、W^1はＮである。ある実施態様において、W^2はCR^{Y2}である。ある実施態様において、R^{Y2}は水素である。例えば、W^2はＣＨであり得る。ある実施態様において、W^2はＮである。ある実施態様において、ｎ１は０である。ある実施態様において、ｎ１は１である。

【０１３３】

前記実施態様の非限定的例として、環Ａは

【化１１０】

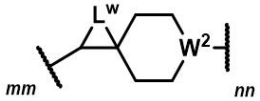


であり得る。

【０１３４】

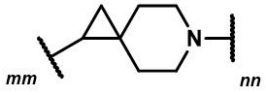
式Ｉのある実施態様において、環Ａは

【化１１１】



である。ある実施態様において、L^wはCH_2である。ある実施態様において、W^2はＮである。前記実施態様の非限定的例として、環Ａは

【化１１２】



であり得る。

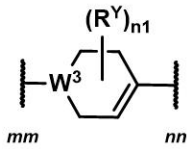
【０１３５】

式Ｉのある実施態様において、環Ａは：
・場合により１～４個のＲ^{Y}で置換されている一部不飽和単環式(Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキレン；および
・場合により１～４個のＲ^{Y}で置換されている一部不飽和単環式５～８員ヘテロシクロアルキレン
からなる群から選択される。

【０１３６】

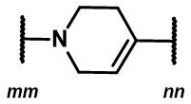
式Ｉのある実施態様において、環Ａは

【化１１３】



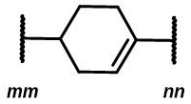
であり；Ｗ^{3}はＮまたはＣＨであり；そしてｎ１は０、１または２である。ある実施態様において、ｎ１は０である。ある実施態様において、Ｗ^{3}はＮである。ある実施態様において、Ｗ^{3}はＣＨである。前記実施態様の非限定的例として、環Ａは

【化１１４】



であり得る。前記実施態様のさらなる非限定的例として、環Ａは

【化１１５】

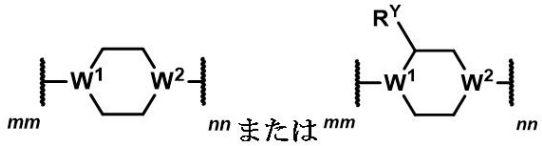


であり得る。

【０１３７】

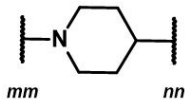
式Ｉのある実施態様において、Ｌ^{2}は結合であり；Ｌ^{1}はＣＨ$_{2}$であり；そして環Ａは

【化１１６】



である。前記の非限定的例として、環Ａは

【化１１７】



であり得る。

【０１３８】

式Ｉのある実施態様において、Ｌ^{2}は結合であり；Ｌ^{1}はＣＨ$_{2}$であり；そして環Ａは

【化１１８】

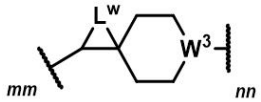


である。

【０１３９】

式Ｉのある実施態様において、Ｌ^{2}は結合であり；Ｌ^{1}は結合であり；そして環Ａは

【化１１９】



である。前記実施態様の非限定的例として、環Ａは

【化１２０】



であり得る。

【０１４０】

式Ｉのある実施態様において、Ｂ^{4}はＣＲ^{1}(例えば、ＣＨ)である。式Ｉのある実施態様において、Ｂ^{4}はＮである。

【０１４１】

式Ｉのある実施態様において、Ｂ^{1}はＣＲ^{1}(例えば、ＣＨ)である。式Ｉのある実施態様において、Ｂ^{1}はＮである。

【０１４２】

式Ｉのある実施態様において、Ｂ^{3}はＣＲ^{1}(例えば、ＣＨ)である。式Ｉのある実施態様において、Ｂ^{3}はＮである。

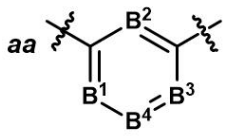
【０１４３】

式Ｉのある実施態様において、Ｂ^{2}はＣＲ^{1}(例えば、ＣＨ)である。式Ｉのある実施態様において、Ｂ^{2}はＮである。

【０１４４】

式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１２１】



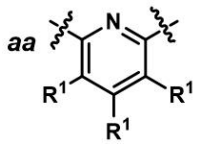
(Ｂ－Ｉ)

である。ある実施態様において、Ｂ^{2}はＮである。ある実施態様において、Ｂ^{4}はＣＲ^{1}(例えば、ＣＨ)である。ある実施態様において、Ｂ^{1}はＣＲ^{1}(例えば、ＣＨ)である。ある実施態様において、Ｂ^{3}はＣＲ^{1}(例えば、ＣＨ)である。ある実施態様において、Ｂ^{2}はＮであり；そしてＢ^{1}、Ｂ^{3}およびＢ^{4}は独立してＣＲ^{1}である。例えば、Ｂ^{2}はＮであり得て；およびＢ^{1}、Ｂ^{3}およびＢ^{4}は各々ＣＨであり得る。

【０１４５】

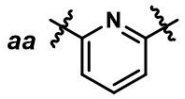
式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１２２】



である。前記実施態様の非限定的例として、環Ｂは

【化１２３】

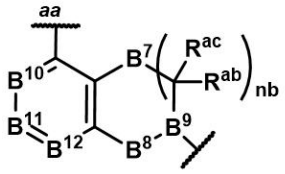


であり得る。

【０１４６】

式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１２４】



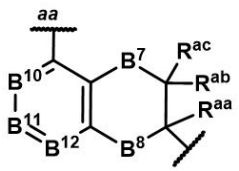
(Ｂ－Ⅳ)

である。ある実施態様において、B^9はCR^{aa}(例えば、ＣＨまたはＣＭｅなどのＣ(C_1－C_3アルキル))である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－であり；そしてB^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、ｎｂは１である。ある実施態様において、R^{ab}はＨである。ある実施態様において、R^{ac}はＨである。ある実施態様において、R^{aa}、R^{ab}およびR^{ac}は各々Ｈである。ある実施態様において、R^{aa}は(C_1－C_3)アルキル；およびR^{ab}およびR^{ac}はＨである。ある実施態様において、ｎｂは０である。ある実施態様において、B^{10}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}はＣＨであり得る。ある実施態様において、B^{11}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{11}はＣＨであり得る。ある実施態様において、B^{12}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{12}はＣＨであり得る。ある実施態様において、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は独立して選択されるCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は各々ＣＨである。

【０１４７】

式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１２５】



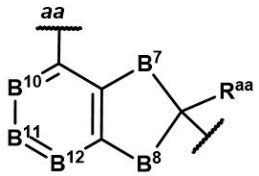
である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－であり；そしてB^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、R^{aa}はＨである。ある実施態様において、R^{aa}は(C_1－C_3)アルキルである。前記実施態様の非限定的例として、R^{aa}はメチルであり得る。ある実施態様において、R^{ab}はＨである。ある実施態様において、R^{ac}はＨである。ある

実施態様において、R^{aa}、R^{ab}およびR^{ac}は各々Hである。ある実施態様において、R^{aa}は(C_1－C_3)アルキル；およびR^{ab}およびR^{ac}はHである。ある実施態様において、B^{10}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}はCHであり得る。ある実施態様において、B^{11}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{11}はCHであり得る。ある実施態様において、B^{12}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{12}はCHであり得る。ある実施態様において、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は独立して選択されるCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は各々CHである。ある実施態様において、L^4およびR^{aa}両方が結合する炭素原子は(R)－配置を有する。ある実施態様において、L^4およびR^{aa}両方が結合する炭素原子は(S)－配置を有する。

【０１４８】

式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１２６】

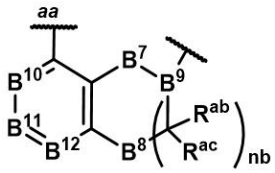


である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－であり；そしてB^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、R^{aa}はＨである。ある実施態様において、R^{aa}は(C_1－C_3)アルキルである。前記実施態様の非限定的例として、R^{aa}はメチルであり得る。ある実施態様において、B^{10}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}はCHであり得る。ある実施態様において、B^{11}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{11}はCHであり得る。ある実施態様において、B^{12}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{12}はCHであり得る。ある実施態様において、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は独立して選択されるCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は各々CHである。ある実施態様において、L^4およびR^{aa}両方が結合する炭素原子は(R)－配置を有する。ある実施態様において、L^4およびR^{aa}両方が結合する炭素原子は(S)－配置を有する。

【０１４９】

式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１２７】



(B－V)

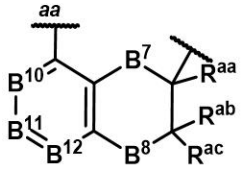
である。ある実施態様において、B^9はCR^{aa}(例えば、CHまたはCMeなどのC(C_1－C_3アルキル))である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－であり；そしてB^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、ｎｂは１である。ある実施態様において、R^{ab}はＨである。ある実施態様において、R^{ac}はＨである。ある実施態様において、R^{aa}、R^{ab}およびR^{ac}は各々Ｈである。ある実施態様において、R^{aa}は(C_1－C_3)アルキル；およびR^{ab}およびR^{ac}はＨである。ある実施態様において、ｎｂは０である。ある実施態様において、B^{10}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}はCHであり得る。ある実施態様において、B^{11}はCR^1である。前記実施態様

の非限定的例として、B^{11}はＣＨであり得る。ある実施態様において、B^{12}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{12}はＣＨであり得る。ある実施態様において、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は独立して選択されるCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は各々ＣＨである。

【０１５０】

式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１２８】

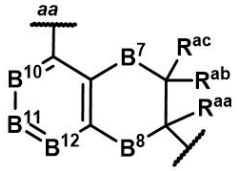


である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、B^7は－Ｏ－であり；そしてB^8は－Ｏ－である。ある実施態様において、R^{aa}はＨである。ある実施態様において、R^{aa}は(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキルである。前記実施態様の非限定的例として、R^{aa}はメチルであり得る。ある実施態様において、R^{ab}はＨである。ある実施態様において、R^{ac}はＨである。ある実施態様において、R^{aa}、R^{ab}およびR^{ac}は各々Ｈである。ある実施態様において、R^{aa}は(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキルであり；そしてR^{ab}およびR^{ac}はＨである。ある実施態様において、B^{10}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}はＣＨであり得る。ある実施態様において、B^{11}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{11}はＣＨであり得る。ある実施態様において、B^{12}はCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{12}はＣＨであり得る。ある実施態様において、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は独立して選択されるCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は各々ＣＨである。ある実施態様において、L^4およびR^{aa}両方が結合する炭素原子は(Ｒ)－配置を有する。ある実施態様において、L^4およびR^{aa}両方が結合する炭素原子は(Ｓ)－配置を有する。

【０１５１】

式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１２９】

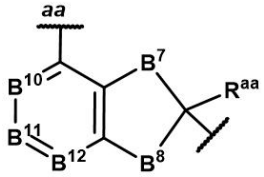


であり；B^7およびB^8は－Ｏ－であり；そしてR^{aa}はＨまたは(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキルである。ある実施態様において、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は各々独立して選択されるCR^1である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}、B^{11}およびB^{12}はＣＨであり得る。ある実施態様において、R^{aa}はＨである。ある実施態様において、R^{aa}は(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキル(例えば、メチル)である。ある実施態様において、R^{ab}およびR^{ac}はＨである。

【０１５２】

式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１３０】

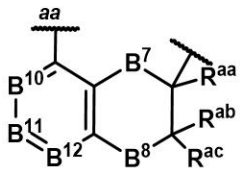


であり；B^7およびB^8は－Ｏ－であり；そしてR^{aa}はＨまたは(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキルである。ある実施態様において、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は各々独立して選択されるＣＲ^{1}である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}、B^{11}およびB^{12}はＣＨであり得る。ある実施態様において、R^{aa}はＨである。ある実施態様において、R^{aa}は(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキル(例えば、メチル)である。

【０１５３】

式Ｉのある実施態様において、環Ｂは

【化１３１】

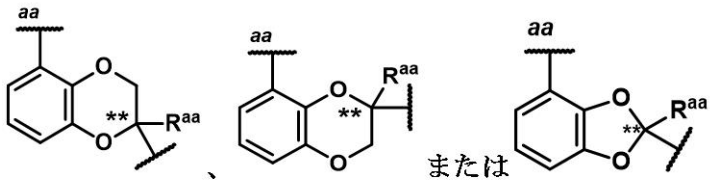


であり；B^7およびB^8は－Ｏ－であり；そしてR^{aa}はＨまたは(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキルである。ある実施態様において、B^{10}、B^{11}およびB^{12}は各々独立して選択されるＣＲ^{1}である。前記実施態様の非限定的例として、B^{10}、B^{11}およびB^{12}はＣＨであり得る。ある実施態様において、R^{aa}はＨである。ある実施態様において、R^{aa}は(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキル(例えば、メチル)である。ある実施態様において、R^{ab}およびR^{ac}はＨである。

【０１５４】

非限定的例として、環Ｂは

【化１３２】

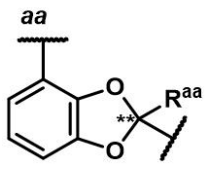


であり得て；および＊＊で標識した炭素原子は(Ｒ)－配置を有する。

【０１５５】

他の非限定的例として、環Ｂは

【化１３３】

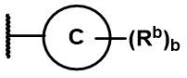


であり得て、＊＊で標識した炭素原子は(Ｓ)－配置を有する。

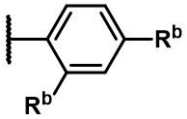
【０１５６】

式Ｉのある実施態様において、L^4は結合である。

【０１５７】
式Ｉのある実施態様において、環Ｂは(Ｂ－IV)または(Ｂ－Ｖ)であり；そしてＬ^{4}は結合である。
【０１５８】
式Ｉのある実施態様において、Ｌ^{4}は－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－＊であり、ここで、＊は環Ｃへの結合点を示す。
【０１５９】
式Ｉのある実施態様において、Ｚ^{1}は－Ｏ－である。式Ｉのある実施態様において、Ｚ^{1}は結合である。
【０１６０】
式Ｉのある実施態様において、Ｚ^{2}は場合により１～２個のＲ^{c}で置換されている－ＣＨ$_{2}$－である。前記実施態様の非限定的例として、Ｚ^{2}は－ＣＨ$_{2}$－であり得る。
【０１６１】
ある実施態様において、Ｌ^{4}は－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－＊である。ある実施態様において、Ｌ^{4}は－ＣＨ$_{2}$－である。
【０１６２】
式Ｉのある実施態様において、Ｌ^{4}は－Ｏ－Ｚ^{2}－＊であり、ここで、＊は環Ｃへの結合点を示し；そしてＺ^{2}は場合により１～２個のＲ^{c}で置換されている－ＣＨ$_{2}$－である。
【０１６３】
式Ｉのある実施態様において、環Ｃはフェニル、５～６員ヘテロアリールおよび５～１０員ビシクロヘテロアリールからなる群から選択される。ある実施態様において、環Ｃはフェニルおよび６員ヘテロアリールからなる群から選択される。前記実施態様の非限定的例として、環Ｃはフェニルであり得る。他の非限定的例として、環Ｃは６員ヘテロアリール(例えば、ピリジル)であり得る。
【０１６４】
式Ｉのある実施態様において、ｂは１～３である。ある実施態様において、ｂは２である。ある実施態様において、ｂは１である。ある実施態様において、ｂは０である。
【０１６５】
式Ｉのある実施態様において、環Ｃはフェニルであり；そしてｂは２である。
【０１６６】
式Ｉのある実施態様において、環Ｃはフェニルであり；そしてｂは１である。
【０１６７】
式Ｉのある実施態様において、環Ｃはフェニルであり；そしてｂは０である。
【０１６８】
式Ｉのある実施態様において、環Ｃは６員ヘテロアリール(例えば、ピリジル)であり；そしてｂは１または２(例えば、１)である。
【０１６９】
式Ｉのある実施態様において、
【化１３４】



は
【化１３５】



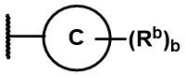
である。ある実施態様において、Ｒ^{b}は各場合独立して(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ

$_6$)ハロアルキル、(C_1－C_6)アルコキシ、(C_1－C_6)ハロアルコキシ、ハロゲンおよびＣＮからなる群から選択される。ある実施態様において、R^bは各場合－Ｆ、－Ｃｌ、CF_3およびＣＮからなる群から独立して選択される。

【０１７０】

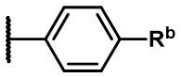
式Ｉのある実施態様において、

【化１３６】



は

【化１３７】



である。ある実施態様において、R^bは独立して(C_1－C_6)アルキル、(C_1－C_6)ハロアルキル、(C_1－C_6)アルコキシ、(C_1－C_6)ハロアルコキシ、ハロゲン、ＣＮ、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ(C_1－C_3アルキル)およびＣ(Ｏ)Ｎ(C_1－C_3)アルキル)$_2$からなる群から選択される。

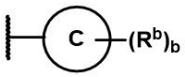
【０１７１】

ある実施態様において、R^bは－Ｆ、－Ｃｌ、CF_3、ＣＮおよびＣ(Ｏ)ＮＨ$_2$からなる群から独立して選択される。

【０１７２】

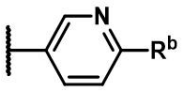
式Ｉのある実施態様において、

【化１３８】



は

【化１３９】

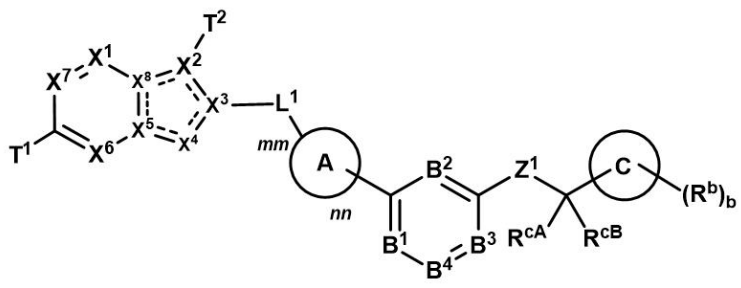


である。ある実施態様において、R^bは各場合独立して(C_1－C_6)アルキル、(C_1－C_6)ハロアルキル、(C_1－C_6)アルコキシ、(C_1－C_6)ハロアルコキシ、ハロゲンおよびＣＮからなる群から選択される。ある実施態様において、R^bは各場合－Ｆ、－Ｃｌ、CF_3およびＣＮからなる群から独立して選択される。

【０１７３】

ある実施態様において、式Ｉの化合物は式(Ｉ－Ａ１)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

【化１４０】



式(Ｉ－Ａ１)

(式中、R^{cA}およびR^{cB}はHおよびR^{c}からなる群から独立して選択される)。

【０１７４】

式(Ｉ－Ａ１)のある実施態様において、Z^{1}は－Ｏ－である。

【０１７５】

式(Ｉ－Ａ１)のある実施態様において、R^{cA}はＨである。

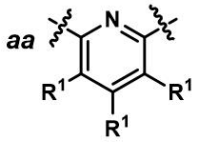
【０１７６】

式(Ｉ－Ａ１)のある実施態様において、R^{cB}はＨである。

【０１７７】

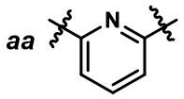
式(Ｉ－Ａ１)のある実施態様において、B^{1}、B^{2}、B^{3}およびB^{4}を含む環は

【化１４１】



である。前記実施態様の非限定的例として、B^{1}、B^{2}、B^{3}およびB^{4}を含む環は

【化１４２】

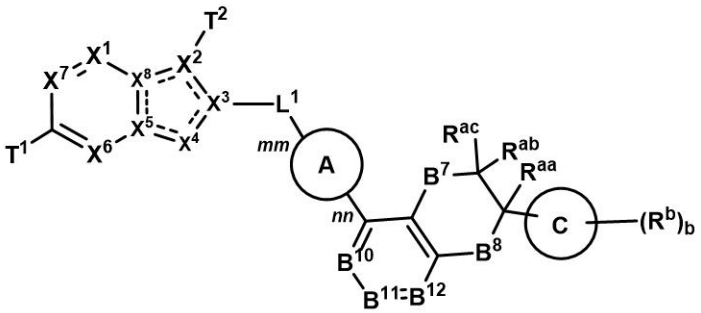


であり得る。

【０１７８】

ある態様において、本発明は、式(Ｉ－Ａ３)：

【化１４３】



式(Ｉ－Ａ３)

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

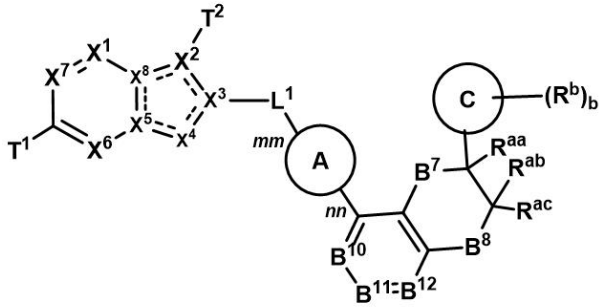
【０１７９】

式(Ｉ－Ａ３)のある実施態様において、R^{ab}およびR^{ac}はＨである。

【０１８０】

ある態様において、本発明は、式(Ｉ－Ａ４)：

【化１４４】



式(Ｉ－Ａ４)

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

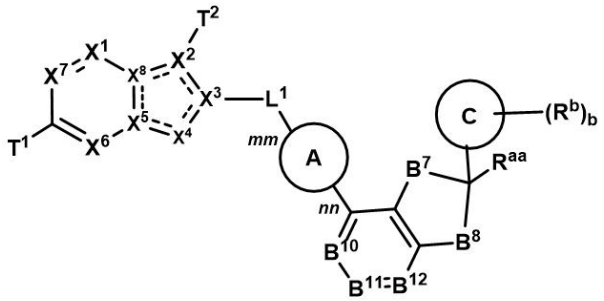
【０１８１】

式(Ｉ－Ａ４)のある実施態様において、Ｒ^{ab}およびＲ^{ac}はＨである。

【０１８２】

ある態様において、本発明は、式(Ｉ－Ａ５)：

【化１４５】



式(Ｉ－Ａ５)

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０１８３】

式(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｒ^{aa}はＨである。

【０１８４】

式(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｒ^{aa}は(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキルである。前記実施態様の非限定的例として、Ｒ^{aa}はメチルであり得る。

【０１８５】

式(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｂ^{7}は－Ｏ－であり；そしてＢ^{8}は－Ｏ－である。

【０１８６】

式(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}は独立して選択されるＣＲ^{1}である。例えば、Ｂ^{10}、Ｂ^{11}およびＢ^{12}は各々ＣＨであり得る。

【０１８７】

式(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｒ^{aa}および環Ｃ両方が結合する炭素は(Ｒ)－配置を有する。式(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｒ^{aa}および環Ｃ両方が結合する炭素は(Ｓ)－配置を有する。

【０１８８】

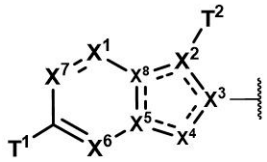
式(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｘ^{3}はＣであり

；X^2およびX^4はＮであり；そしてX^5およびX^8はＣである。

【０１８９】

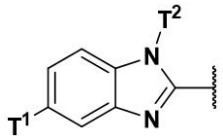
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、

【化１４６】



部分は

【化１４７】

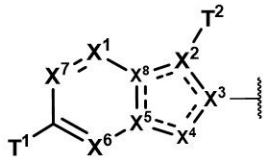


である。

【０１９０】

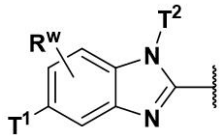
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、

【化１４８】



部分は

【化１４９】

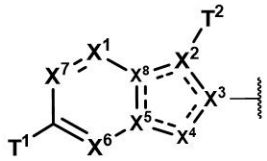


である。

【０１９１】

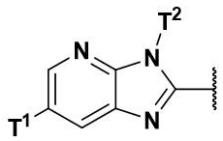
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、

【化１５０】



部分は

【化１５１】

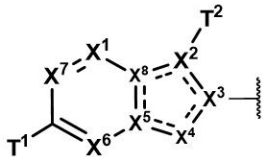


である。

【０１９２】

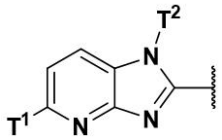
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、

【化１５２】



部分は

【化１５３】

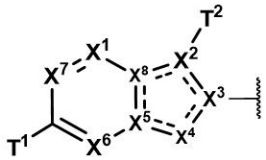


である。

【０１９３】

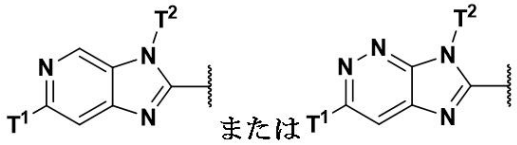
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、

【化１５４】



部分は

【化１５５】



である。

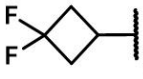
【０１９４】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、T^1は－$NR^sC(=O)R^z$または－$NR^sS(O)_{1-2}-R^z$であり；そしてR^zは場合により１～４個のR^vで置換されている(C_1-C_6)アルキルである。ある実施態様において、R^zは(C_1-C_3)アルキル(例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル)。ある実施態様において、R^zは(C_1-C_3)アルコキシで置換されている(C_1-C_3)アルキル(例えば、－CH_2CH_2OMe)である。ある実施態様において、R^zは１～３個の独立して選択されるハロで置換されている(C_1-C_3)アルキル(例えば、－CH_2CF_3)である。

【０１９５】

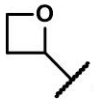
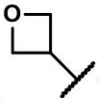
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、T^1は－$NR^sC(=O)R^z$または－$NR^sS(O)_{1-2}-R^z$であり；そしてR^zは－R^{z3}または－CH_2-R^{z3}である。ある実施態様において、R^{z3}はフェニル、(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々場合によりフェニル、(C_3-C_6)シクロアルキルおよび３～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている。例えば、R^{z3}はフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル

【化１５６】

(例えば、 )、

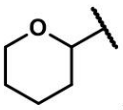
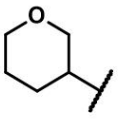
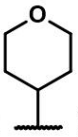
シクロペンチル、オキセタニル

【化１５７】

(例えば、  または )、

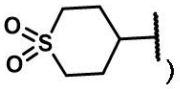
テトラヒドロピラニル

【化１５８】

(例えば、  、  または )

またはテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシド

【化１５９】

(例えば、 )

であり得る。ある実施態様において、T^3は－ＮＨＣ(＝Ｏ)R^zである。ある実施態様において、T^3は－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$－R^zである。

【０１９６】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、T^1は－(ＣＲ^{x}Ｒ^x)$_q$－Ｓ(Ｏ)$_2$$R^z$であり；そしてｑは１、２または３である。ある実施態様において、R^zは場合により１～４個のR^vで置換されている(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルである。式のある実施態様において、R^zは(Ｃ$_1$－Ｃ$_3$)アルキルである。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、ｑは２または３である。ある実施態様において、各Ｒ^{x}は水素である。ある実施態様において、ｑは１であり；そして各Ｒ^{x}は水素である。

【０１９７】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、T^1は－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^s)R^z、－Ｓ(Ｏ)$_{1-2}$Ｎ(Ｒ^s)R^zおよび－Ｓ(＝ＮＲ^s)(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^s)R^zからなる群から選択される。ある実施態様において、T^1は－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^s)R^zである。例えば、T^1は－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨR^zであり得る。ある実施態様において、T^1は－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^s)R^zである。例えば、T^1は－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＨR^zであり得る。ある実施態様において、T^1は－Ｓ(＝ＮＲ^s)(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^s)R^zである。例えば、T^1は－Ｓ(＝ＮＨ)(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^s)R^z(例えば、－Ｓ(＝ＮＨ)(＝Ｏ)Ｎ(Ｈ)R^z)であり得る。ある実施態様において、R^zは水素または場合により１～４個のR^vで置換されている(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルである。ある実施態様において、R^zは水素である。ある実施態様において、R^zは場合により１～４個のR^vで置換されている(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルである。例えば、R^zはメチル、エチルまたはイソプロピルなどの(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルであり得る。

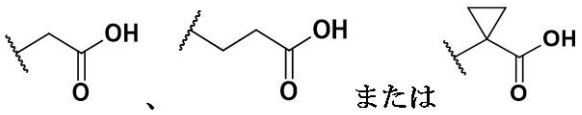
【０１９８】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(Ｒ^{s})Ｒ^{z}または－Ｎ(Ｒ^{s})Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＮＨＣ(＝Ｏ)ＮＨＲ^{z}である。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｎ(Ｈ)Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ^{z}である。ある実施態様において、Ｒ^{z}は水素または場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ^{z}は水素である。ある実施態様において、Ｒ^{z}は場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルである。例えば、Ｒ^{z}はメチル、エチルまたはイソプロピルなどの(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルであり得る。

【０１９９】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{1}は－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})$_{q}$－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨであり；そしてｑは１、２または３である。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、ｑは２である。ある実施態様において、各Ｒ^{x}は水素である。ある実施態様において、同じ炭素のＲ^{x}の対は、各々が結合している炭素原子と一体となって、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$)シクロアルキル環を形成し；そして各残りのＲ^{x}は、存在するとき、水素である。前記実施態様の非限定的例として、同じ炭素のＲ^{x}は、各々が結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピル環を形成できる。ある実施態様において、Ｔ^{1}は

【化１６０】



である。

【０２００】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{1}はＣ(＝Ｏ)ＯＨである。

【０２０１】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｏ－(ＣＲ^{x}Ｒ^{x})$_{q}$－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨであり；そしてｑは１、２または３である。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、各Ｒ^{x}は水素である。

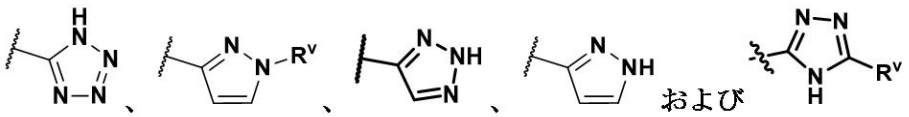
【０２０２】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{1}は－Ｐ(＝Ｏ)Ｒ^{z1}Ｒ^{z2}である。ある実施態様において、Ｒ^{z1}およびＲ^{z2}は独立して選択される(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキル(例えば、メチルまたはエチル)である。

【０２０３】

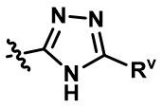
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{1}はＮ、ＯおよびＳからなる群から選択される２～４個の環ヘテロ原子を有する５員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化１６１】



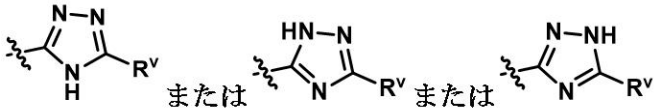
からなる群から選択され得る。ある実施態様において、

【化１６２】



は

【化１６３】

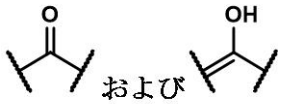


であり得る。

【０２０４】

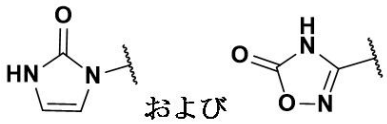
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{1}は５～６員ヘテロアリールであり、それは

【化１６４】



からなる群から選択される環内基を含み、ここで、ヘテロアリールはさらに場合により１～４個のＲ^{v}で置換されている。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化１６５】

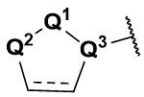


からなる群から選択され得る。

【０２０５】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{1}は

【化１６６】

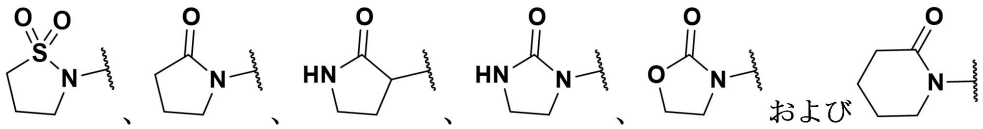


であり；Ｑ^{1}はＣ(＝Ｏ)またはＳ(Ｏ)$_{2}$であり；Ｑ^{2}はＯ、ＮＨ、－ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－であり；Ｑ^{3}はＮまたはＣＨであり；そして

【化１６７】

は単結合または二重結合であるが、ただし、Ｔ^{1}は非芳香族である。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化１６８】

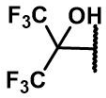


からなる群から選択され得る。

【０２０６】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＯＨで置換されかつさらに場合により１～２個のＲ^{v}で置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルである。ある実施態様において、Ｔ^{1}は－ＯＨで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルキルである。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{1}は

【化１６９】



であり得る。

【０２０７】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{2}は(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)チオアルコキシ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)ハロアルコキシ、Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$)アルキルであり、ここで、(Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$)シクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールの各々は場合により１～４個のＲ^{T}で置換されている。

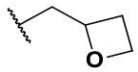
【０２０８】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{2}は４～６員ヘテロシクロアルキルで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。

【０２０９】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｔ^{2}はオキセタニルで置換されている(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$)アルキルである。前記実施態様の非限定的例として、Ｔ^{2}は

【化１７０】

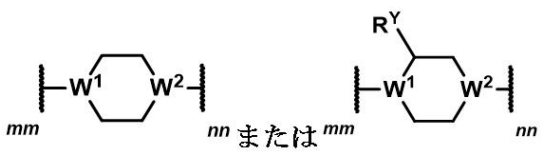


であってよく、場合により、ここで、Ｔ^{2}の立体中心は(Ｓ)－配置を有する。

【０２１０】

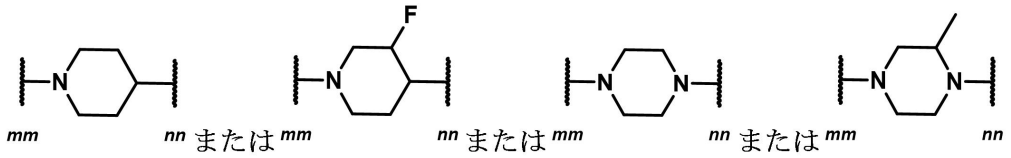
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｌ^{1}はＣＨ$_{2}$であり；そして環Ａは

【化１７１】



である。前記実施態様の非限定的例として、環Ａは

【化１７２】

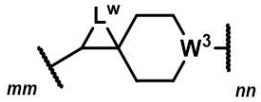


であり得る。

【０２１１】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｌ^{1}は結合であり；そして環Ａは

【化１７３】



である。前記実施態様の非限定的例として、環Ａは

【化１７４】

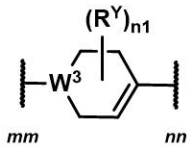


であり得る。

【０２１２】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、Ｌ^{1}はＣＨ$_{2}$であり；そして環Ａは

【化１７５】



であり；Ｗ^{3}はＮまたはＣＨであり；そしてｎ１は０、１または２である。前記実施態様の非限定的例として、環Ａは

【化１７６】



であり得る。

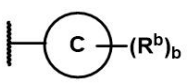
【０２１３】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、環Ｃはフェニルおよび６員ヘテロアリールからなる群から選択され；そしてｂは１または２である。

【０２１４】

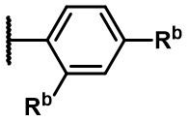
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、

【化１７７】



は

【化１７８】

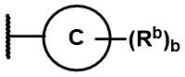


である。

【０２１５】

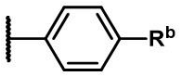
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、

【化１７９】



は

【化１８０】

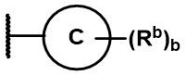


である。

【０２１６】

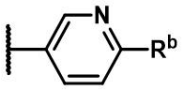
式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、

【化１８１】



は

【化１８２】



である。

【０２１７】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、R^bは各場合独立して(C_1－C_6)アルキル、(C_1－C_6)ハロアルキル、(C_1－C_6)アルコキシ、(C_1－C_6)ハロアルコキシ、ハロゲンおよびＣＮからなる群から選択される。

【０２１８】

式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)または(Ｉ－Ａ５)のある実施態様において、R^bは各場合－Ｆ、－Ｃｌ、CF_3およびＣＮからなる群から独立して選択される。

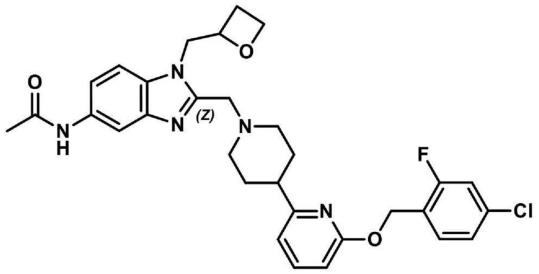
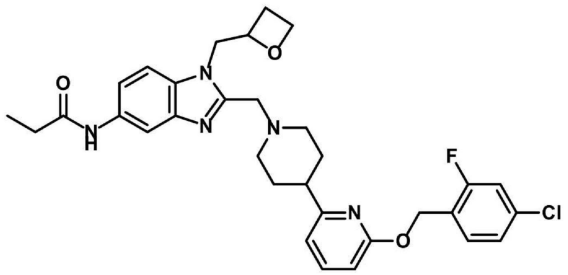
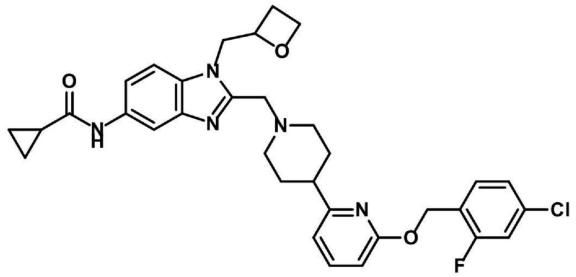
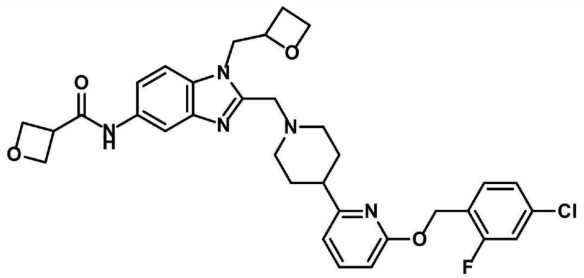
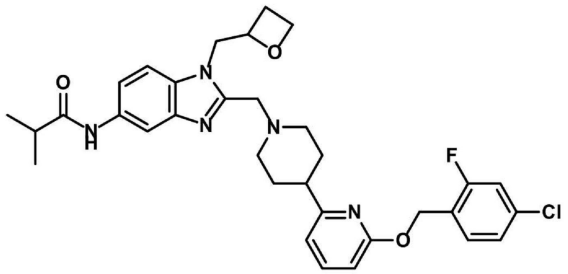
【０２１９】

ある実施態様において、式Ｉの化合物は表Ｃ１または表Ｃ２における化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

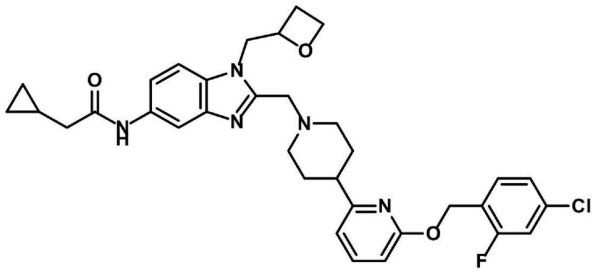
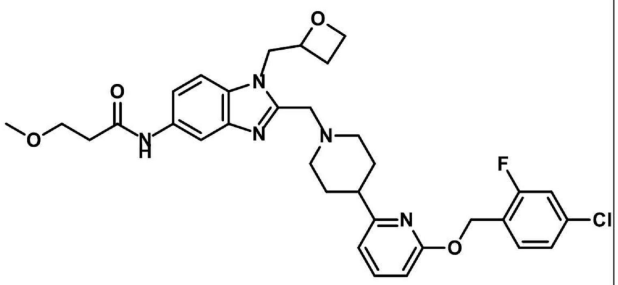
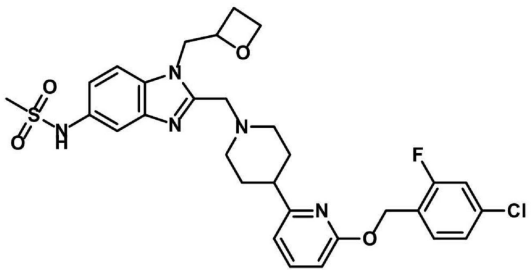
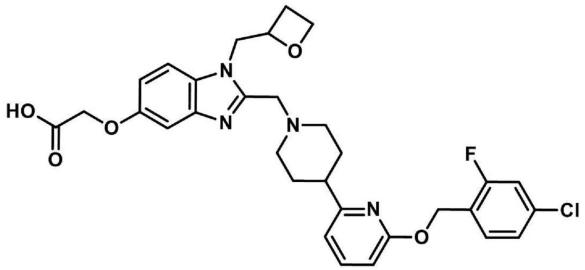
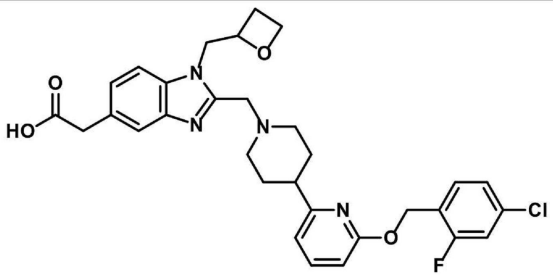
【０２２０】

【表１】

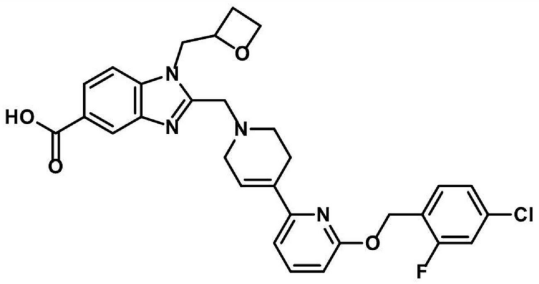
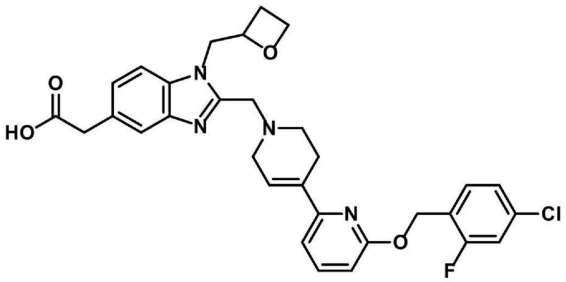
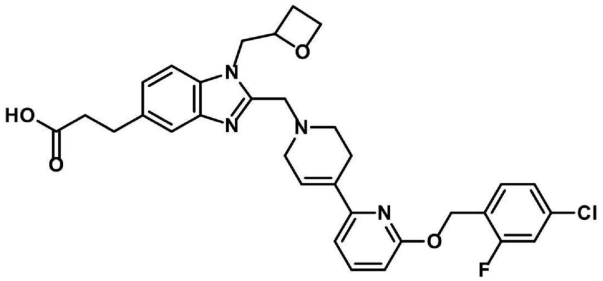
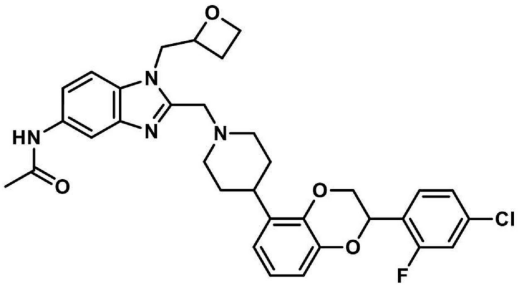
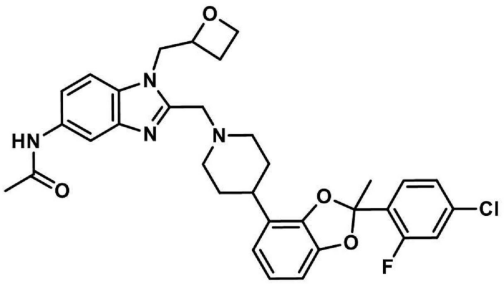
表Ｃ１

化合物番号	構造
１０１	
１０２	
１０３	
１０４	
１０５	

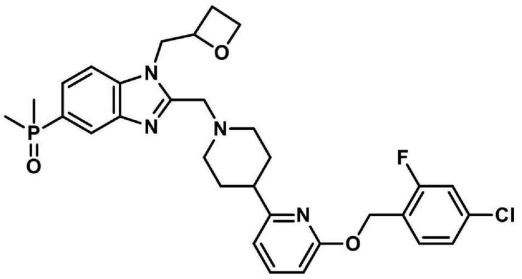
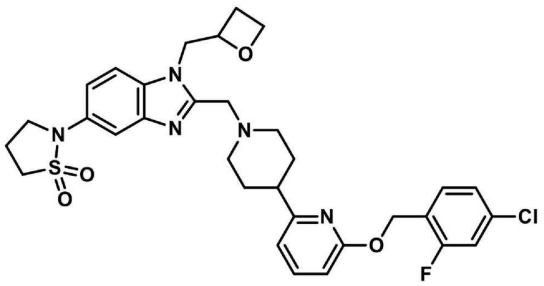
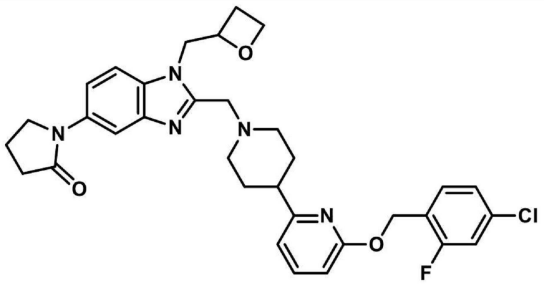
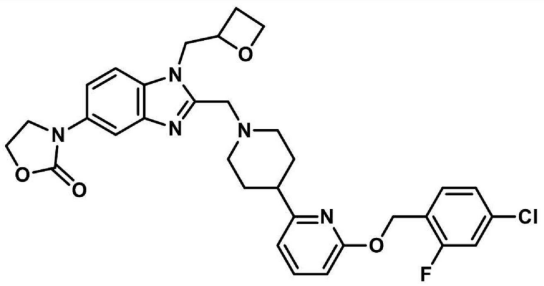
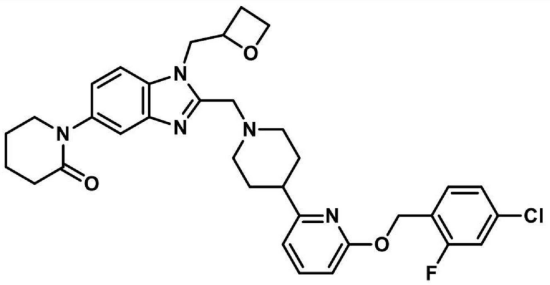
【表２】

化合物番号	構造
１０６	
１０７	
１０８	
１０９	
１１０	

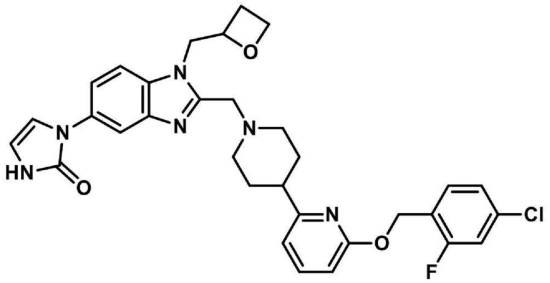
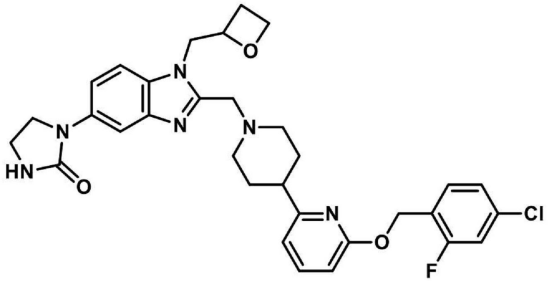
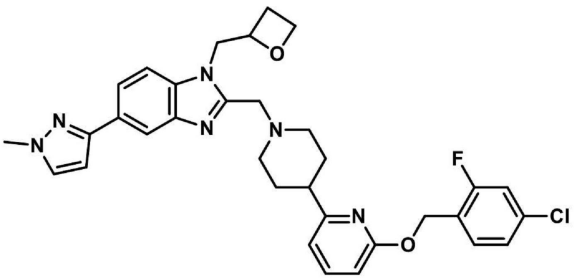
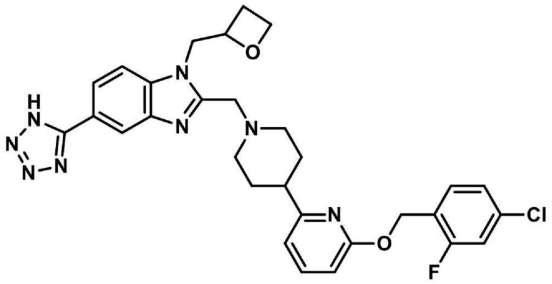
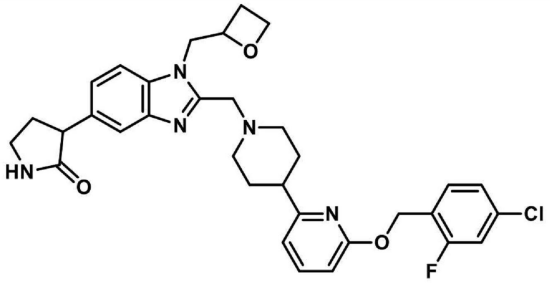
【表３】

化合物番号	構造
１１１	
１１２	
１１３	
１１４	
１１５	

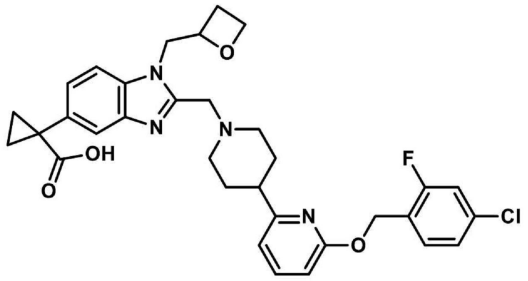
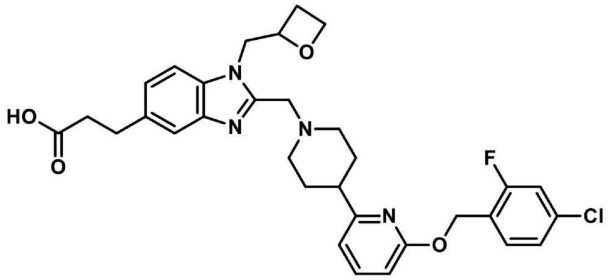
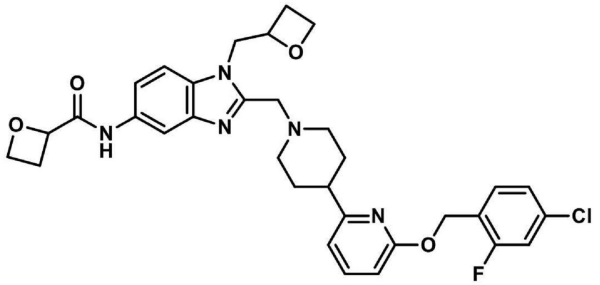
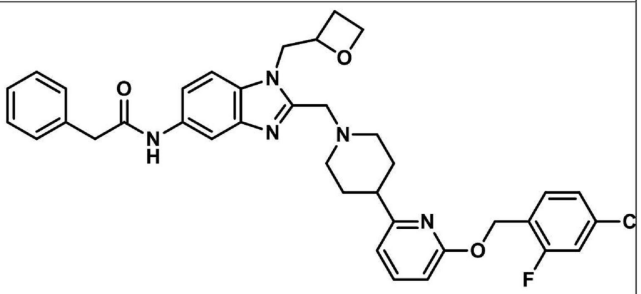
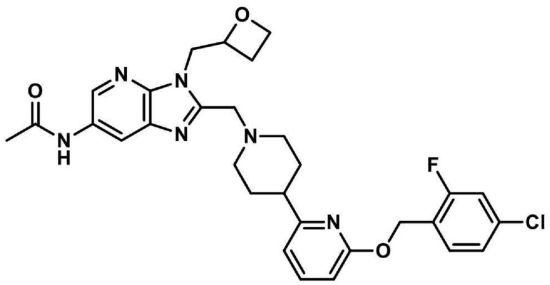
【表４】

化合物番号	構造
１１７	
１１８	
１１９	
１２０	
１２１	

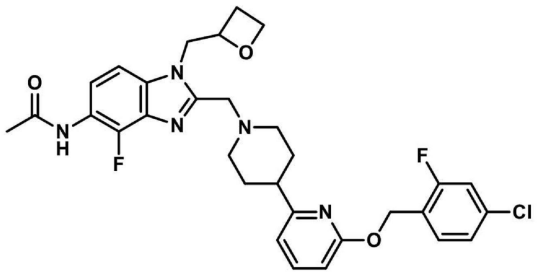
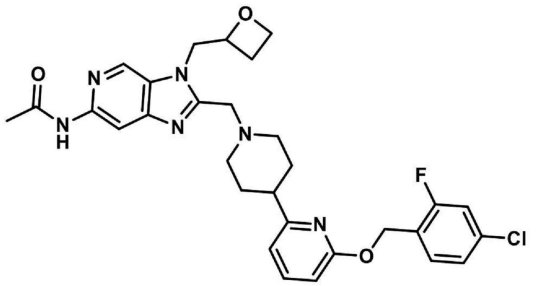
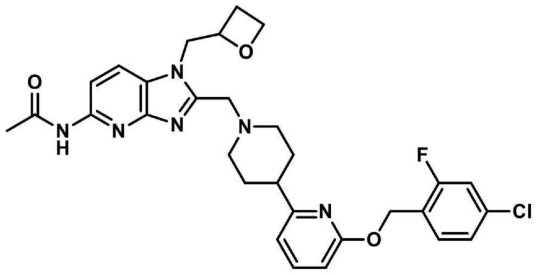
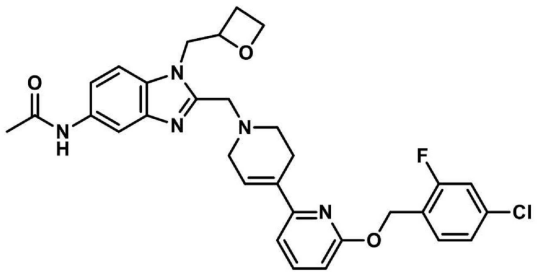
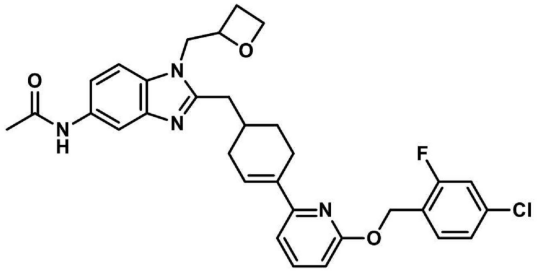
【表５】

化合物番号	構造
１２２	
１２３	
１２４	
１２５	
１２６	

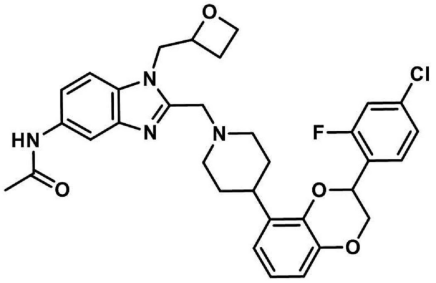
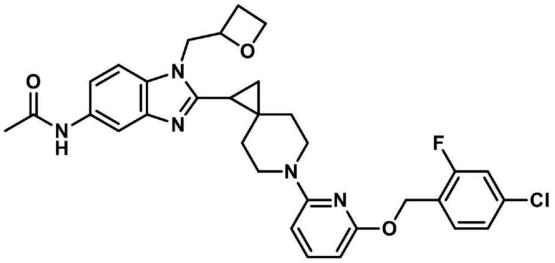
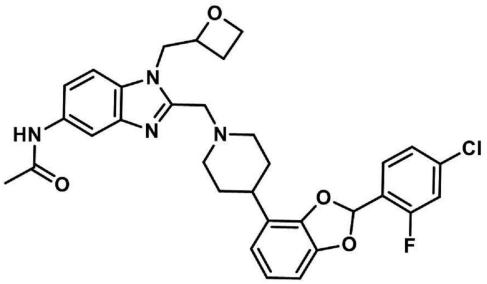
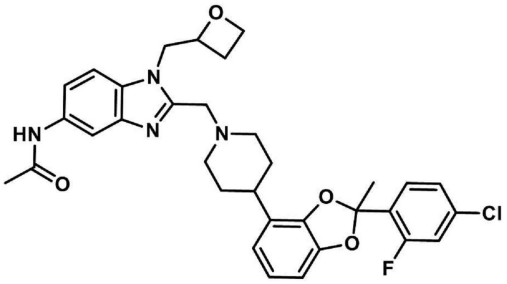
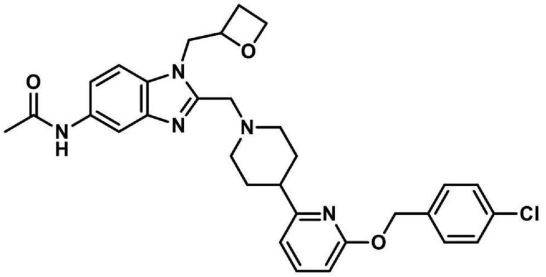
【表６】

化合物番号	構造
１２７	
１２８	
１２９	
１３０	
１３１	

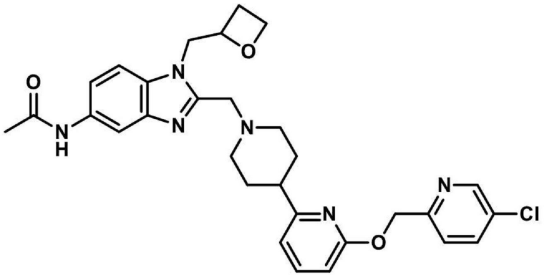
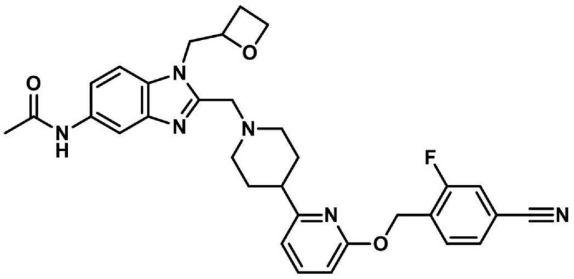
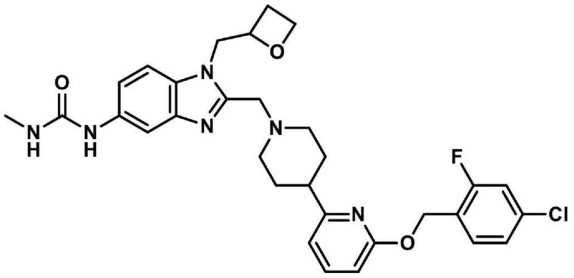
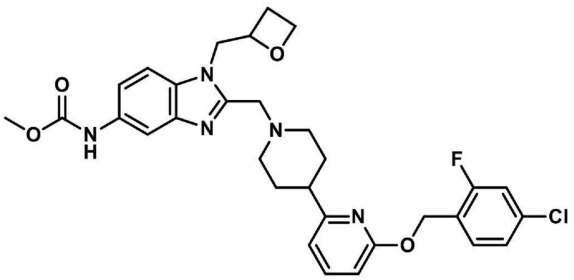
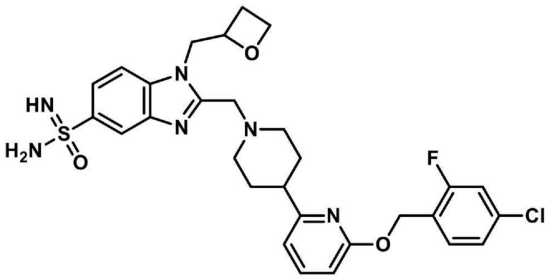
【表７】

化合物番号	構造
１３２	
１３３	
１３４	
１３５	
１３７	

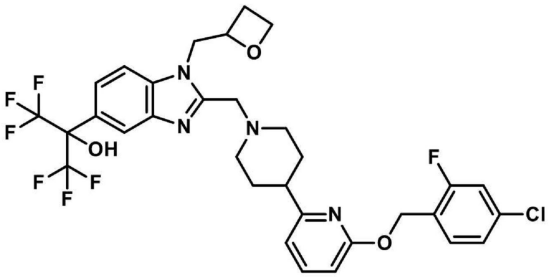
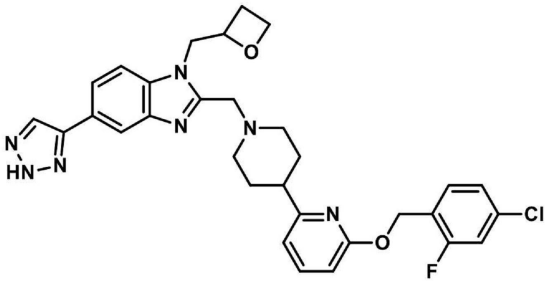
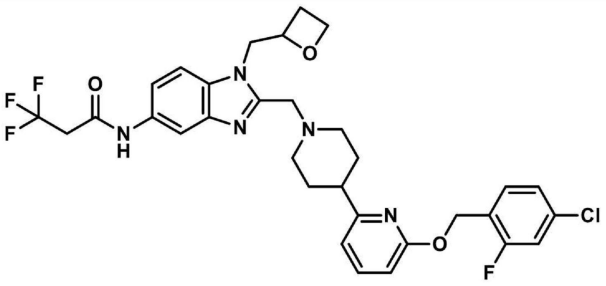
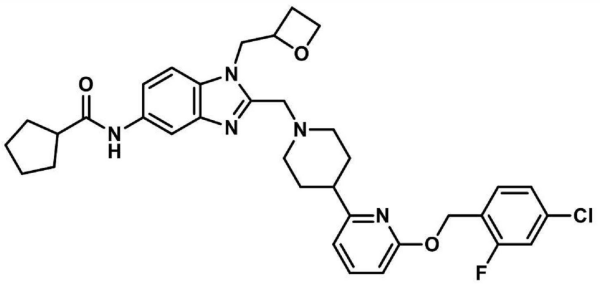
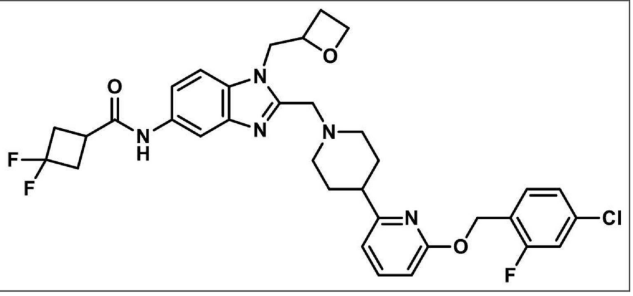
【表８】

化合物番号	構造
１３８	
１３９	
１４０	
１４１	
１４２	

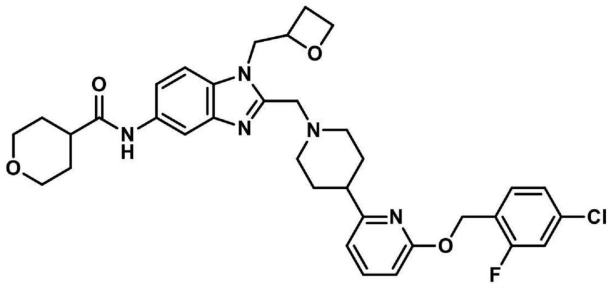
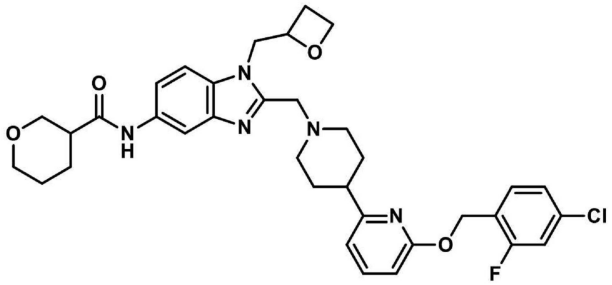
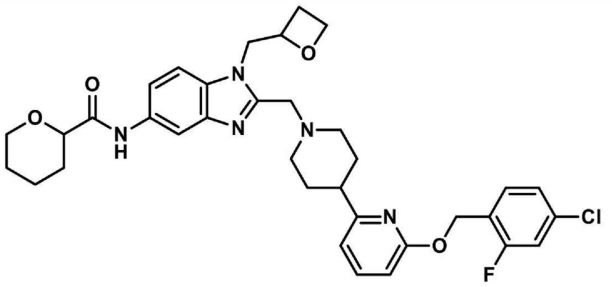
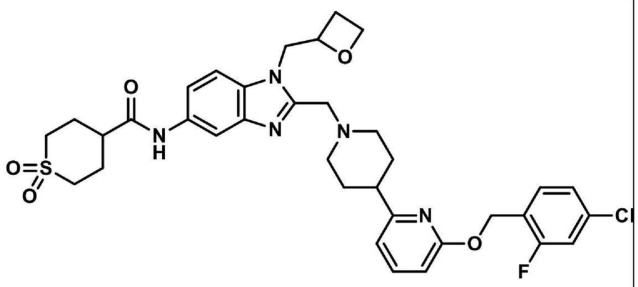
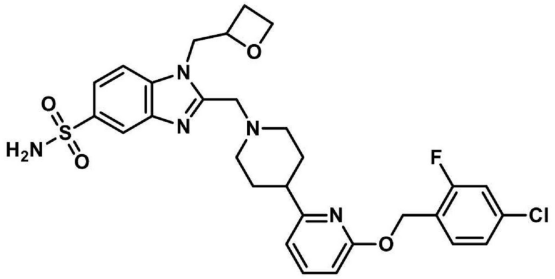
【表９】

化合物番号	構造
１４３	
１４４	
１４５	
１４６	
１４７	

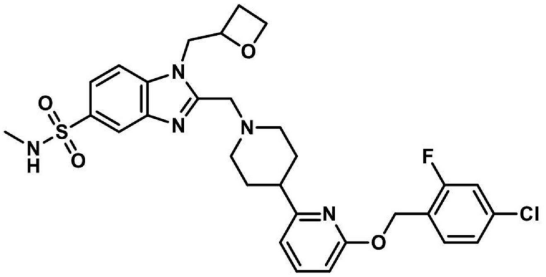
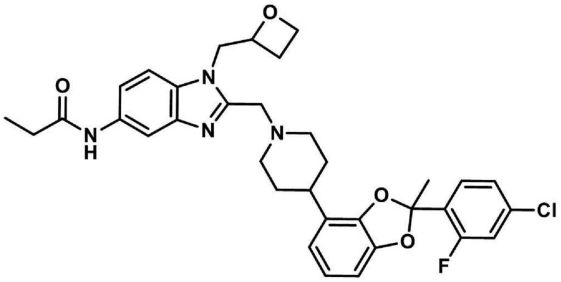
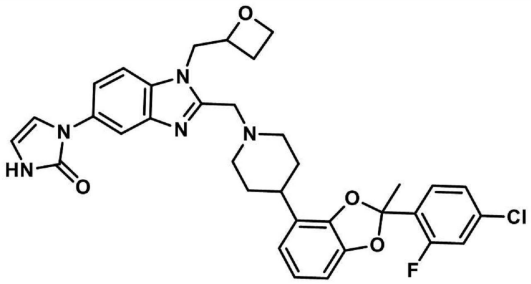
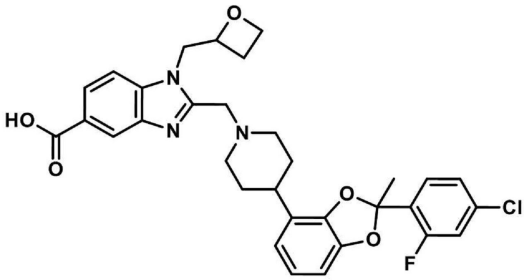
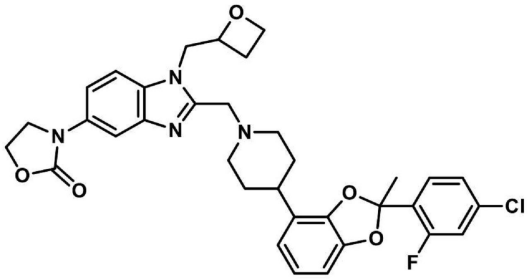
【表１０】

化合物番号	構造
１４８	
１４９	
１５０	
１５１	
１５２	

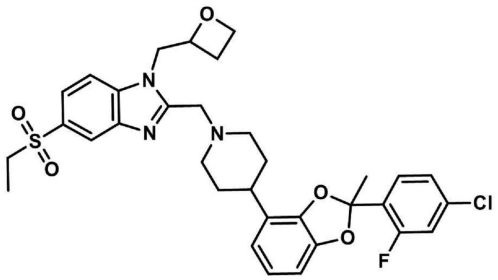
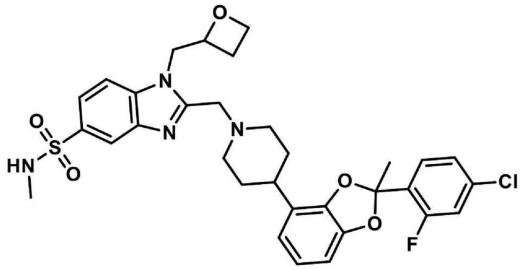
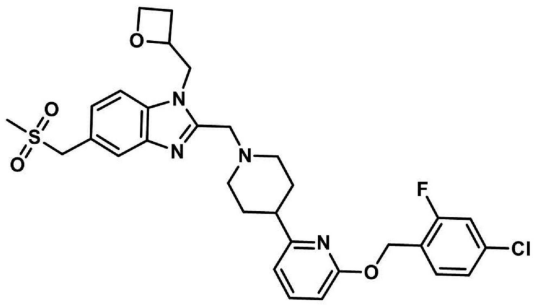
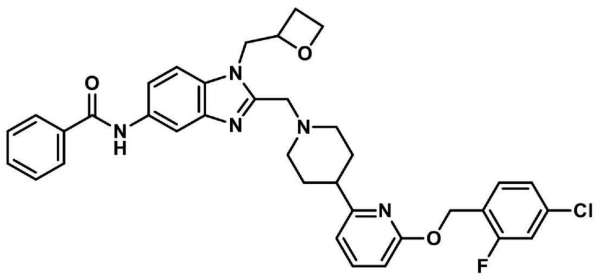
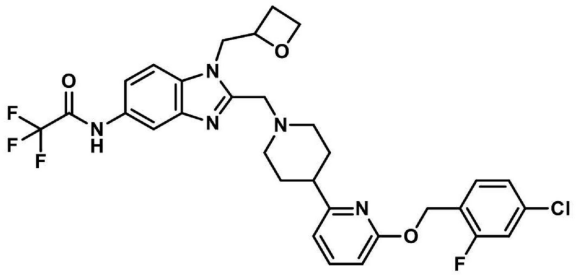
【表１１】

化合物番号	構造
１５３	
１５４	
１５５	
１５６	
１５７	

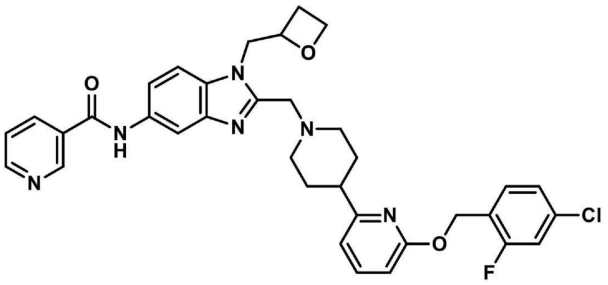
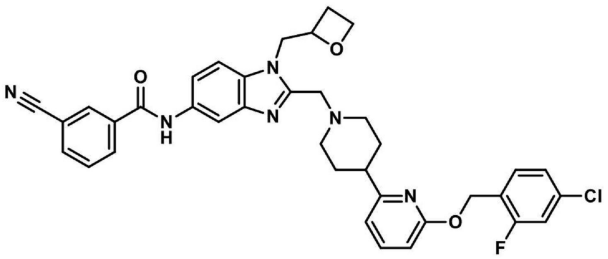
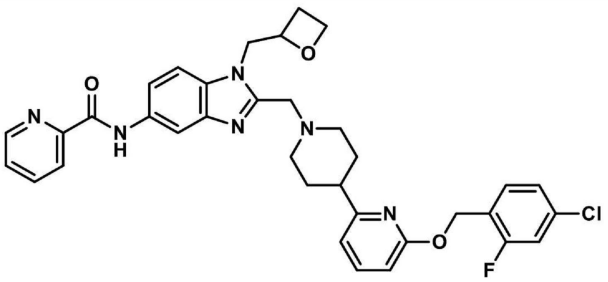
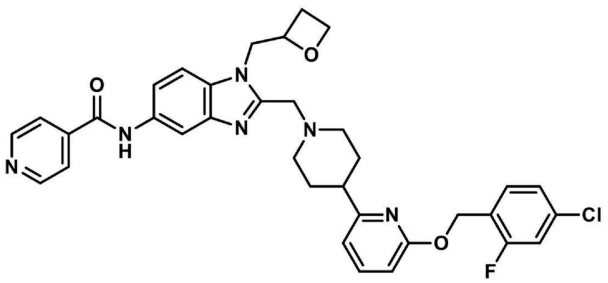
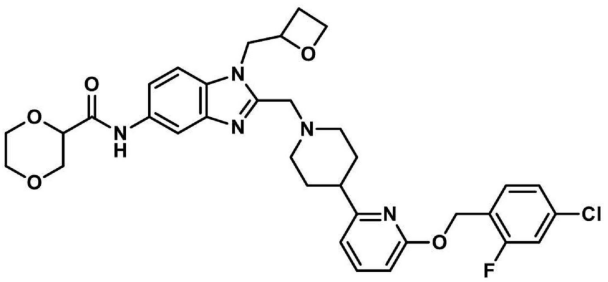
【表１２】

化合物番号	構造
１５８	
１５９	
１６０	
１６１	
１６２	

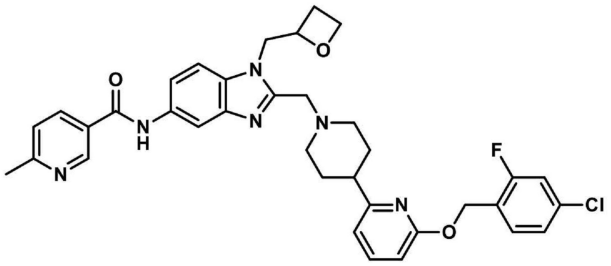
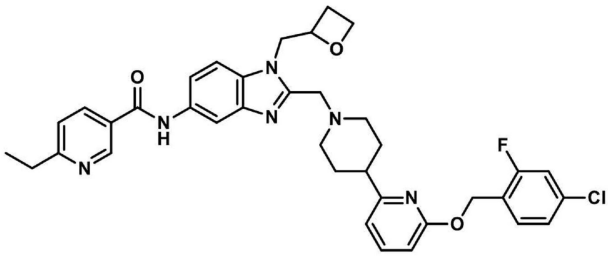
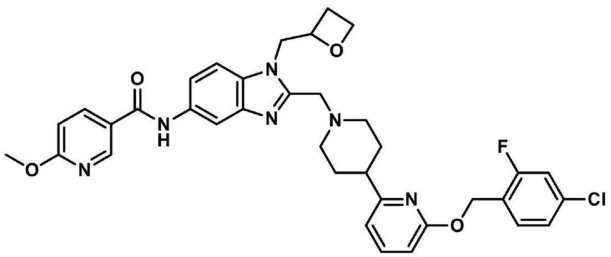
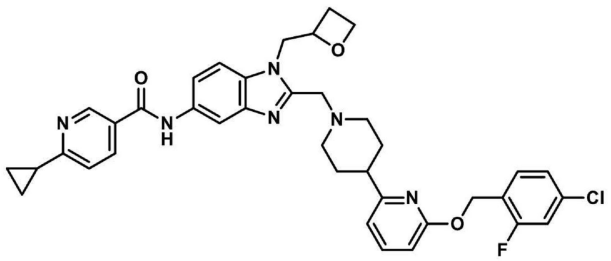
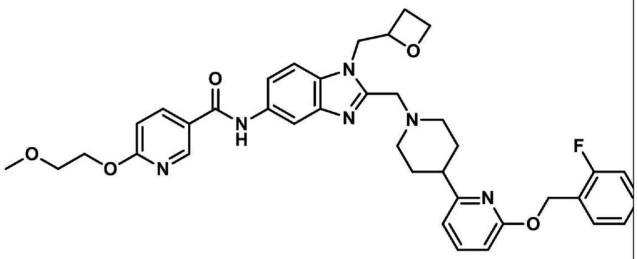
【表１３】

化合物番号	構造
１６３	
１６４	
１６５	
１６６	
１６７	

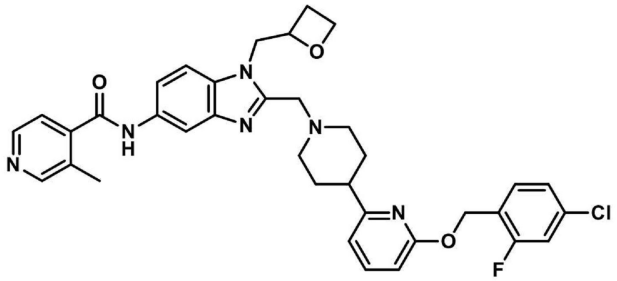
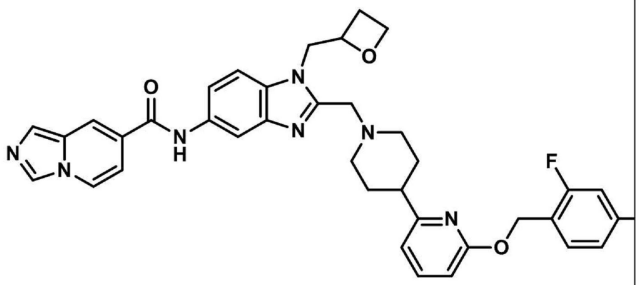
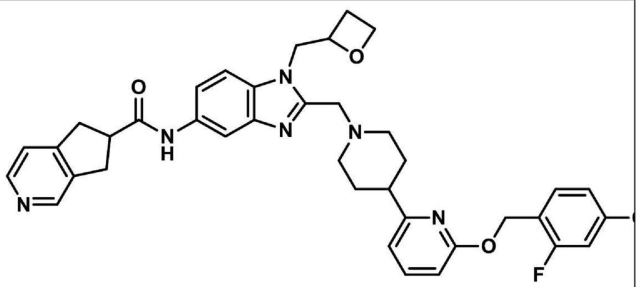
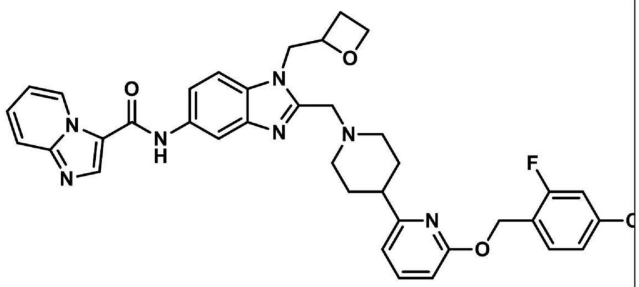
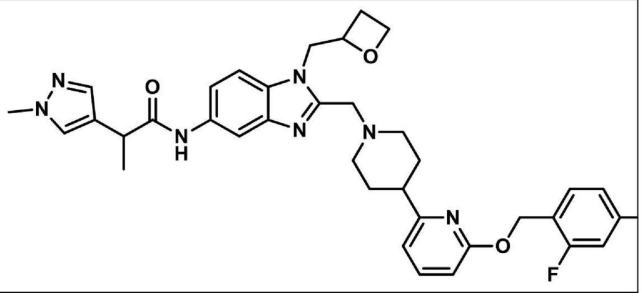
【表１４】

化合物番号	構造
１６８	
１６９	
１７０	
１７１	
１７２	

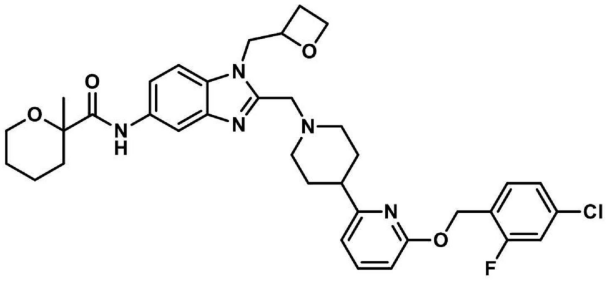
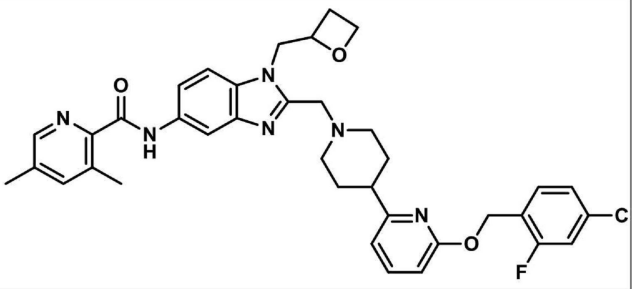
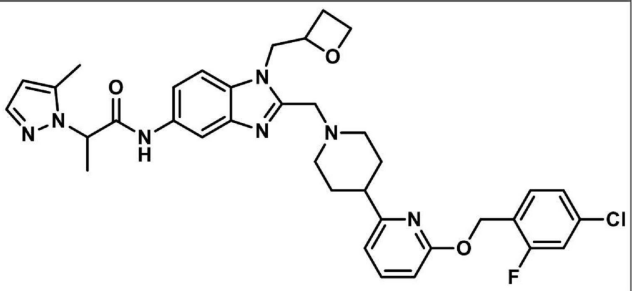
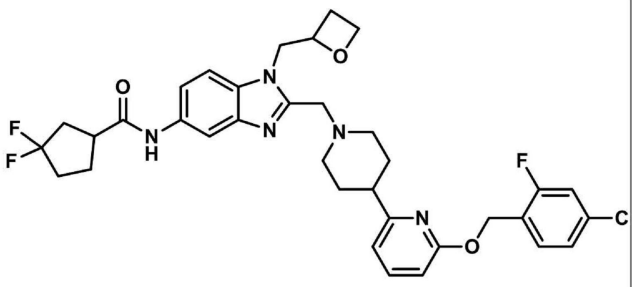
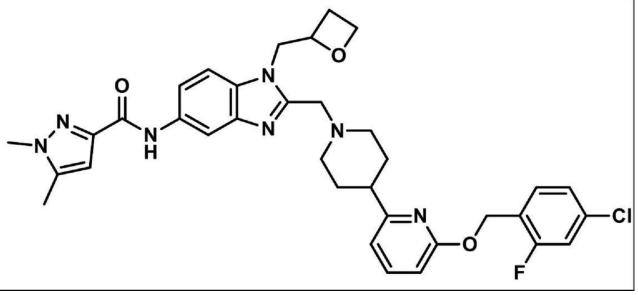
【表１５】

化合物番号	構造
１７３	
１７４	
１７５	
１７６	
１７７	

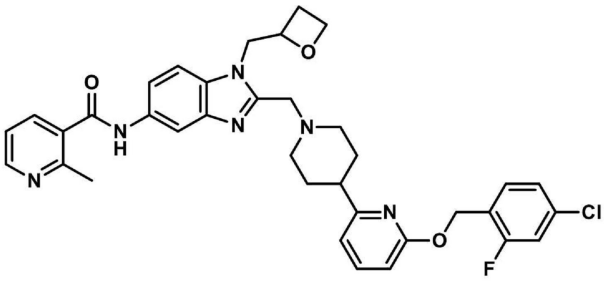
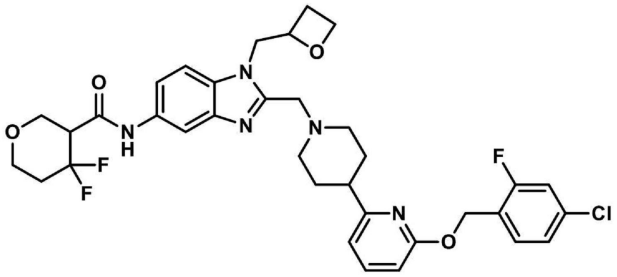
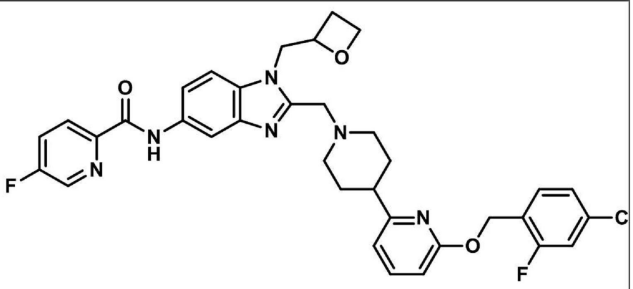
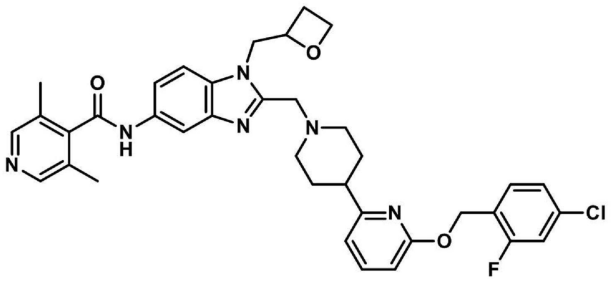
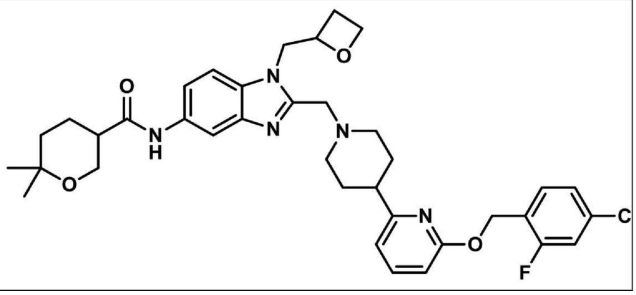
【表１６】

化合物番号	構造
１７８	
１７９	
１８０	
１８１	
１８２	

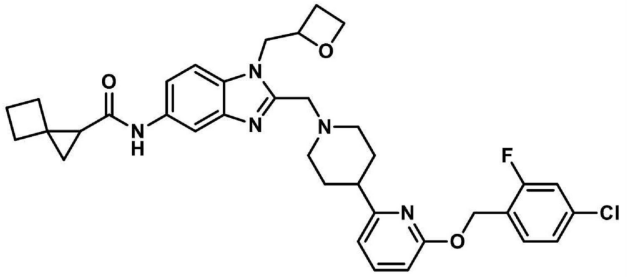
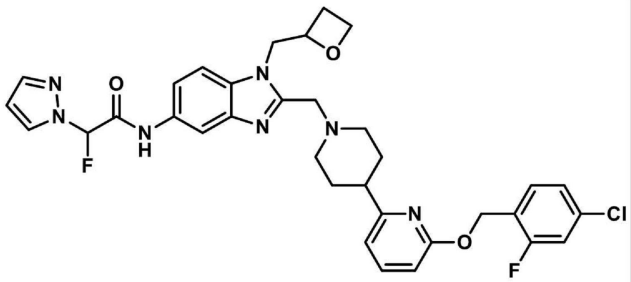
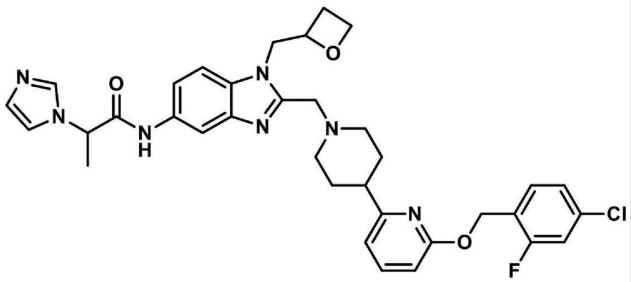
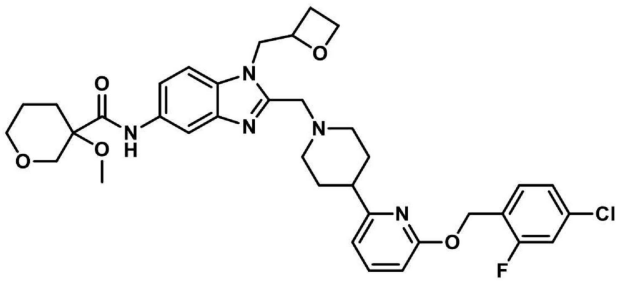
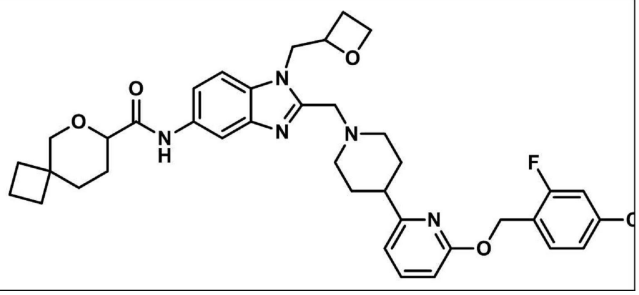
【表１７】

化合物番号	構造
１８３	
１８４	
１８５	
１８６	
１８７	

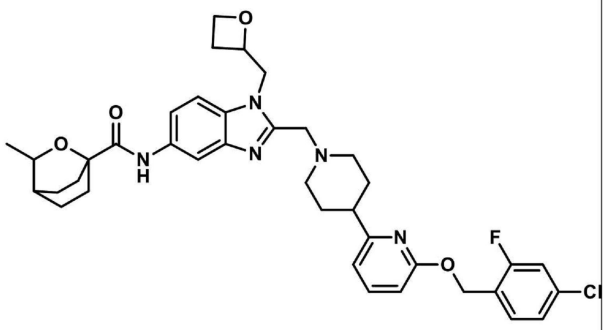
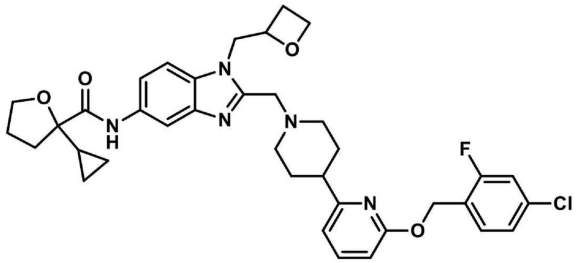
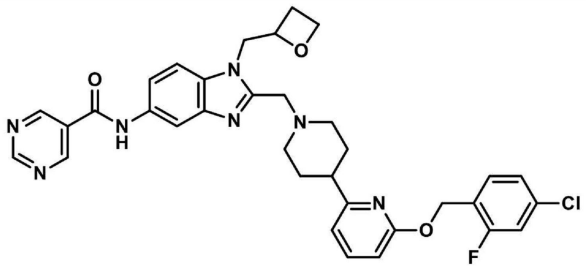
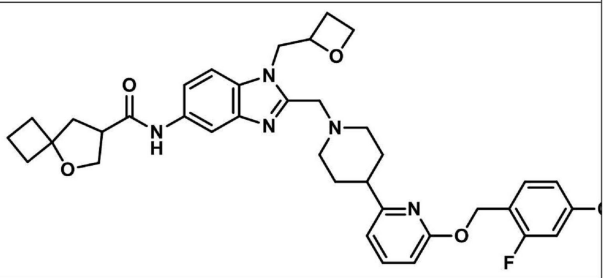
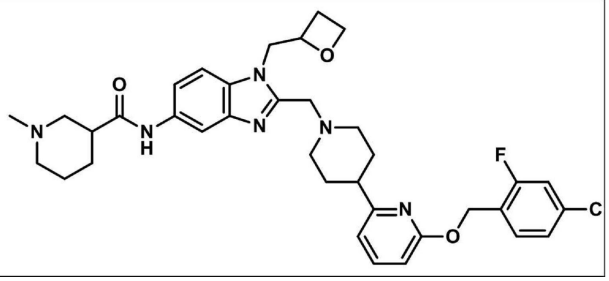
【表１８】

化合物番号	構造
１８８	
１８９	
１９０	
１９１	
１９２	

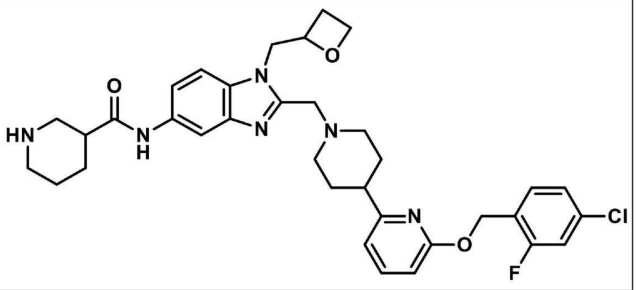
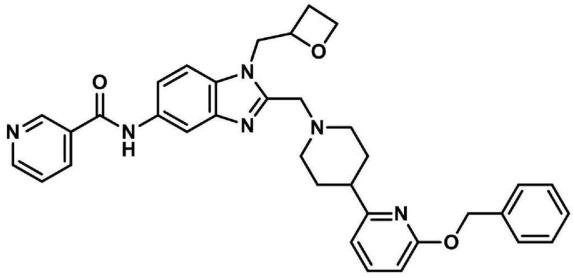
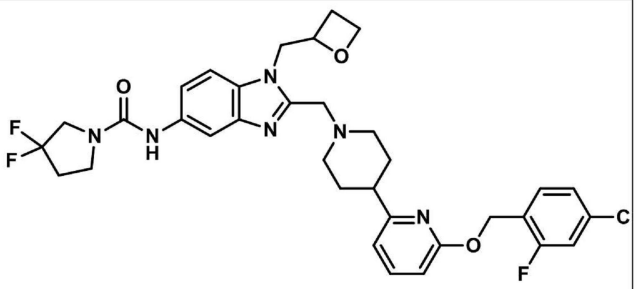
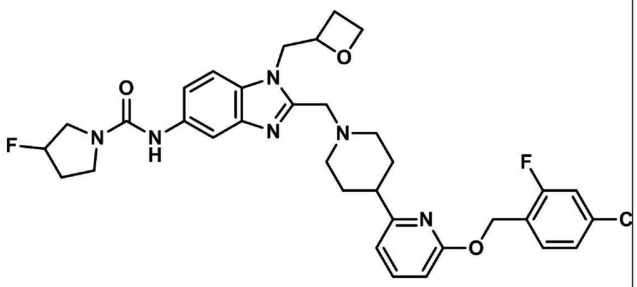
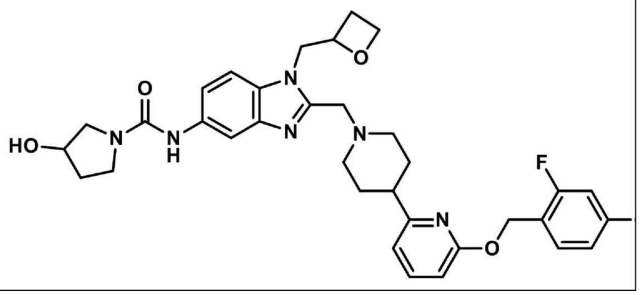
【表１９】

化合物番号	構造
１９３	
１９４	
１９５	
１９６	
１９７	

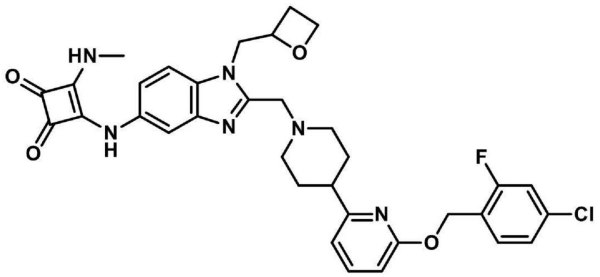
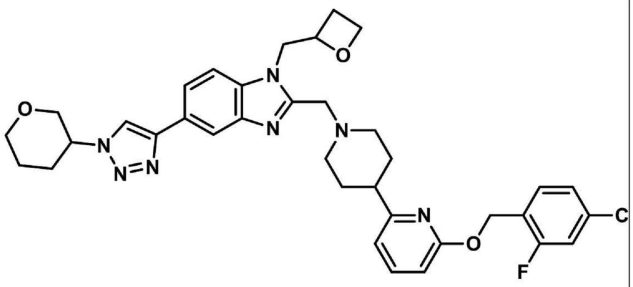
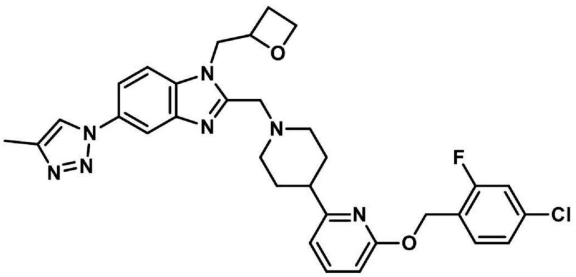
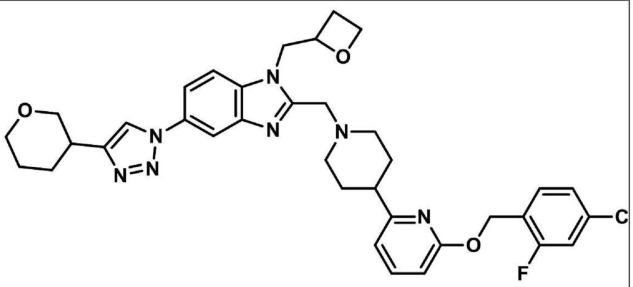
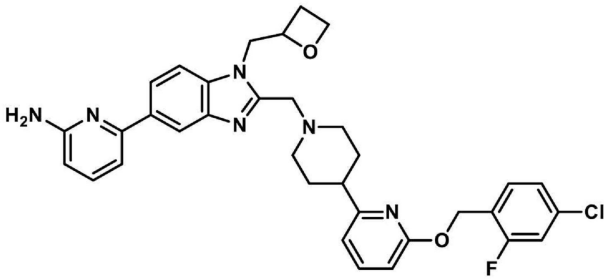
【表２０】

化合物番号	構造
１９８	
１９９	
２００	
２０１	
２０２	

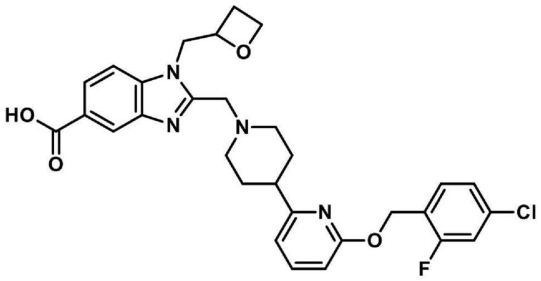
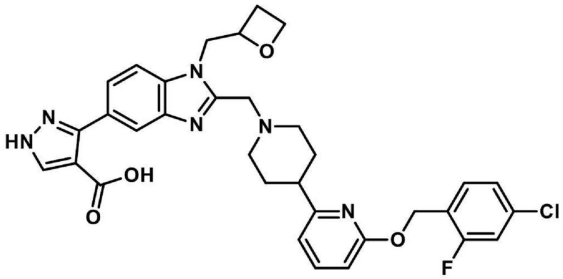
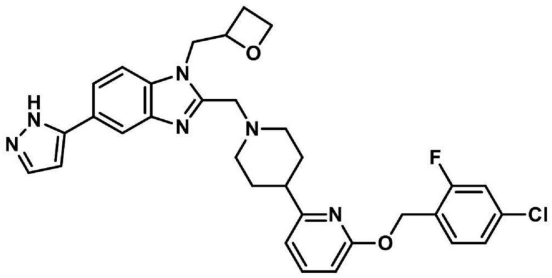
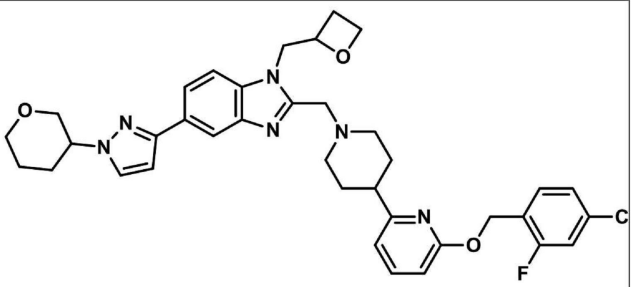
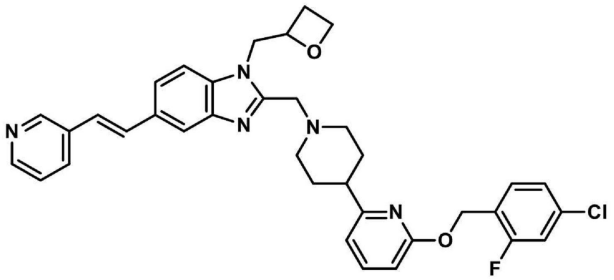
【表２１】

化合物番号	構造
２０３	
２０４	
２０５	
２０６	
２０７	

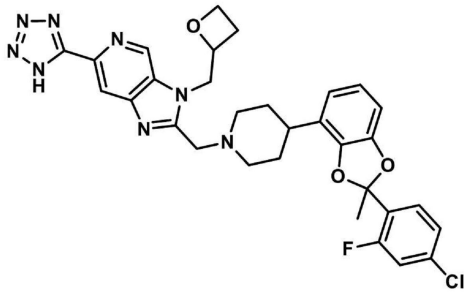
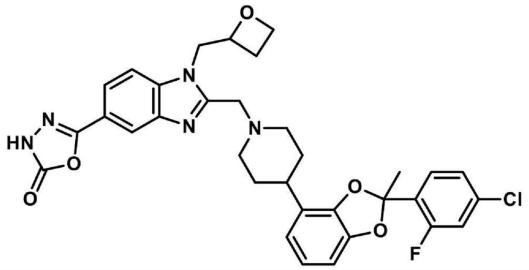
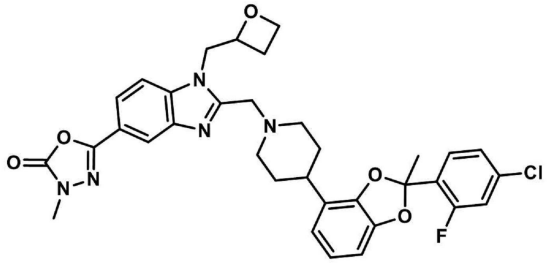
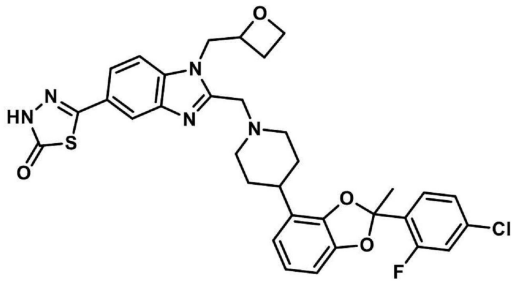
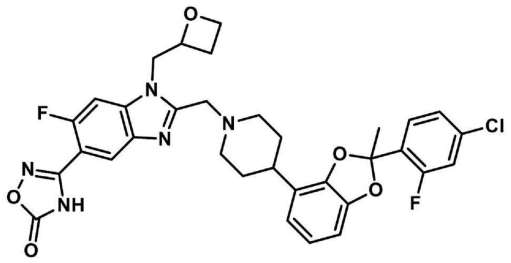
【表２２】

化合物番号	構造
２０８	
２０９	
２１０	
２１１	
２１２	

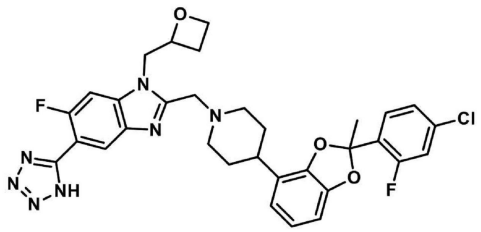
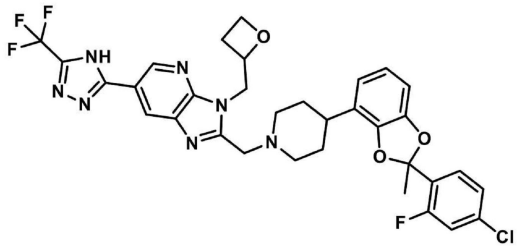
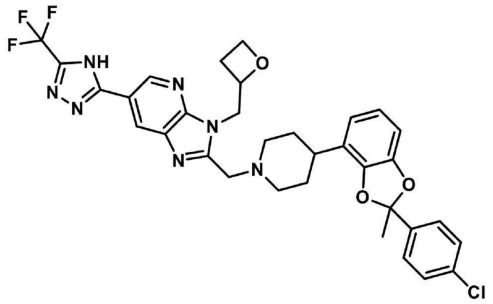
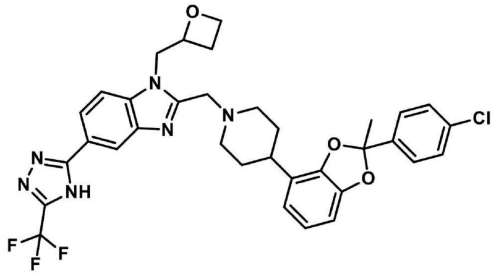
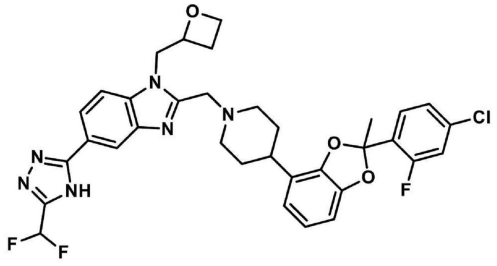
【表２３】

化合物番号	構造
２１３	
２１４	
２１５	
２１６	
２１７	

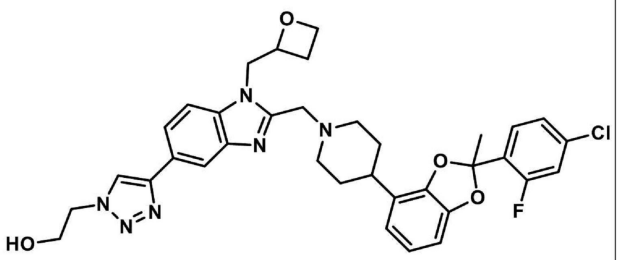
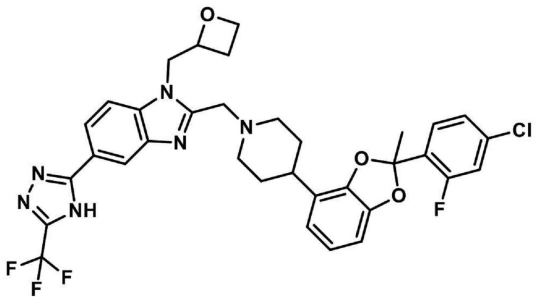
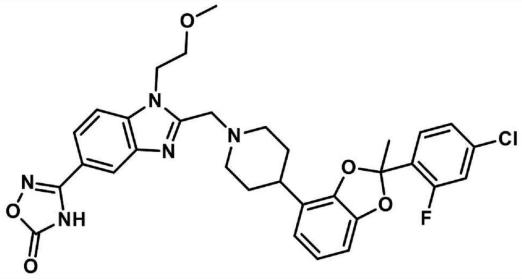
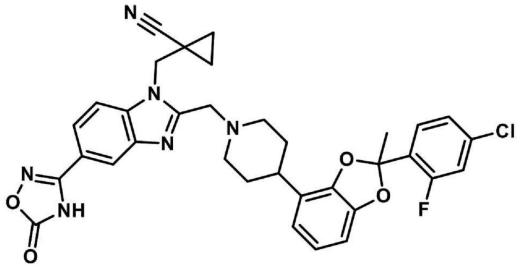
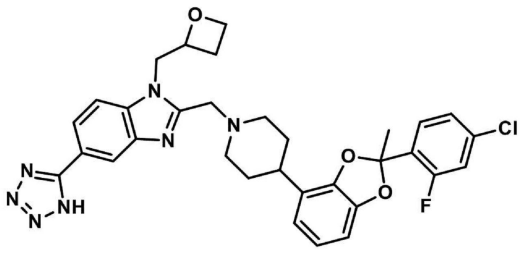
【表２４】

化合物番号	構造
２１８	
２１９	
２２０	
２２１	
２２２	

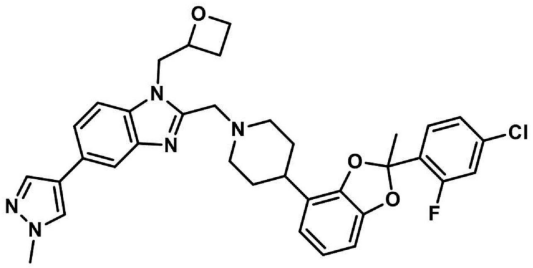
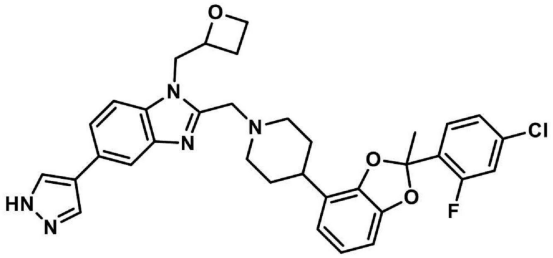
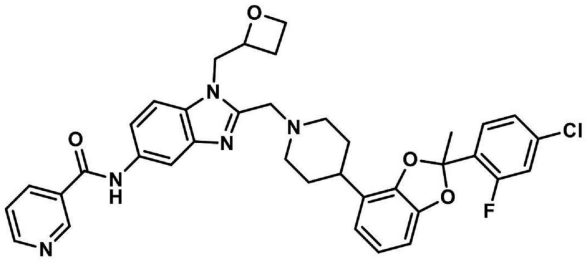
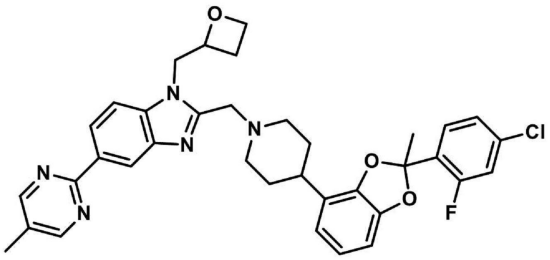
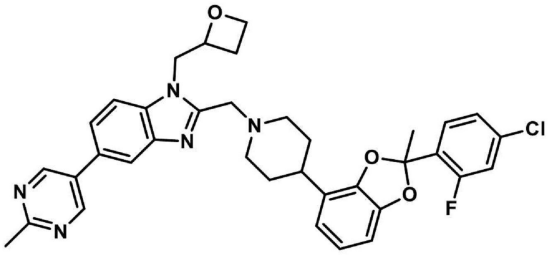
【表２５】

化合物番号	構造
２２３	
２２４	
２２５	
２２６	
２２７	

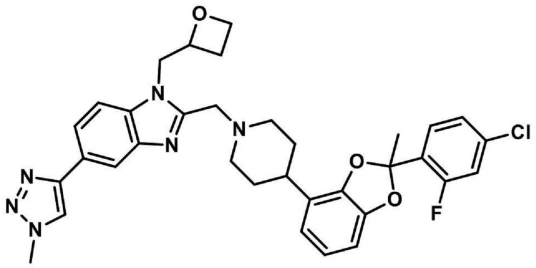
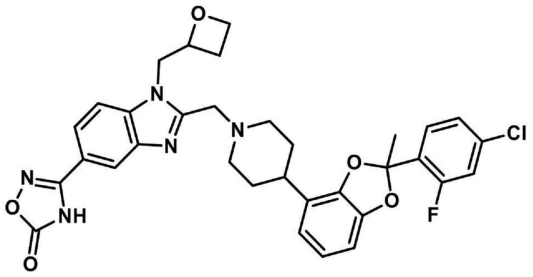
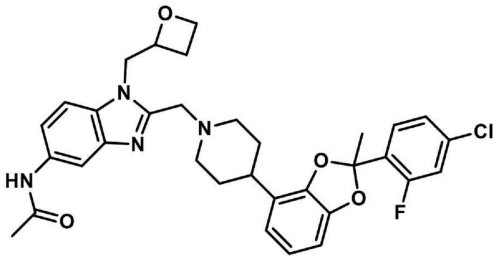
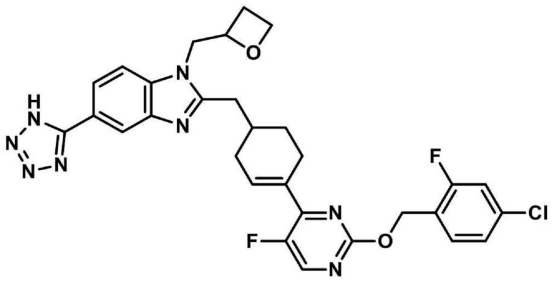
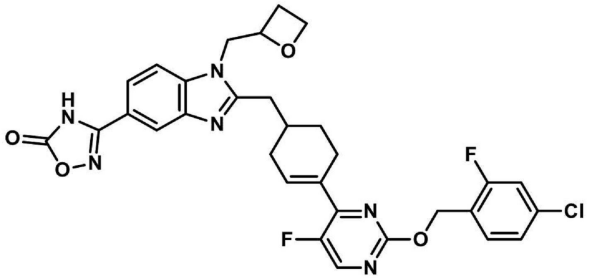
【表２６】

化合物番号	構造
２２８	
２２９	
２３０	
２３１	
２３２	

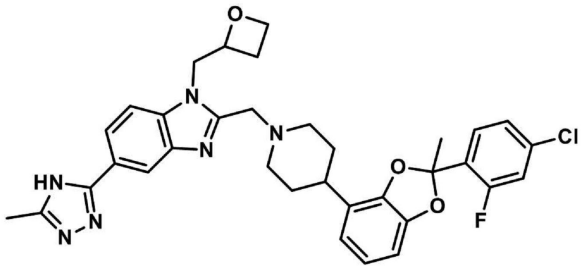
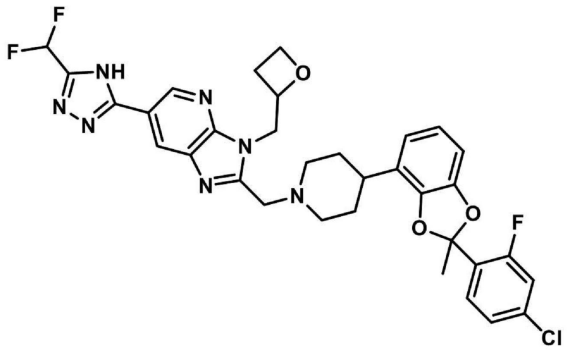
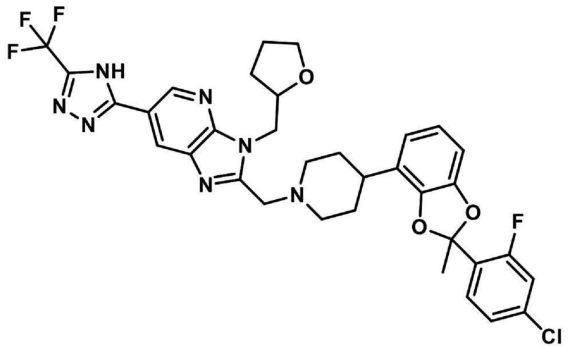
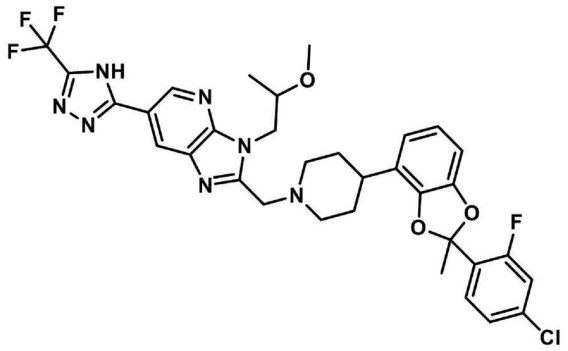
【表２７】

化合物番号	構造
２３３	
２３４	
２３５	
２３６	
２３７	

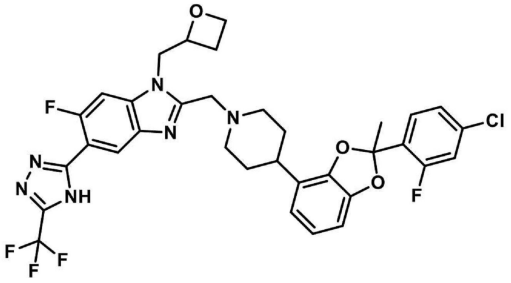
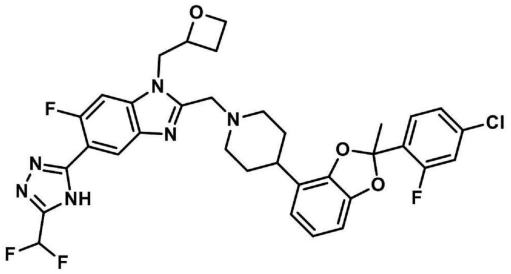
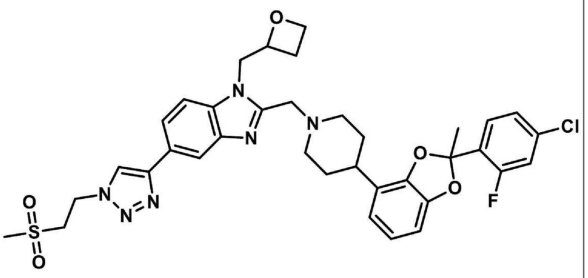
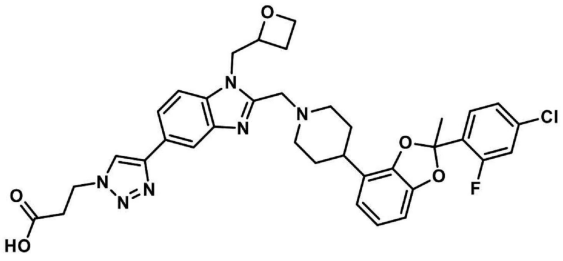
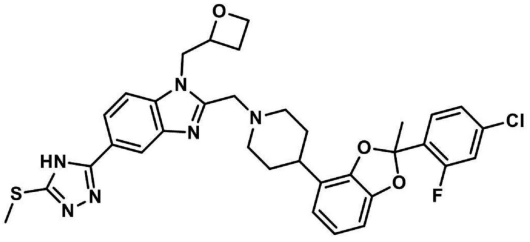
【表２８】

化合物番号	構造
２３８	
２３９	
２４０	
２４１	
２４２	

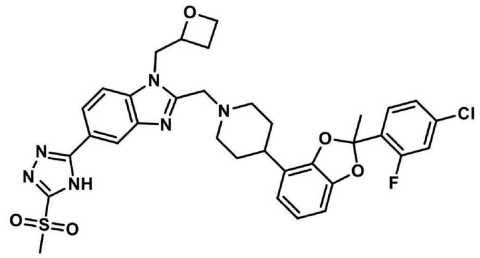
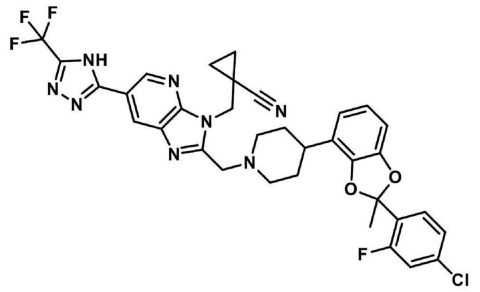
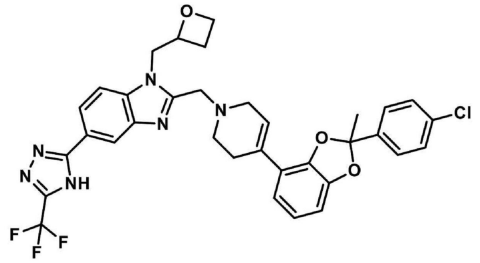
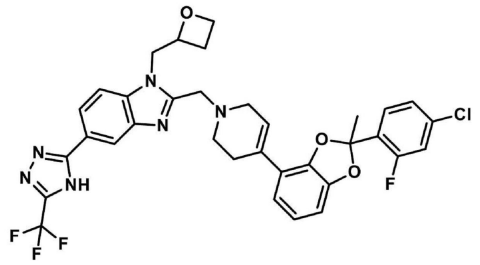
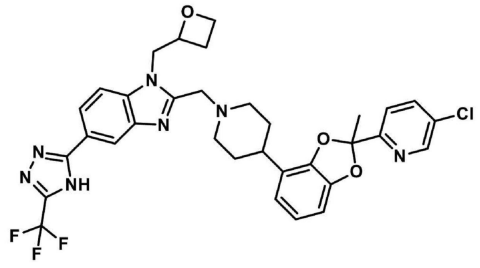
【表２９】

化合物番号	構造
２４３	
２４４	
２４５／２４６	
２４７	

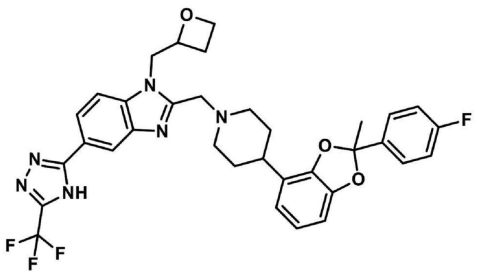
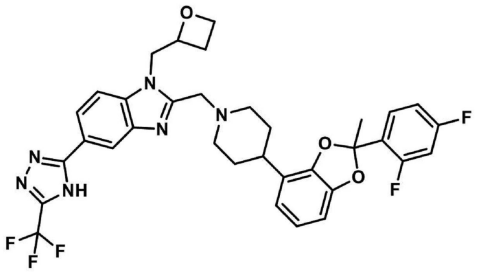
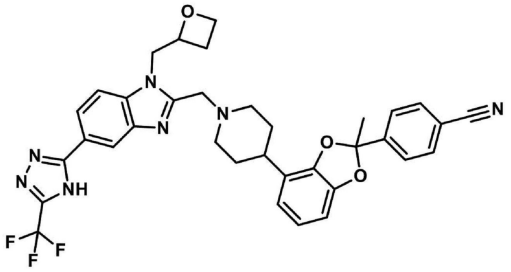
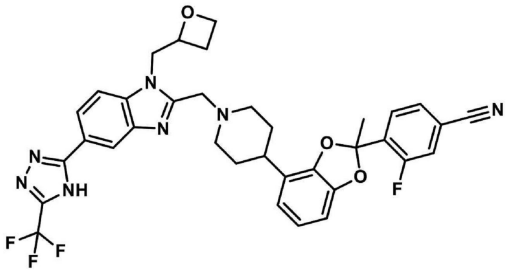
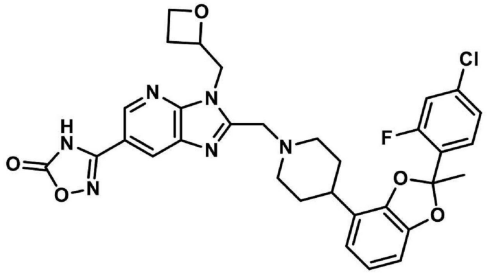
【表３０】

化合物番号	構造
２４８	
２４９	
２５０	
２５１	
２５２	

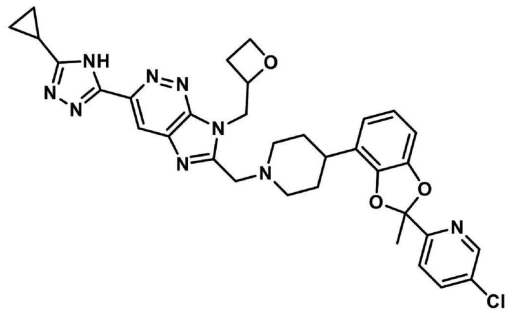
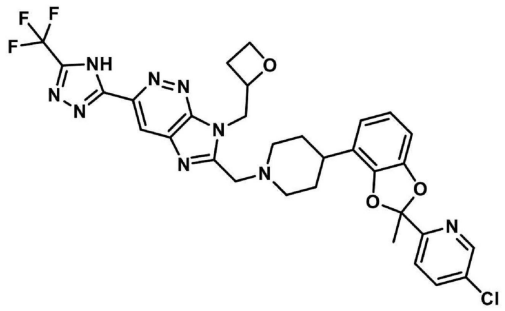
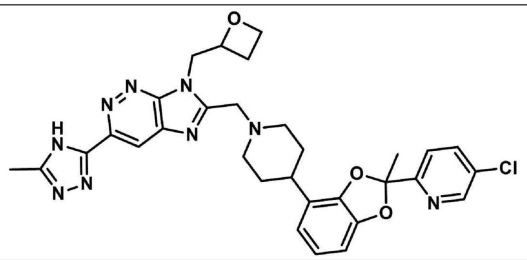
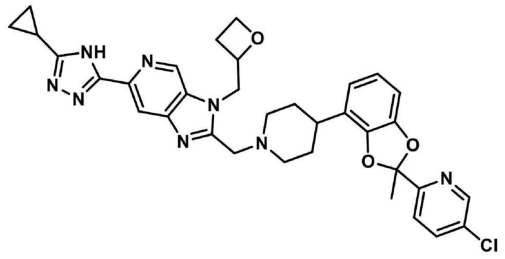
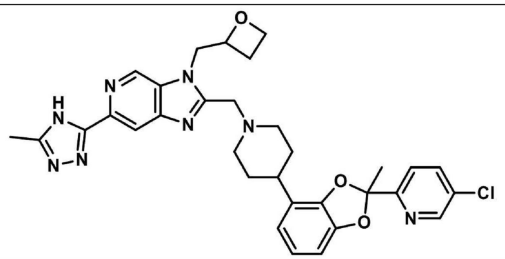
【表３１】

化合物番号	構造
２５３	
２５４	
２５５	
２５６	
２５７	

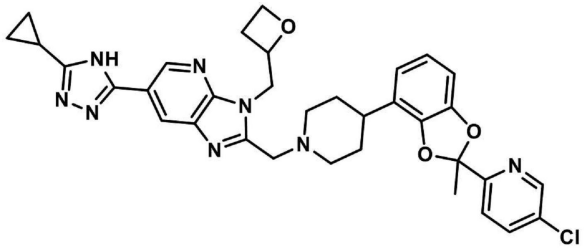
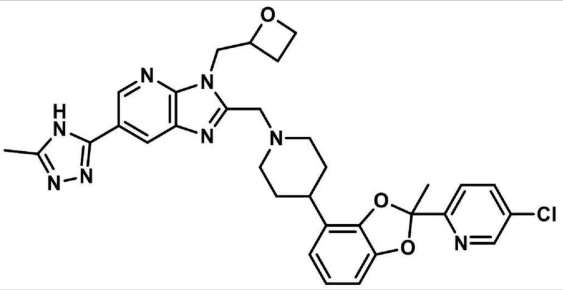
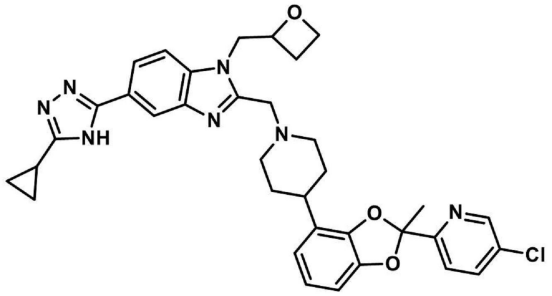
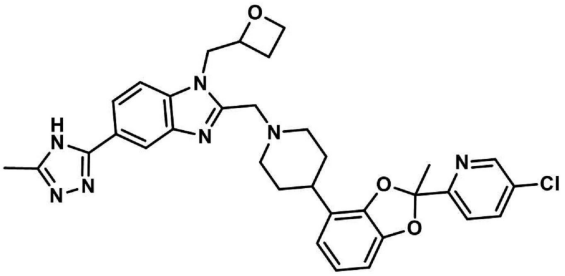
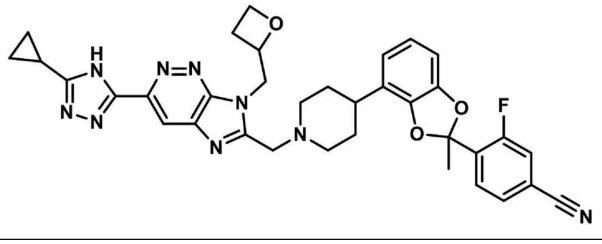
【表３２】

化合物番号	構造
２５８	
２５９	
２６０	
２６１	
２６２	

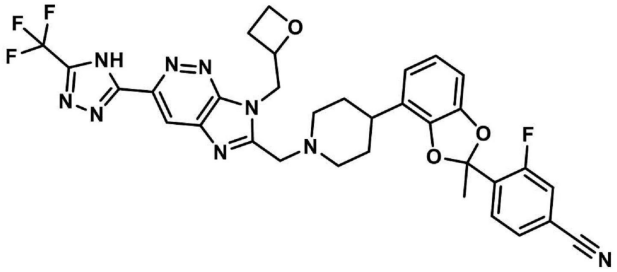
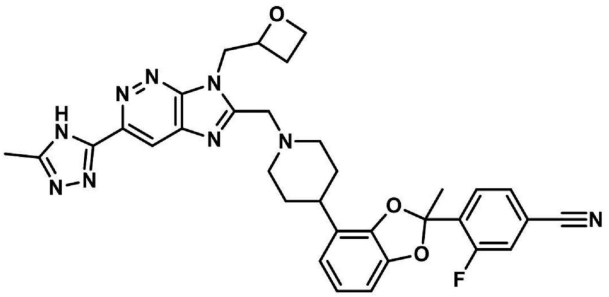
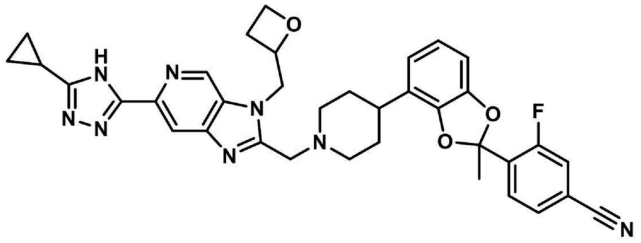
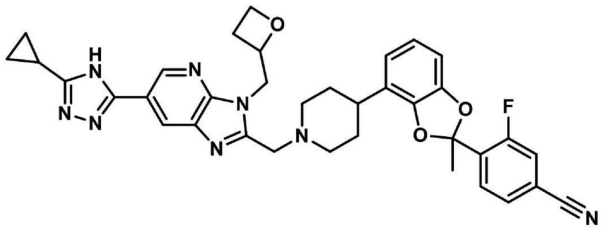
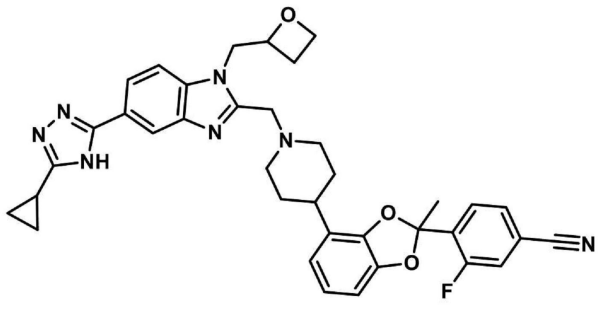
【表３３】

化合物番号	構造
２６３	
２６４	
２６５	
２６６	
２６７	

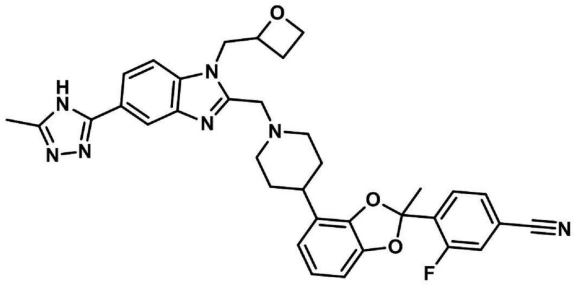
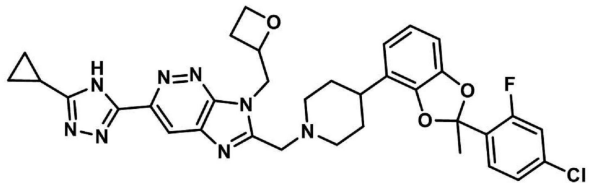
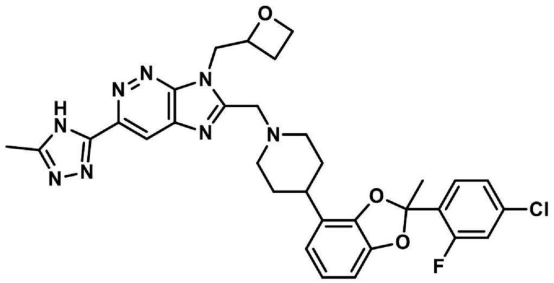
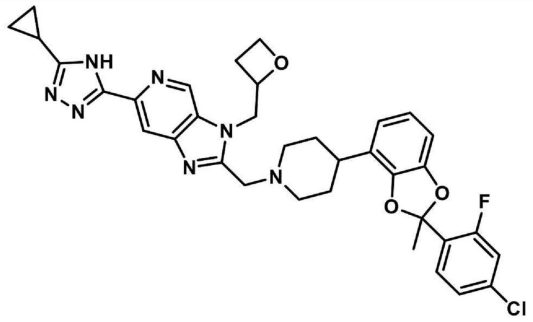
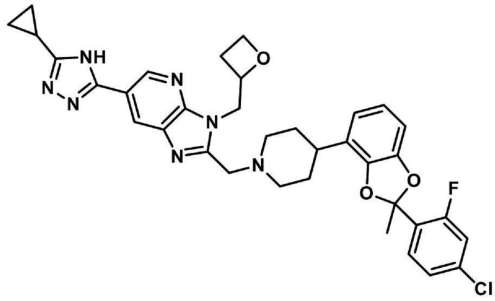
【表３４】

化合物番号	構造
２６８	
２６９	
２７０	
２７１	
２７２	

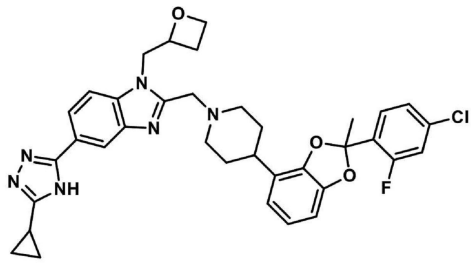
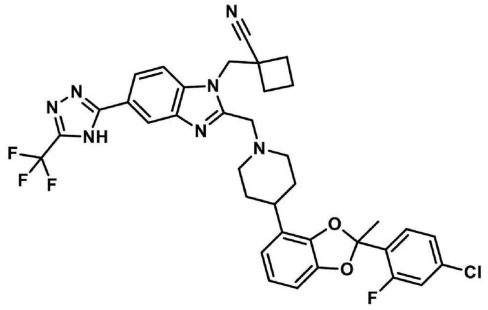
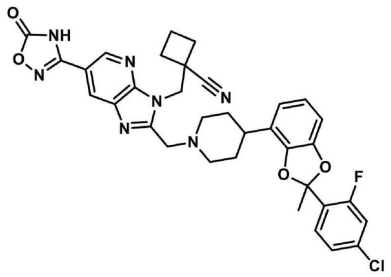
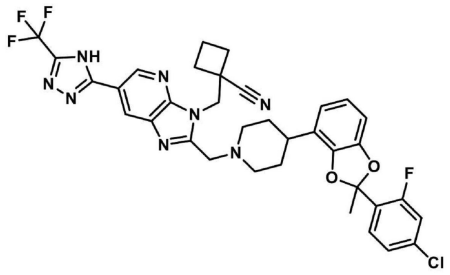
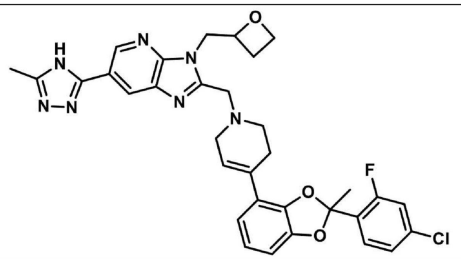
【表３５】

化合物番号	構造
２７３	
２７４	
２７５	
２７６	
２７７	

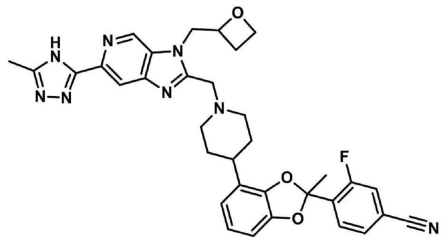
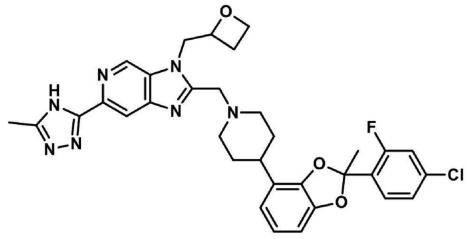
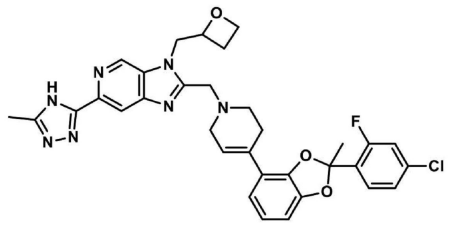
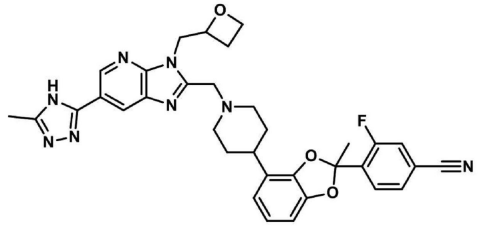
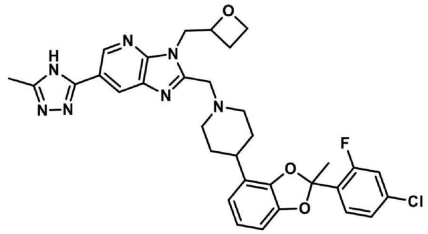
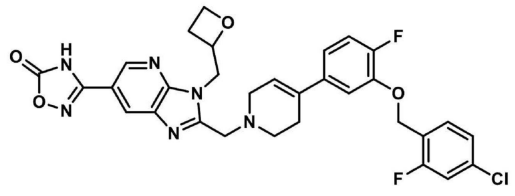
【表３６】

化合物番号	構造
２７８	
２７９	
２９０	
２８１	
２８２	

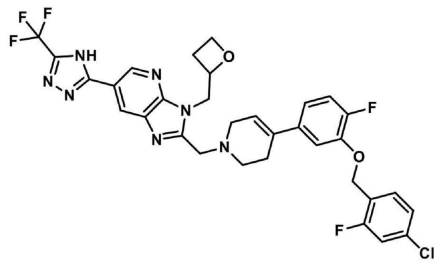
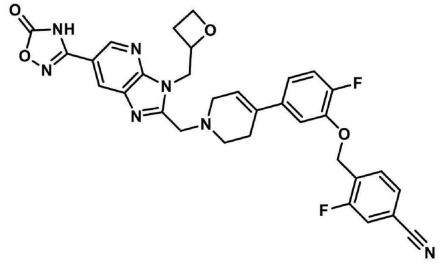
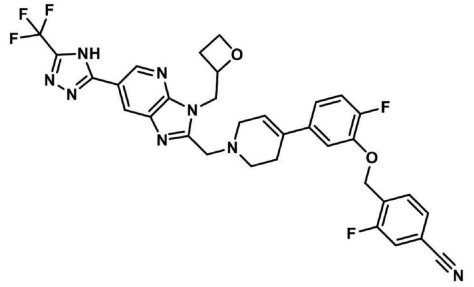
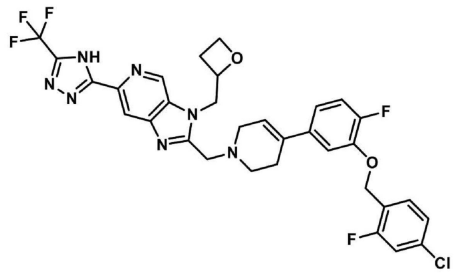
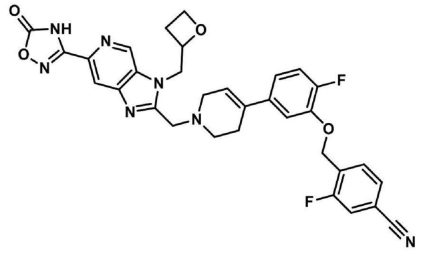
【表３７】

化合物番号	構造
２８３	
２８４	
２８５	
２８６	
２８７	

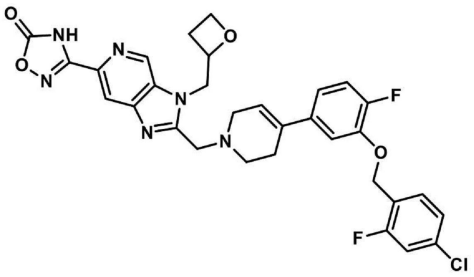
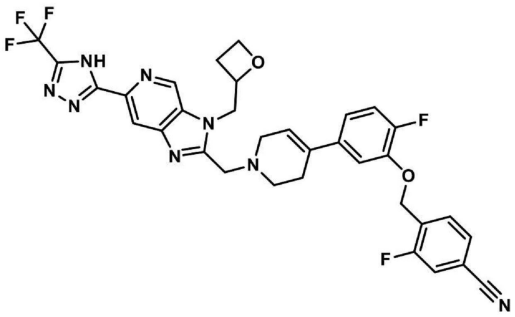
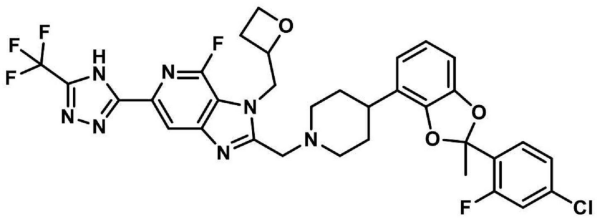
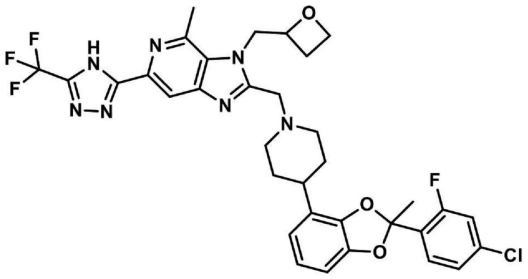
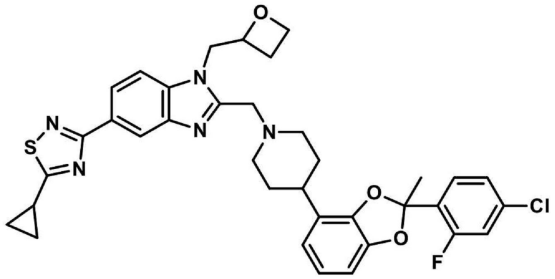
【表３８】

化合物番号	構造
２８８	
２８９	
２９０	
２９１	
２９２	
２９３	

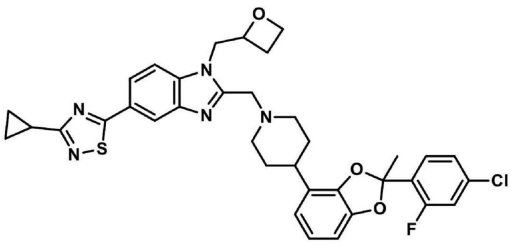
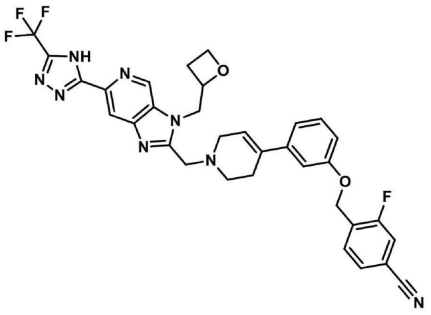
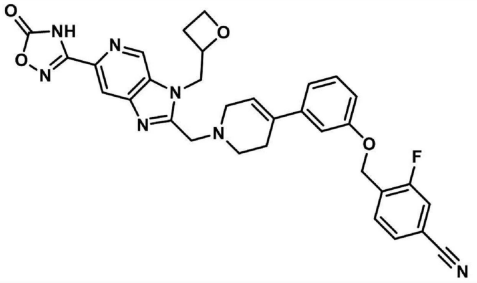
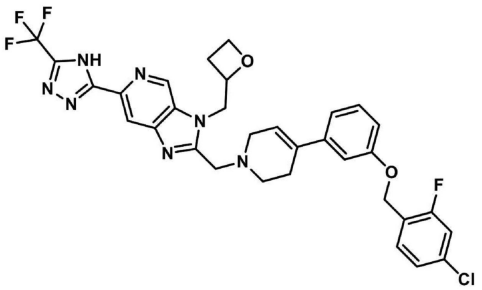
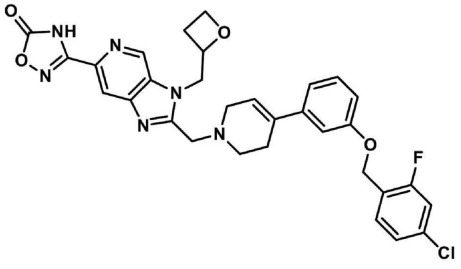
【表３９】

化合物番号	構造
２９４	
２９５	
２９６	
２９７	
２９８	

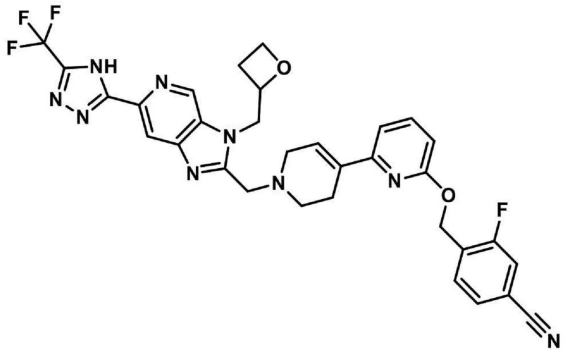
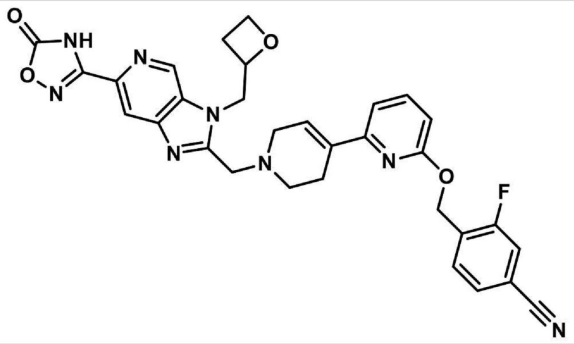
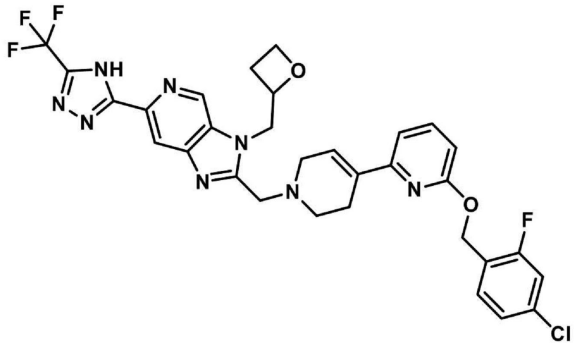
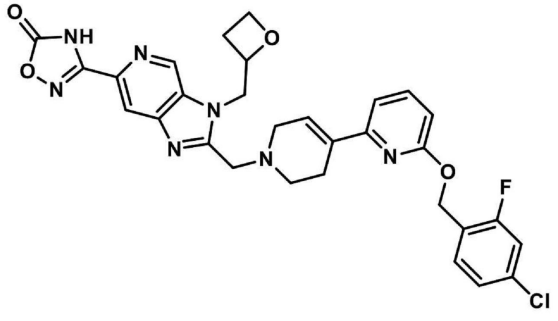
【表４０】

化合物番号	構造
２９９	
３００	
３０１	
３０２	
３０３	

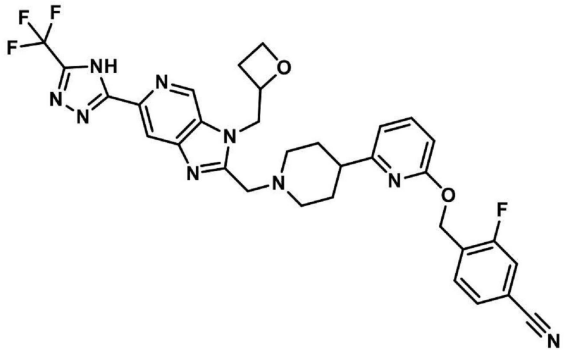
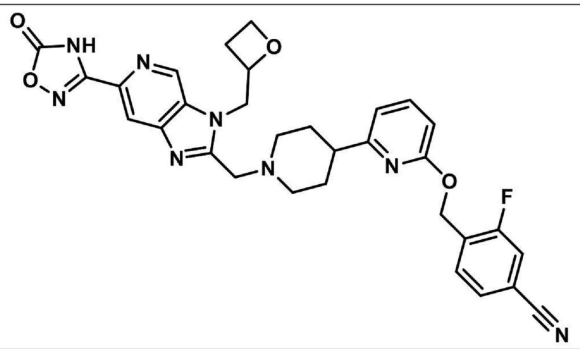
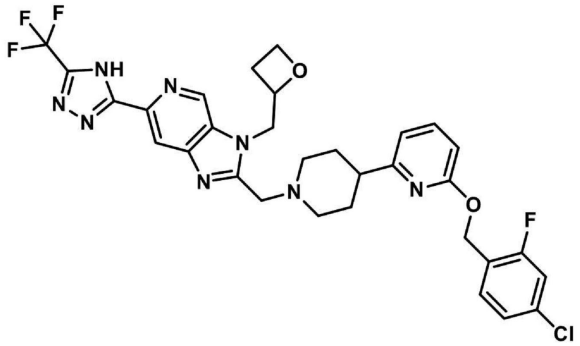
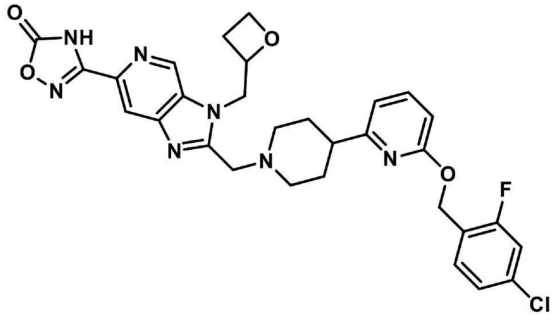
【表４１】

化合物番号	構造
３０４	
３０５	
３０６	
３０７	
３０８	

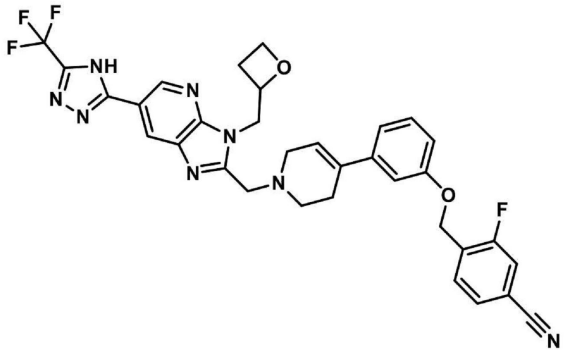
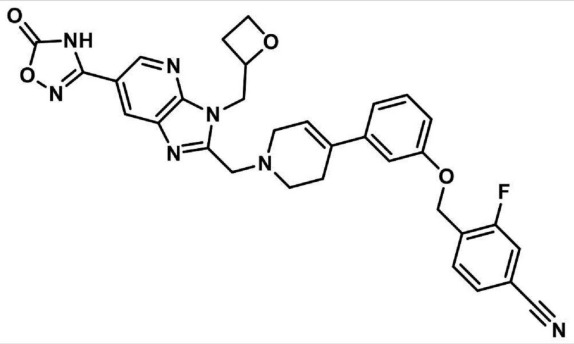
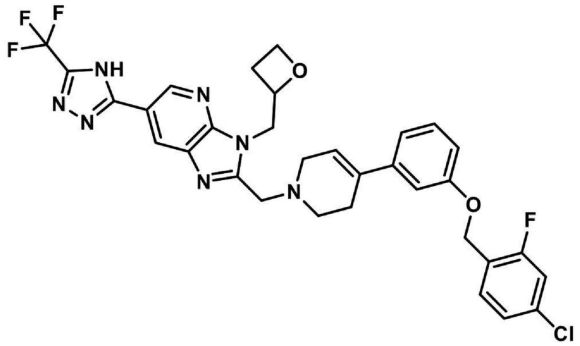
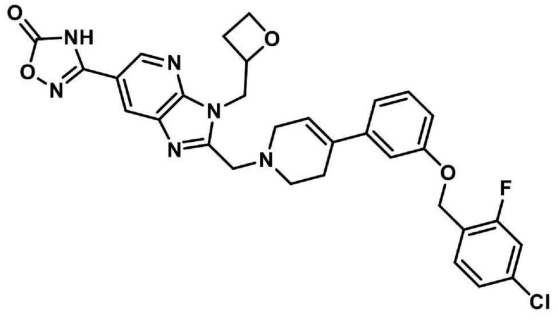
【表４２】

化合物番号	構造
３０９	
３１０	
３１１	
３１２	

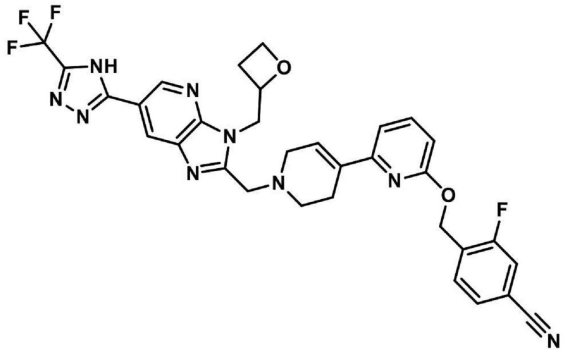
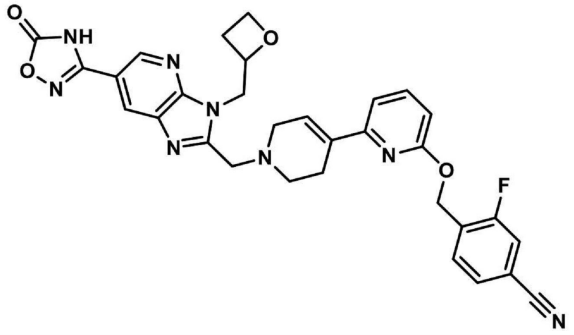
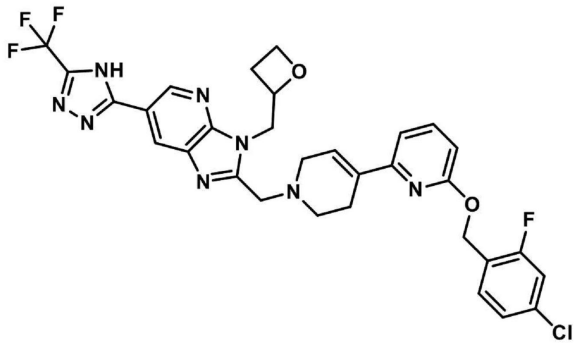
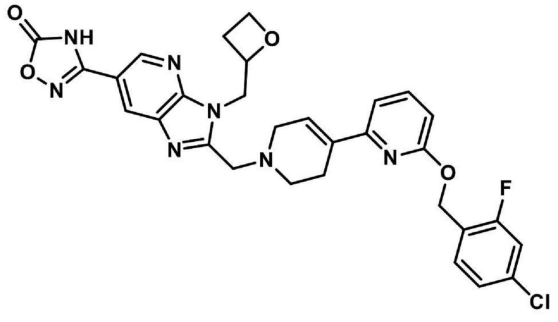
【表４３】

化合物番号	構造
３１３	
３１４	
３１５	
３１６	

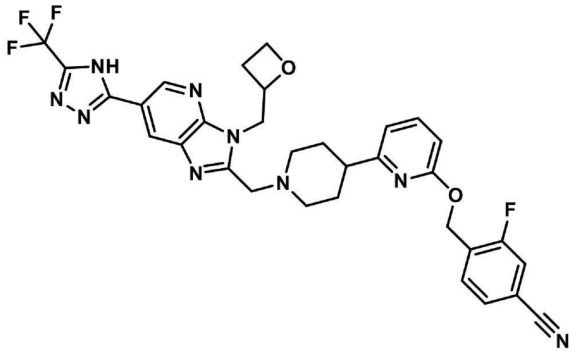
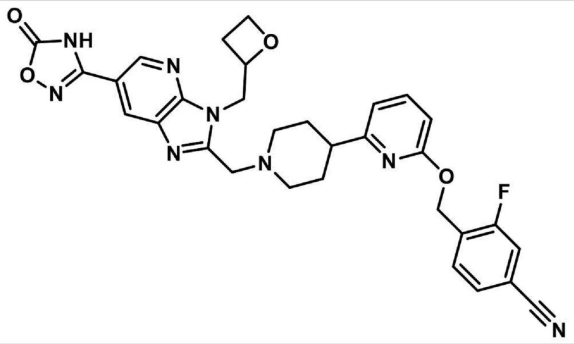
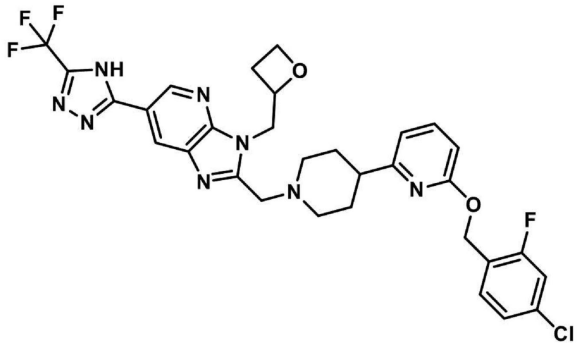
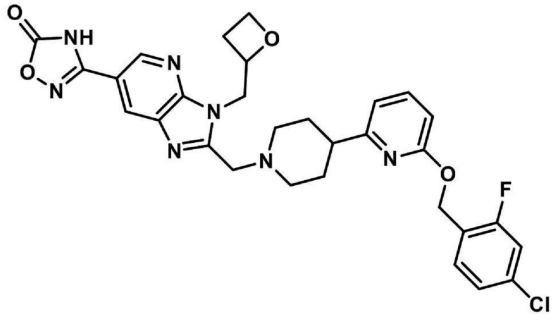
【表４４】

化合物番号	構造
３１７	
３１８	
３１９	
３２０	

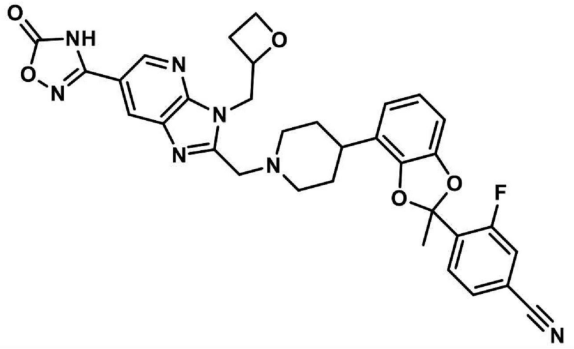
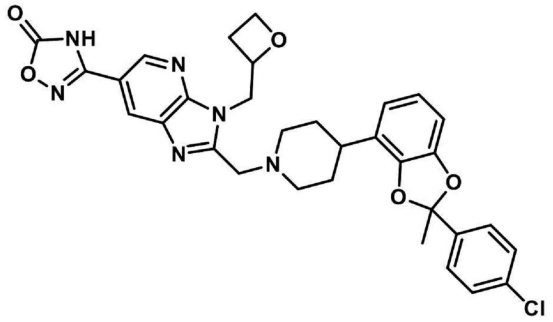
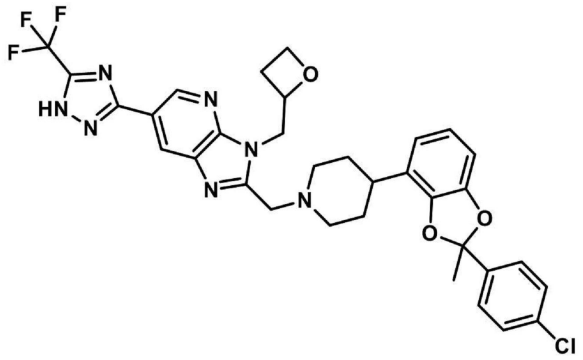
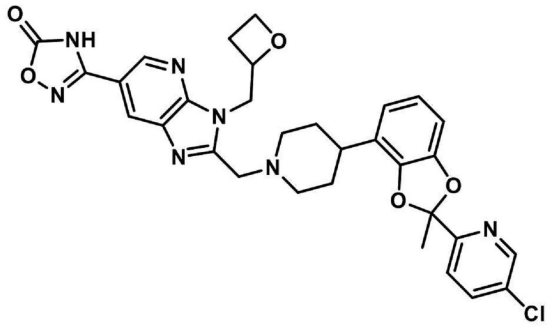
【表４５】

化合物番号	構造
３２１	
３２２	
３２３	
３２４	

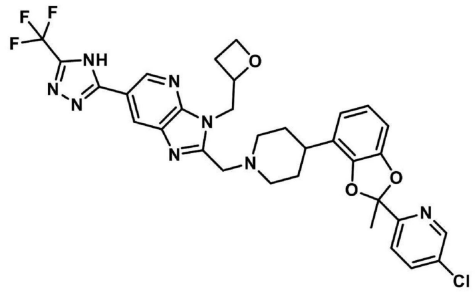
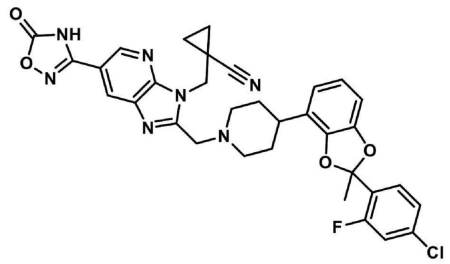
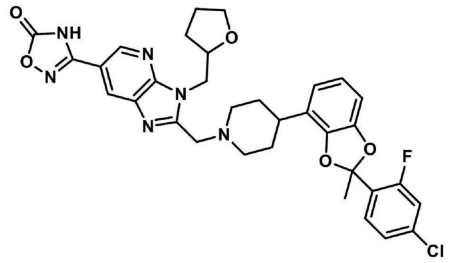
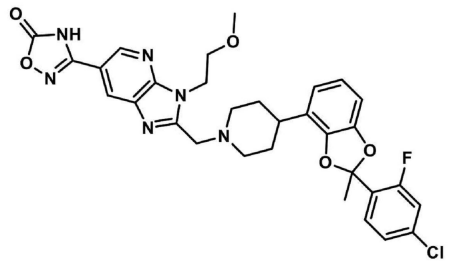
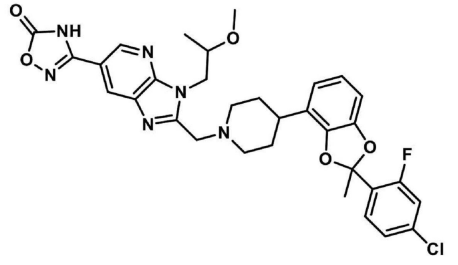
【表４６】

化合物番号	構造
３２５	
３２６	
３２７	
３２８	

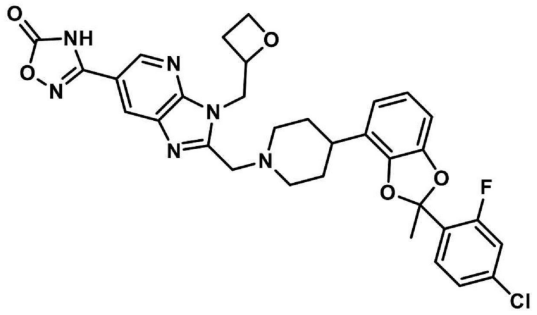
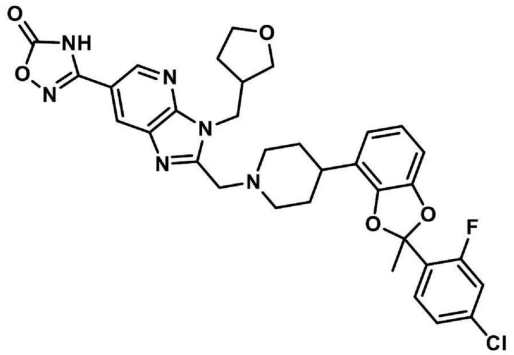
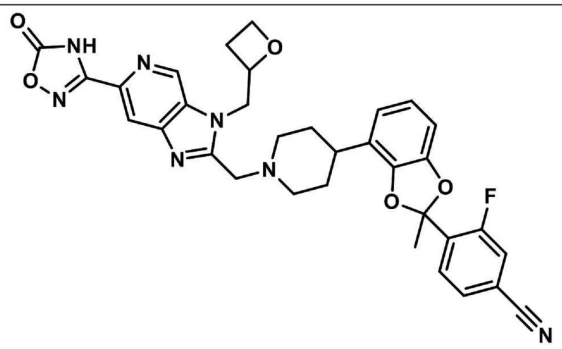
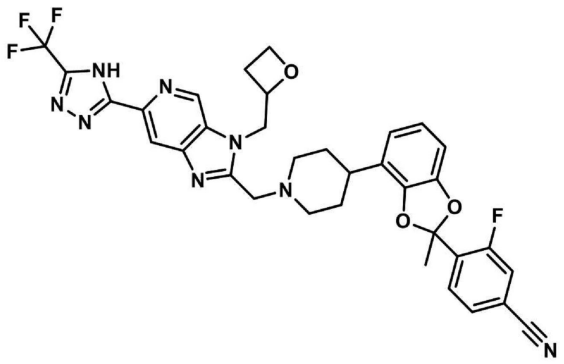
【表４７】

化合物番号	構造
３２９	
３３０	
３３１	
３３２	

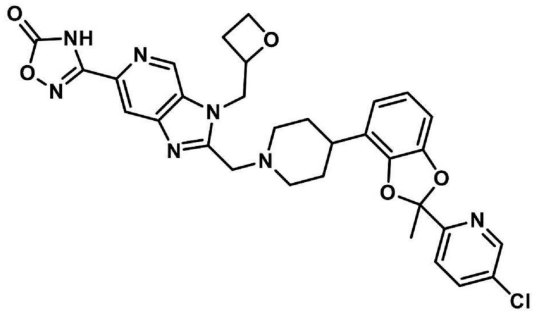
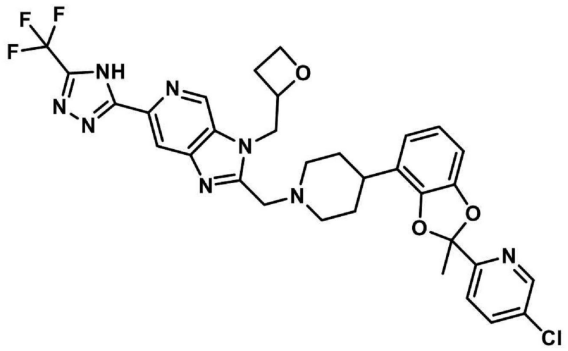
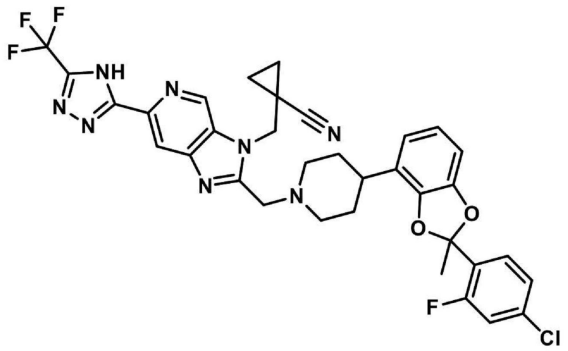
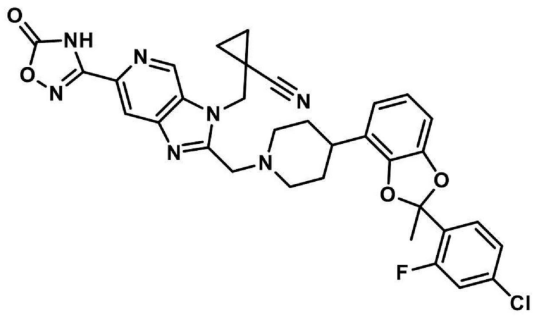
【表４８】

化合物番号	構造
３３３	
３３４	
３３５	
３３６	
３３７／３３８	

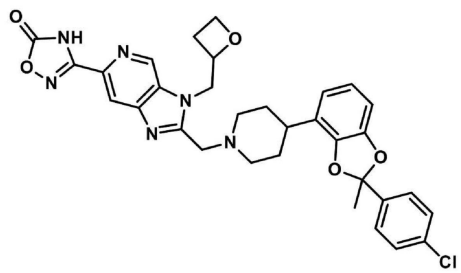
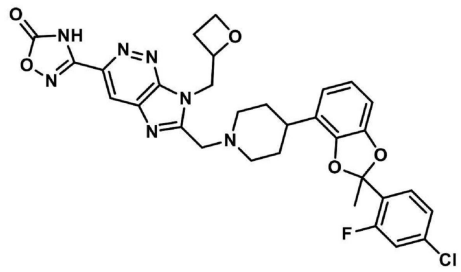
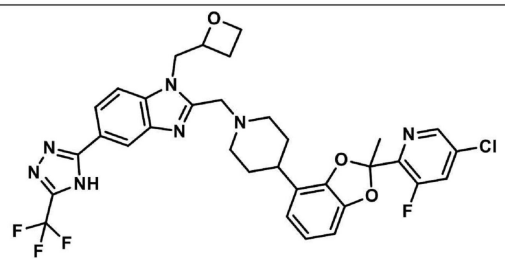
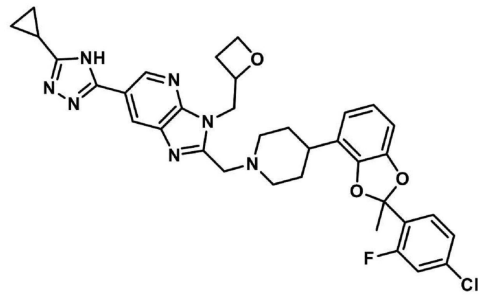
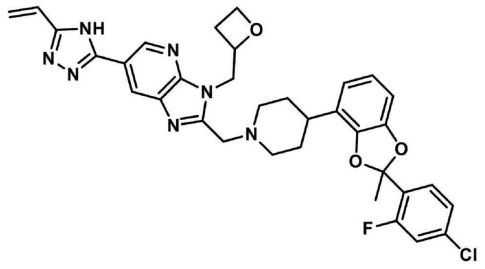
【表４９】

化合物番号	構造
３３９	
３４０	
３４１	
３４２	

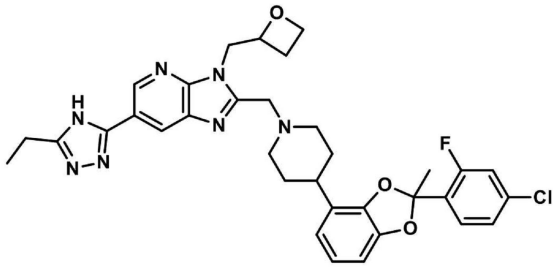
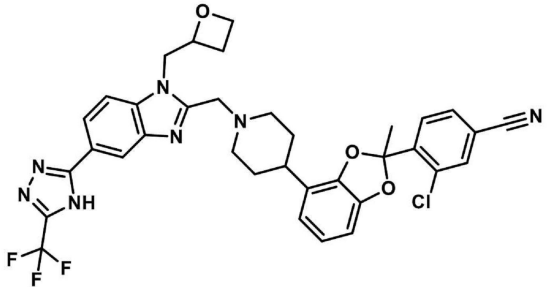
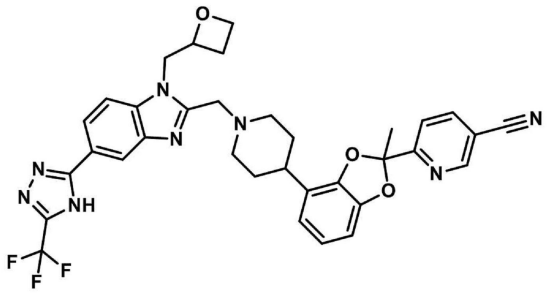
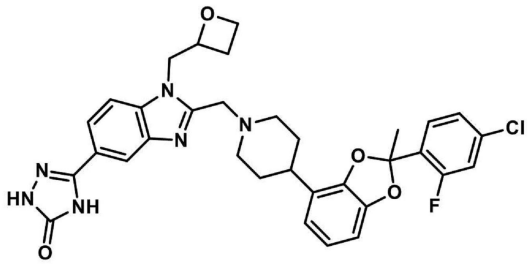
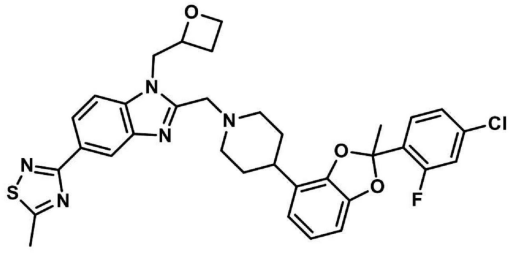
【表５０】

化合物番号	構造
３４３	
３４４	
３４５	
３４６	

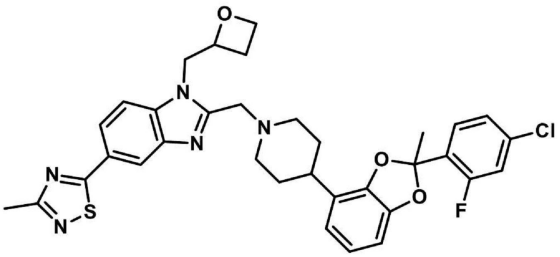
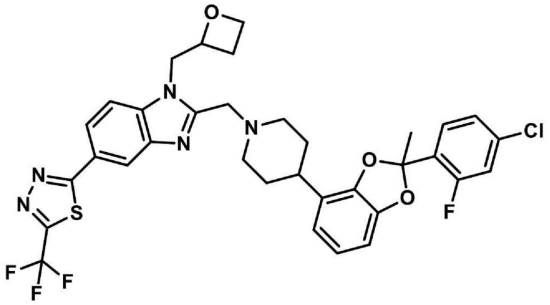
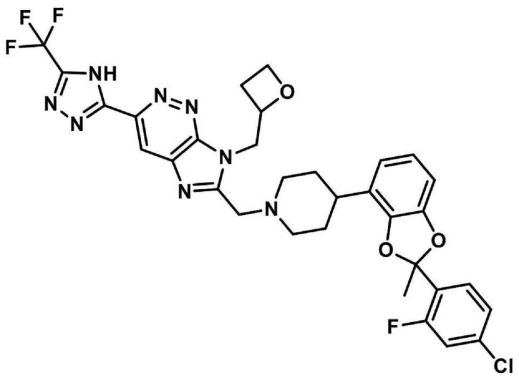
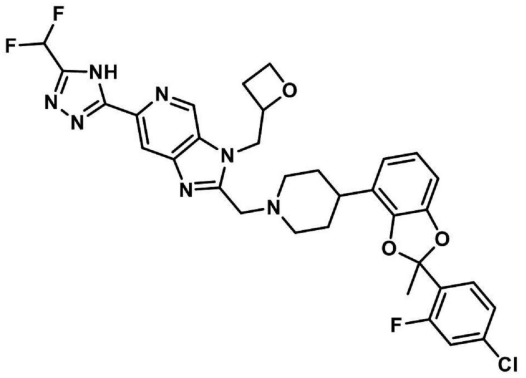
【表５１】

化合物番号	構造
３４７	
３４８	
３４９	
３５０	
３５１	

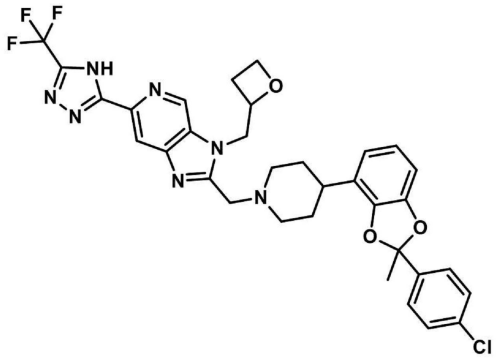
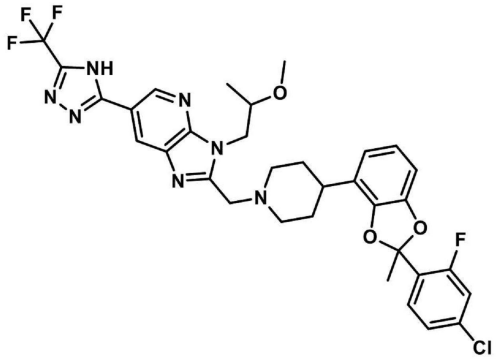
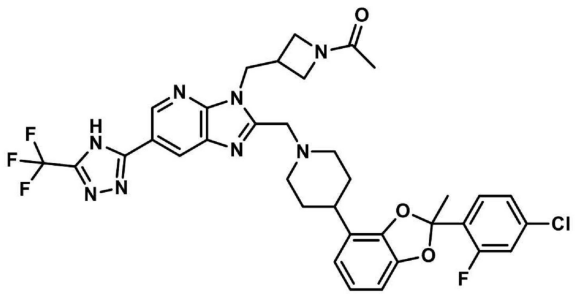
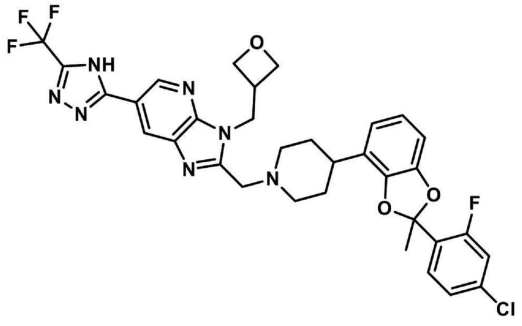
【表５２】

化合物番号	構造
３５２	
３５３	
３５４	
３５５	
３５６	

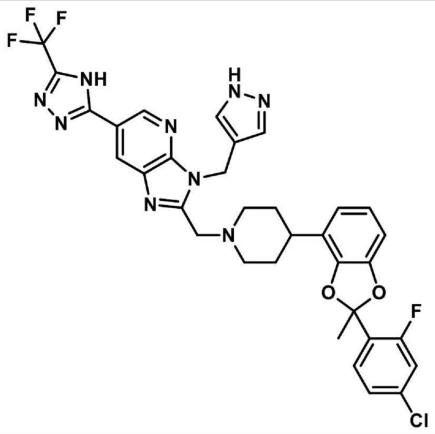
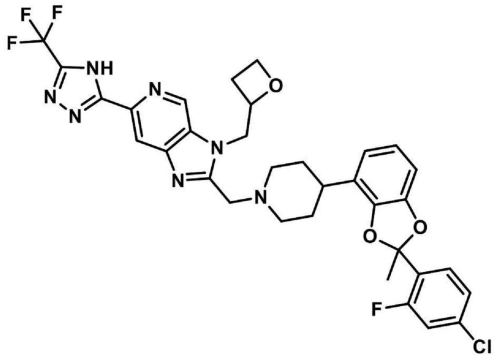
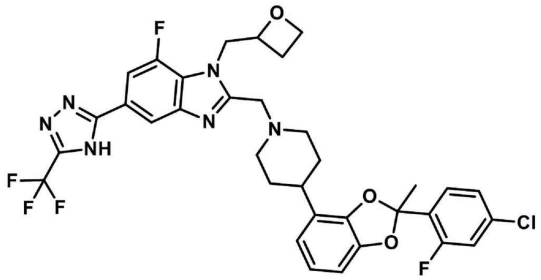
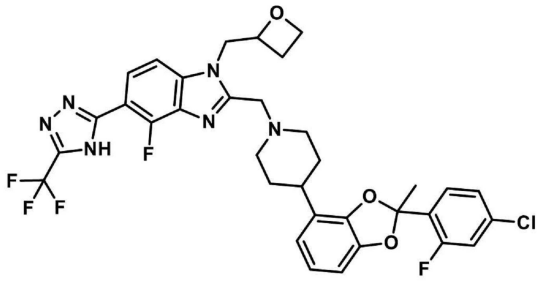
【表５３】

化合物番号	構造
３５７	
３５８	
３５９	
３６０	

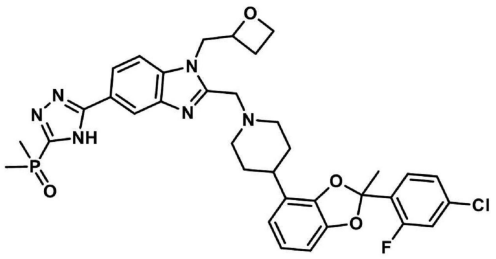
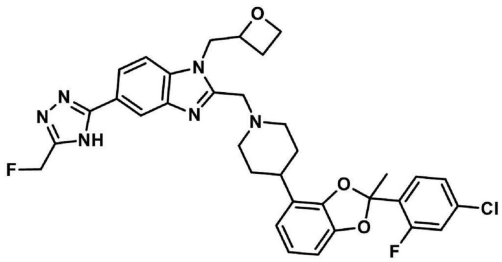
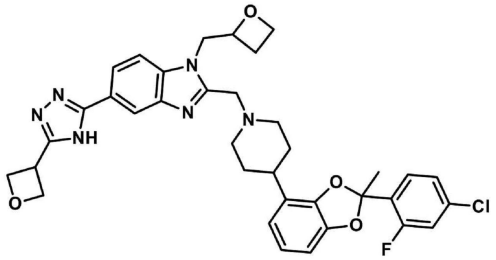
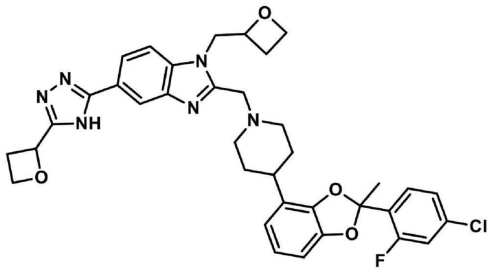
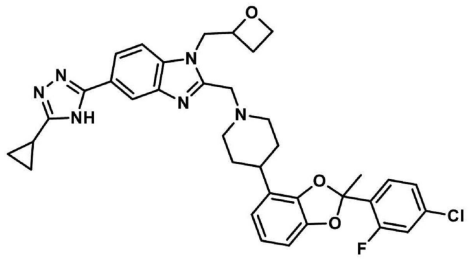
【表５４】

化合物番号	構造
３６１	
３６２／２４７	
３６３	
３６４	

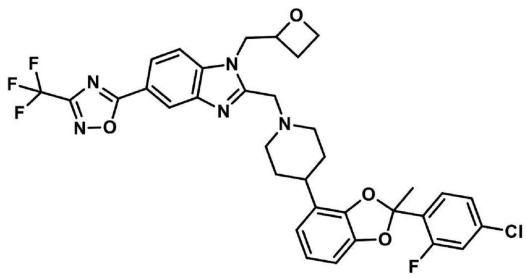
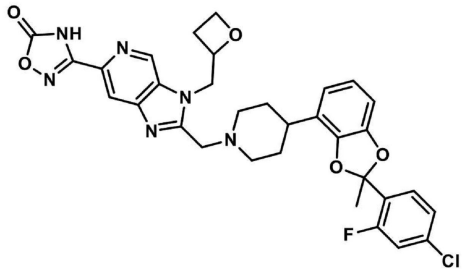
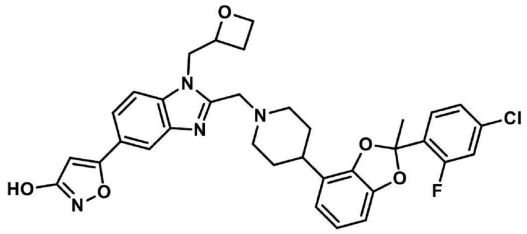
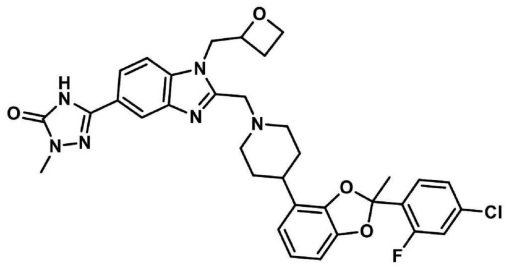
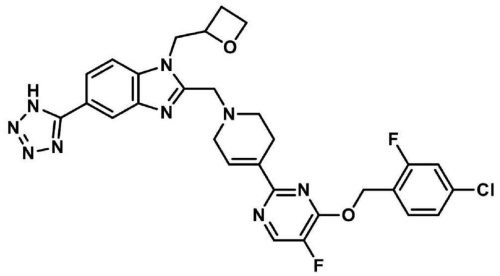
【表５５】

化合物番号	構造
３６５	
３６６	
３６７	
３６８	

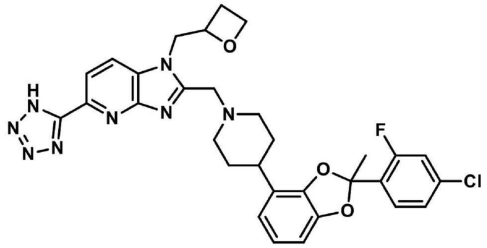
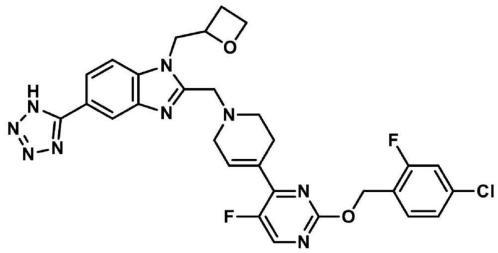
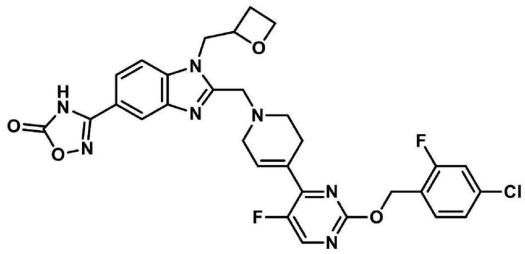
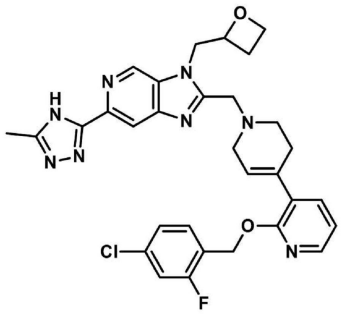
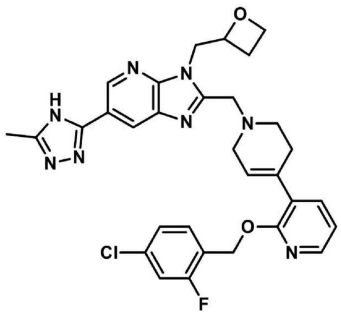
【表５６】

化合物番号	構造
３６９	
３７０	
３７１	
３７２	
３７３	

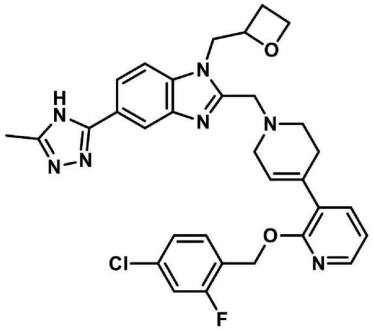
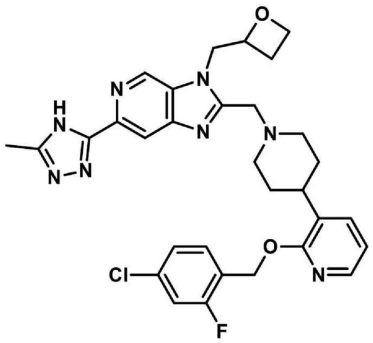
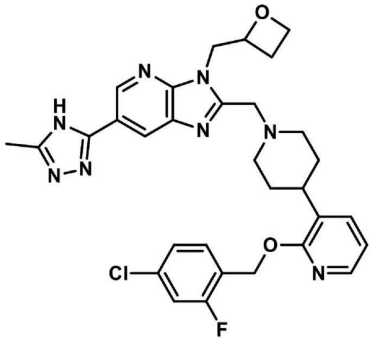
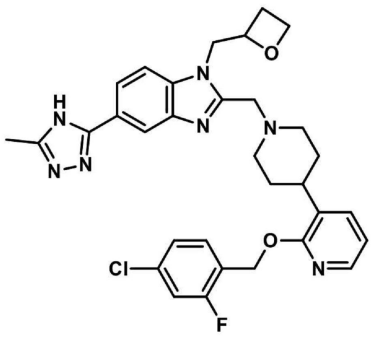
【表５７】

化合物番号	構造
３７４	
３７５	
３７６	
３７７	
３７８	

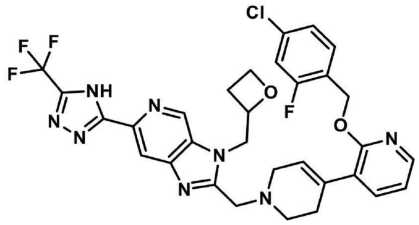
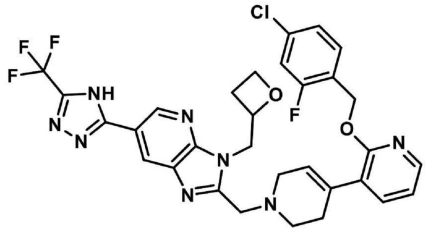
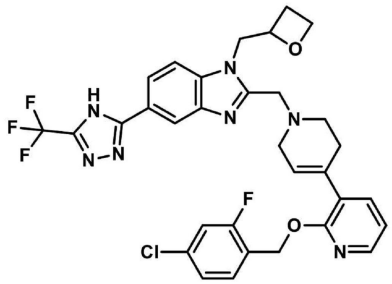
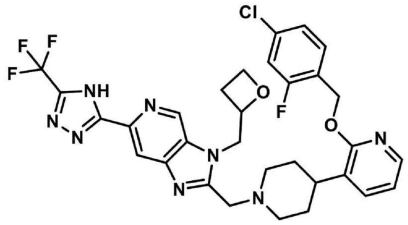
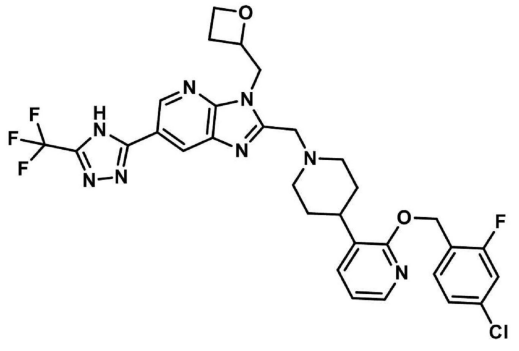
【表５８】

化合物番号	構造
３７９	
３８０	
３８１	
３８２	
３８３	

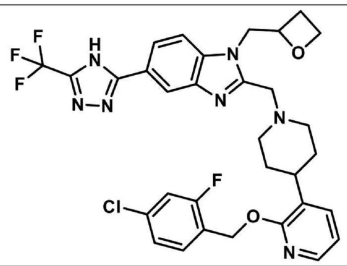
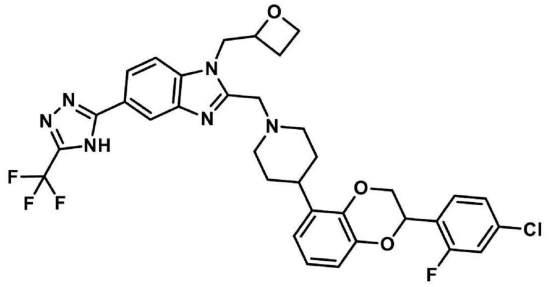
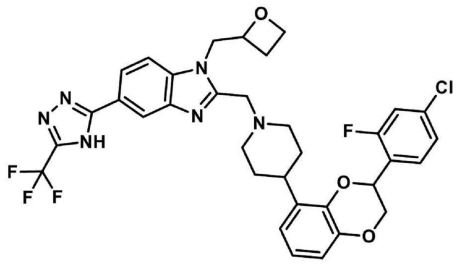
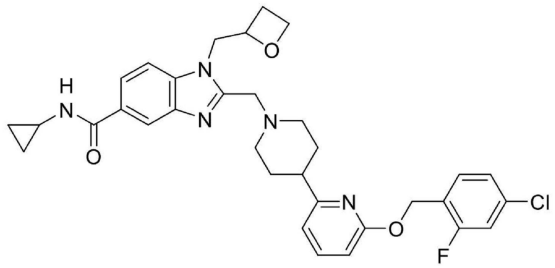
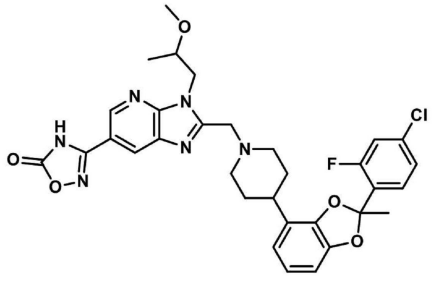
【表５９】

化合物番号	構造
３８４	
３８５	
３８６	
３８７	

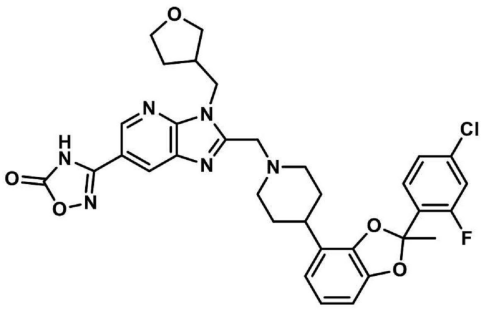
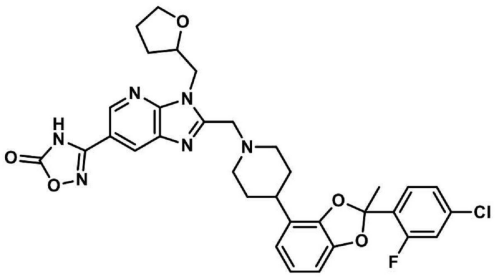
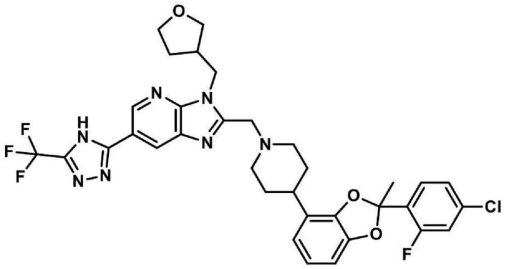
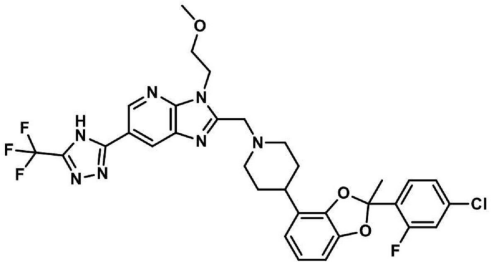
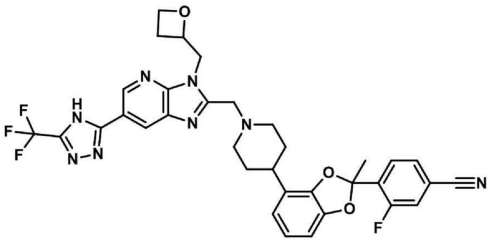
【表６０】

化合物番号	構造
３８８	
３８９	
３９０	
３９１	
３９２	

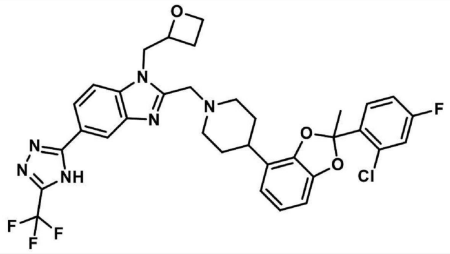
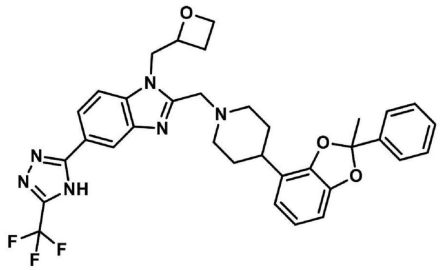
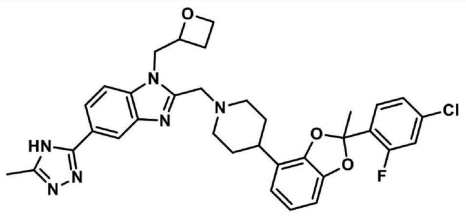
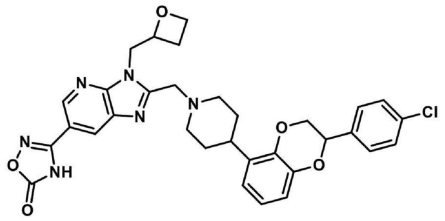
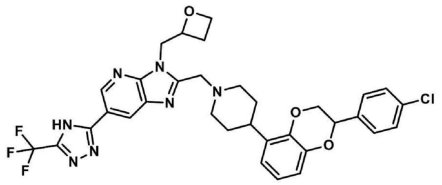
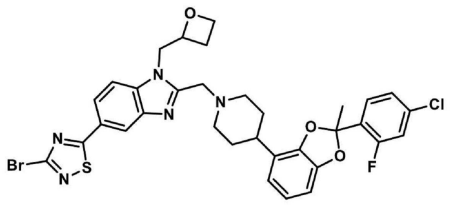
【表６１】

化合物番号	構造
３９３	
３９４	
３９５	
３９６	
３９７	

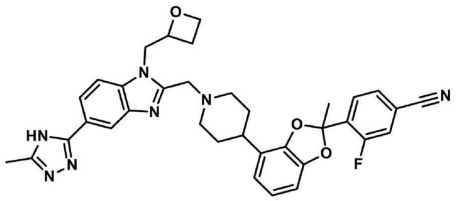
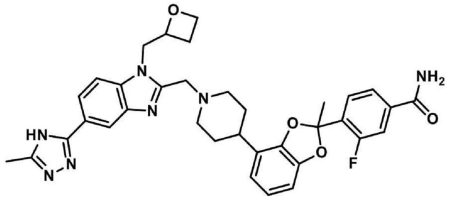
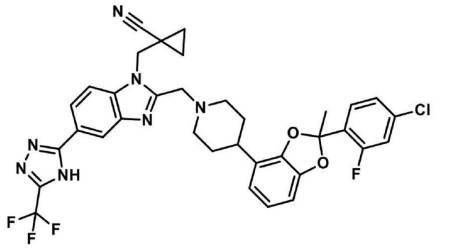
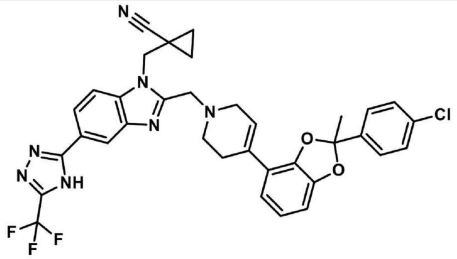
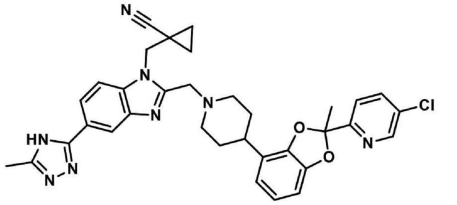
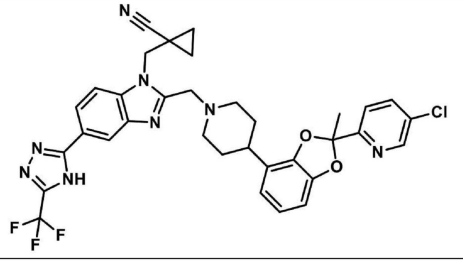
【表６２】

化合物番号	構造
３９８／４００	
３９９	
４０１	
４０２	
４０３	

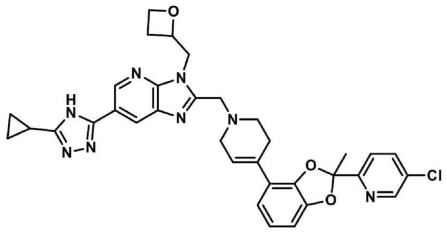
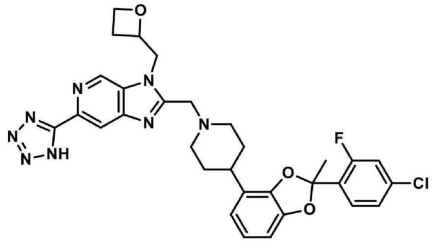
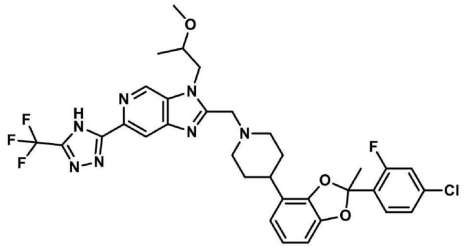
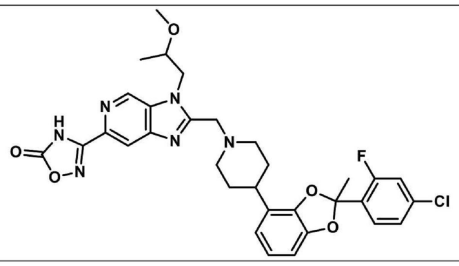
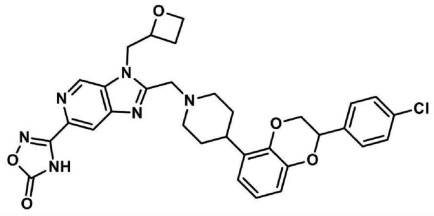
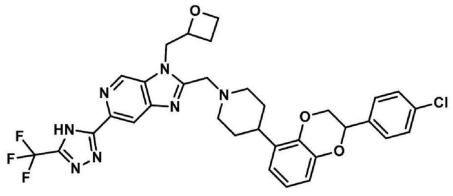
【表６３】

化合物番号	構造
４０４	
４０５	
４０６	
４０７	
４０８	
４０９	

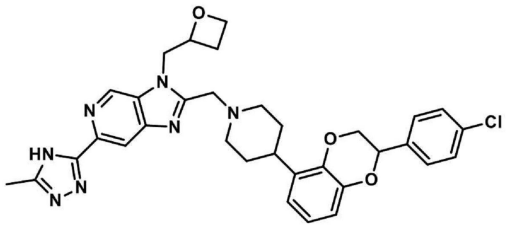
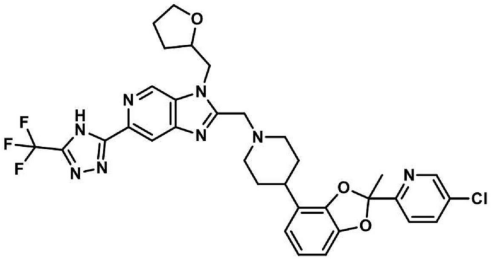
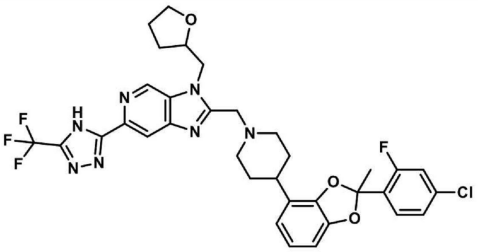
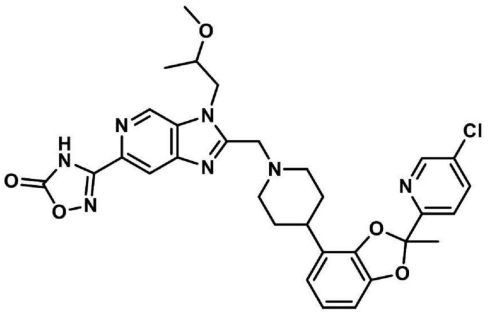
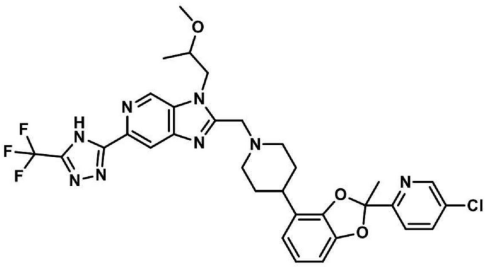
【表６４】

化合物番号	構造
４１０	
４１１	
４１２	
４１３	
４１４	
４１５	

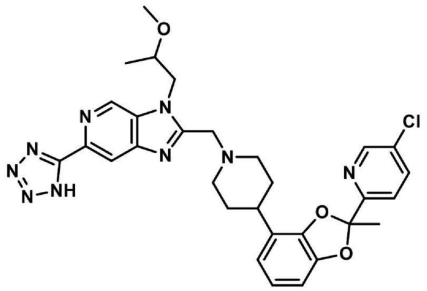
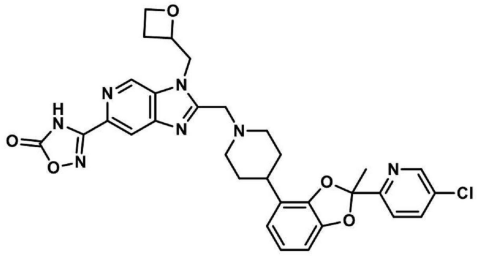
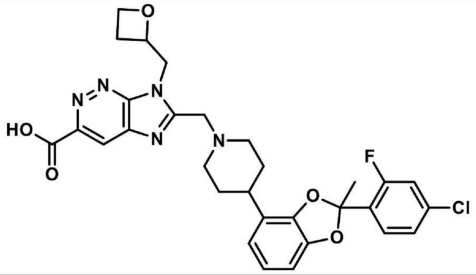
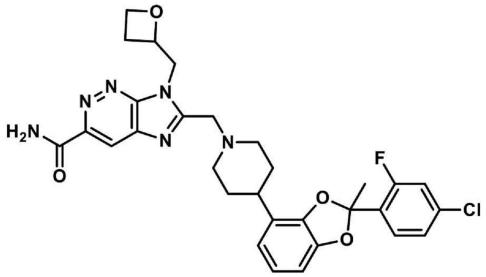
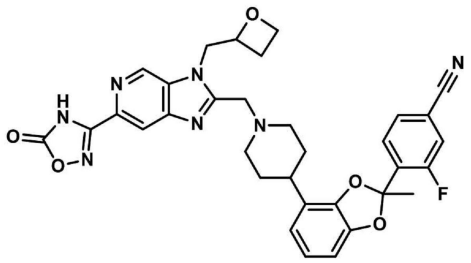
【表６５】

化合物番号	構造
４１６	
４１７	
４１８／４２０	
４１９	
４２２	
４２３	

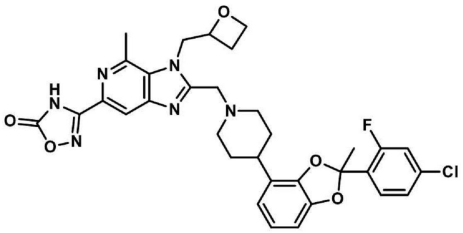
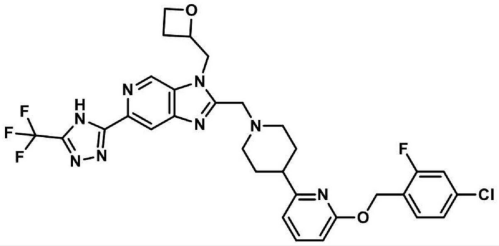
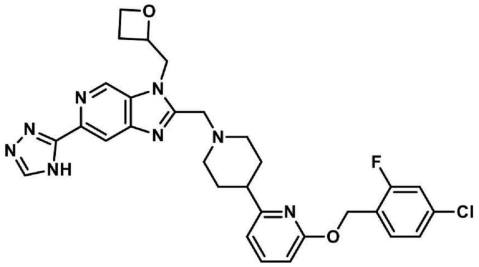
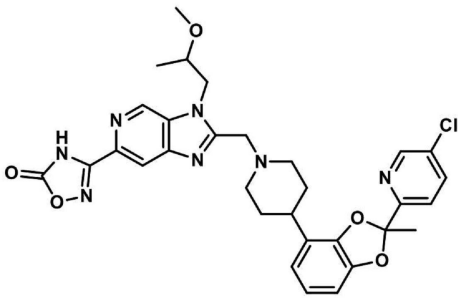
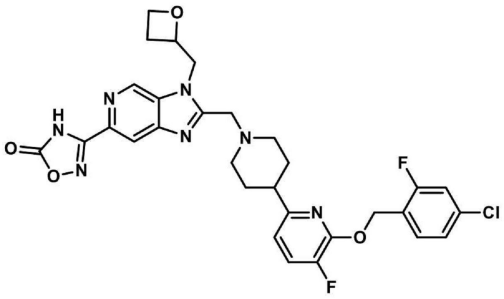
【表６６】

化合物番号	構造
４２４	
４２５	
４２６	
４２７	
４２８	

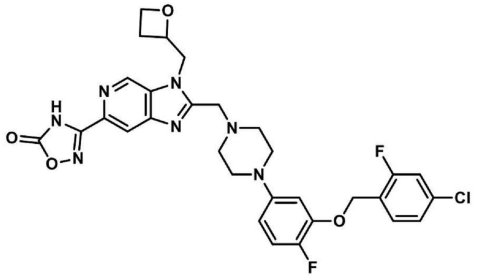
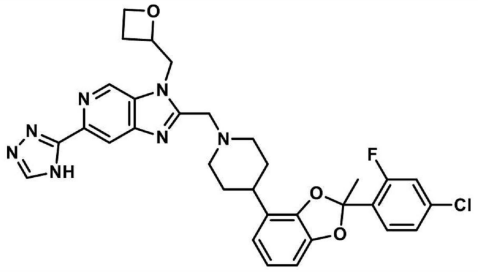
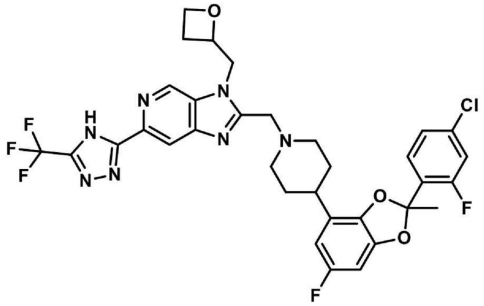
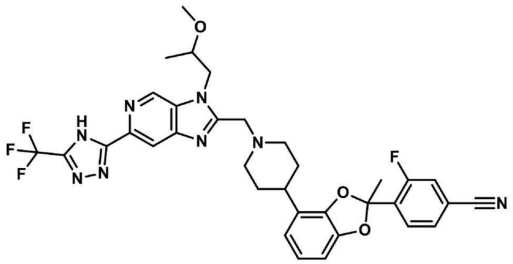
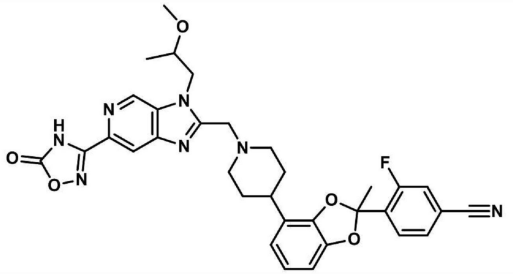
【表６７】

化合物番号	構造
４２９	
４３０	
４３１	
４３２	
４３３	

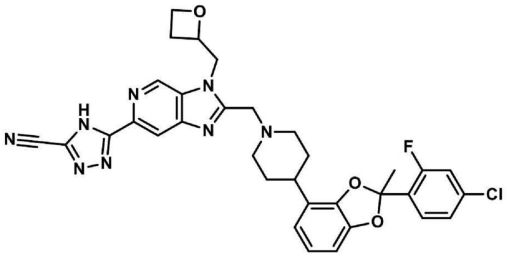
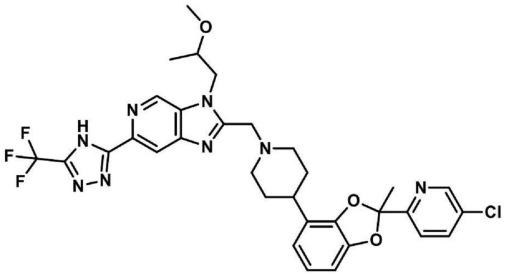
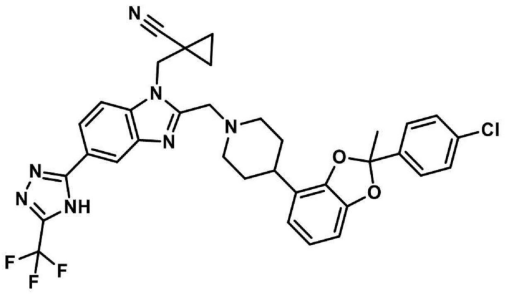
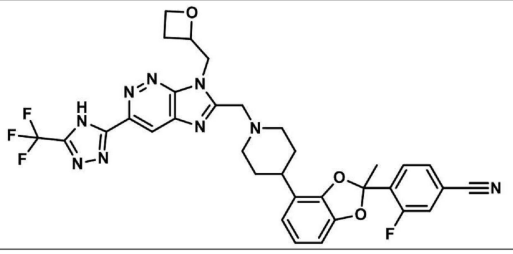
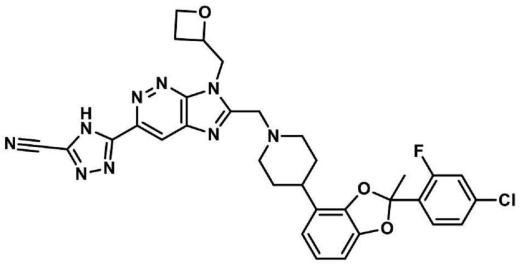
【表６８】

化合物番号	構造
４３４	
４３５	
４３６	
４３７	
４３８	

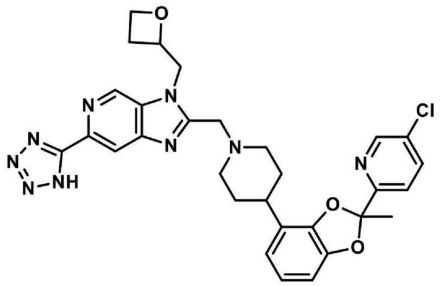
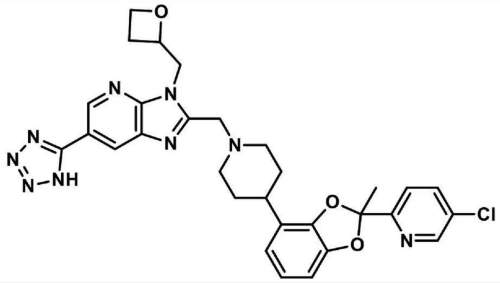
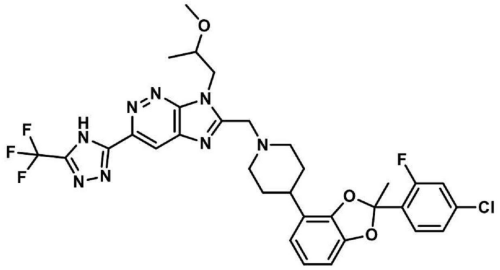
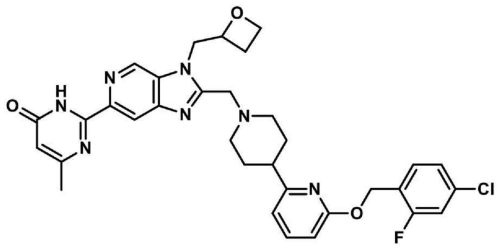
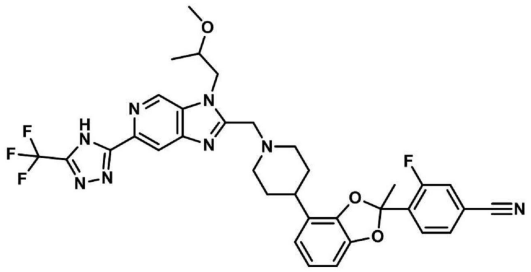
【表６９】

化合物番号	構造
４３９	
４４０	
４４１	
４４２	
４４３	

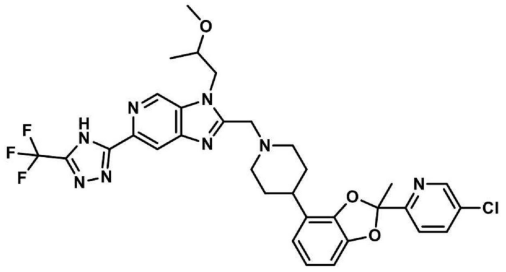
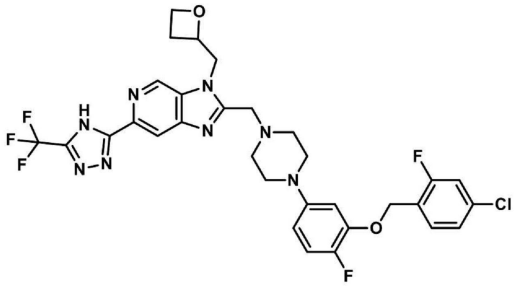
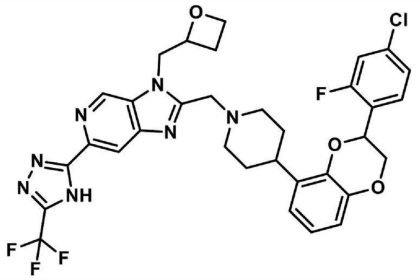
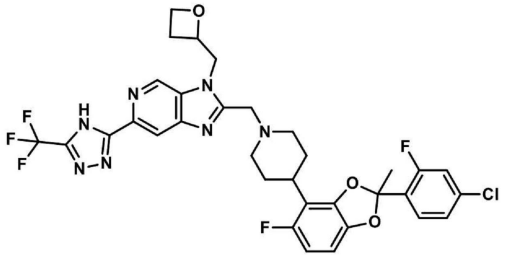
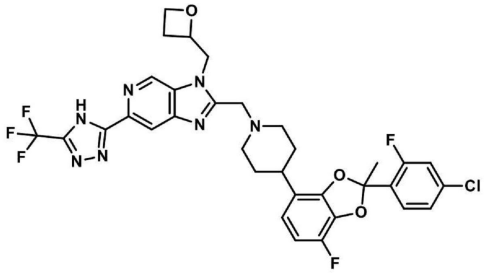
【表７０】

化合物番号	構造
４４４	
４４５	
４４６	
４４７	
４４８	

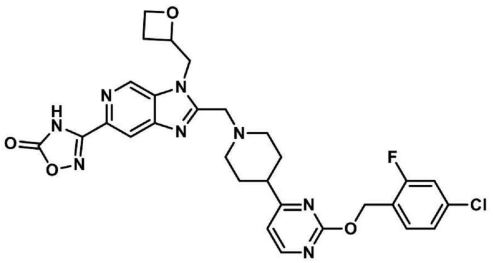
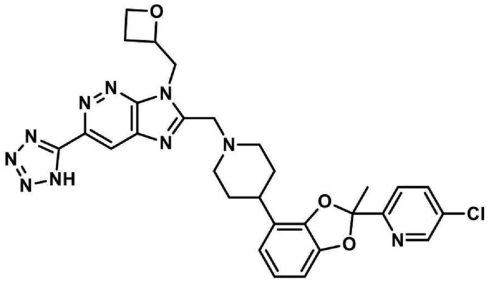
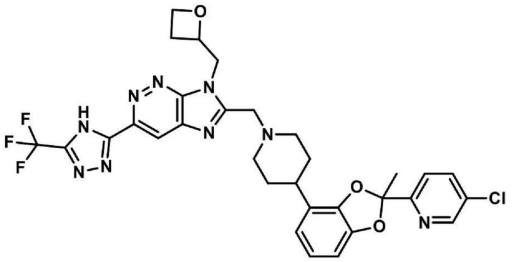
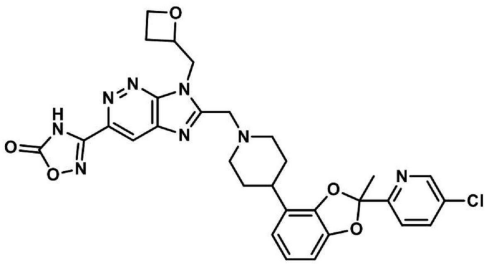
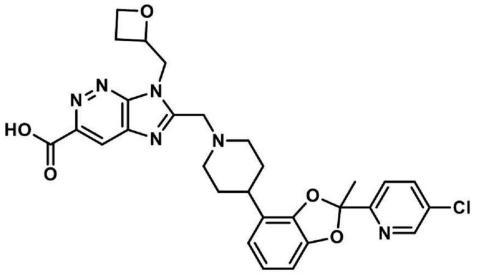
【表７１】

化合物番号	構造
４４９／４５０	
４５１	
４５２	
４５３	
４５４	

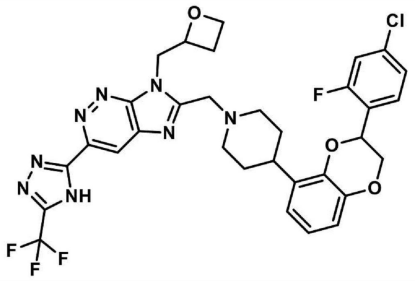
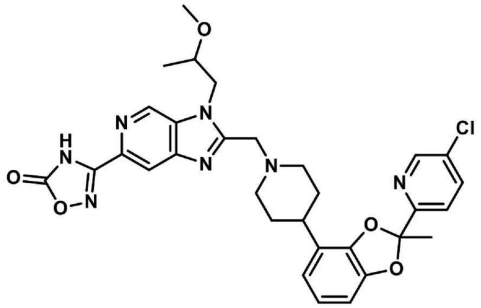
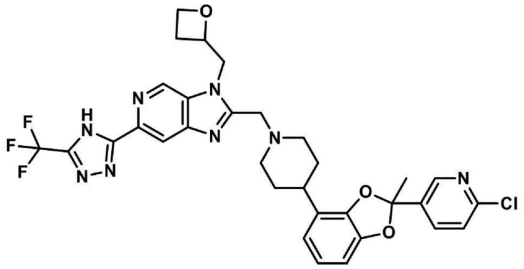
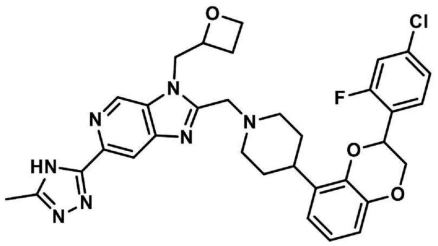
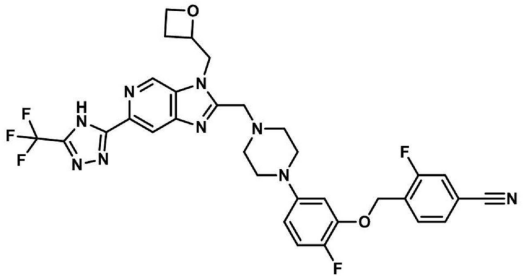
【表７２】

化合物番号	構造
４５５	
４５６	
４５７	
４５８	
４５９	

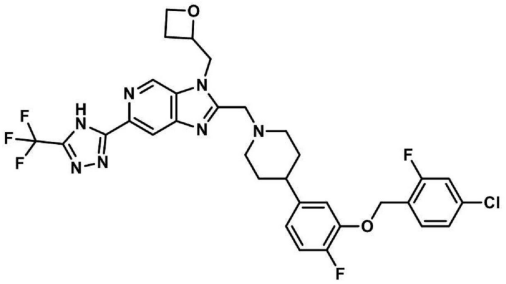
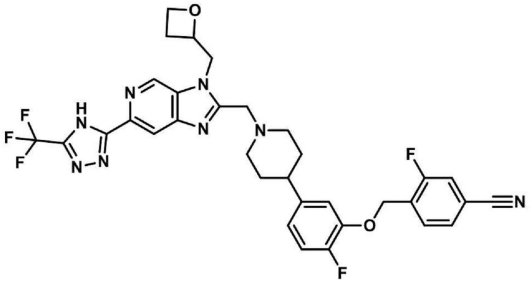
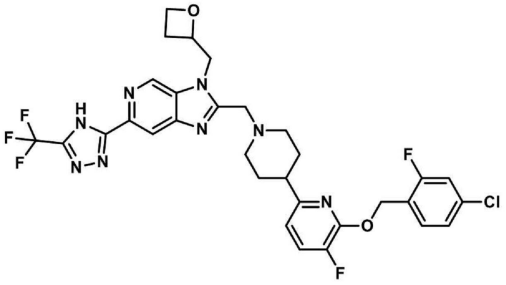
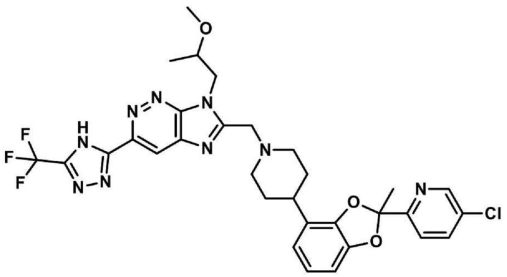
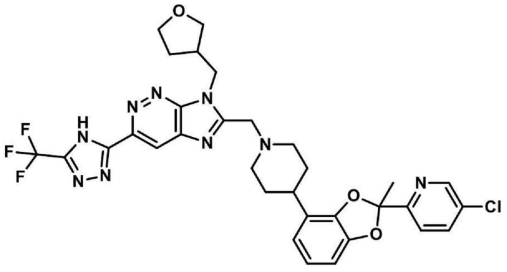
【表７３】

化合物番号	構造
４６０	
４６１	
４６２	
４６３	
４６４	

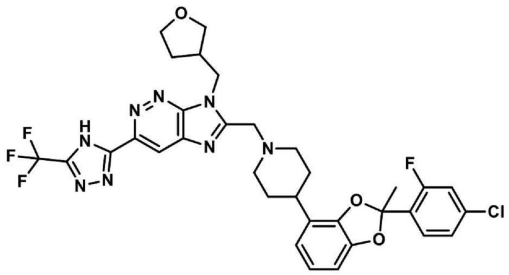
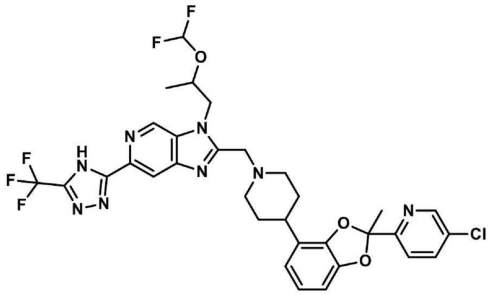
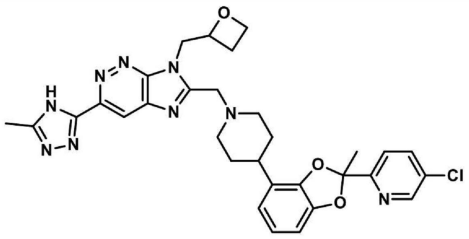
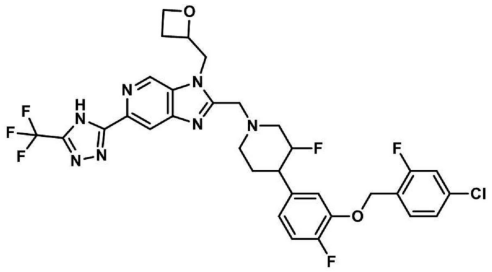
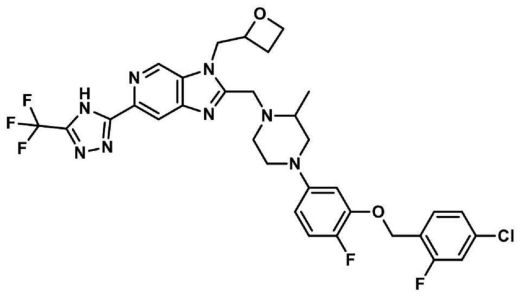
【表７４】

化合物番号	構造
４６５	
４６６	
４６７	
４６８	
４６９	

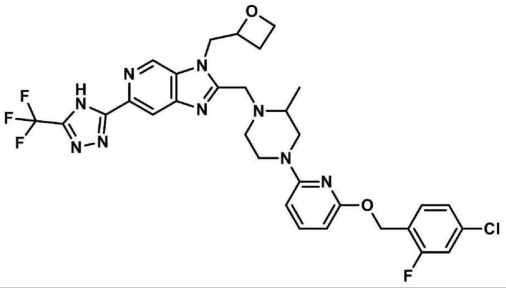
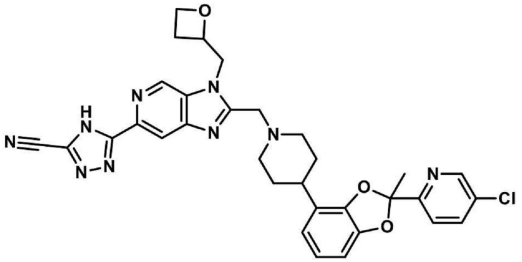
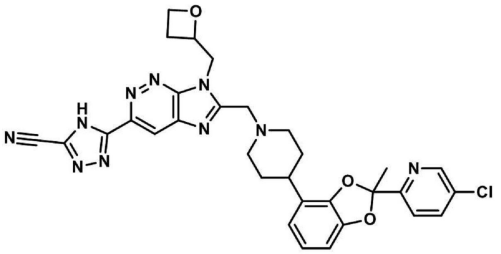
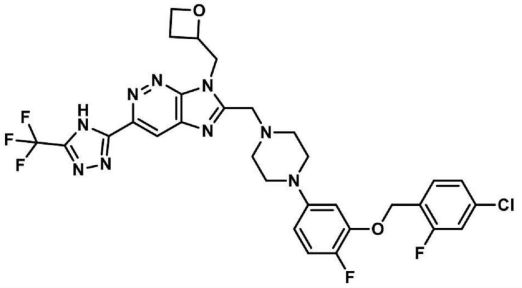
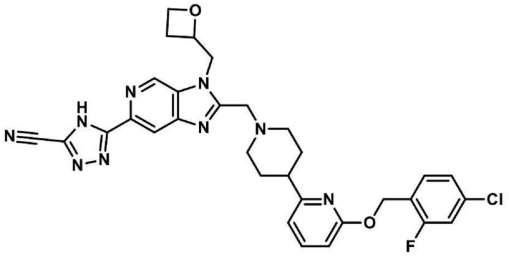
【表７５】

化合物番号	構造
４７０	
４７１	
４７２	
４７３	
４７４	

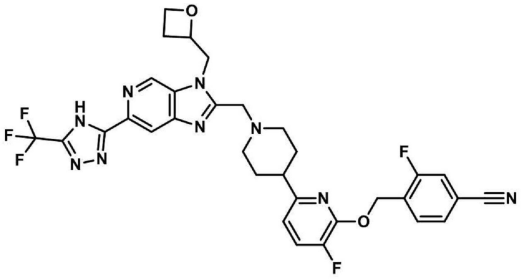
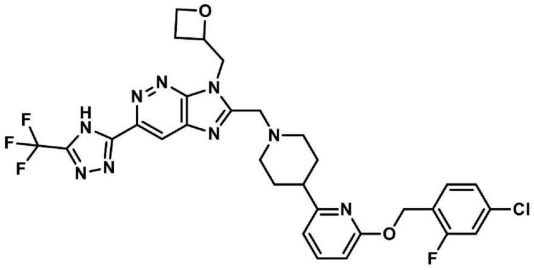
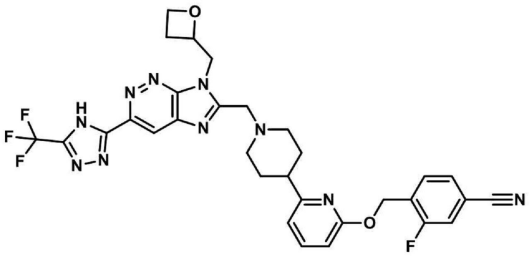
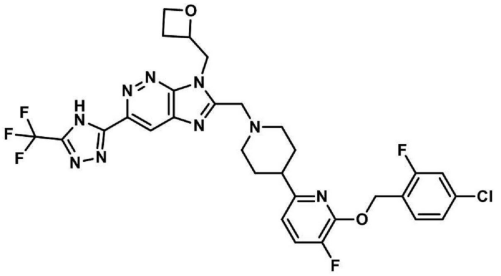
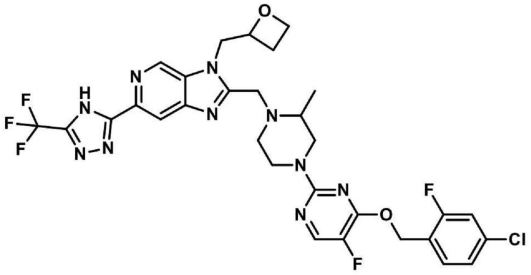
【表７６】

化合物番号	構造
４７５	
４７６	
４７７	
４７８	
４７９	

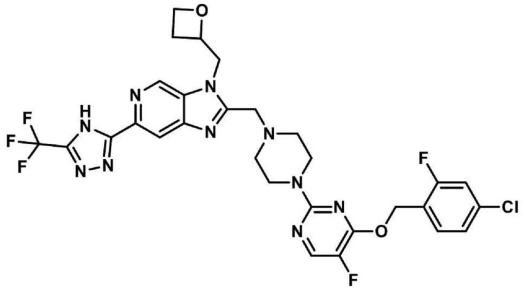
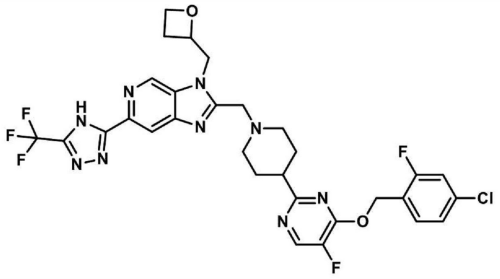
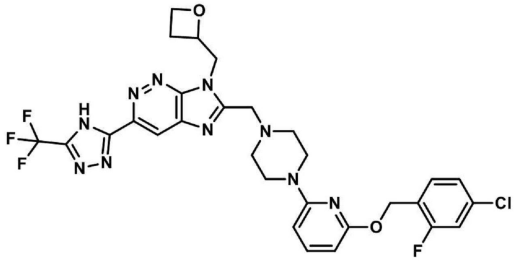
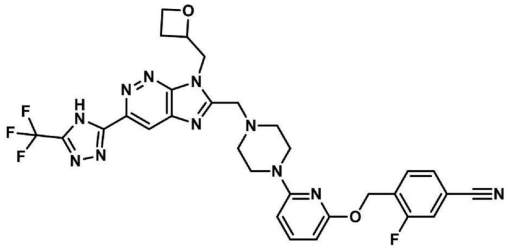
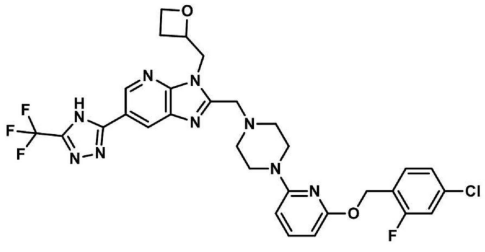
【表７７】

化合物番号	構造
４８０	
４８１	
４８２	
４８３	
４８４	

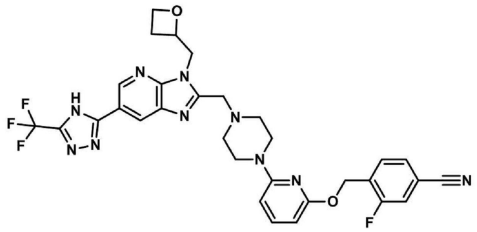
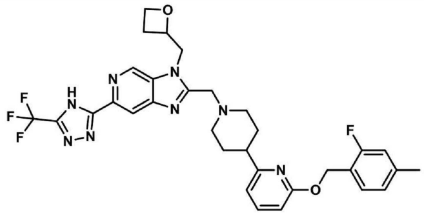
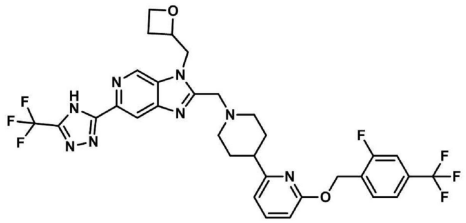
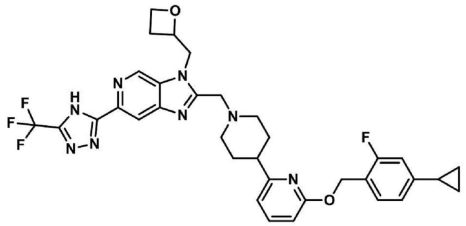
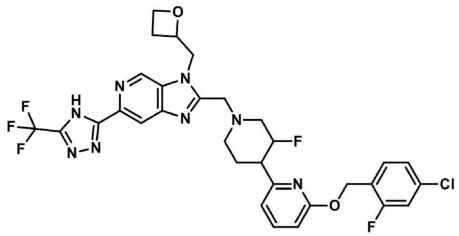
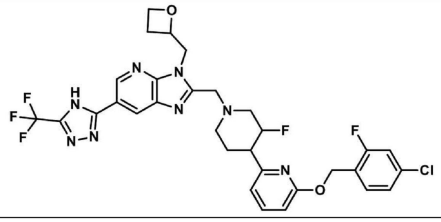
【表７８】

化合物番号	構造
４８５	
４８６	
４８７	
４８８	
４８９	

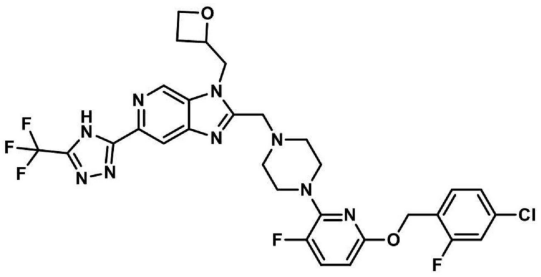
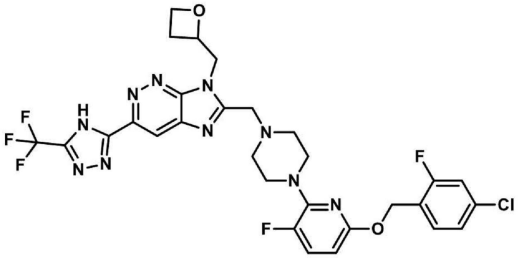
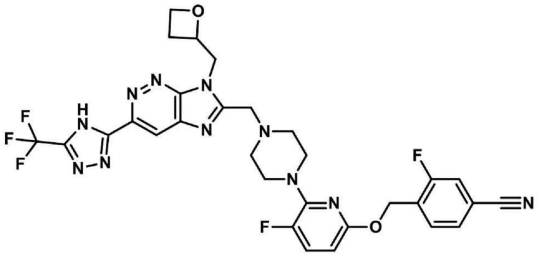
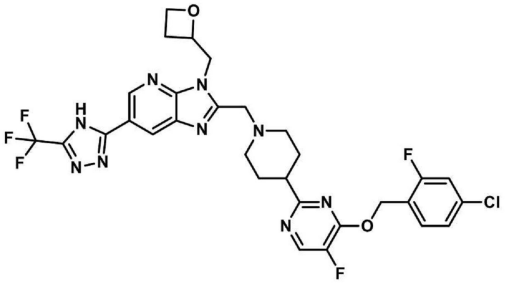
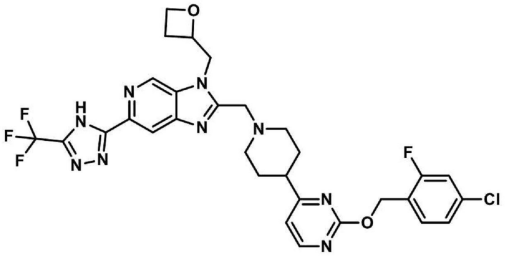
【表７９】

化合物番号	構造
４９０	
４９１	
４９２	
４９３	
４９４	

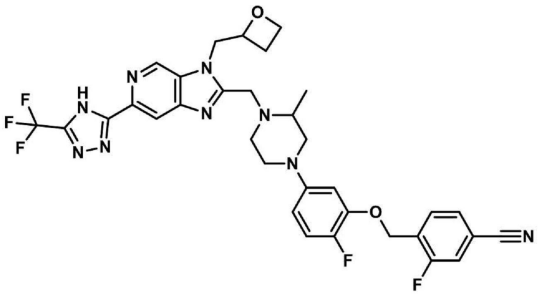
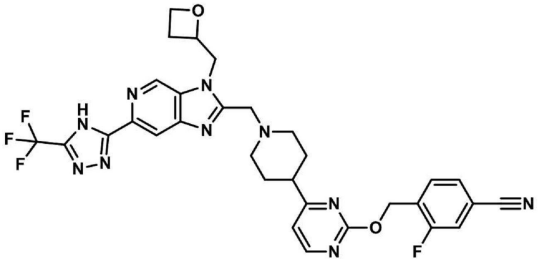
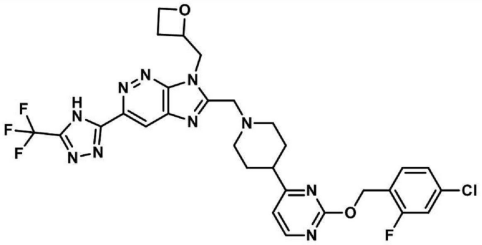
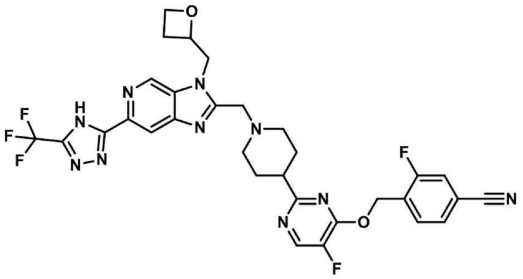
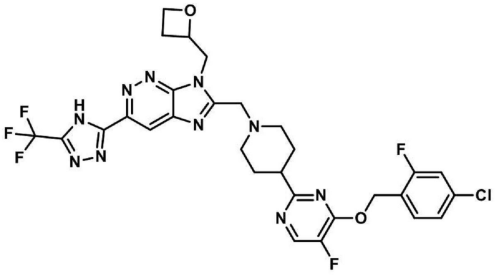
【表８０】

化合物番号	構造
４９５	
４９６	
４９７	
４９８	
４９９	
５００	

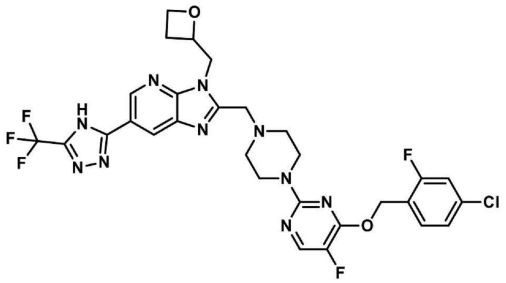
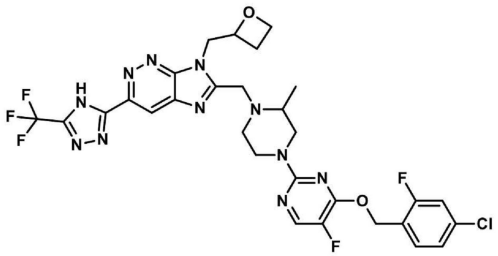
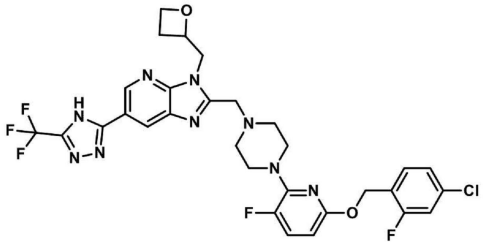
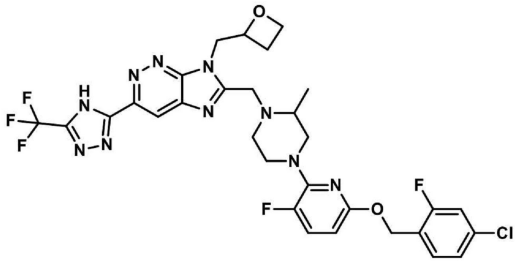
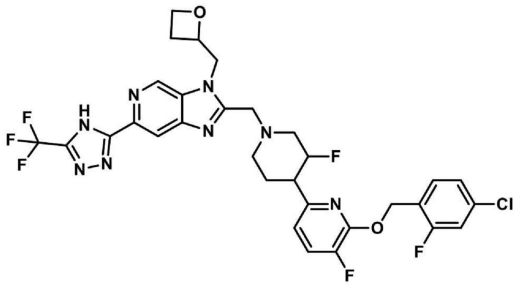
【表８１】

化合物番号	構造
５０１	
５０２	
５０３	
５０４	
５０５	

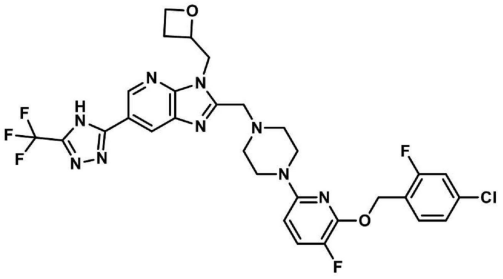
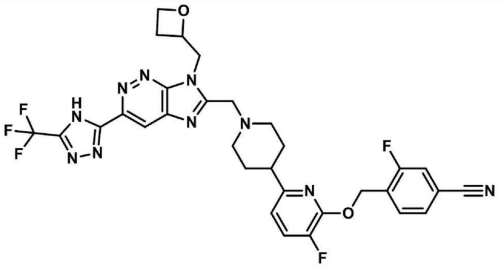
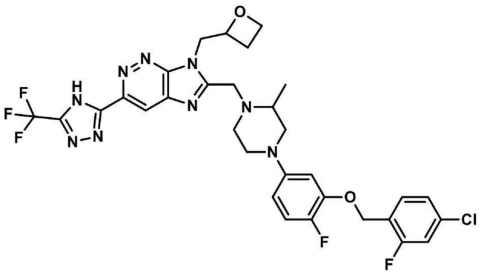
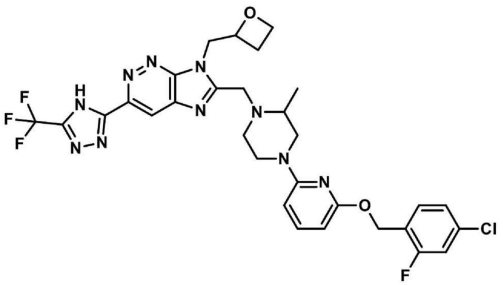
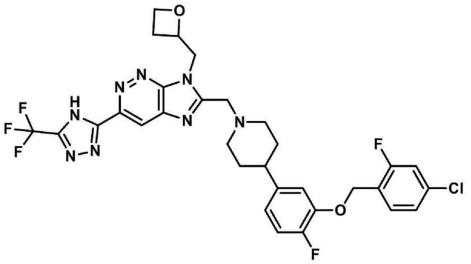
【表８２】

化合物番号	構造
５０６	
５０７	
５０８	
５０９	
５１０	

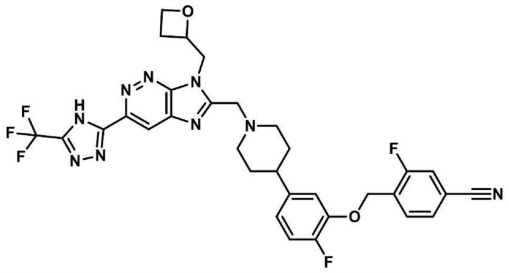
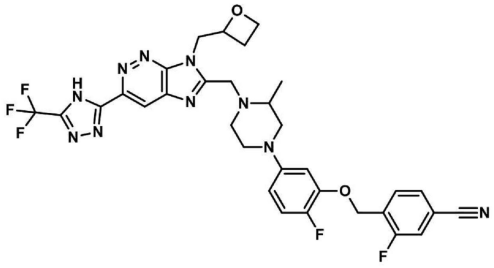
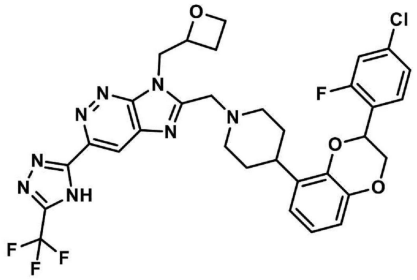
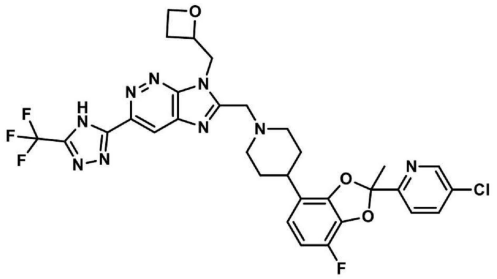
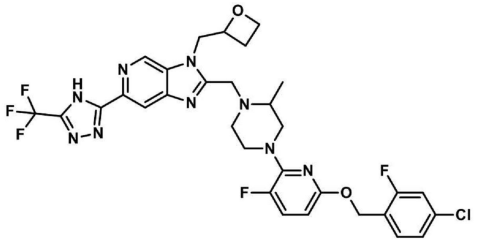
【表８３】

化合物番号	構造
５１１	
５１２	
５１３	
５１４	
５１５	

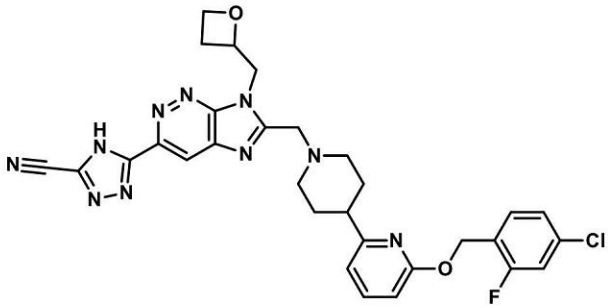
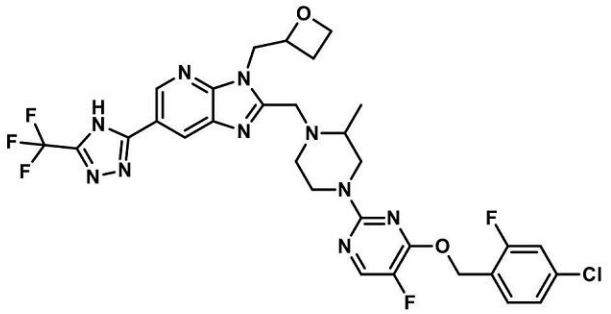
【表８４】

化合物番号	構造
５１６	
５１７	
５１８	
５１９	
５２０	

【表８５】

化合物番号	構造
５２１	
５２２	
５２３	
５２４	
５２５	

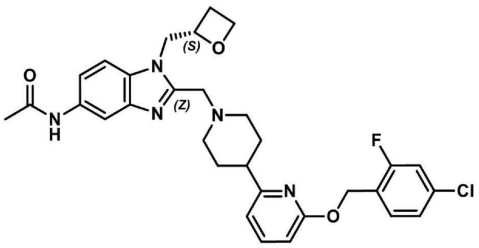
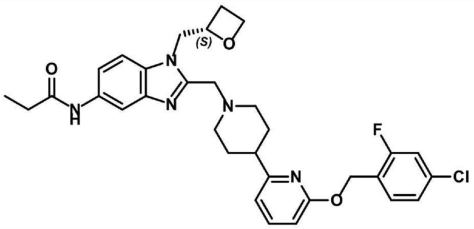
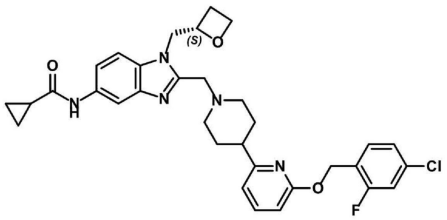
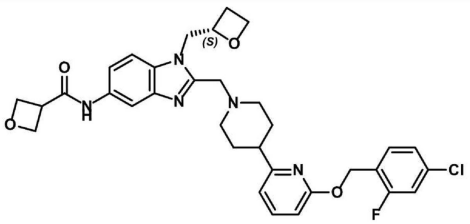
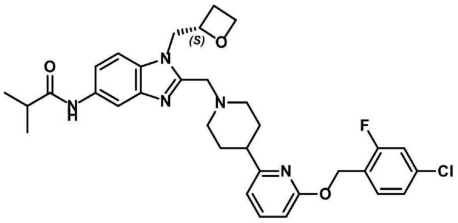
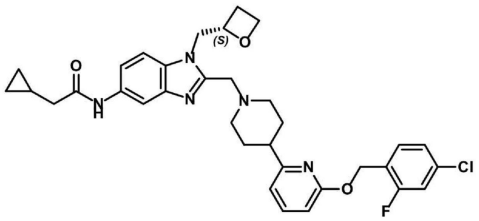
【表８６】

化合物番号	構造
５２６	
５２７	

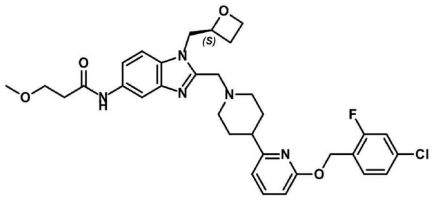
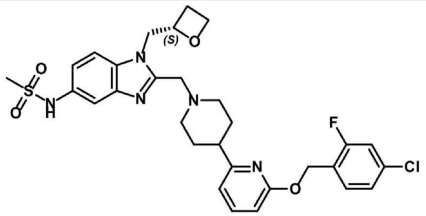
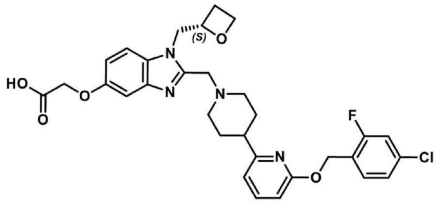
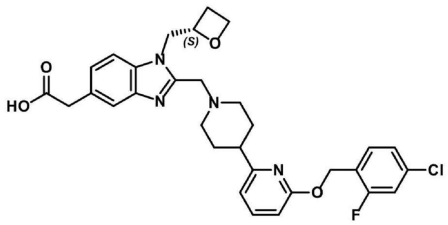
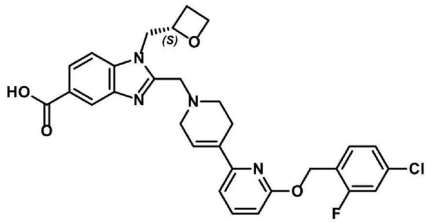
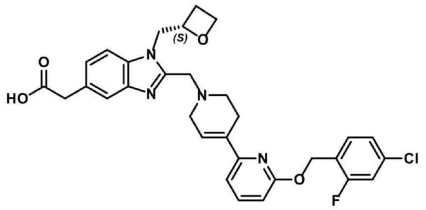
【０２２１】

【表８７】

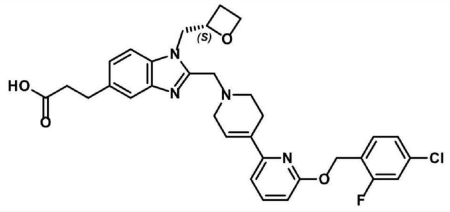
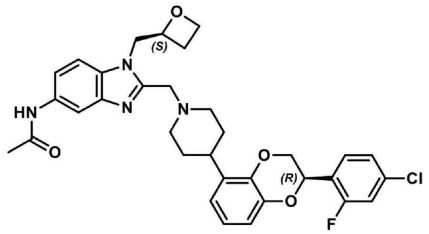
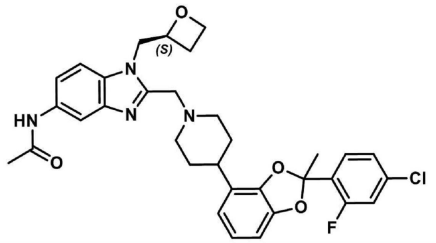
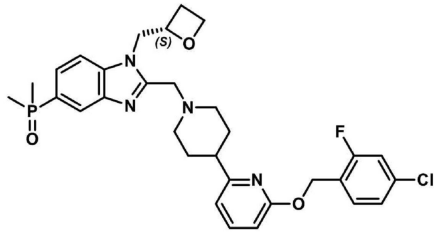
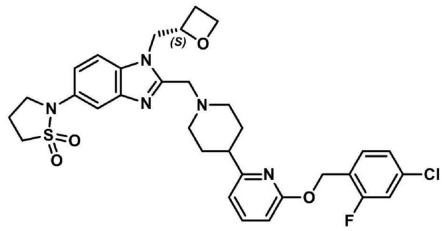
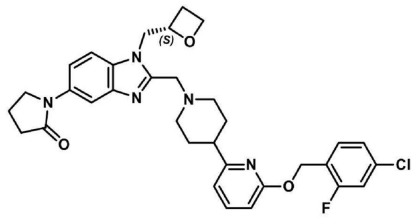
表Ｃ２

化合物番号	構造
１０１ａ	
１０２ａ	
１０３ａ	
１０４ａ	
１０５ａ	
１０６ａ	

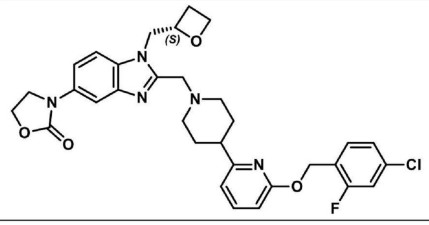
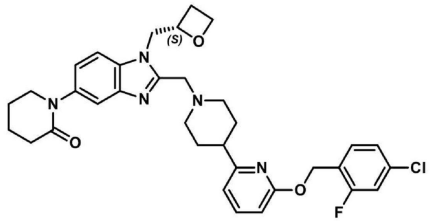
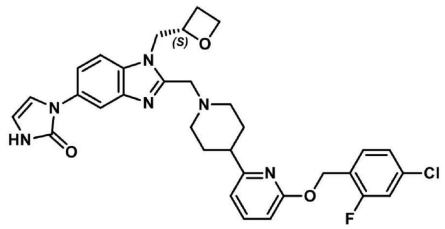
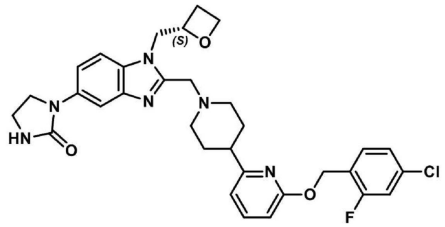
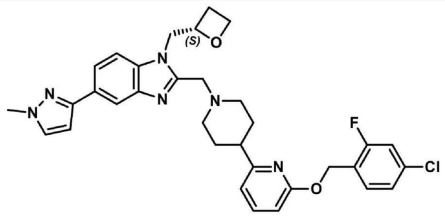
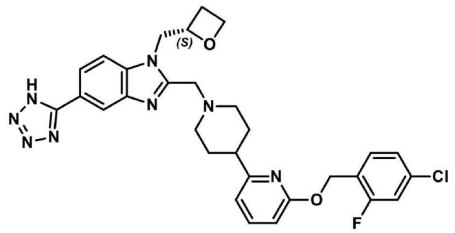
【表８８】

化合物番号	構造
１０７ａ	
１０８ａ	
１０９ａ	
１１０ａ	
１１１ａ	
１１２ａ	

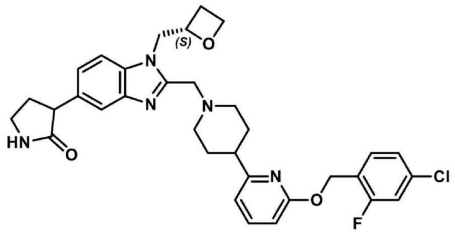
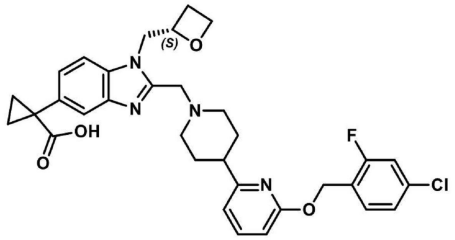
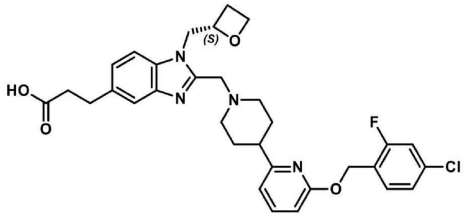
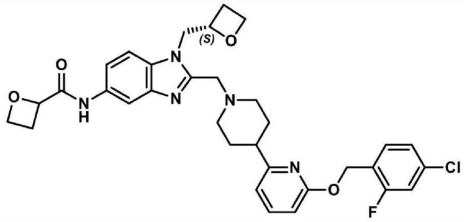
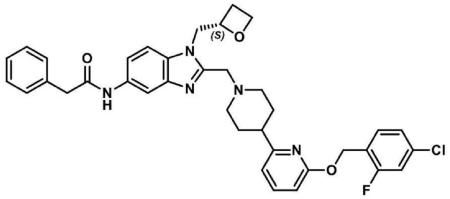
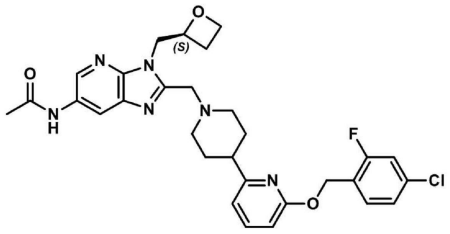
【表８９】

化合物番号	構造
１１３ａ	
１１４ａ	
１１５ａ	
１１７ａ	
１１８ａ	
１１９ａ	

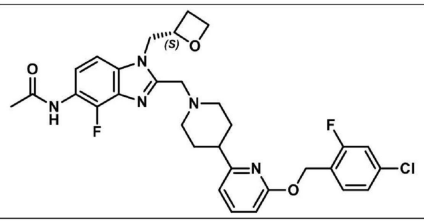
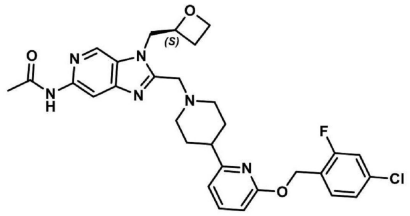
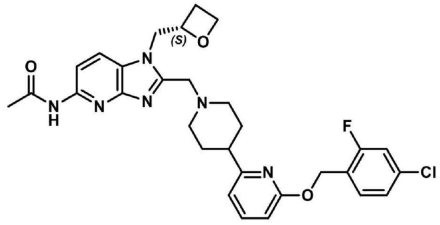
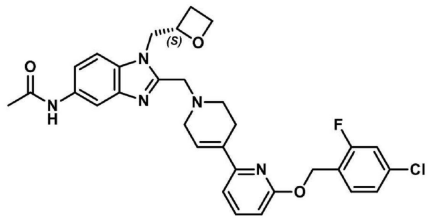
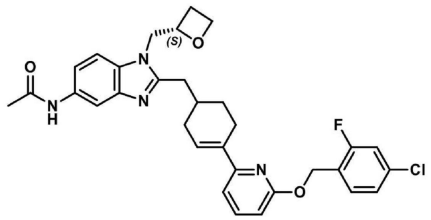
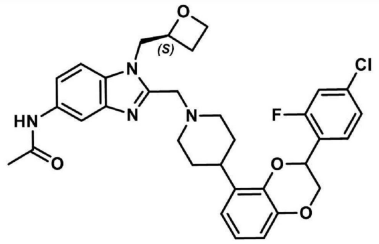
【表９０】

化合物番号	構造
１２０ａ	
１２１ａ	
１２２ａ	
１２３ａ	
１２４ａ	
１２５ａ	

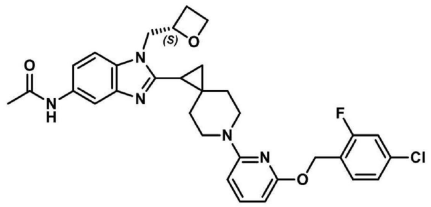
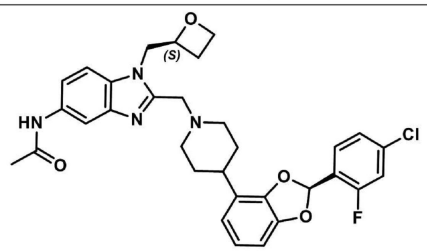
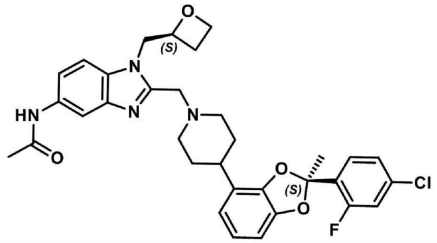
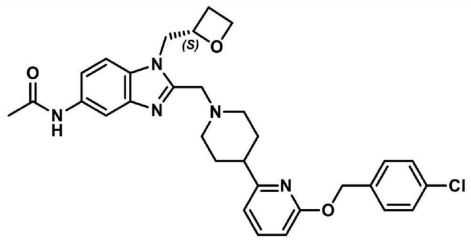
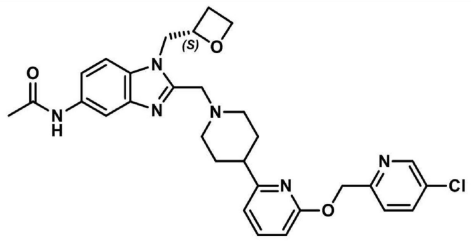
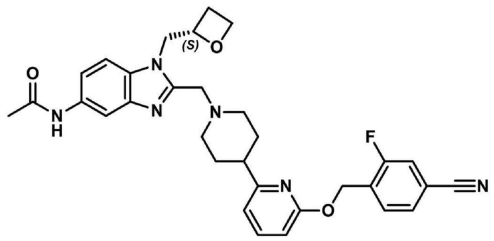
【表９１】

化合物番号	構造
１２６ａ	
１２７ａ	
１２８ａ	
１２９ａ	
１３０ａ	
１３１ａ	

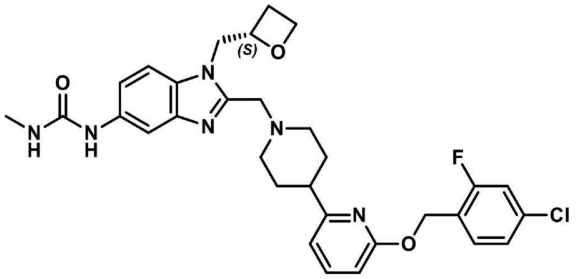
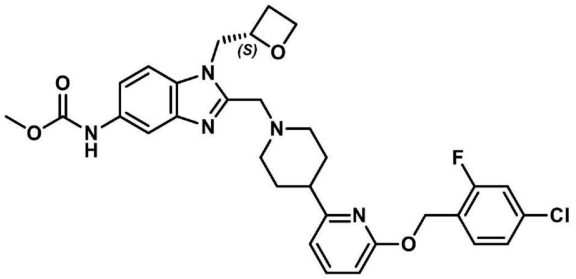
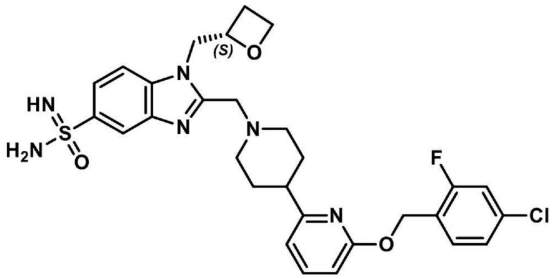
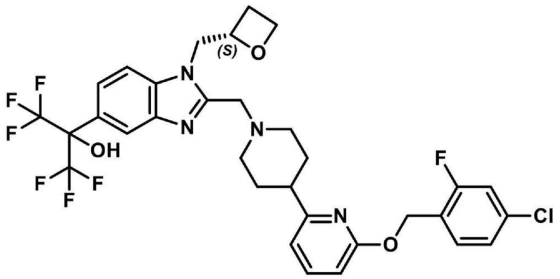
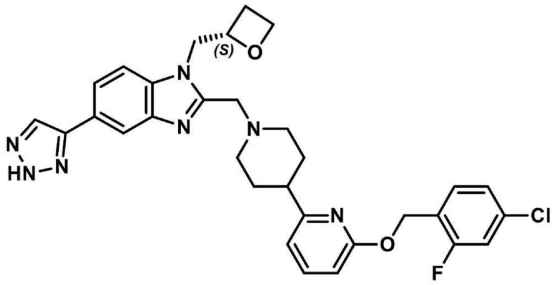
【表９２】

化合物番号	構造
１３２ａ	
１３３ａ	
１３４ａ	
１３５ａ	
１３７ａ	
１３８ａ	

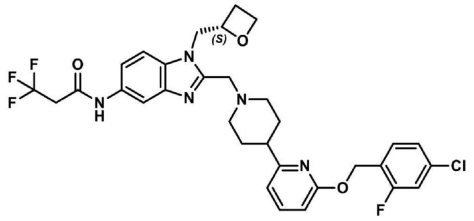
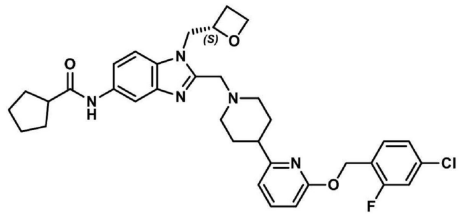
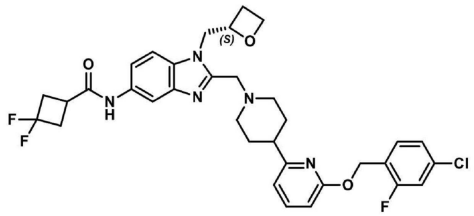
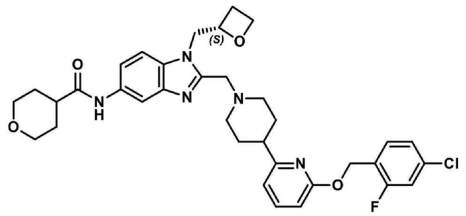
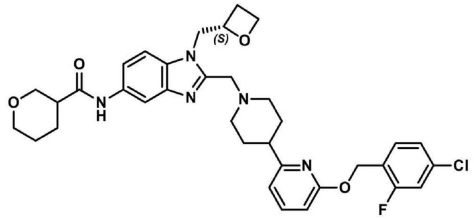
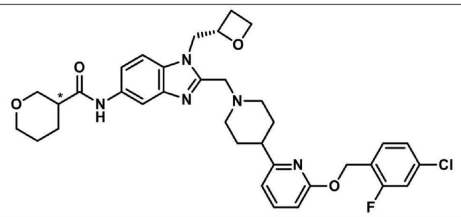
【表９３】

化合物番号	構造
１３９ａ	
１４０ａ	
１４１ａ	
１４２ａ	
１４３ａ	
１４４ａ	

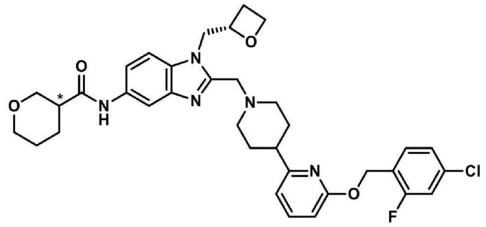
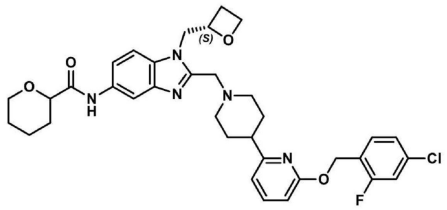
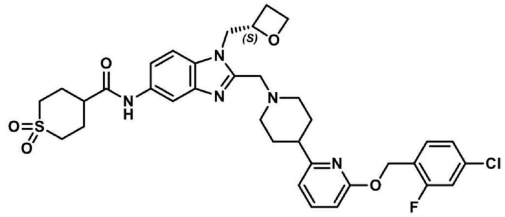
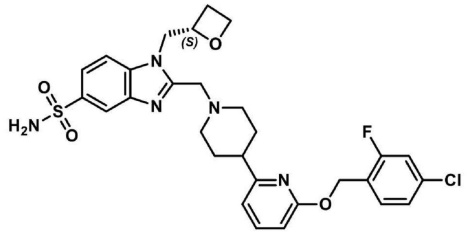
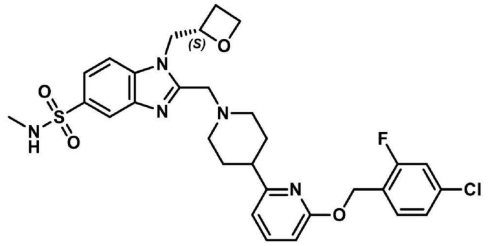
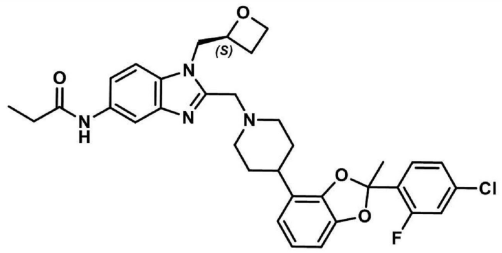
【表９４】

化合物番号	構造
１４５ａ	
１４６ａ	
１４７ａ	
１４８ａ	
１４９ａ	

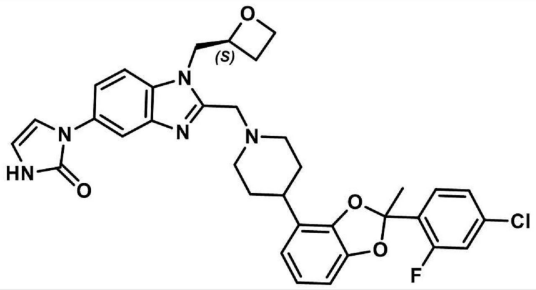
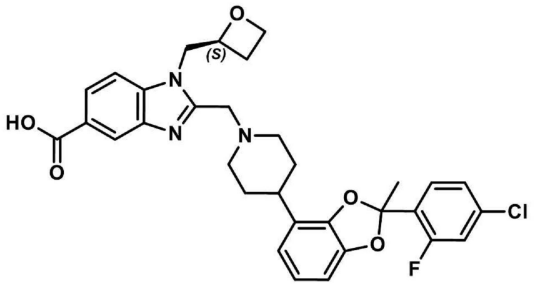
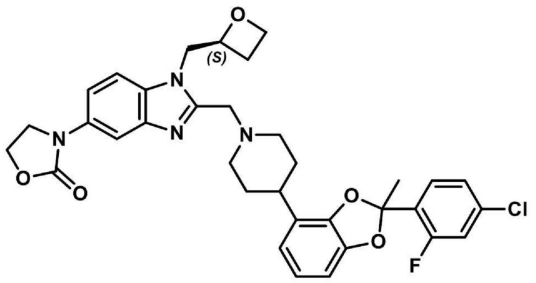
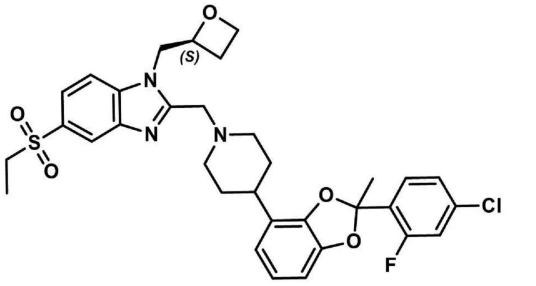
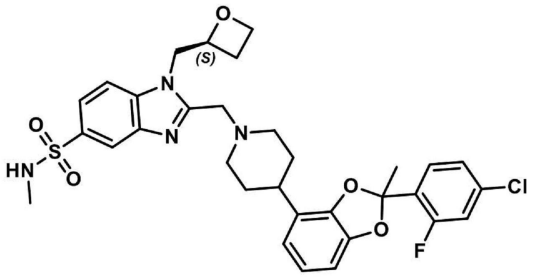
【表９５】

化合物番号	構造
１５０ａ	
１５１ａ	
１５２ａ	
１５３ａ	
１５４ａ	
１５４ｂ	

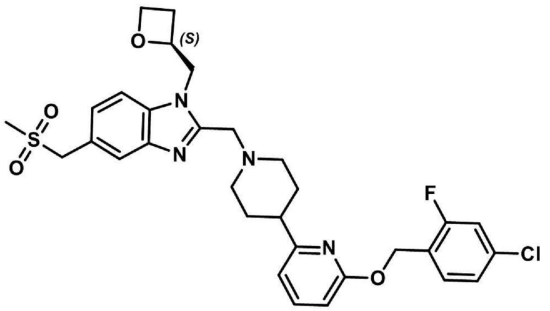
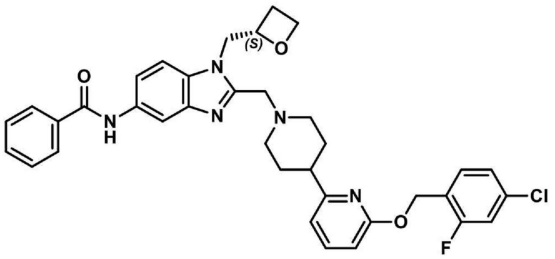
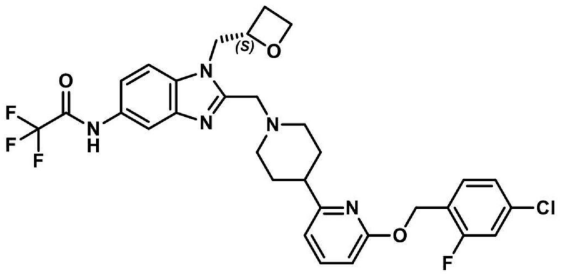
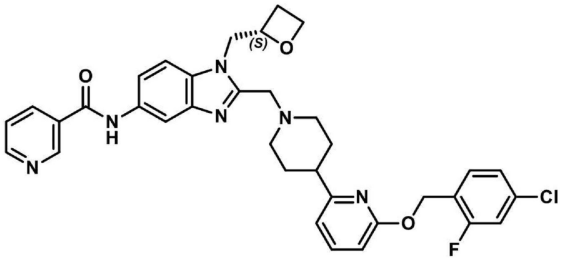
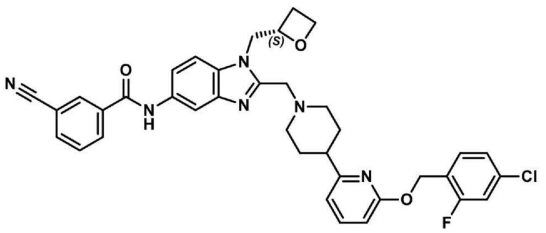
【表９６】

化合物番号	構造
１５４ｃ	
１５５ａ	
１５６ａ	
１５７ａ	
１５８ａ	
１５９ａ	

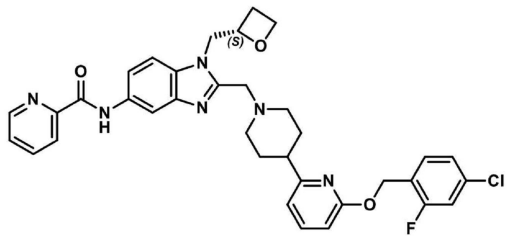
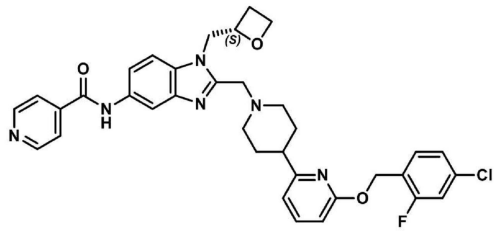
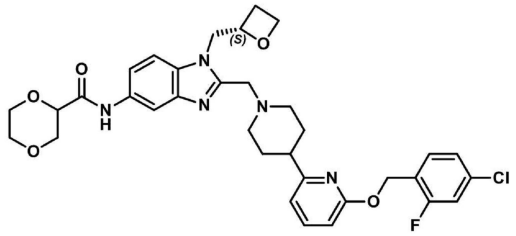
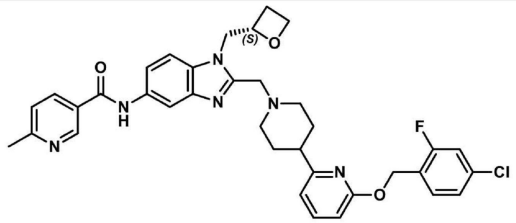
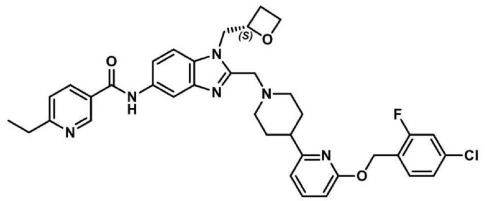
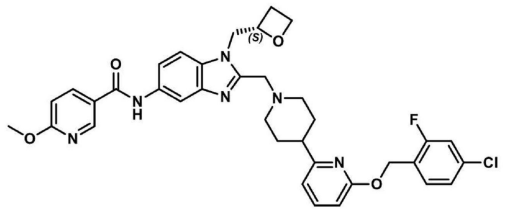
【表９７】

化合物番号	構造
１６０ａ	
１６１ａ	
１６２ａ	
１６３ａ	
１６４ａ	

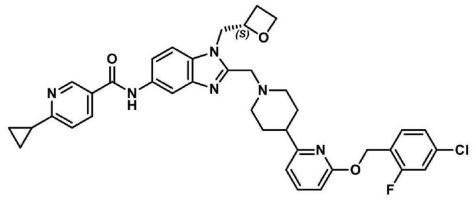
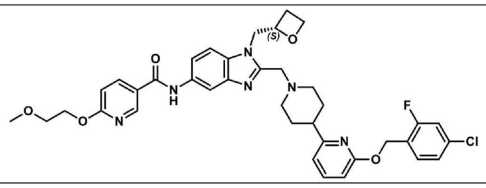
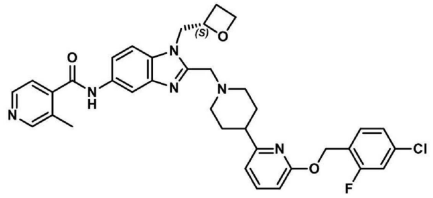
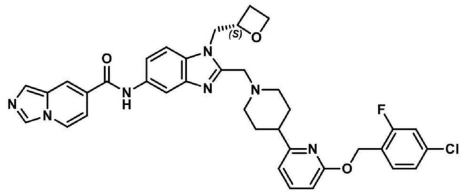
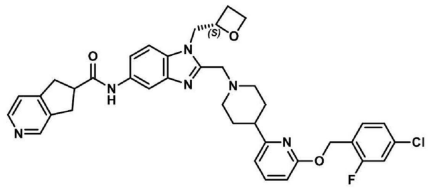
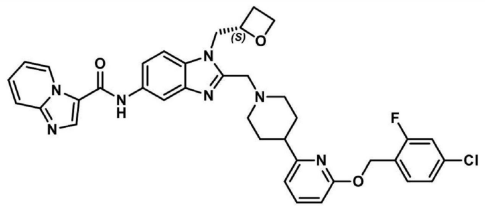
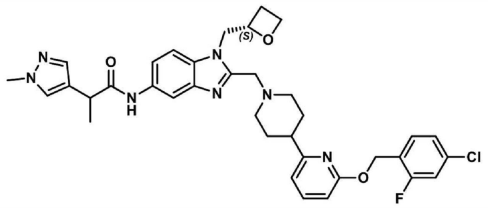
【表９８】

化合物番号	構造
１６５ａ	
１６６ａ	
１６７ａ	
１６８ａ	
１６９ａ	

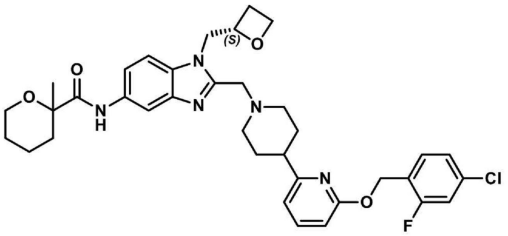
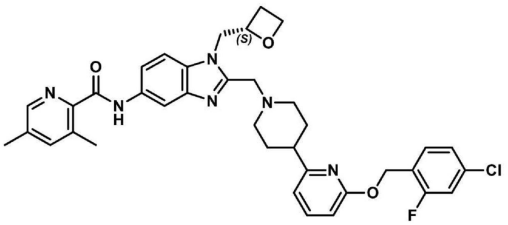
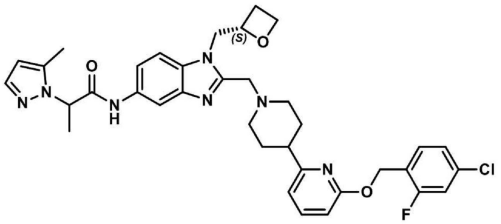
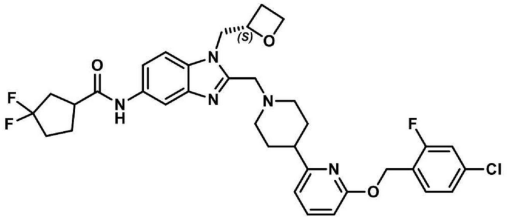
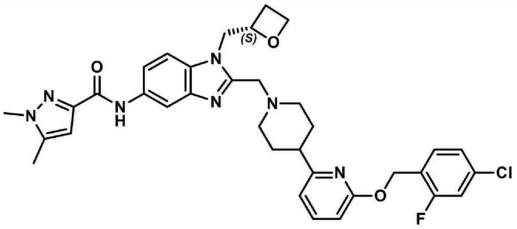
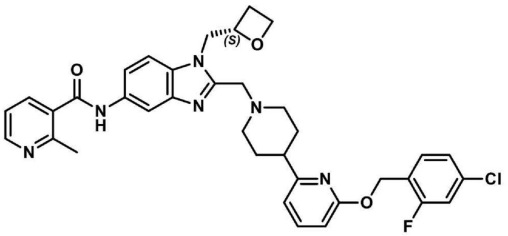
【表９９】

化合物番号	構造
１７０ａ	
１７１ａ	
１７２ａ	
１７３ａ	
１７４ａ	
１７５ａ	

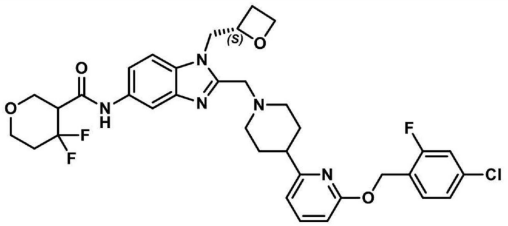
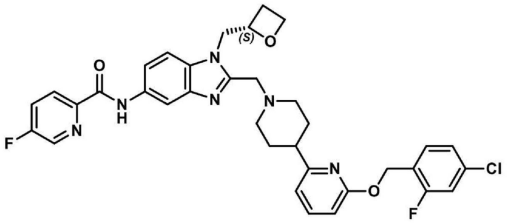
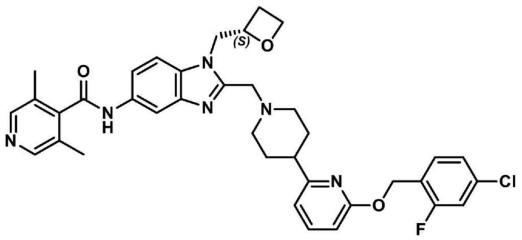
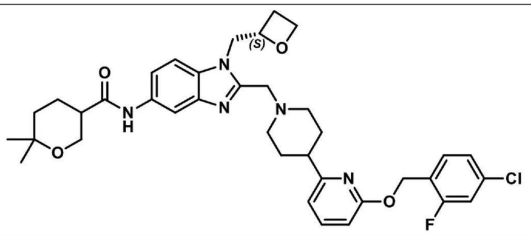
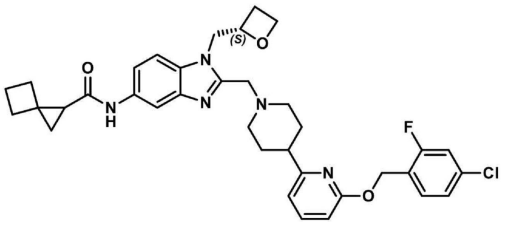
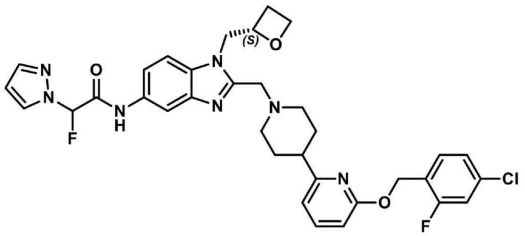
【表１００】

化合物番号	構造
１７６ａ	
１７７ａ	
１７８ａ	
１７９ａ	
１８０ａ	
１８１ａ	
１８２ａ	

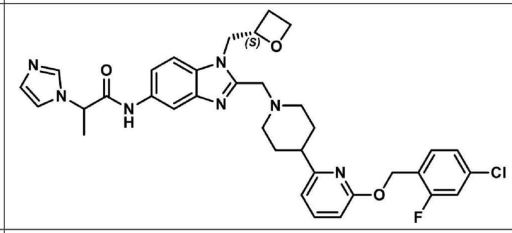
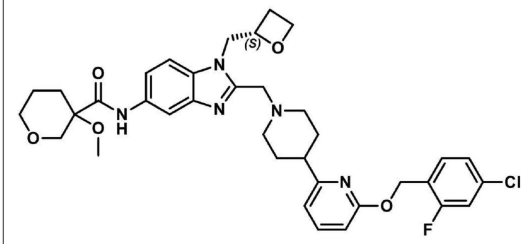
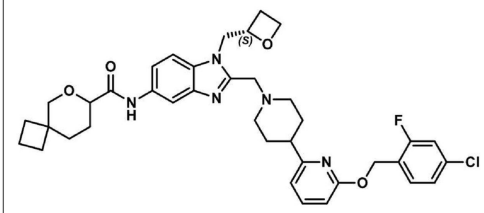
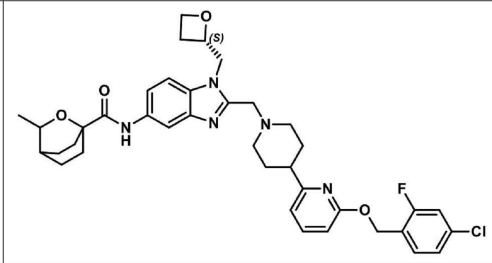
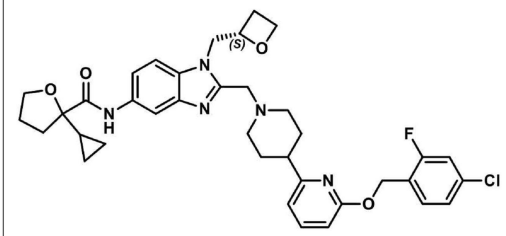
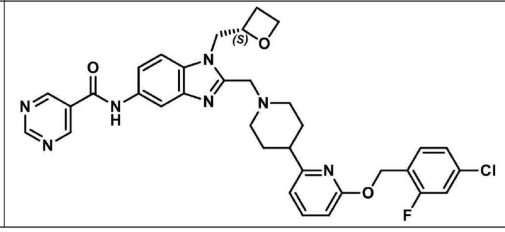
【表１０１】

化合物番号	構造
１８３ａ	
１８４ａ	
１８５ａ	
１８６ａ	
１８７ａ	
１８８ａ	

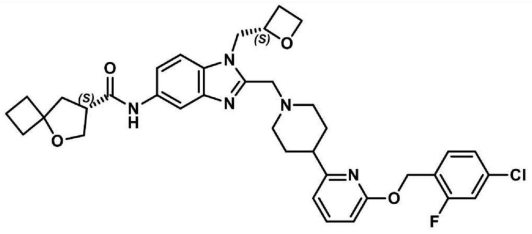
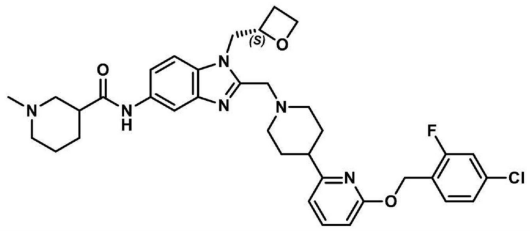
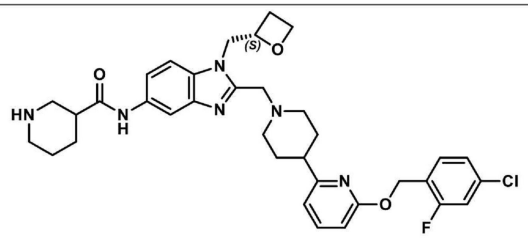
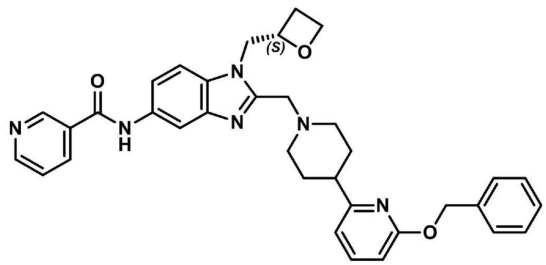
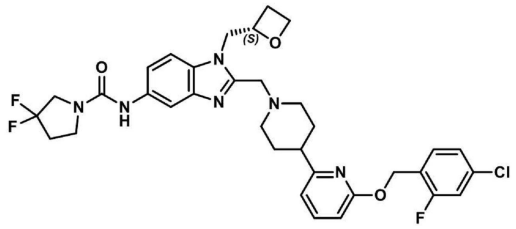
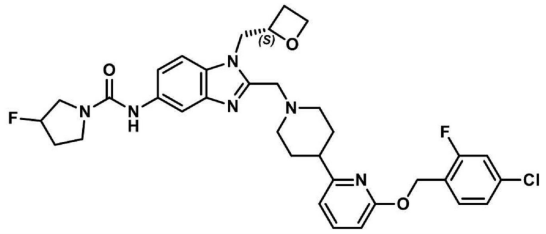
【表１０２】

化合物番号	構造
１８９ａ	
１９０ａ	
１９１ａ	
１９２ａ	
１９３ａ	
１９４ａ	

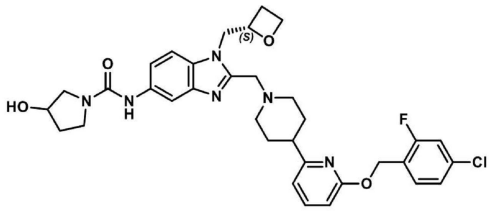
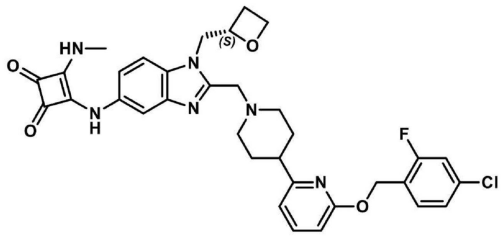
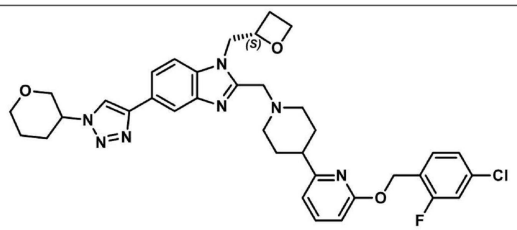
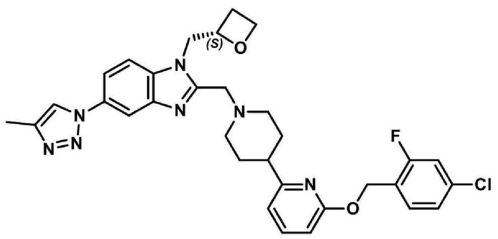
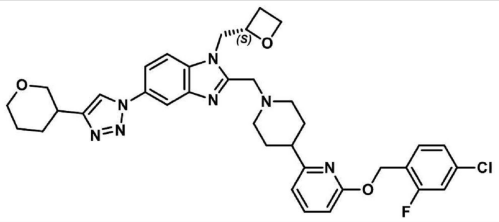
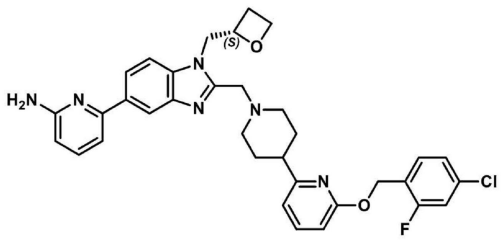
【表１０３】

化合物番号	構造
１９５ａ	
１９６ａ	
１９７ａ	
１９８ａ	
１９９ａ	
２００ａ	

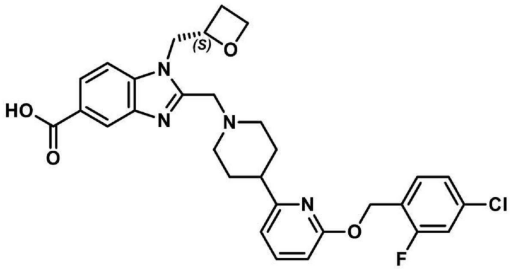
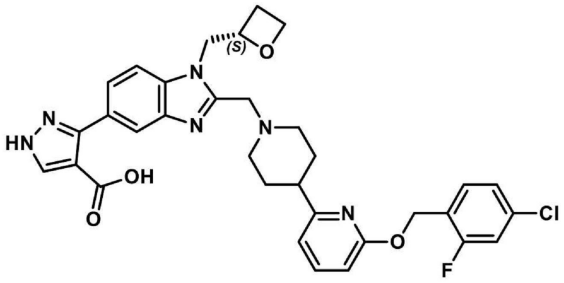
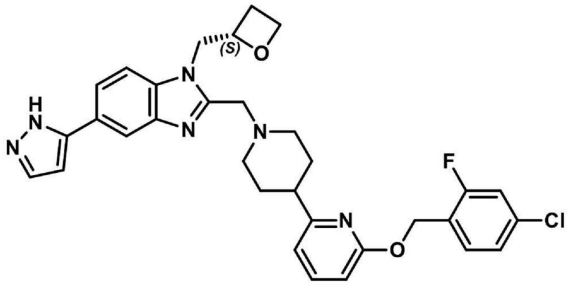
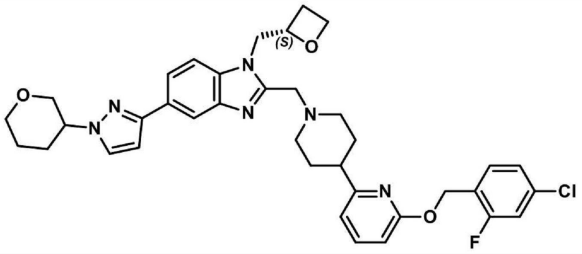
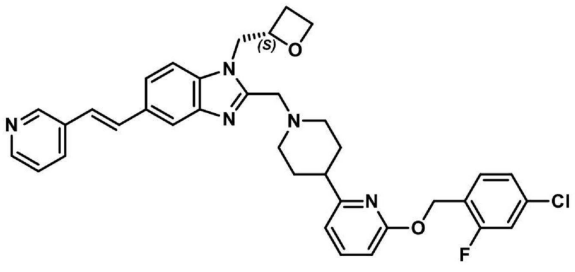
【表１０４】

化合物番号	構造
２０１ａ	
２０２ａ	
２０３ａ	
２０４ａ	
２０５ａ	
２０６ａ	

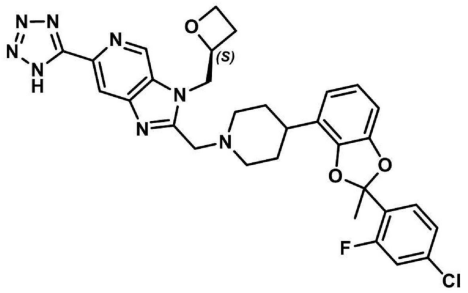
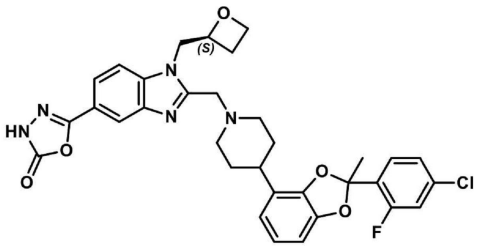
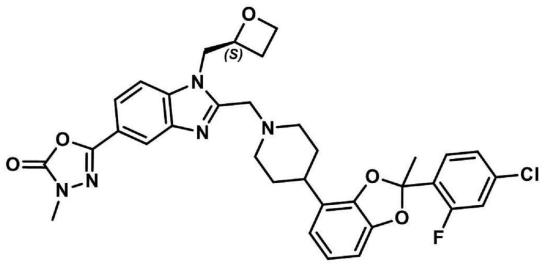
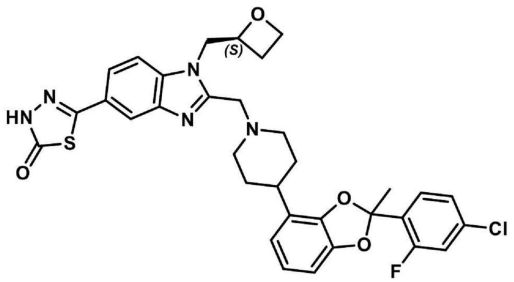
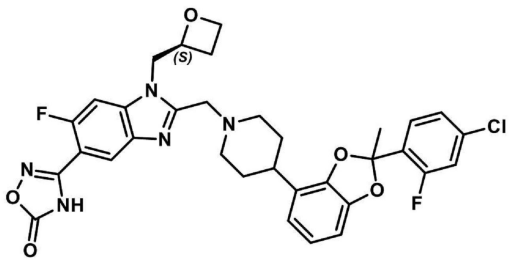
【表１０５】

化合物番号	構造
２０７ａ	
２０８ａ	
２０９ａ	
２１０ａ	
２１１ａ	
２１２ａ	

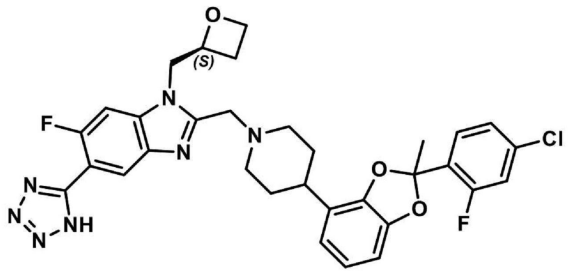
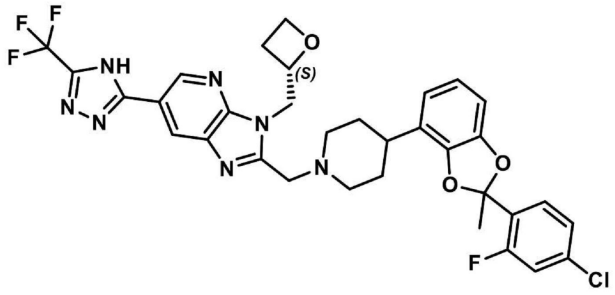
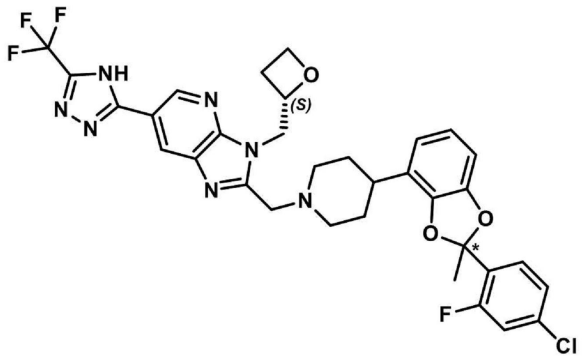
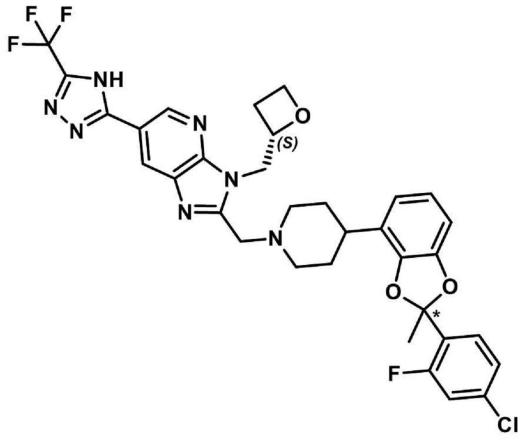
【表１０６】

化合物番号	構造
２１３ａ	
２１４ａ	
２１５ａ	
２１６ａ	
２１７ａ	

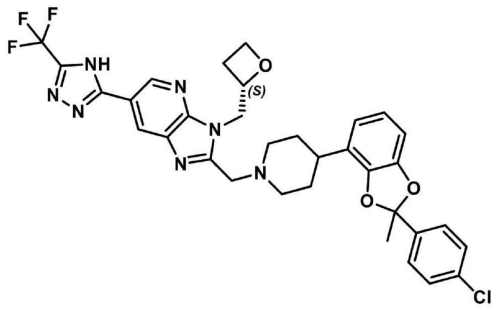
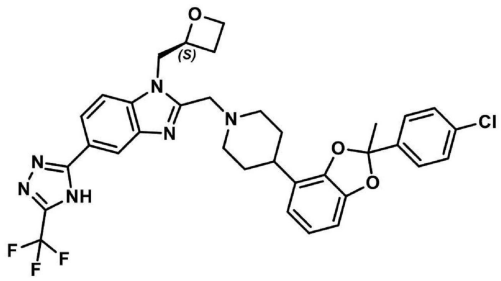
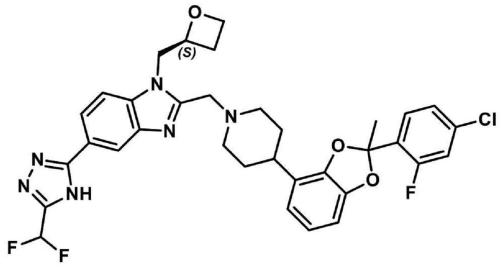
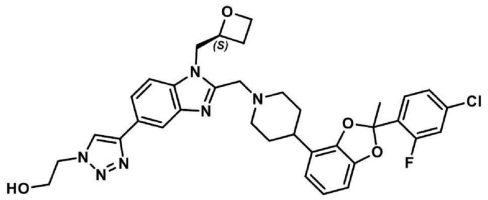
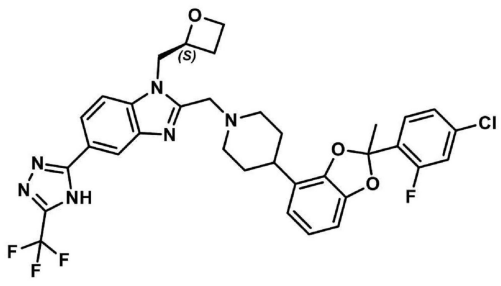
【表１０７】

化合物番号	構造
２１８ａ	
２１９ａ	
２２０ａ	
２２１ａ	
２２２ａ	

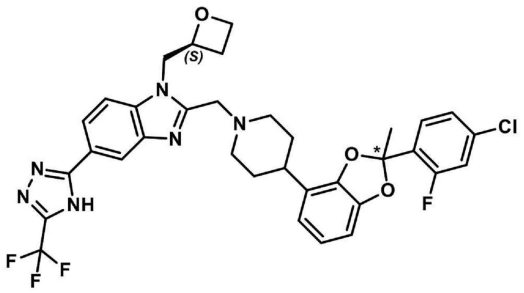
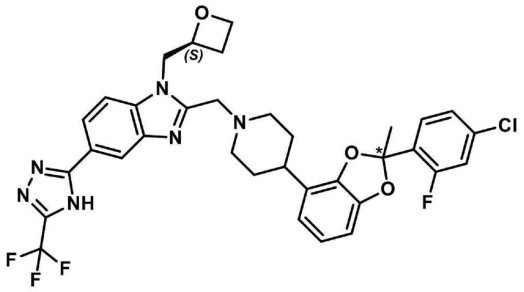
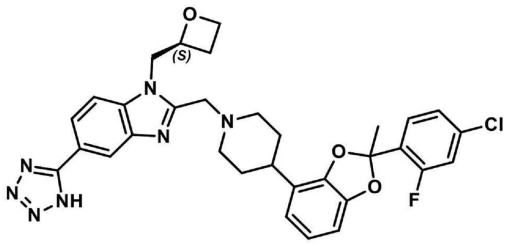
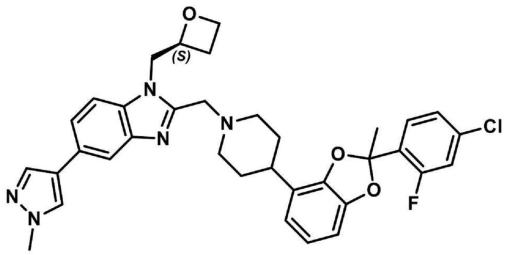
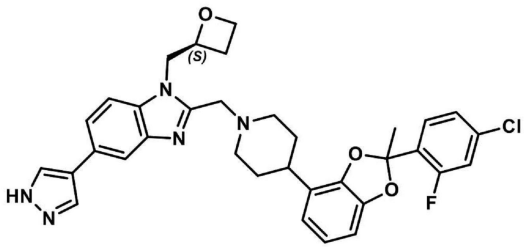
【表１０８】

化合物番号	構造
２２３ａ	
２２４ａ	
２２４ｂ	
２２４ｃ	

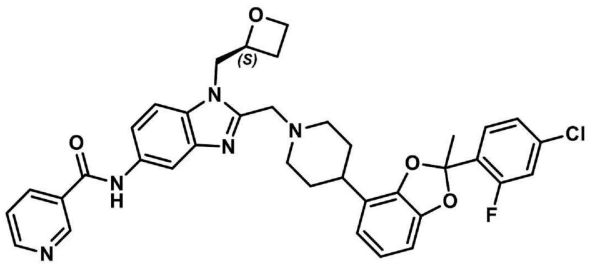
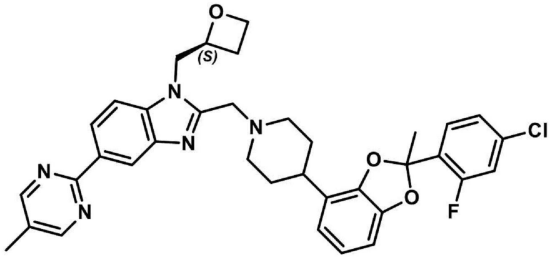
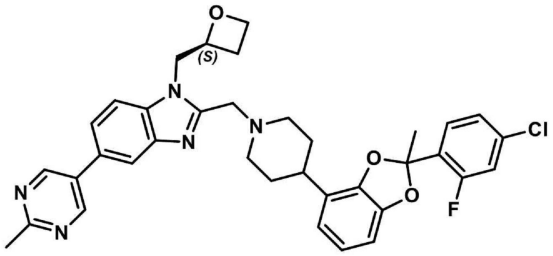
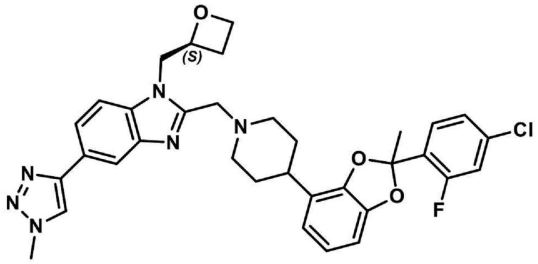
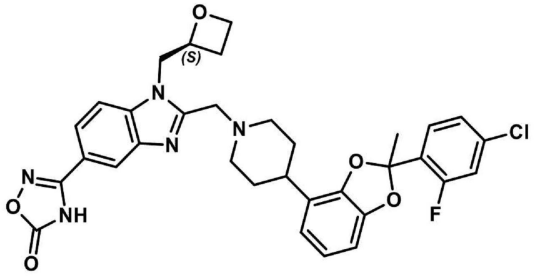
【表１０９】

化合物番号	構造
２２５ａ	
２２６ａ	
２２７ａ	
２２８ａ	
２２９ａ	

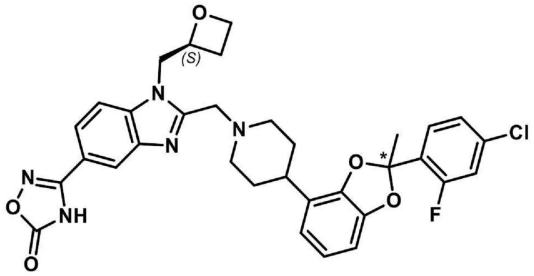
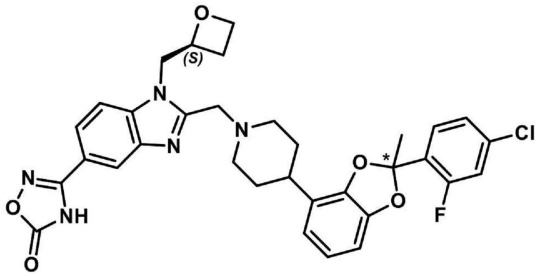
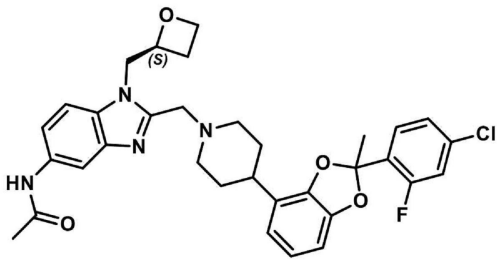
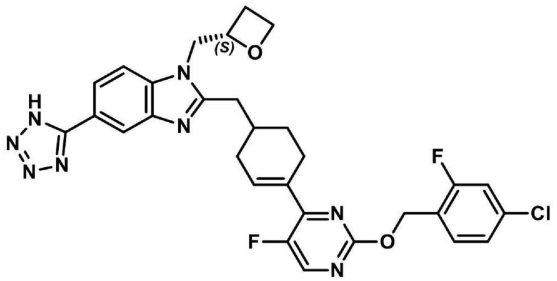
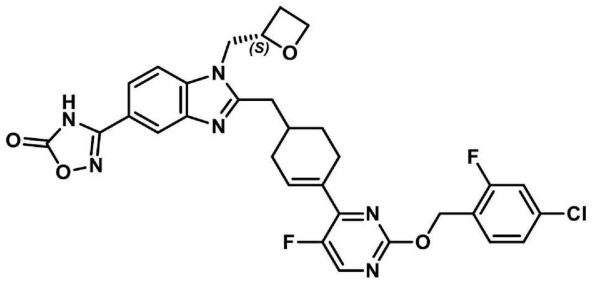
【表１１０】

化合物番号	構造
２２９ｂ	
２２９ｃ	
２３２ａ	
２３３ａ	
２３４ａ	

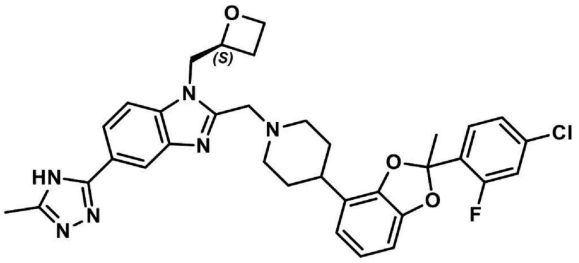
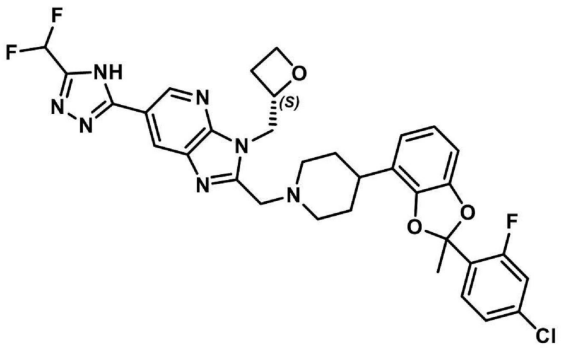
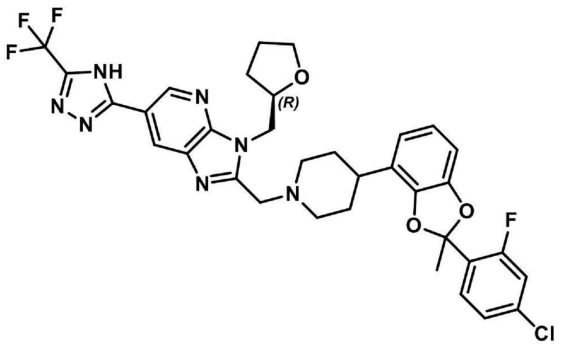
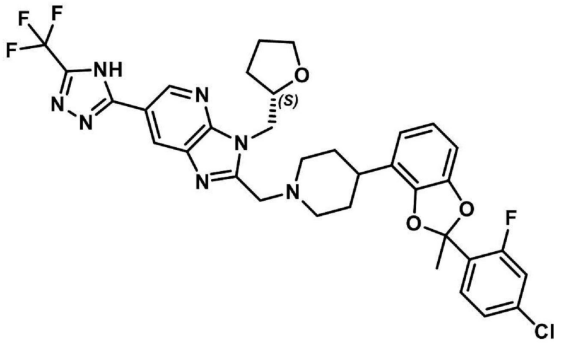
【表１１１】

化合物番号	構造
２３５ａ	
２３６ａ	
２３７ａ	
２３８ａ	
２３９ａ	

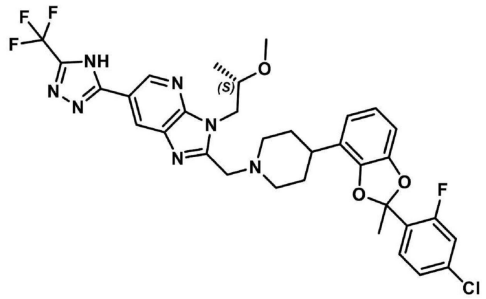
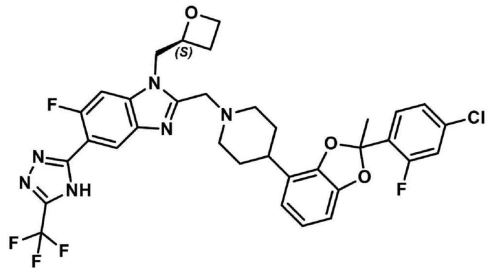
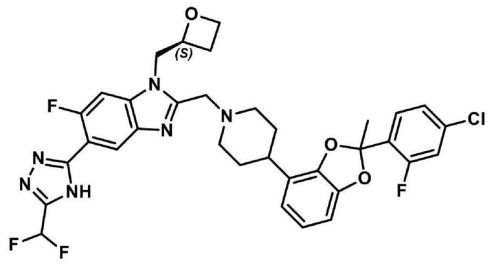
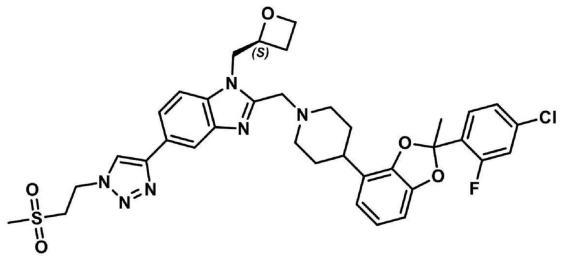
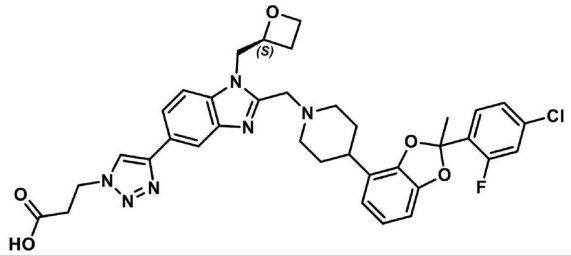
【表１１２】

化合物番号	構造
２３９ｂ	
２３９ｃ	
２４０ａ	
２４１ａ	
２４２ａ	

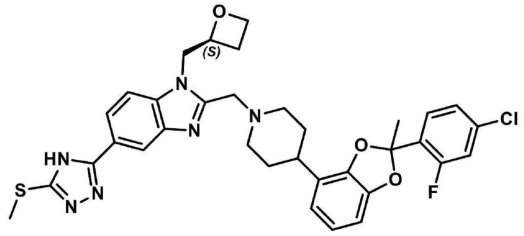
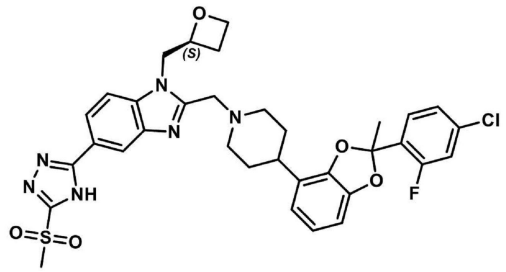
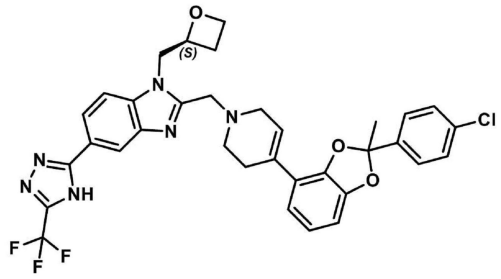
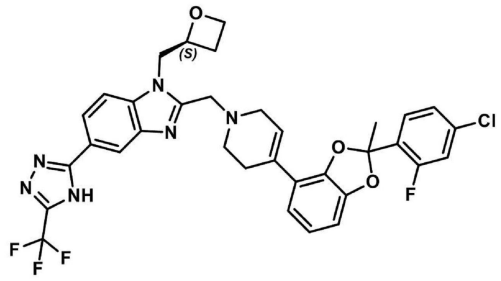
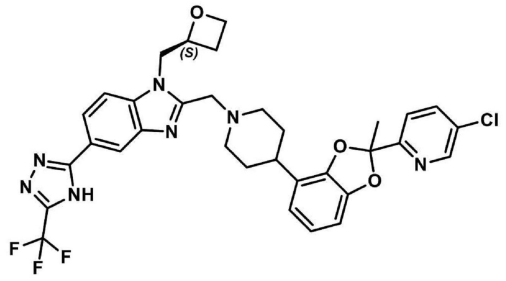
【表１１３】

化合物番号	構造
２４３ａ	
２４４ａ	
２４５ａ	
２４６ａ	

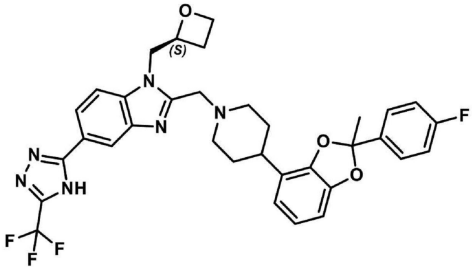
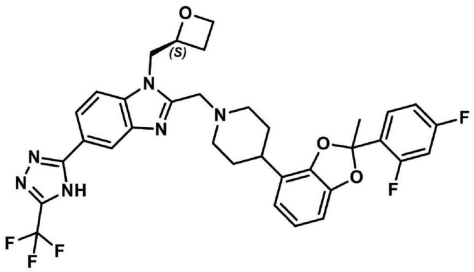
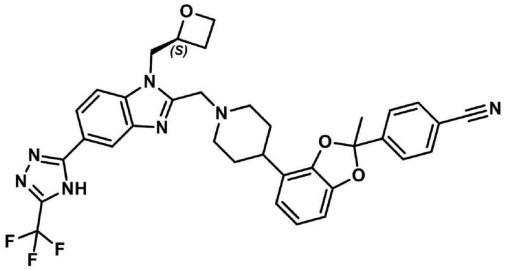
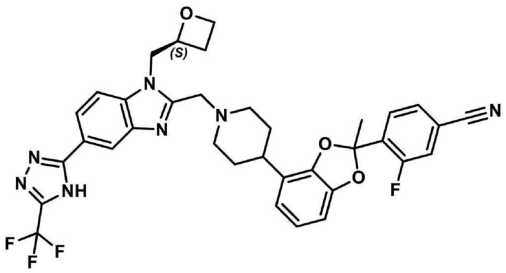
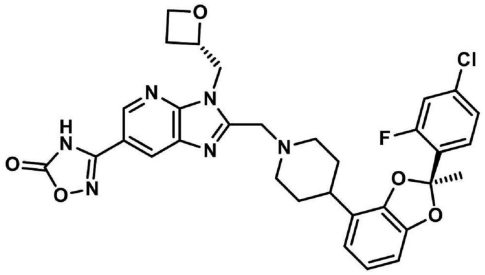
【表１１４】

化合物番号	構造
２４７ａ	
２４８ａ	
２４９ａ	
２５０ａ	
２５１ａ	

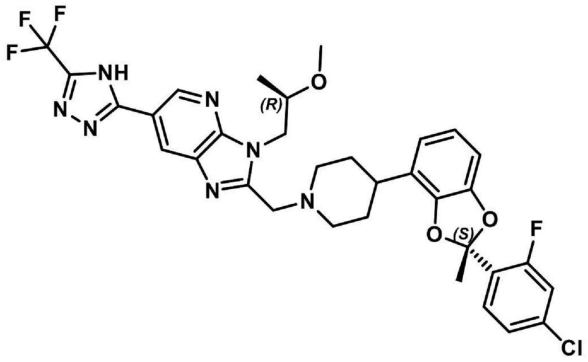
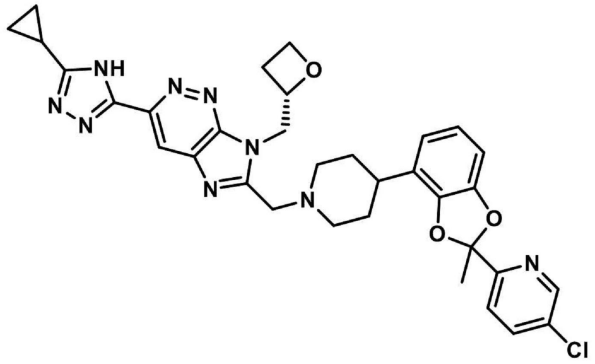
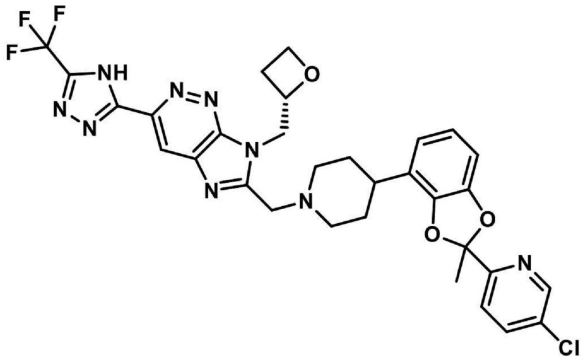
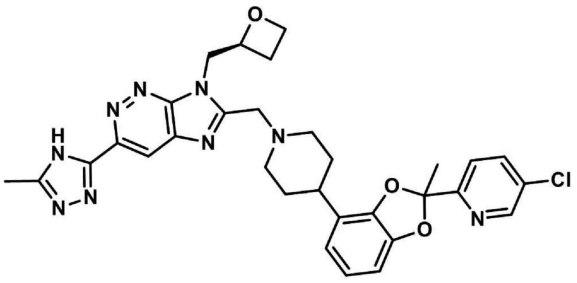
【表１１５】

化合物番号	構造
２５２ａ	
２５３ａ	
２５５ａ	
２５６ａ	
２５７ａ	

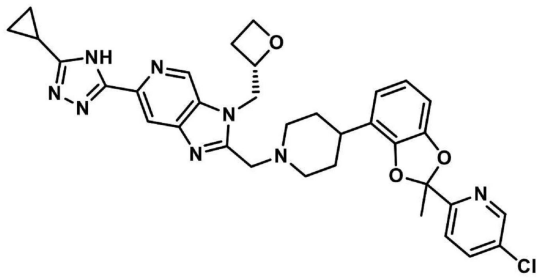
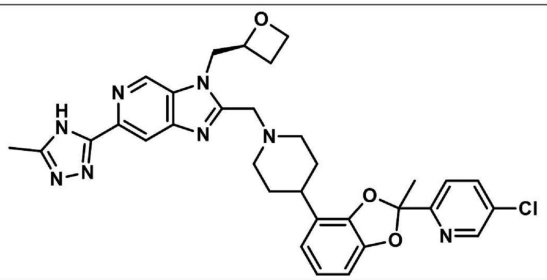
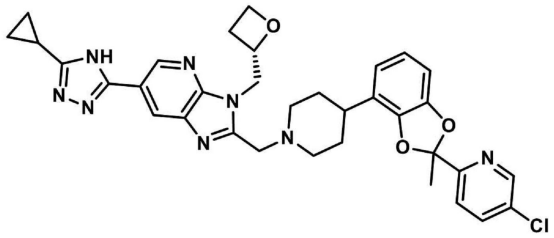
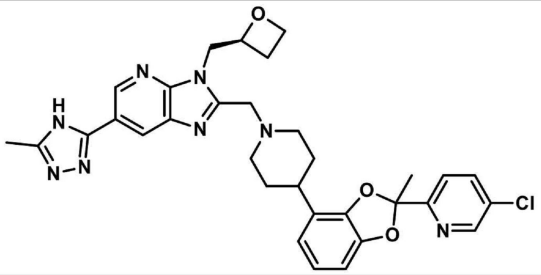
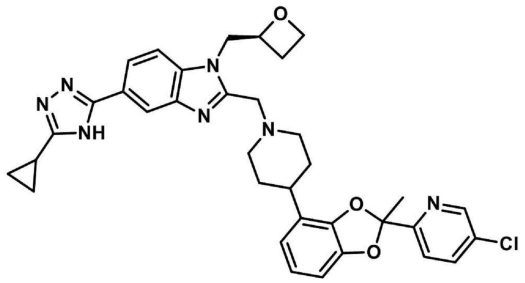
【表１１６】

化合物番号	構造
２５８ａ	
２５９ａ	
２６０ａ	
２６１ａ	
２６２ａ	

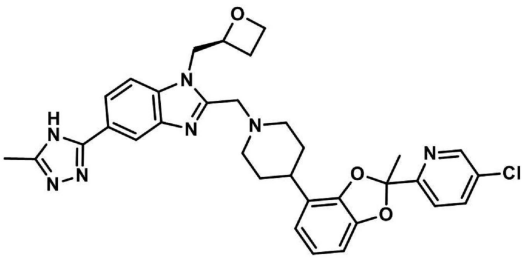
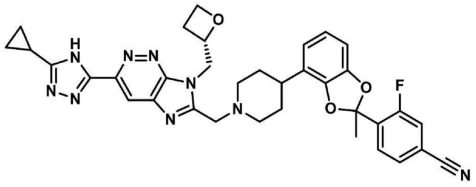
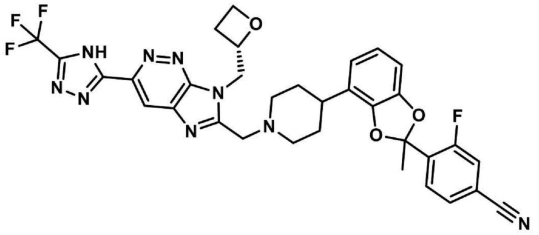
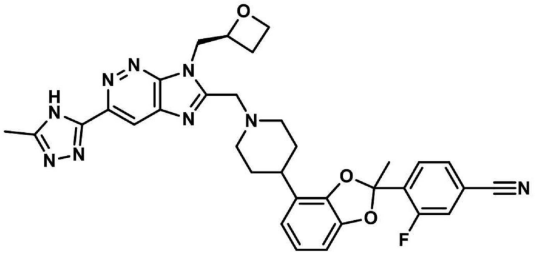
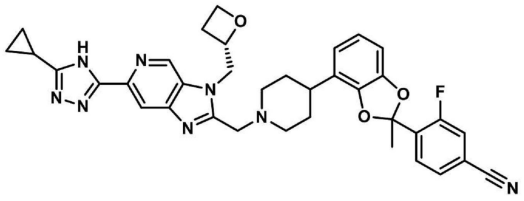
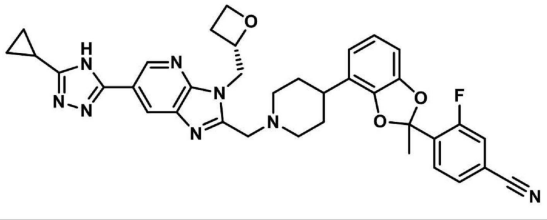
【表１１７】

化合物番号	構造
２４７ｂ	
２６３ａ	
２６４ａ	
２６５ａ	

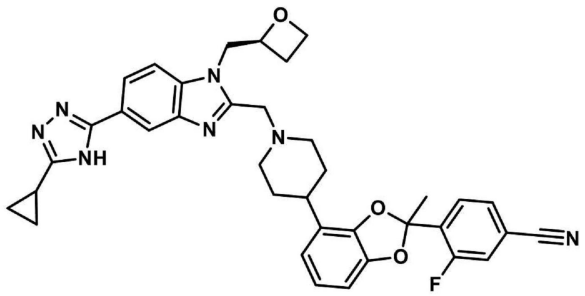
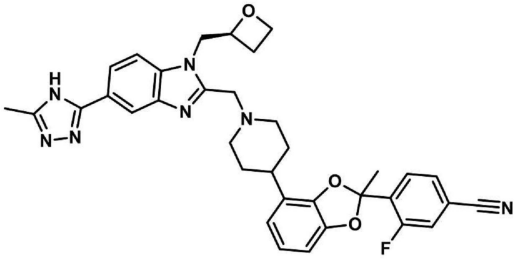
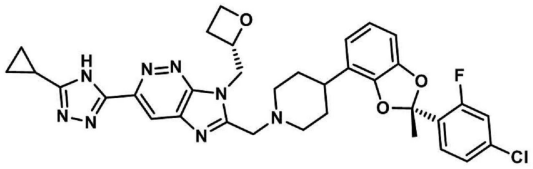
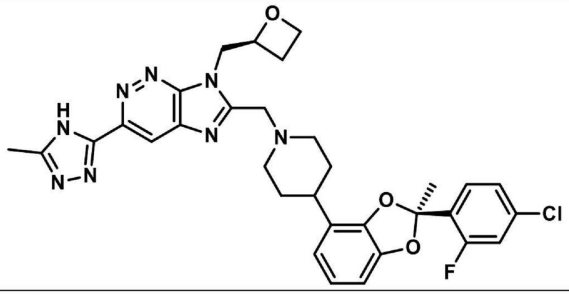
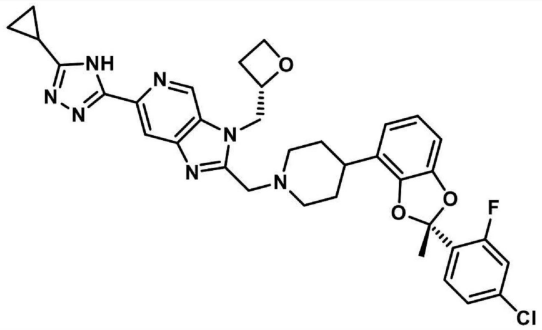
【表１１８】

化合物番号	構造
２６６ａ	
２６７ａ	
２６８ａ	
２６９ａ	
２７０ａ	

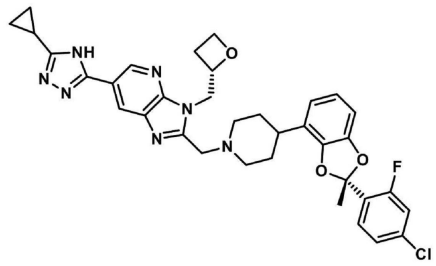
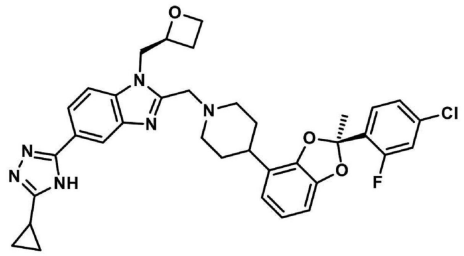
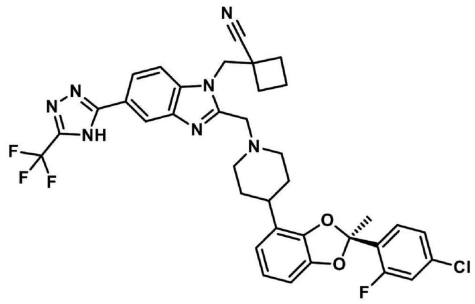
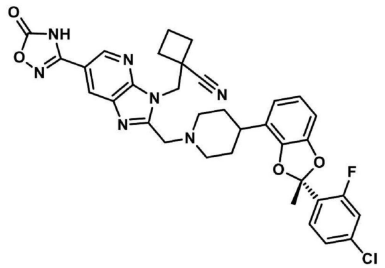
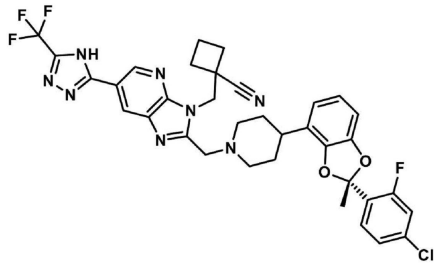
【表１１９】

化合物番号	構造
２７１ａ	
２７２ａ	
２７３ａ	
２７４ａ	
２７５ａ	
２７６ａ	

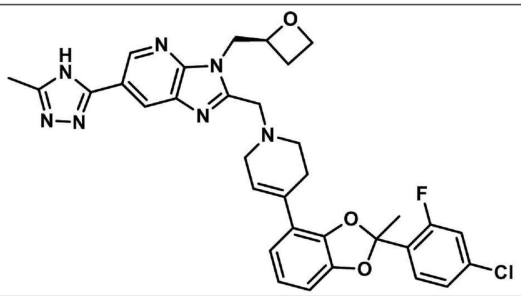
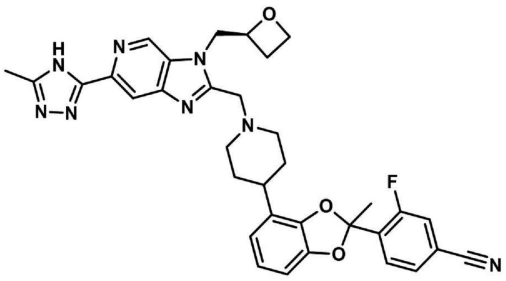
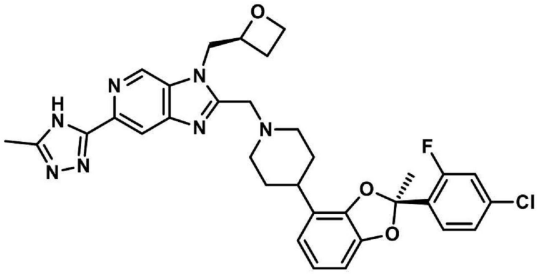
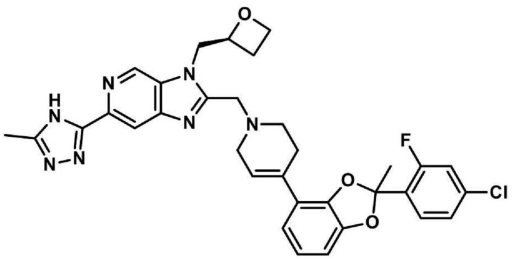
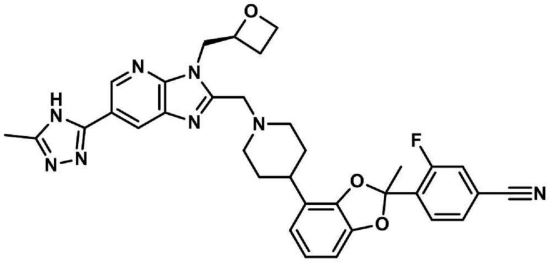
【表１２０】

化合物番号	構造
２７７ａ	
２７８ａ	
２７９ａ	
２８０ａ	
２８１ａ	

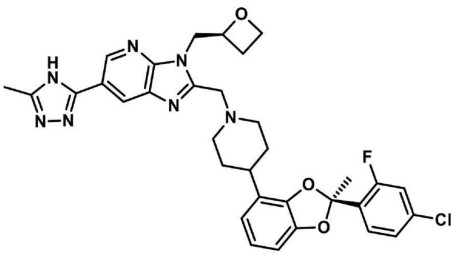
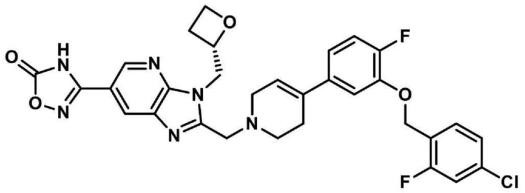
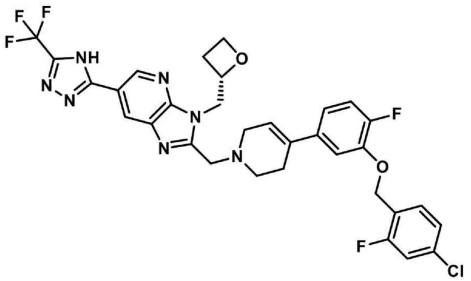
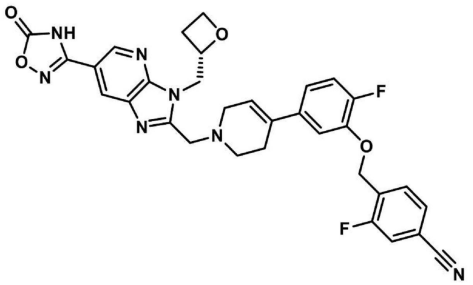
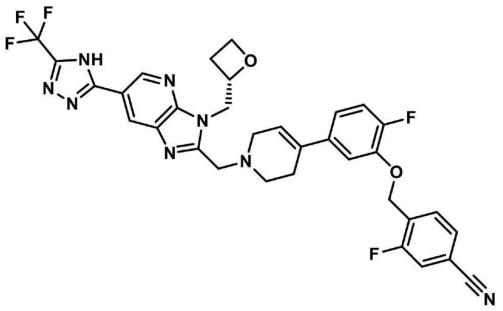
【表１２１】

化合物番号	構造
２８２ａ	
２８３ａ	
２８４ａ	
２８５ａ	
２８６ａ	

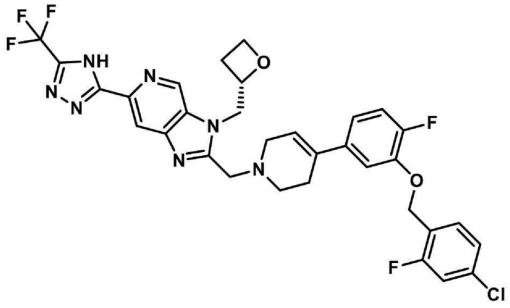
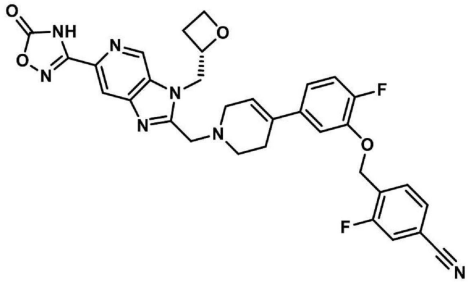
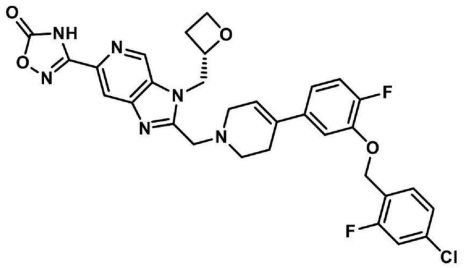
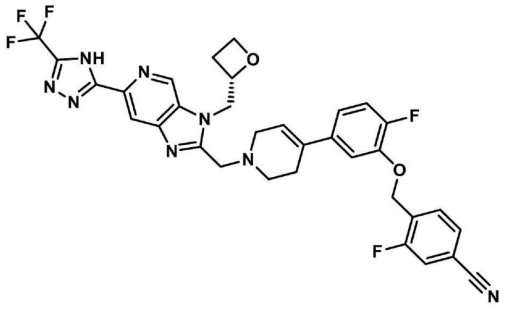
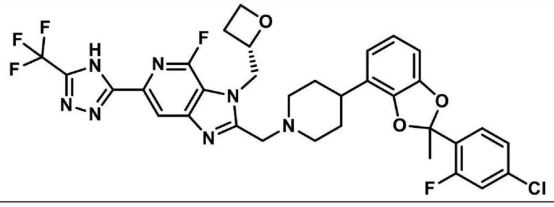
【表１２２】

化合物番号	構造
２８７ａ	
２８８ａ	
２８９ａ	
２９０ａ	
２９１ａ	

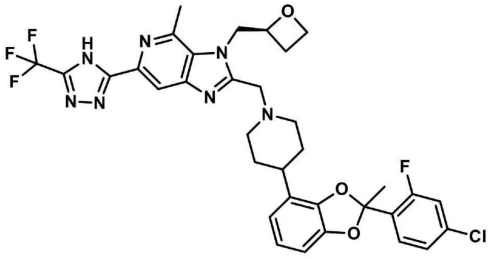
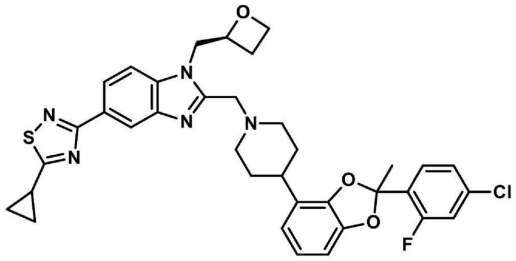
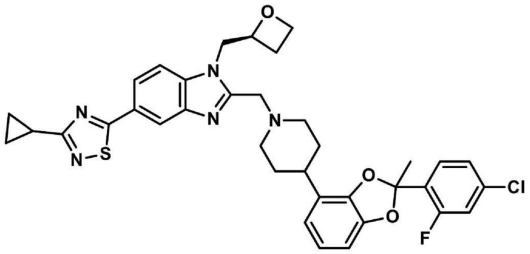
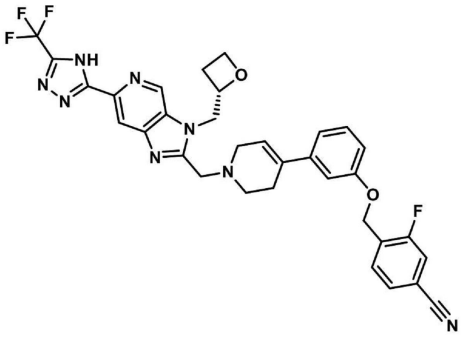
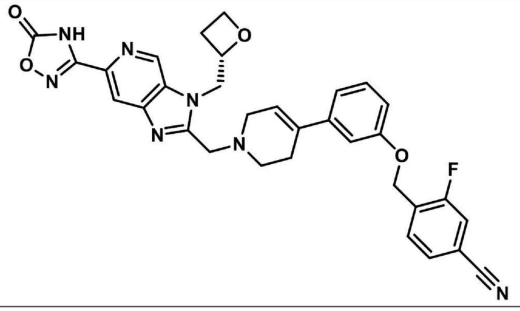
【表１２３】

化合物番号	構造
２９２ａ	
２９３ａ	
２９４ａ	
２９５ａ	
２９６ａ	

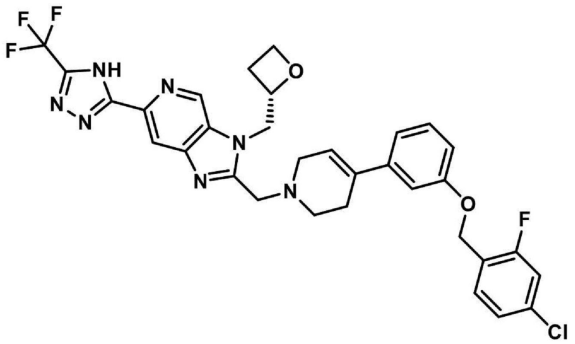
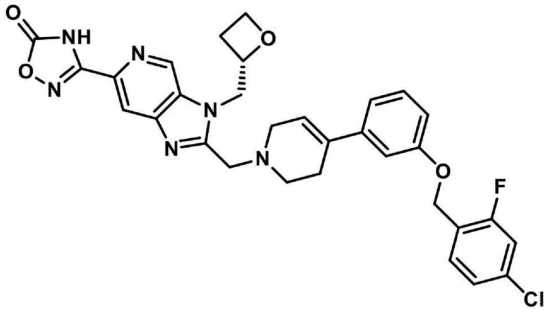
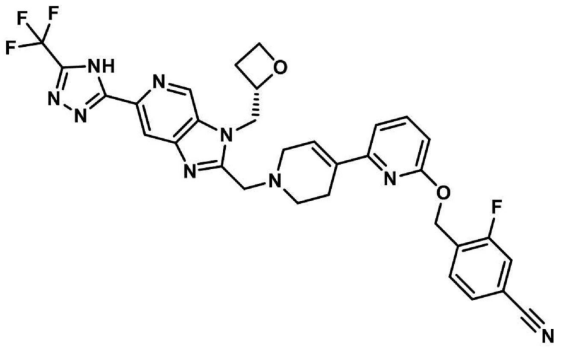
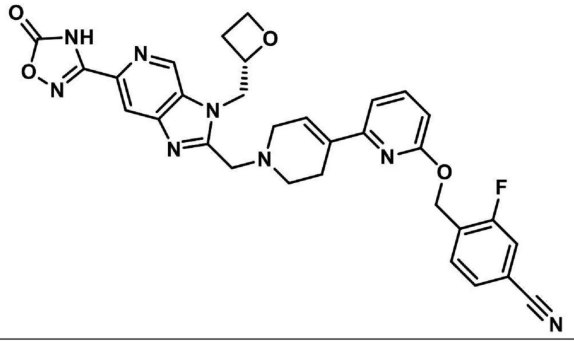
【表１２４】

化合物番号	構造
２９７ａ	
２９８ａ	
２９９ａ	
３００ａ	
３０１ａ	

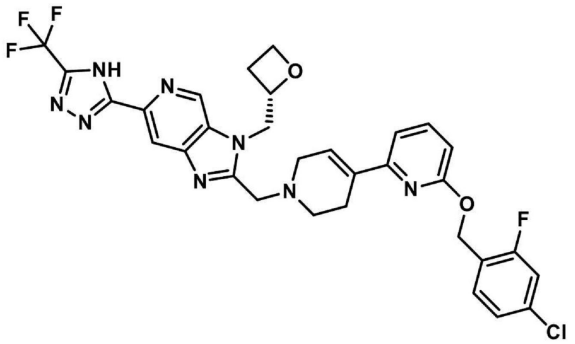
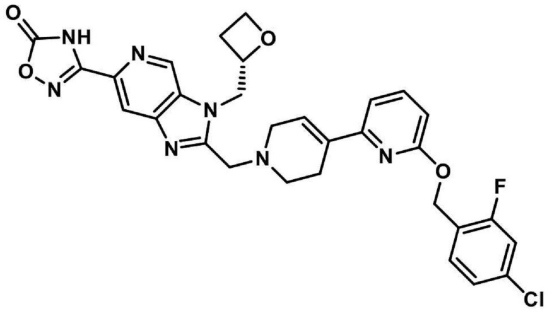
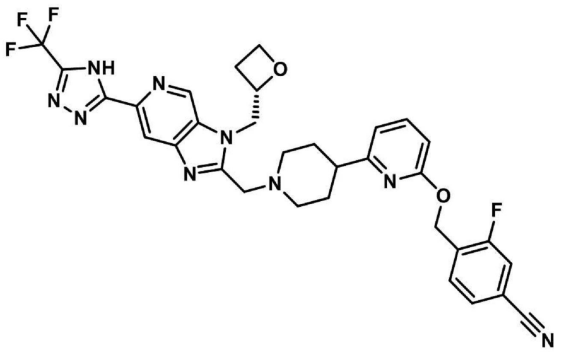
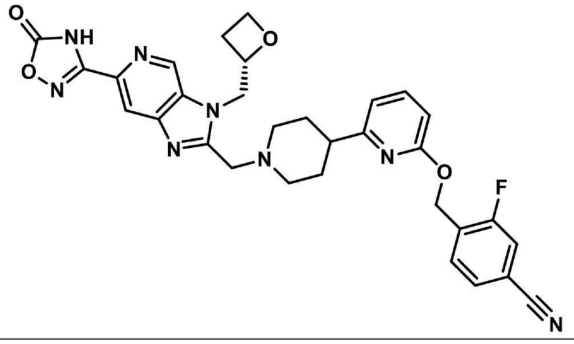
【表１２５】

化合物番号	構造
３０２ａ	
３０３ａ	
３０４ａ	
３０５ａ	
３０６ａ	

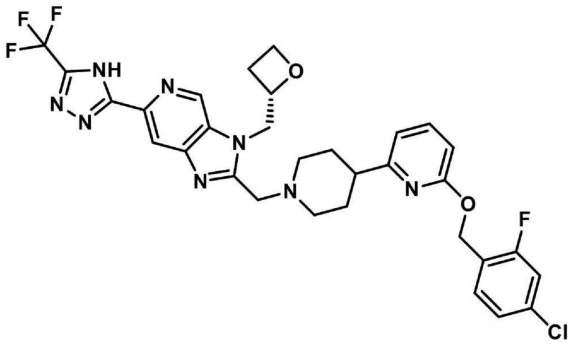
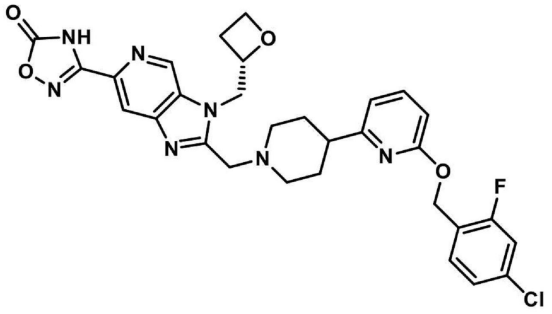
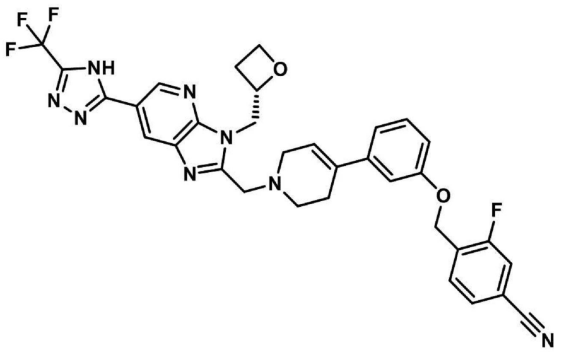
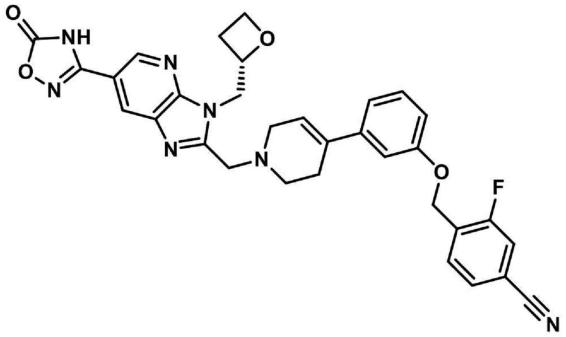
【表１２６】

化合物番号	構造
３０７ａ	
３０８ａ	
３０９ａ	
３１０ａ	

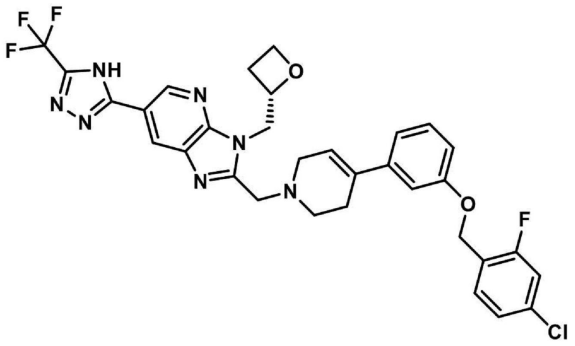
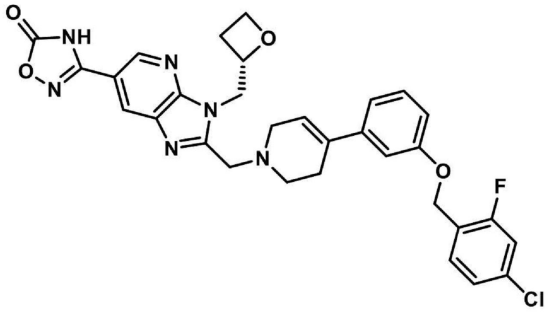
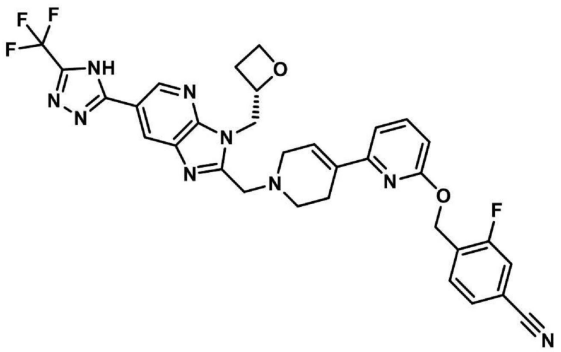
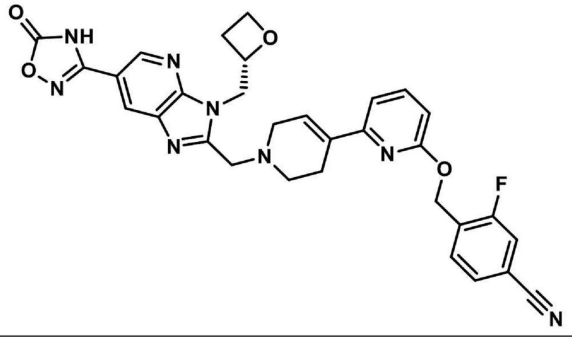
【表１２７】

化合物番号	構造
３１１ａ	
３１２ａ	
３１３ａ	
３１４ａ	

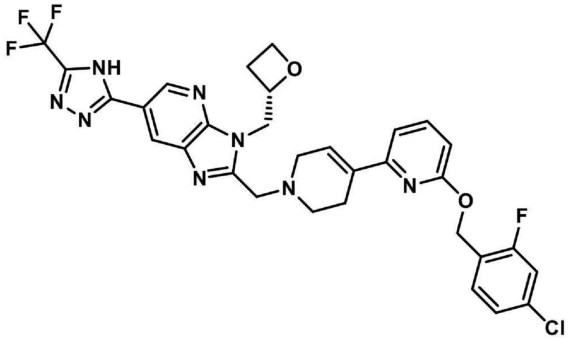
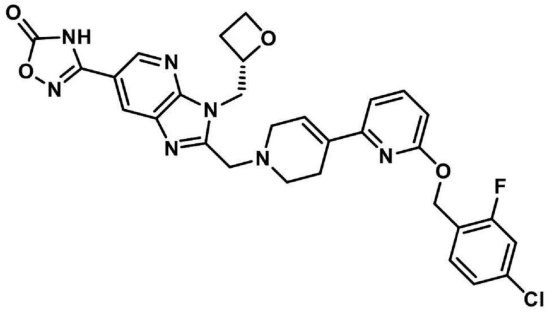
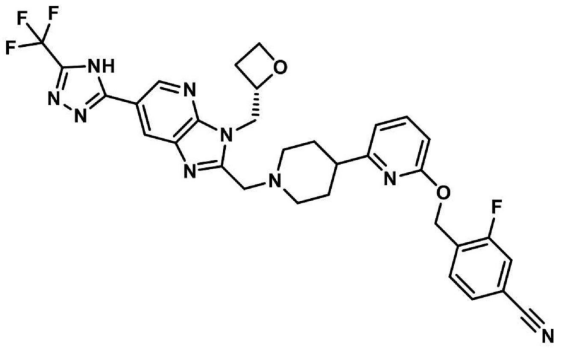
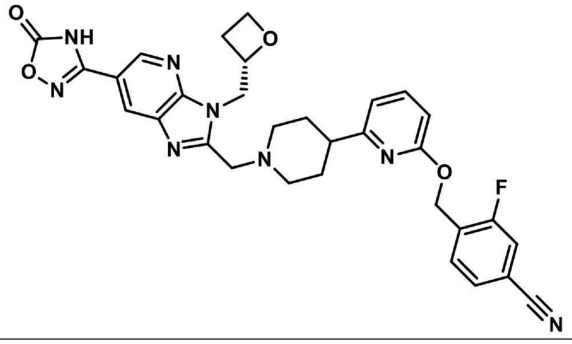
【表１２８】

化合物番号	構造
３１５ａ	
３１６ａ	
３１７ａ	
３１８ａ	

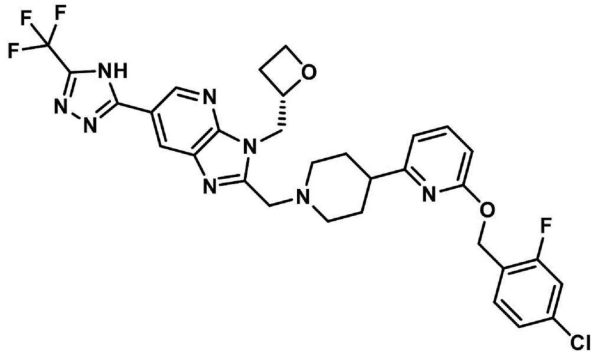
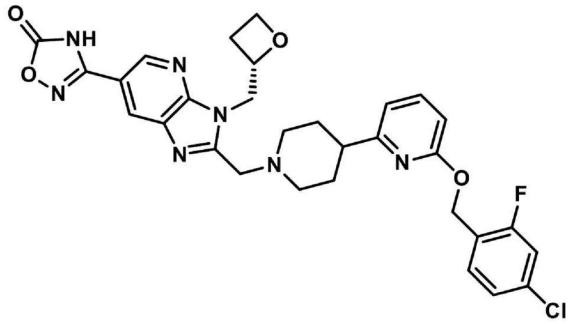
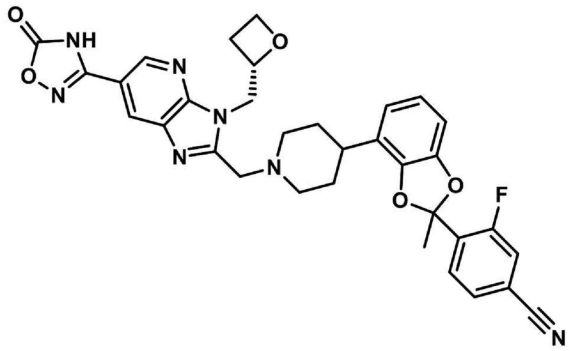
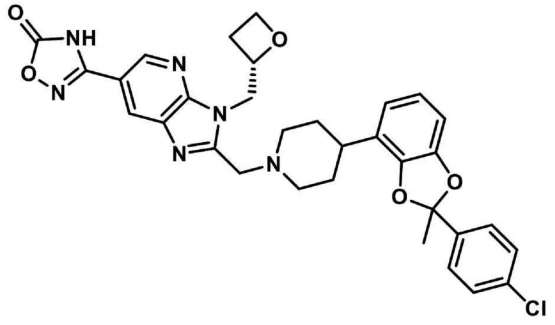
【表１２９】

化合物番号	構造
３１９ａ	
３２０ａ	
３２１ａ	
３２２ａ	

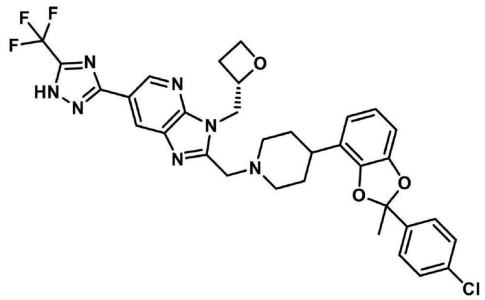
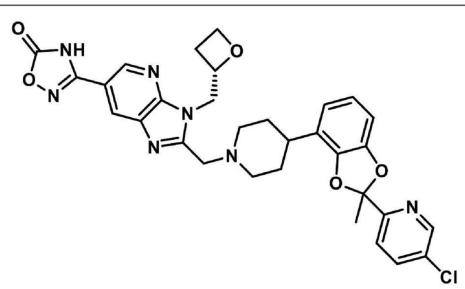
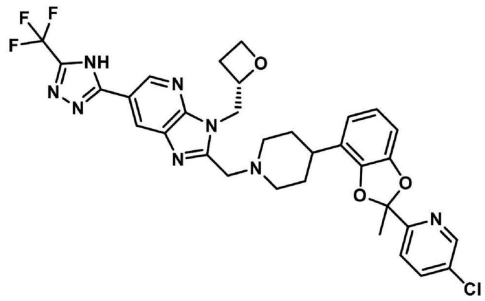
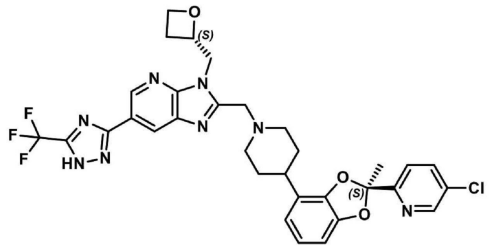
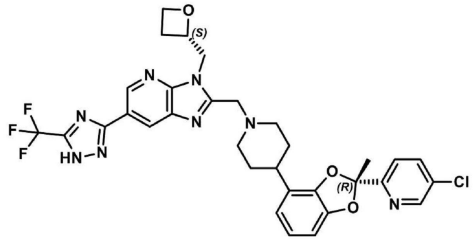
【表１３０】

化合物番号	構造
３２３ａ	
３２４ａ	
３２５ａ	
３２６ａ	

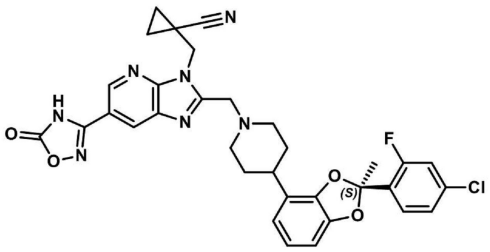
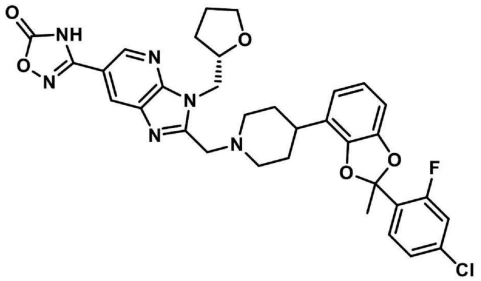
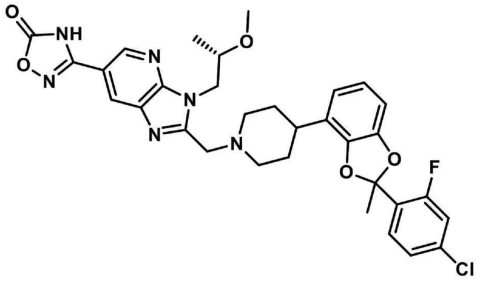
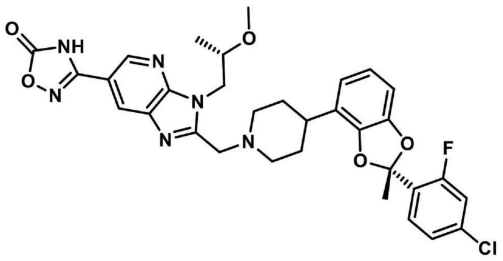
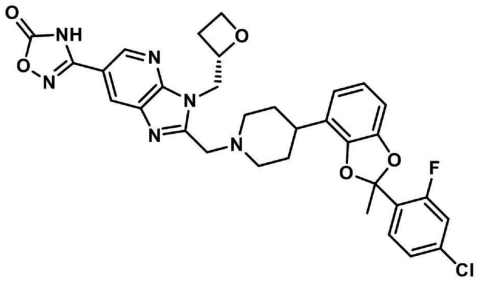
【表１３１】

化合物番号	構造
３２７ａ	
３２８ａ	
３２９ａ	
３３０ａ	

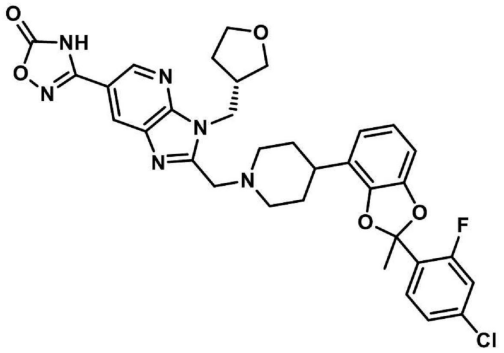
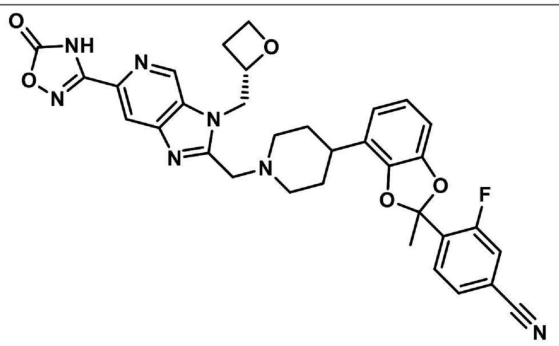
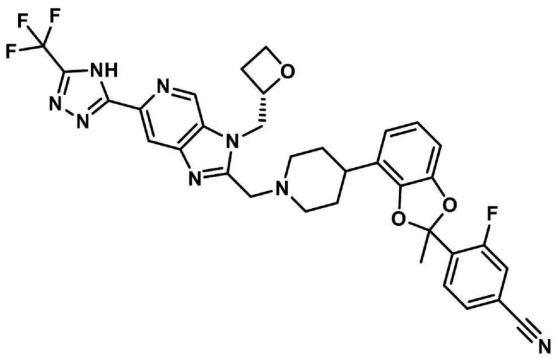
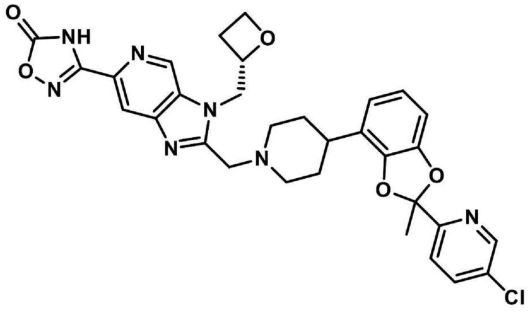
【表１３２】

化合物番号	構造
３３１ａ	
３３２ａ	
３３３ａ	
３３３ｂ	
３３３ｃ	

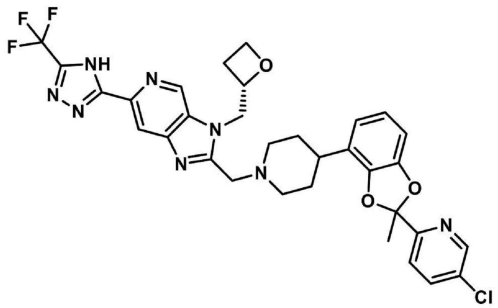
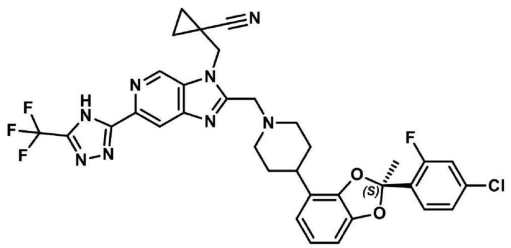
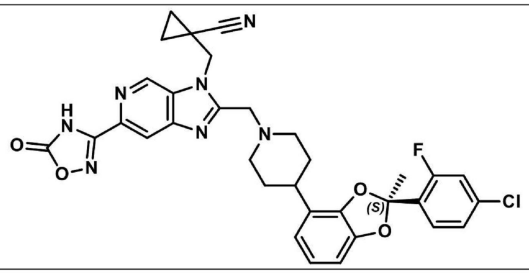
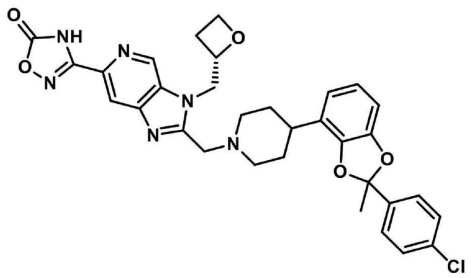
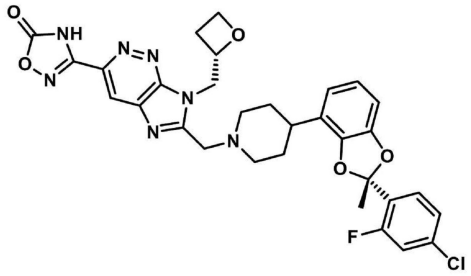
【表１３３】

化合物番号	構造
３３４ａ	
３３５ａ	
３３７ａ	
３３８ａ	
３３９ａ	

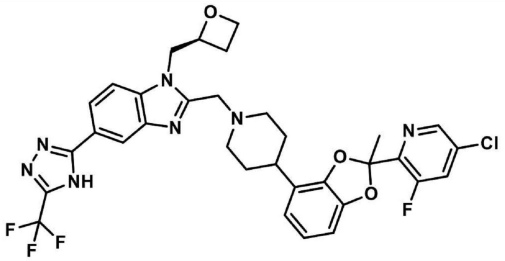
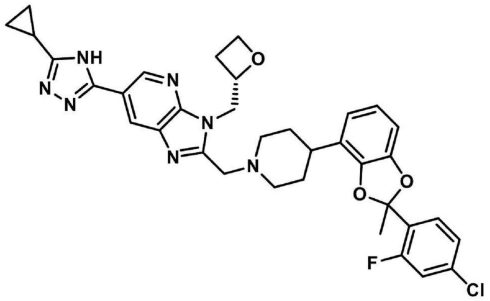
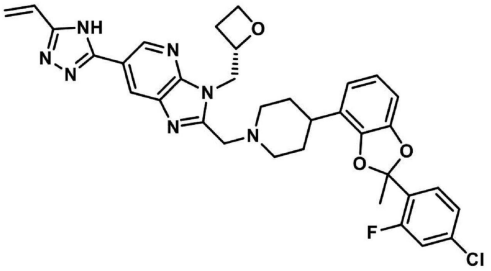
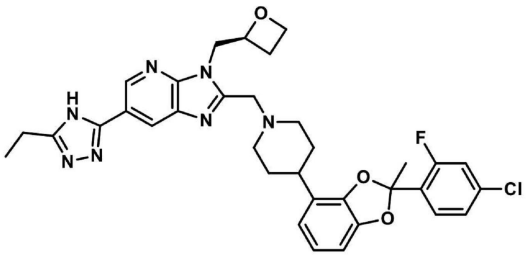
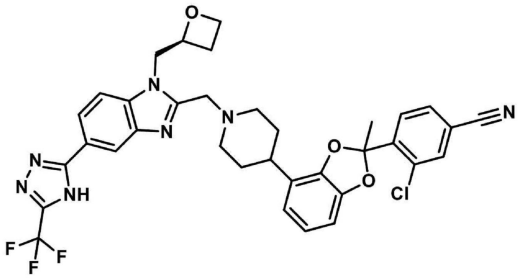
【表１３４】

化合物番号	構造
３４０ａ	
３４１ａ	
３４２ａ	
３４３ａ	

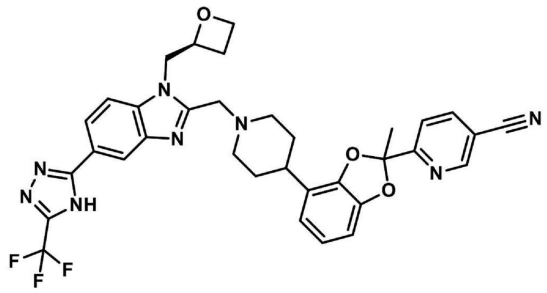
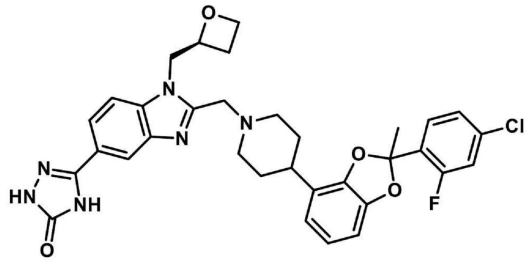
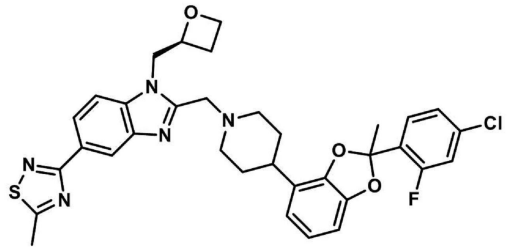
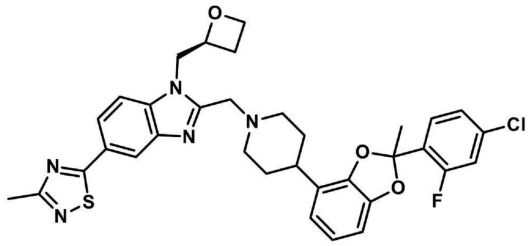
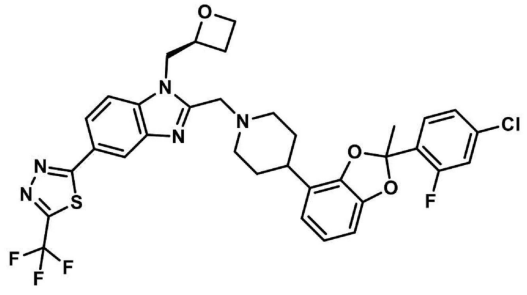
【表１３５】

化合物番号	構造
３４４ａ	
３４５ａ	
３４６ａ	
３４７ａ	
３４８ａ	

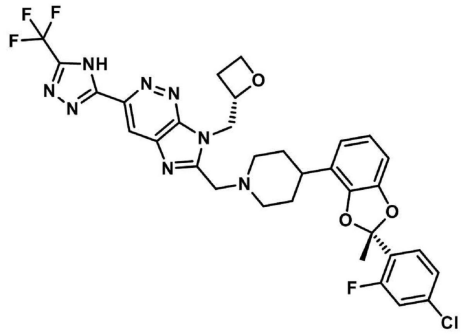
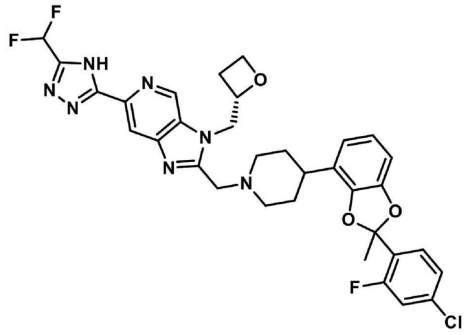
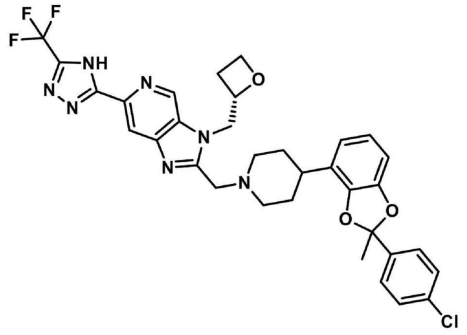
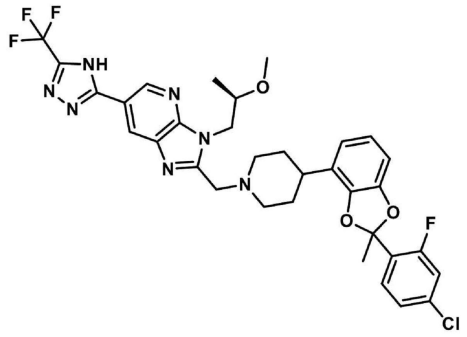
【表１３６】

化合物番号	構造
３４９ａ	
３５０ａ	
３５１ａ	
３５２ａ	
３５３ａ	

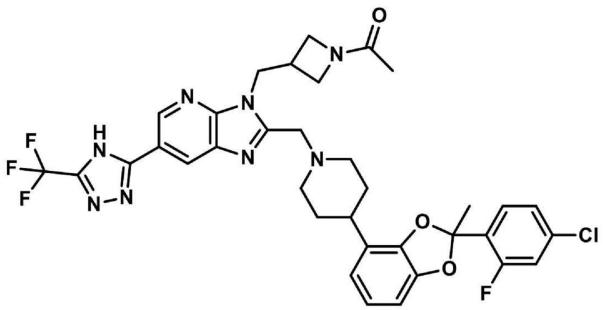
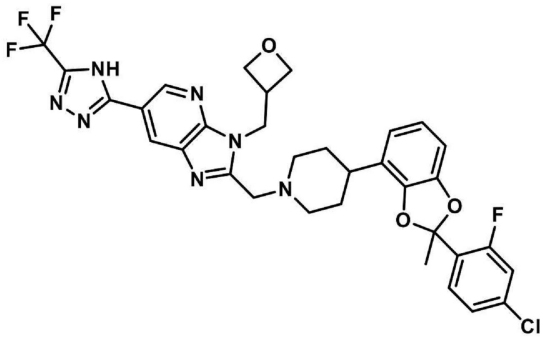
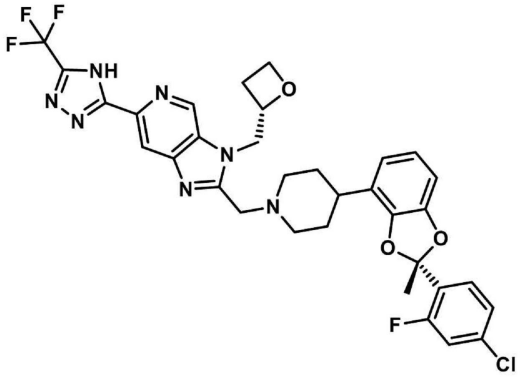
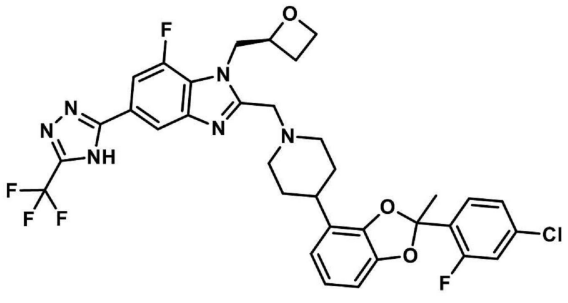
【表１３７】

化合物番号	構造
３５４ａ	
３５５ａ	
３５６ａ	
３５７ａ	
３５８ａ	

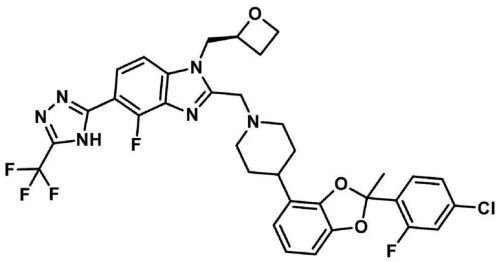
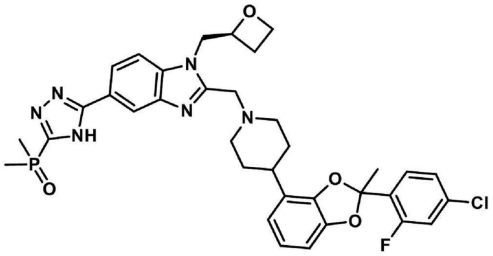
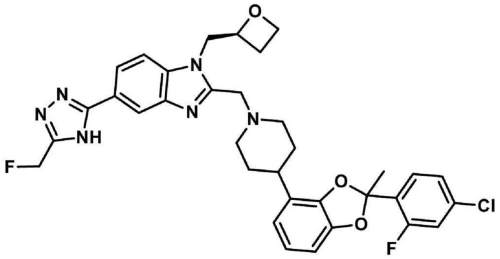
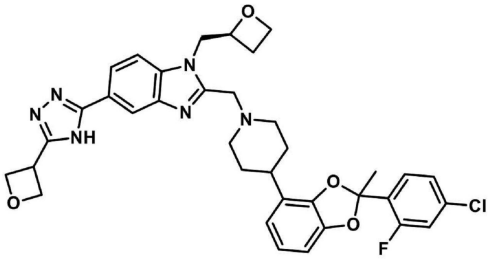
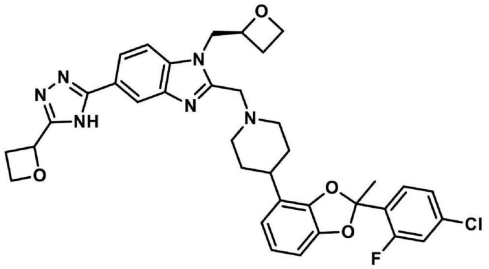
【表１３８】

化合物番号	構造
３５９ａ	
３６０ａ	
３６１ａ	
３６２ａ	

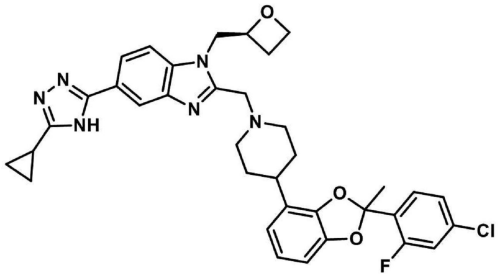
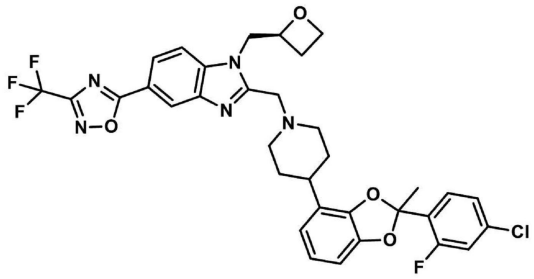
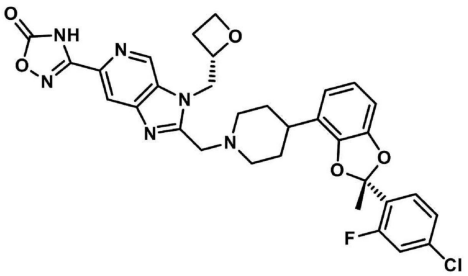
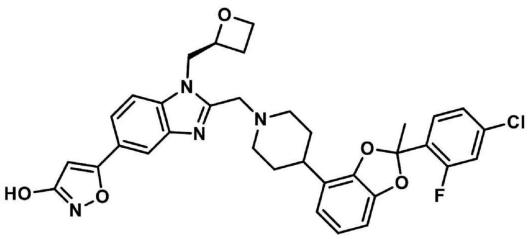
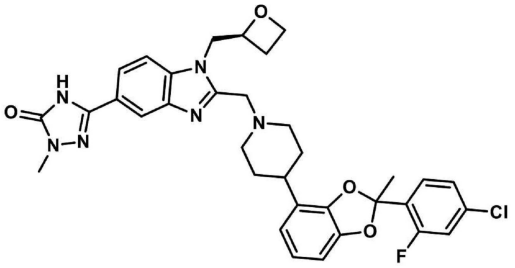
【表１３９】

化合物番号	構造
３６３ａ	
３６４ａ	
３６６ａ	
３６７ａ	

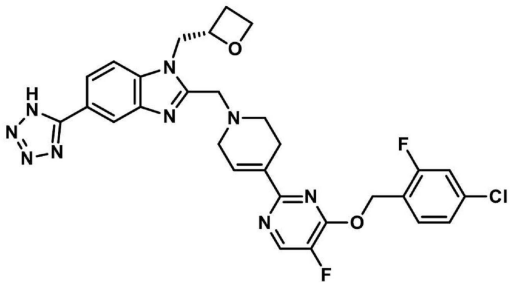
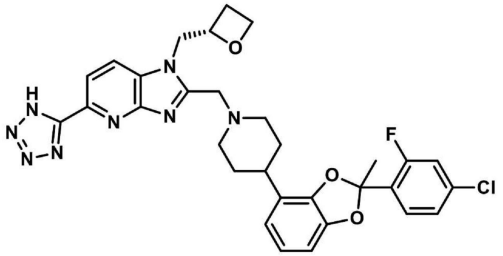
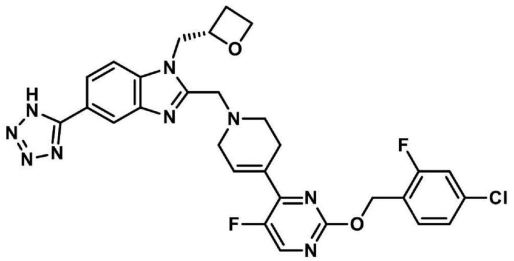
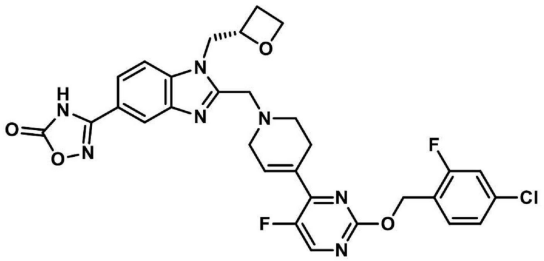
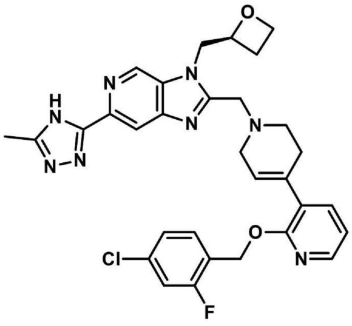
【表１４０】

化合物番号	構造
３６８ａ	
３６９ａ	
３７０ａ	
３７１ａ	
３７２ａ	

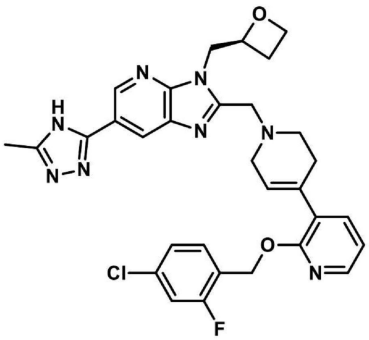
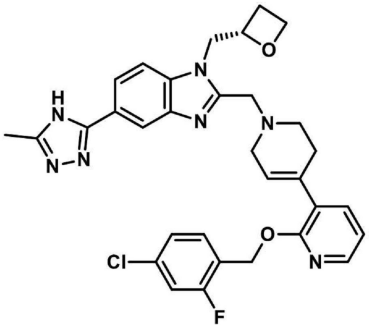
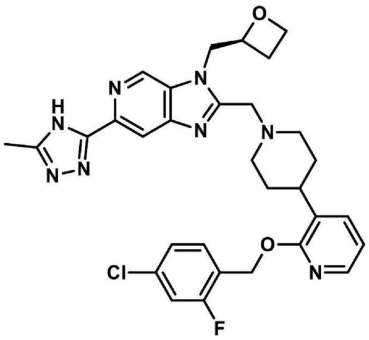
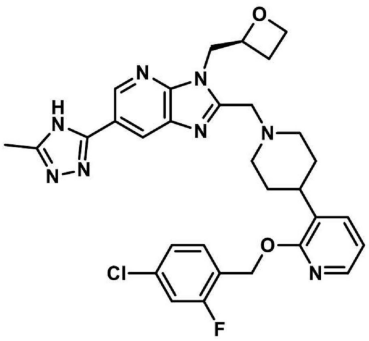
【表１４１】

化合物番号	構造
３７３ａ	
３７４ａ	
３７５ａ	
３７６ａ	
３７７ａ	

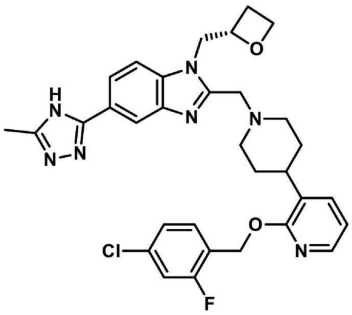
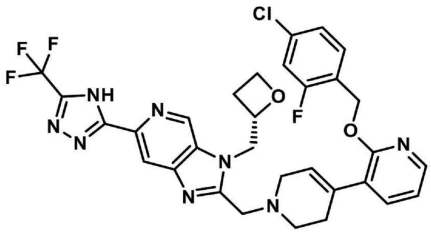
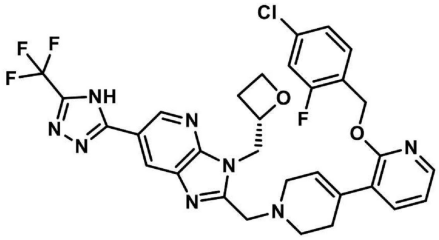
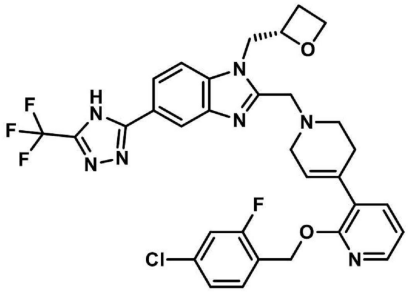
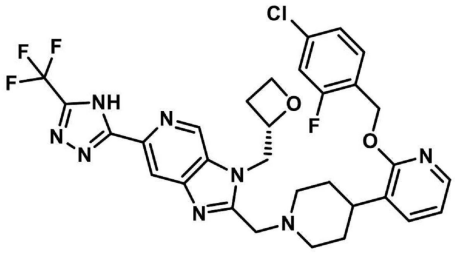
【表１４２】

化合物番号	構造
３７８ａ	
３７９ａ	
３８０ａ	
３８１ａ	
３８２ａ	

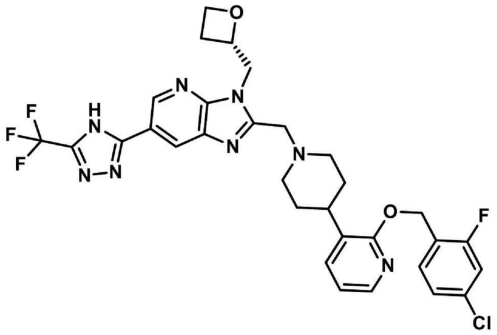
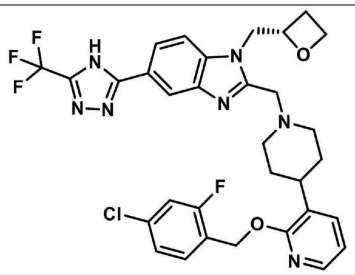
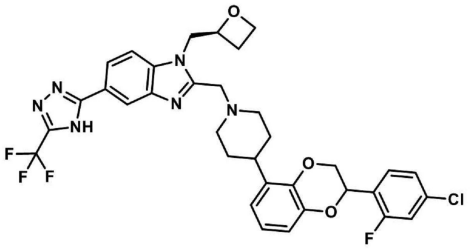
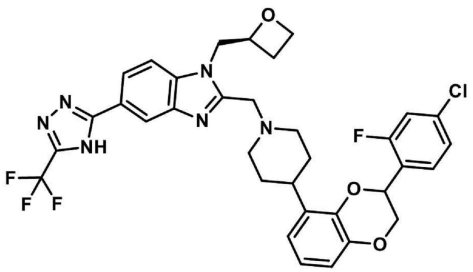
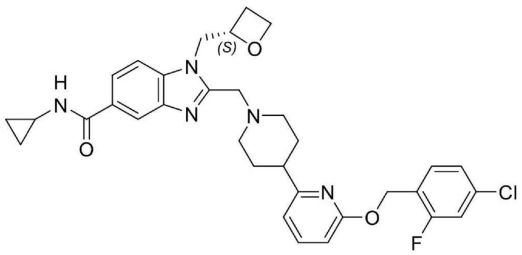
【表１４３】

化合物番号	構造
３８３ａ	
３８４ａ	
３８５ａ	
３８６ａ	

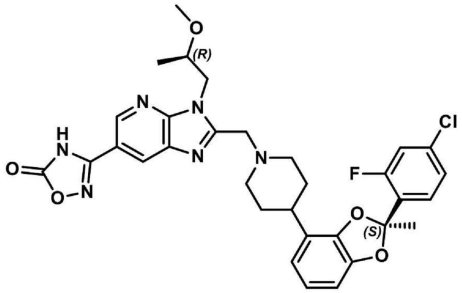
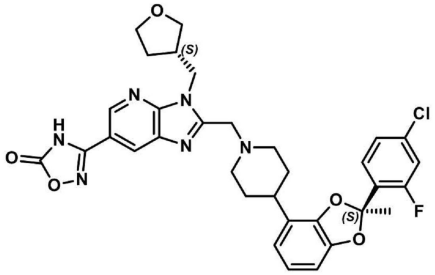
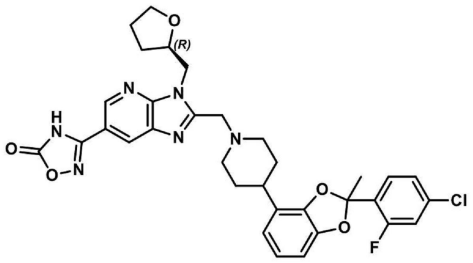
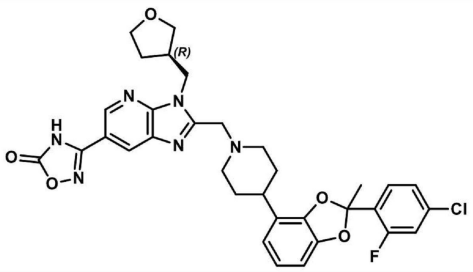
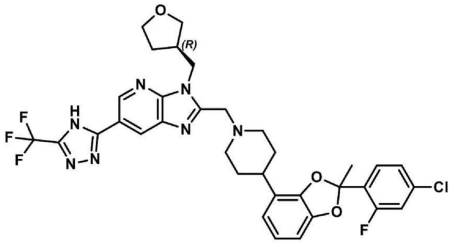
【表１４４】

化合物番号	構造
３８７ａ	
３８８ａ	
３８９ａ	
３９０ａ	
３９１ａ	

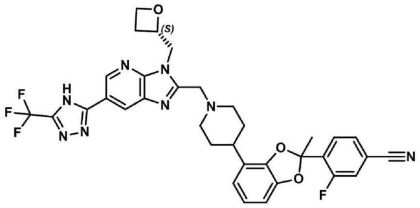
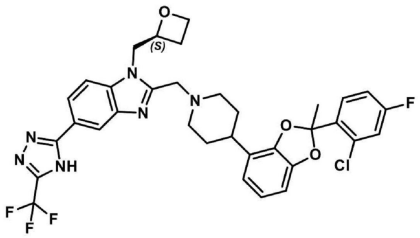
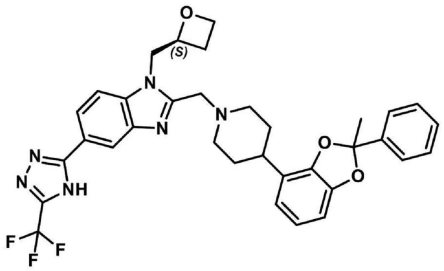
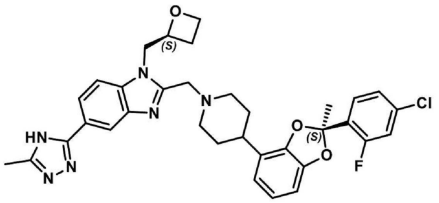
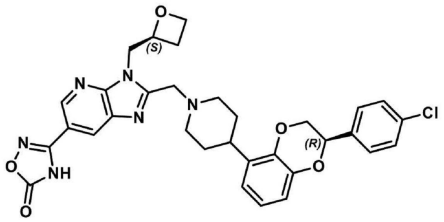
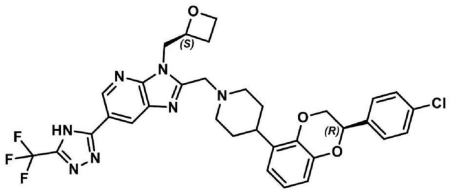
【表１４５】

化合物番号	構造
３９２ａ	
３９３ａ	
３９４ａ	
３９５ａ	
３９６ａ	

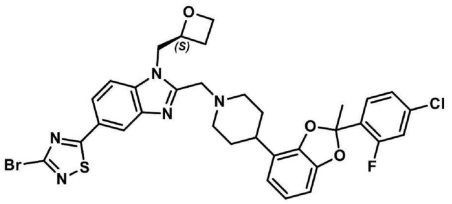
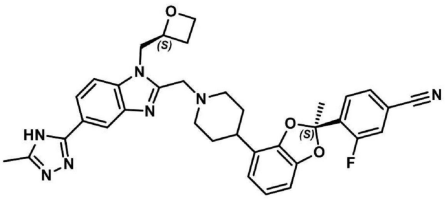
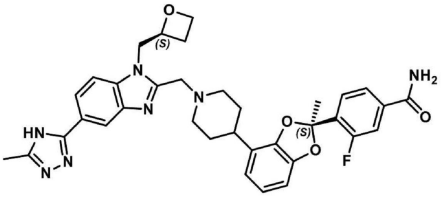
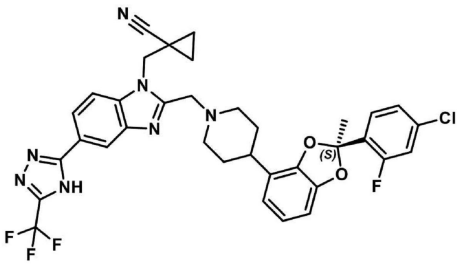
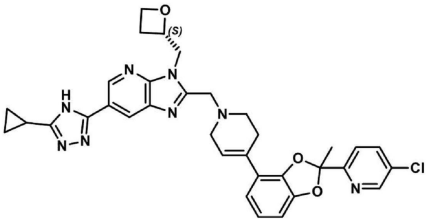
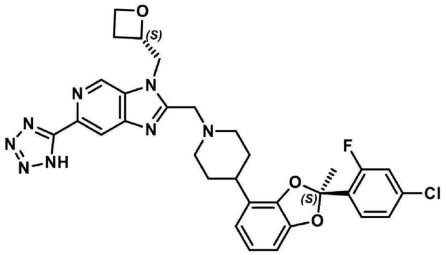
【表１４６】

化合物番号	構造
３９７ａ	
３９８ａ	
３９９ａ	
４００ａ	
４０１ａ	

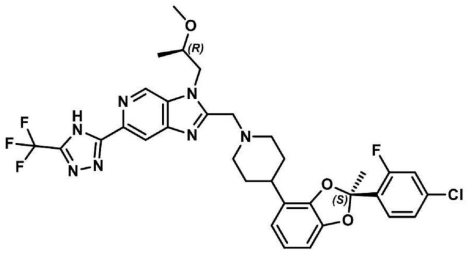
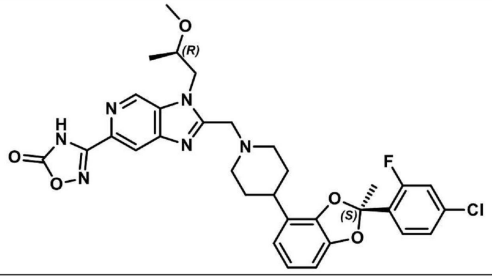
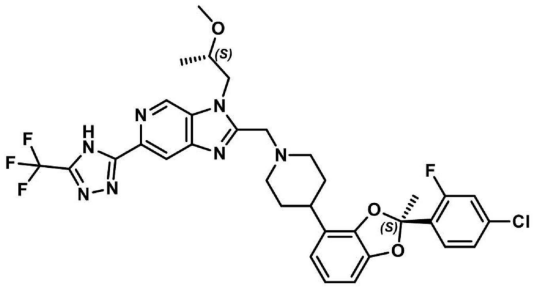
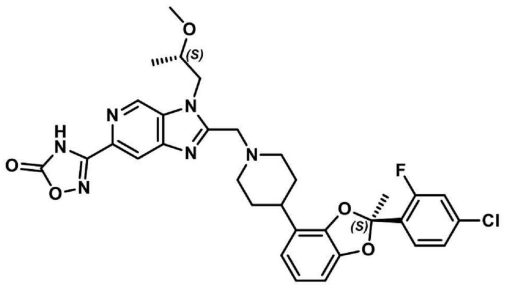
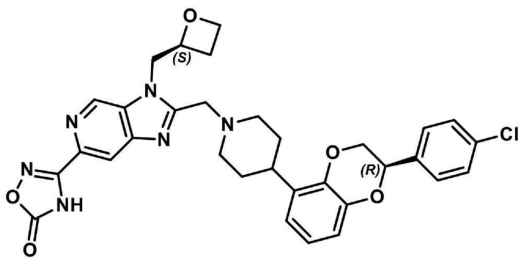
【表１４７】

化合物番号	構造
４０３ａ	
４０４ａ	
４０５ａ	
４０６ａ	
４０７ａ	
４０８ａ	

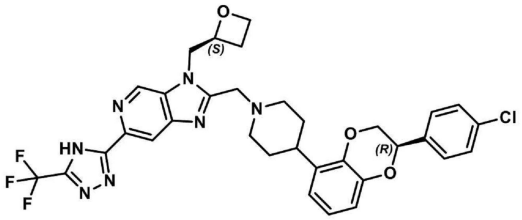
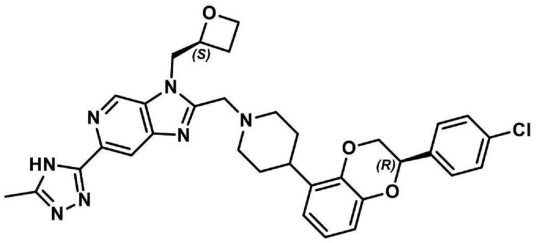
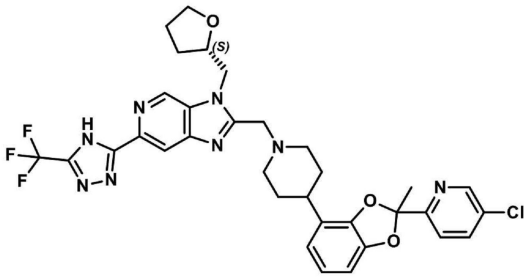
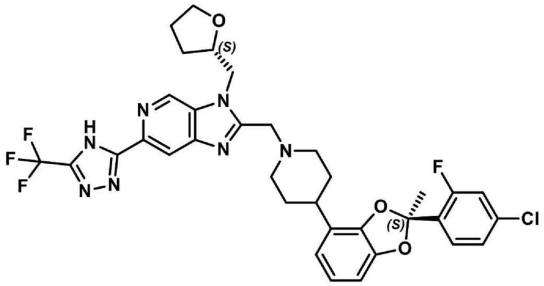
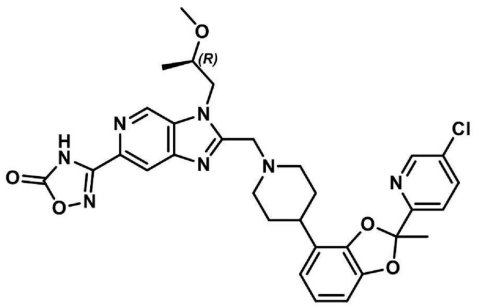
【表１４８】

化合物番号	構造
４０９ａ	
４１０ａ	
４１０ｂ	
４１２ａ	
４１６ａ	
４１７ａ	

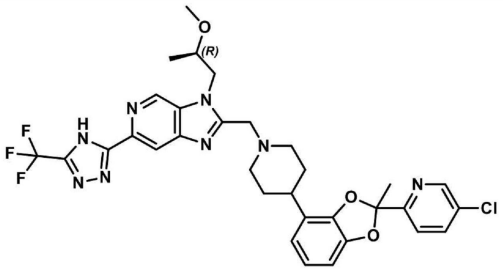
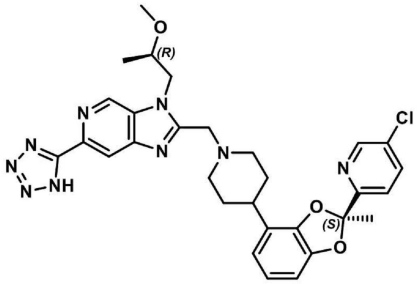
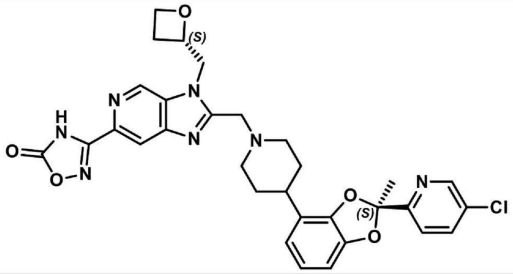
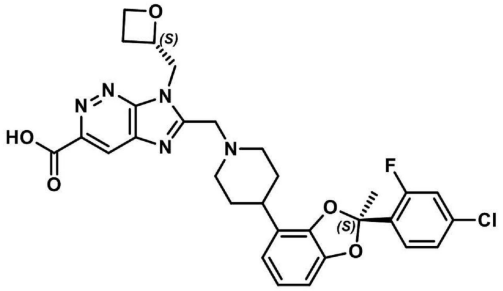
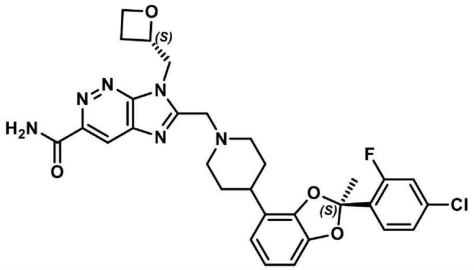
【表１４９】

化合物番号	構造
４１８ａ	
４１９ａ	
４２０ａ	
４２１ａ	
４２２ａ	

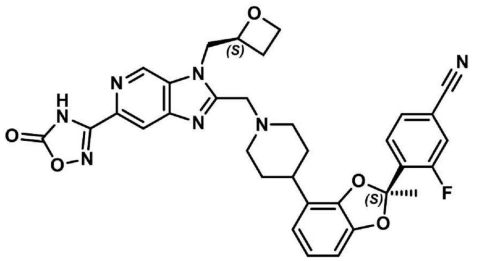
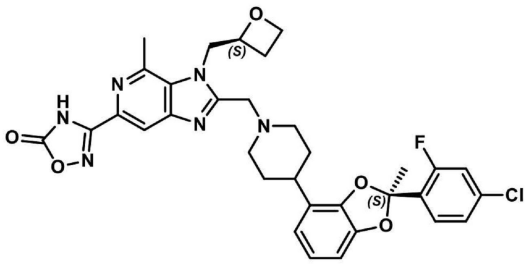
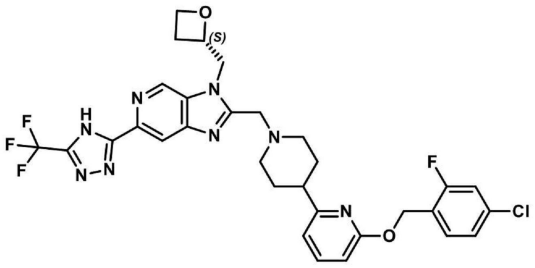
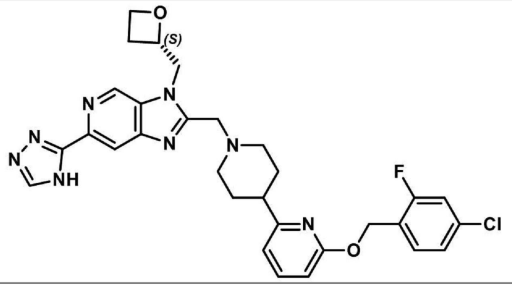
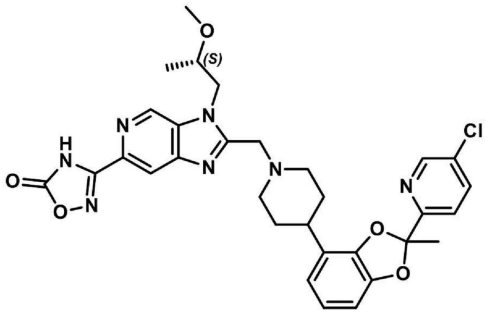
【表１５０】

化合物番号	構造
４２３ａ	
４２４ａ	
４２５ａ	
４２６ａ	
４２７ａ	

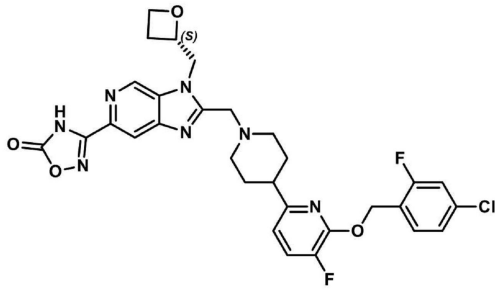
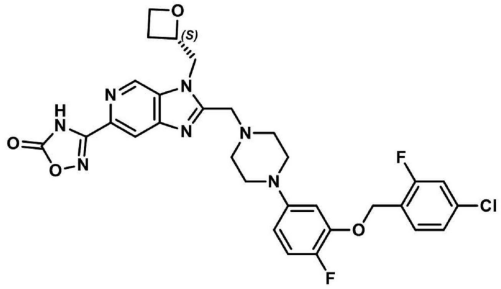
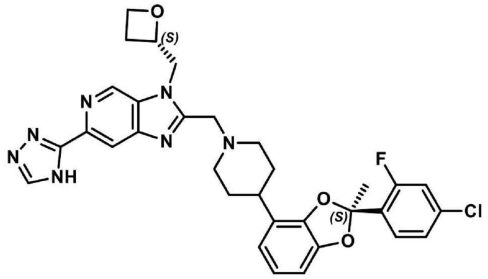
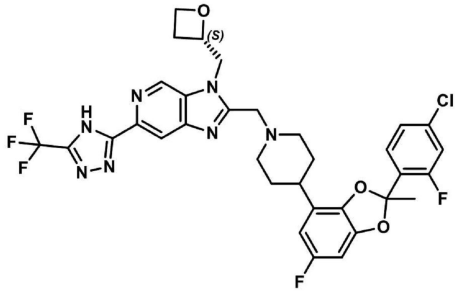
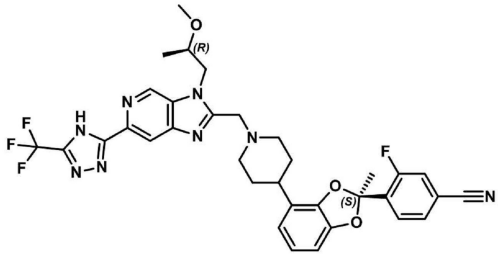
【表１５１】

化合物番号	構造
４２８ａ	
４２９ａ	
４３０ａ	
４３１ａ	
４３２ａ	

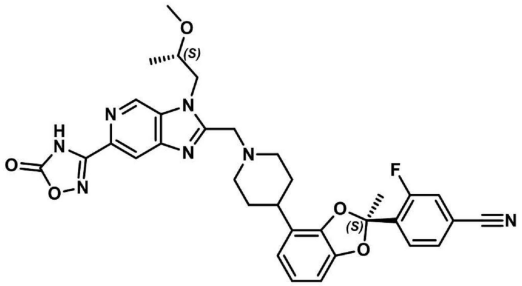
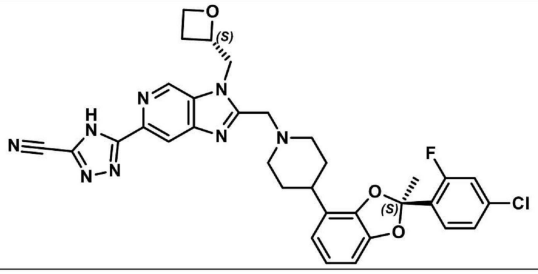
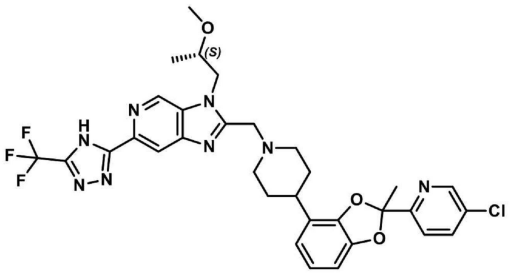
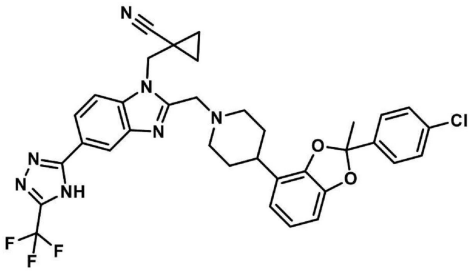
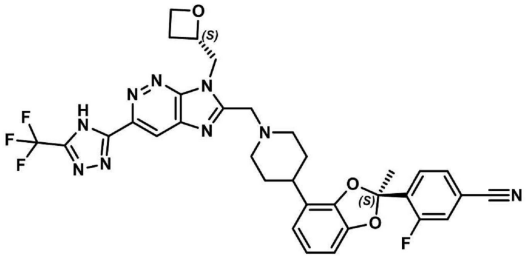
【表１５２】

化合物番号	構造
４３３ａ	
４３４ａ	
４３５ａ	
４３６ａ	
４３７ａ	

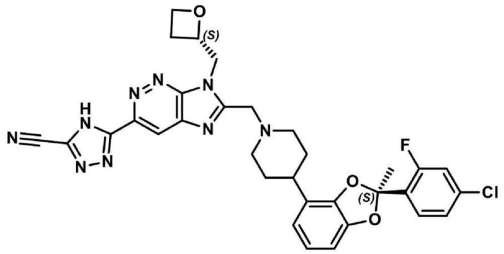
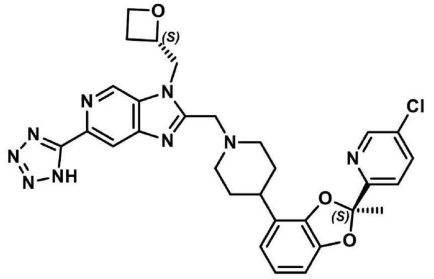
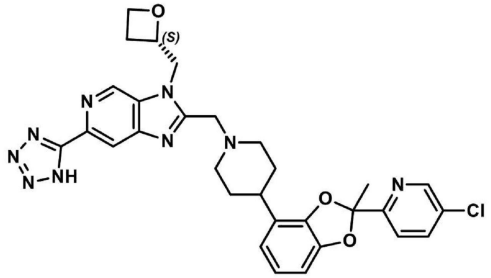
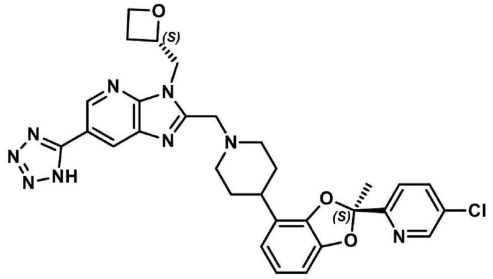
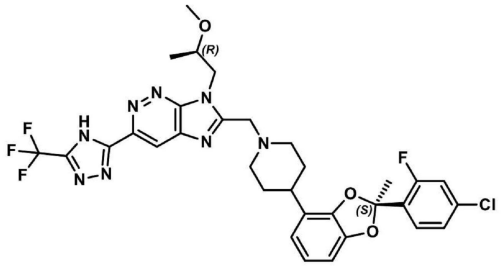
【表１５３】

化合物番号	構造
４３８ａ	
４３９ａ	
４４０ａ	
４４１ａ	
４４２ａ	

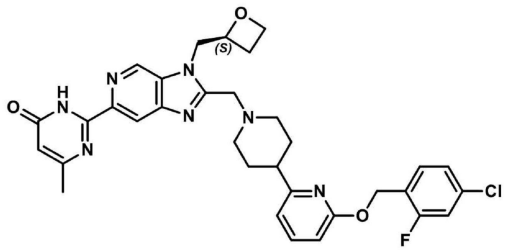
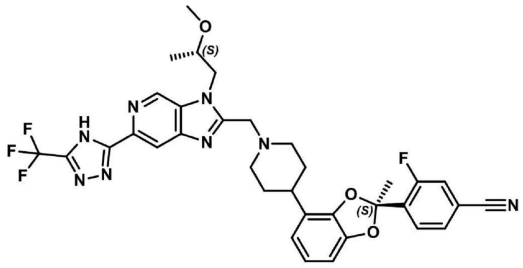
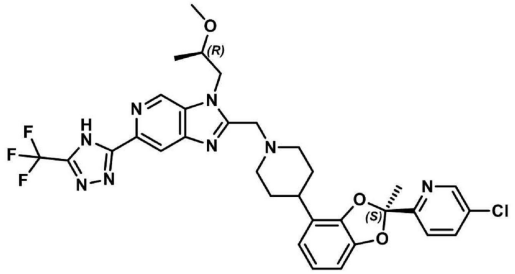
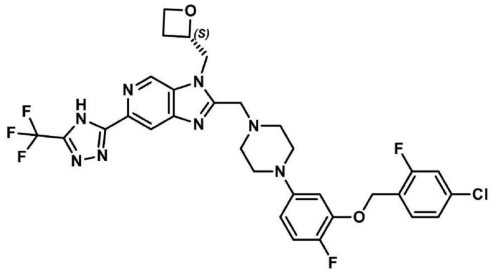
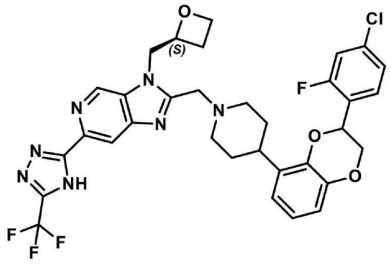
【表１５４】

化合物番号	構造
４４３ａ	
４４４ａ	
４４５ａ	
４４６	
４４７ａ	

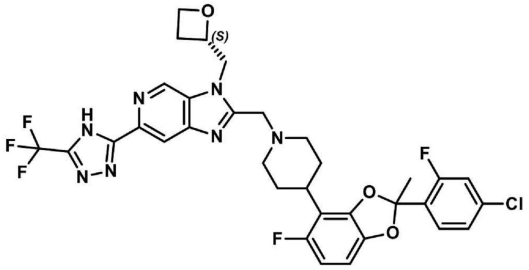
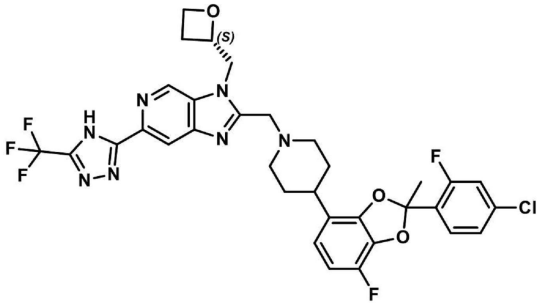
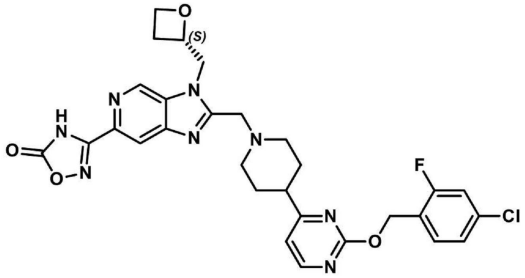
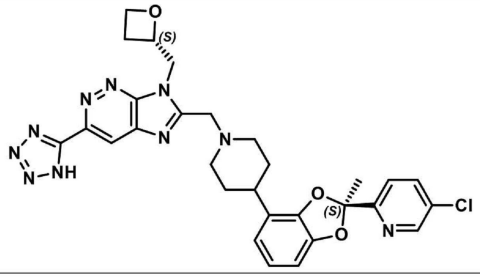
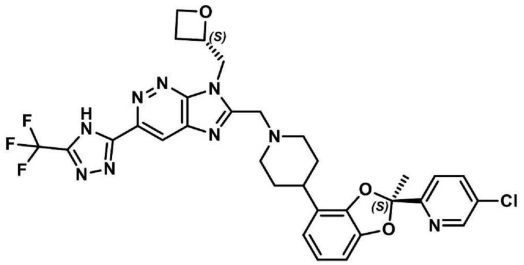
【表１５５】

化合物番号	構造
４４８ａ	
４４９ａ	
４５０ａ	
４５１ａ	
４５２ａ	

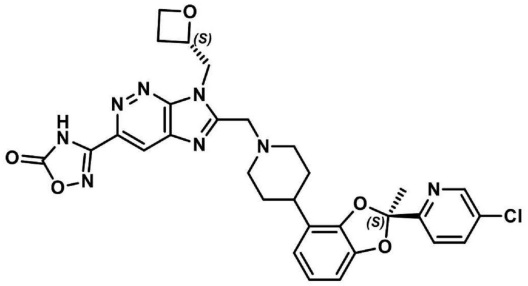
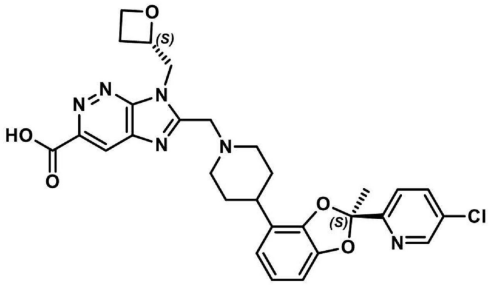
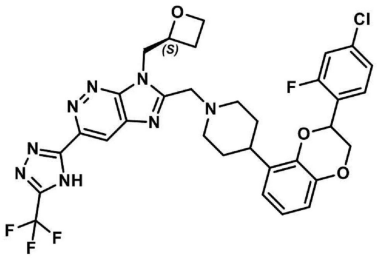
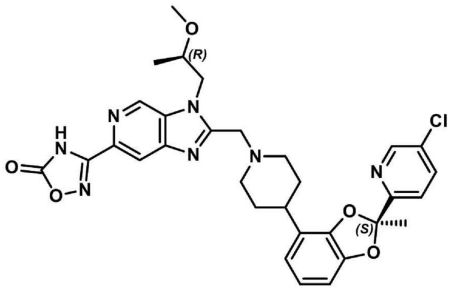
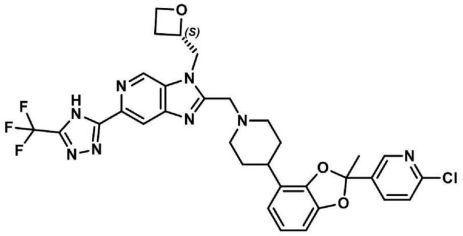
【表１５６】

化合物番号	構造
４５３ａ	
４５４ａ	
４５５ａ	
４５６ａ	
４５７ａ	

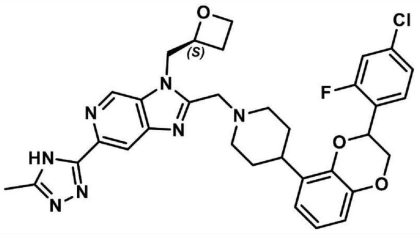
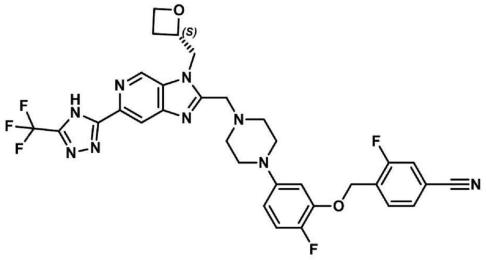
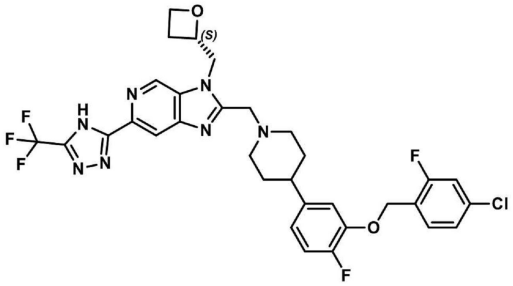
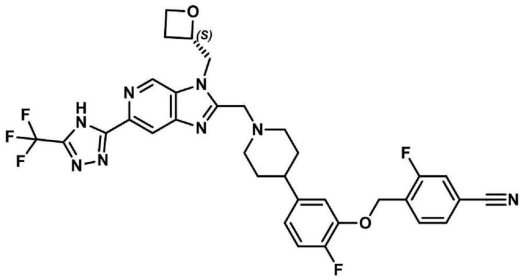
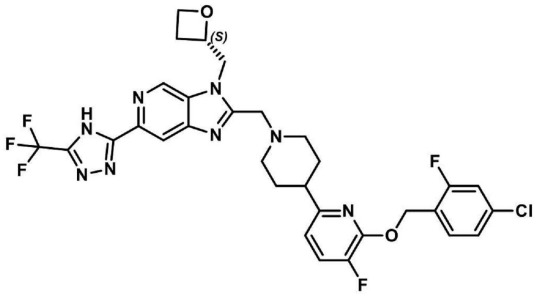
【表１５７】

化合物番号	構造
４５８ａ	
４５９ａ	
４６０ａ	
４６１ａ	
４６２ａ	

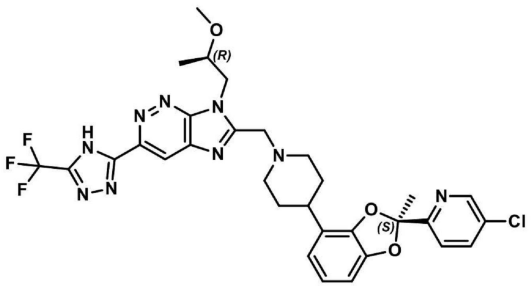
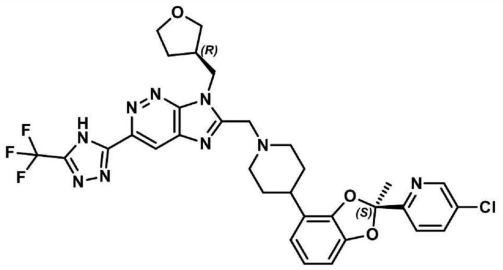
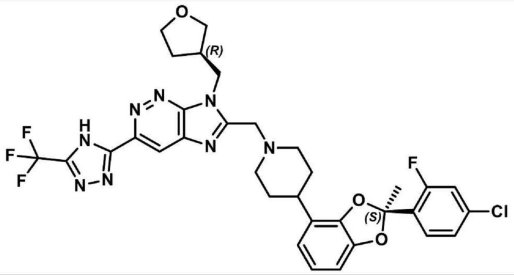
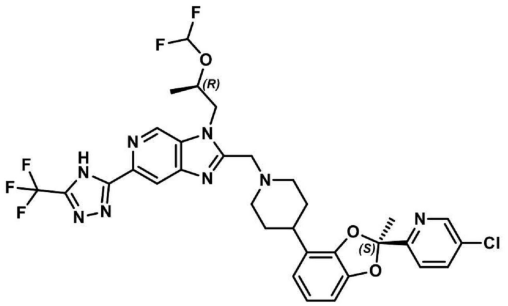
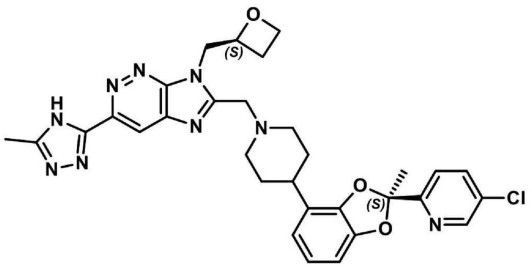
【表１５８】

化合物番号	構造
４６３ａ	
４６４ａ	
４６５ａ	
４６６ａ	
４６７ａ	

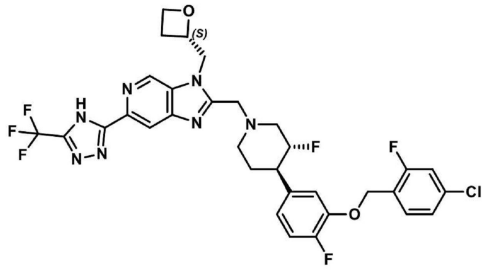
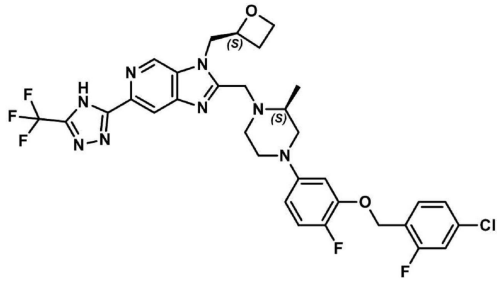
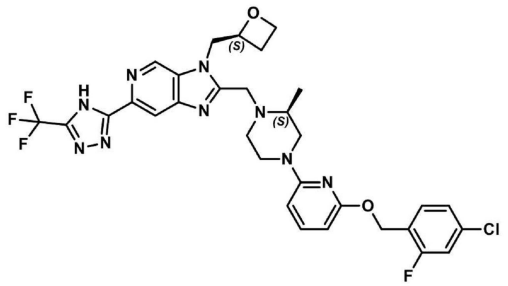
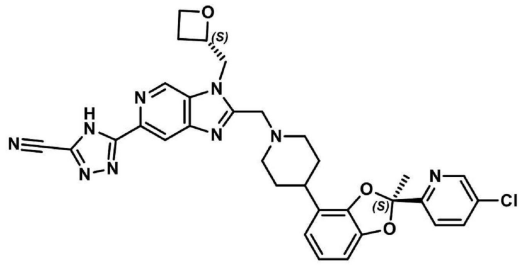
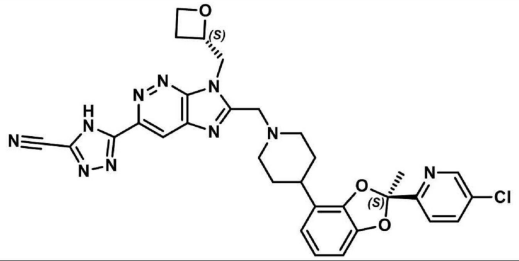
【表１５９】

化合物番号	構造
４６８ａ	
４６９ａ	
４７０ａ	
４７１ａ	
４７２ａ	

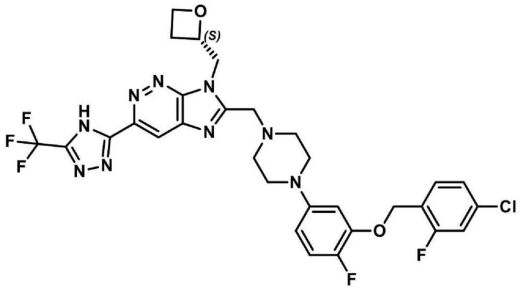
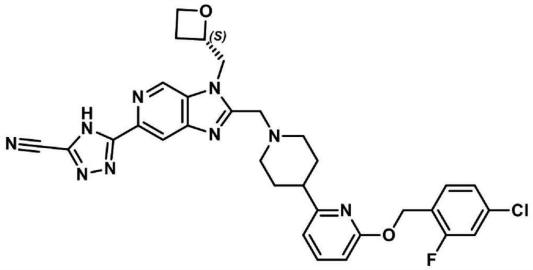
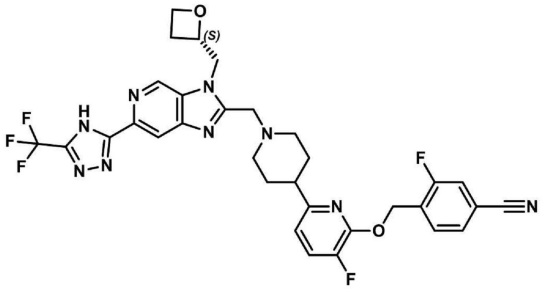
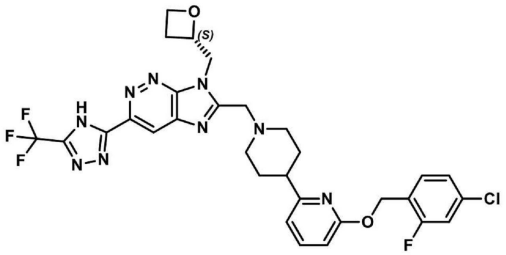
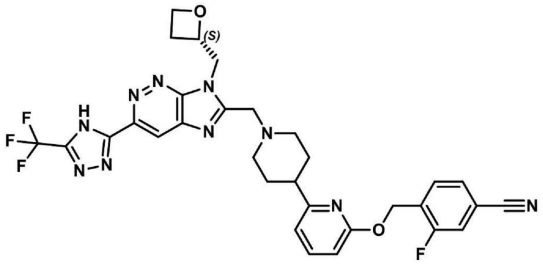
【表１６０】

化合物番号	構造
４７３ａ	
４７４ａ	
４７５ａ	
４７６ａ	
４７７ａ	

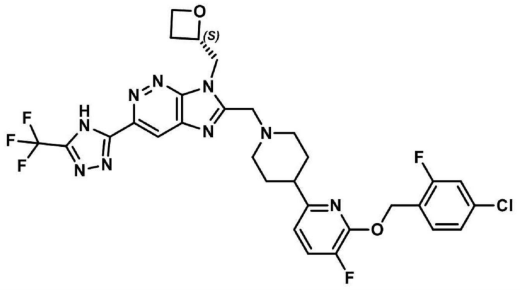
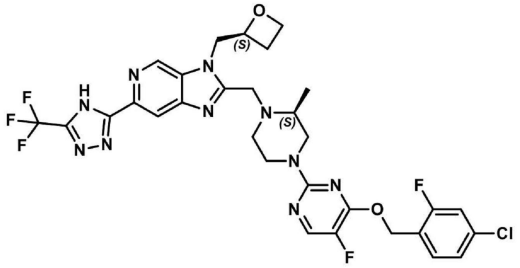
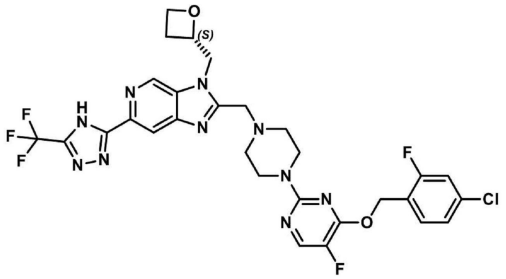
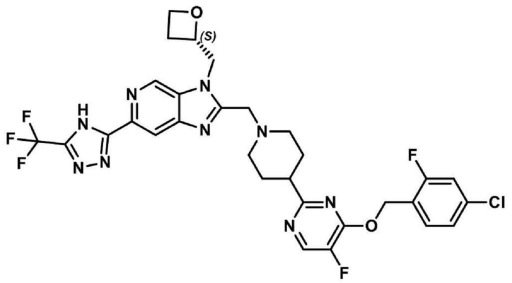
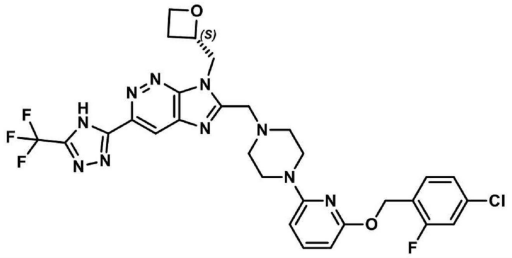
【表１６１】

化合物番号	構造
４７８ａ	
４７９ａ	
４８０ａ	
４８１ａ	
４８２ａ	

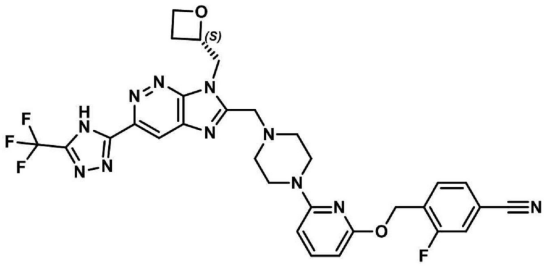
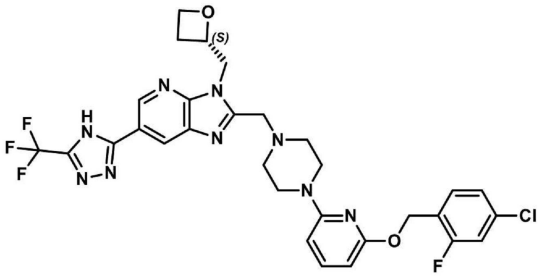
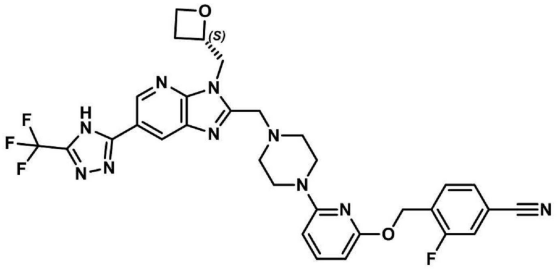
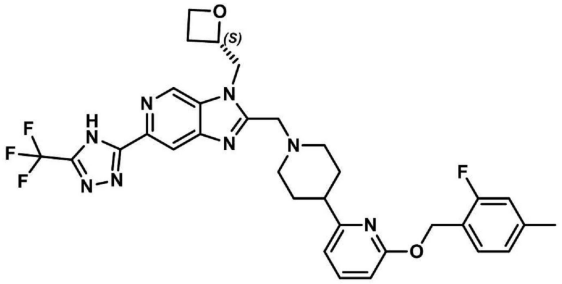
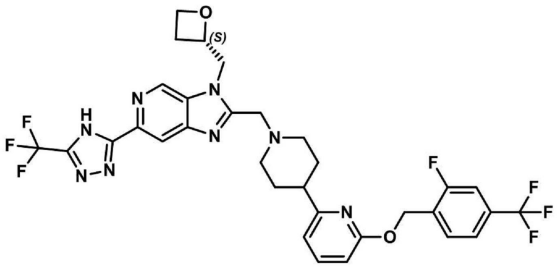
【表１６２】

化合物番号	構造
４８３ａ	
４８４ａ	
４８５ａ	
４８６ａ	
４８７ａ	

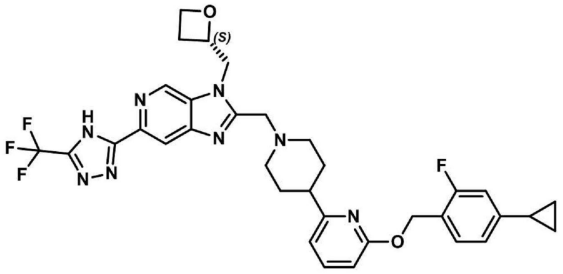
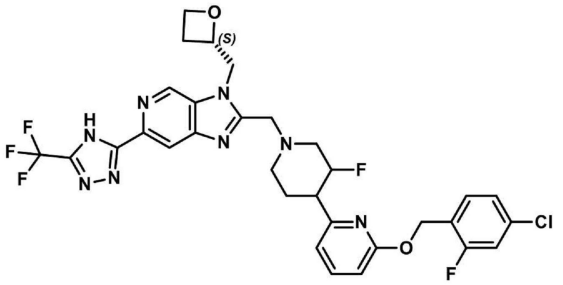
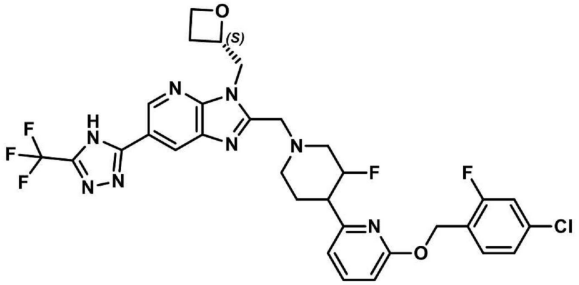
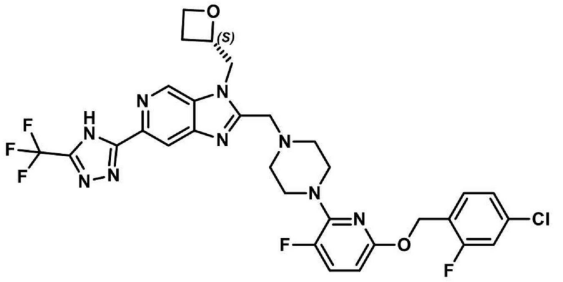
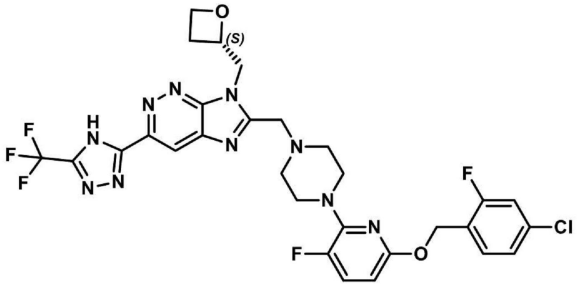
【表１６３】

化合物番号	構造
４８８ａ	
４８９ａ	
４９０ａ	
４９１ａ	
４９２ａ	

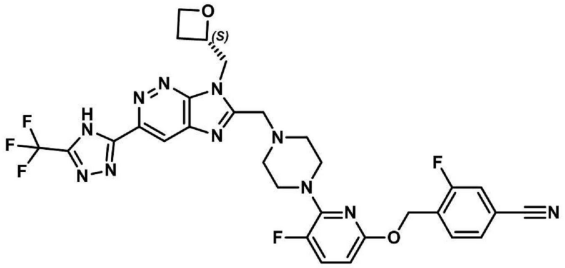
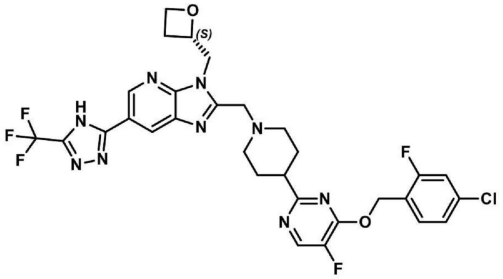
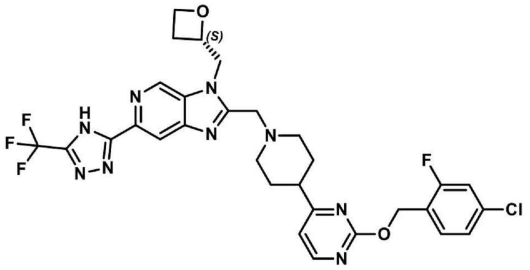
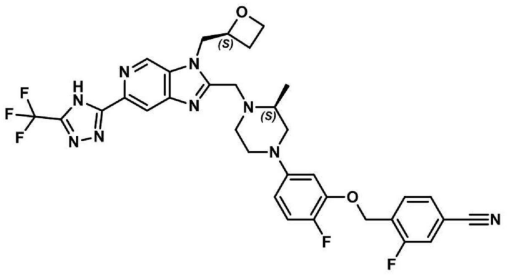
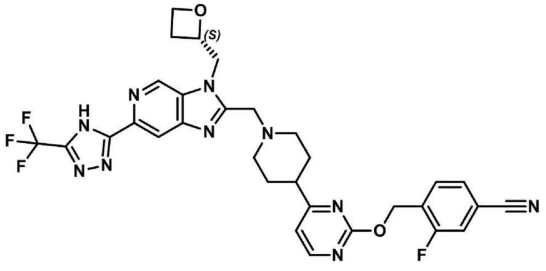
【表１６４】

化合物番号	構造
４９３ａ	
４９４ａ	
４９５ａ	
４９６ａ	
４９７ａ	

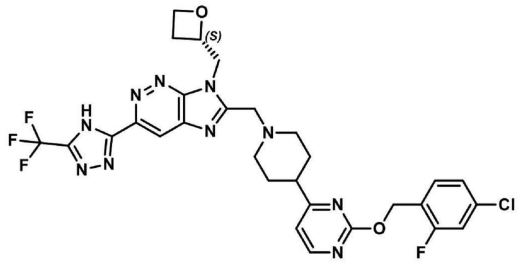
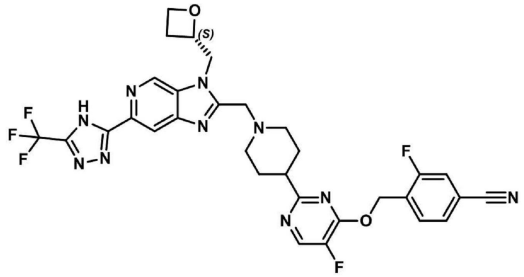
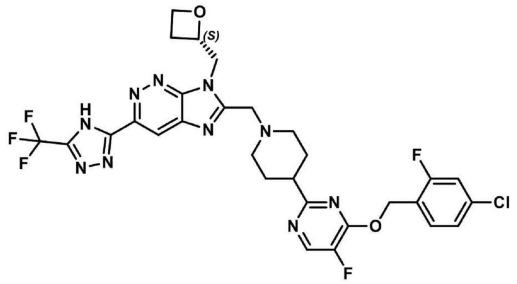
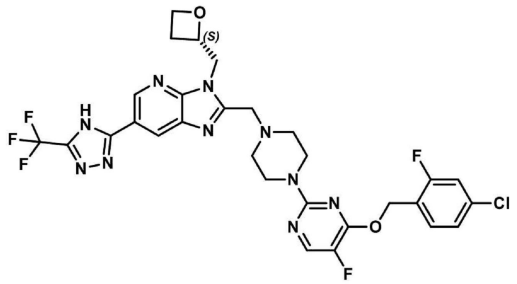
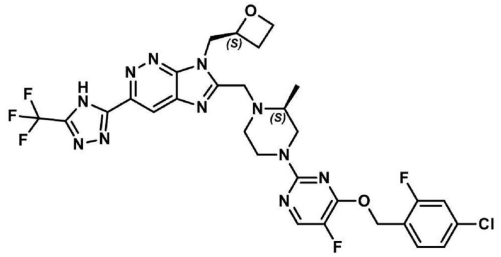
【表１６５】

化合物番号	構造
４９８ａ	
４９９ａ	
５００ａ	
５０１ａ	
５０２ａ	

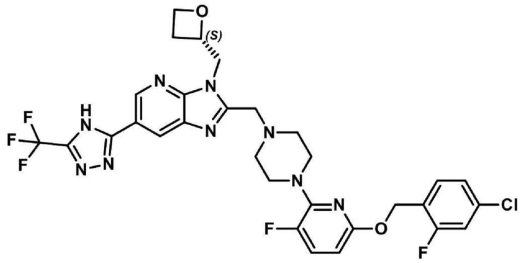
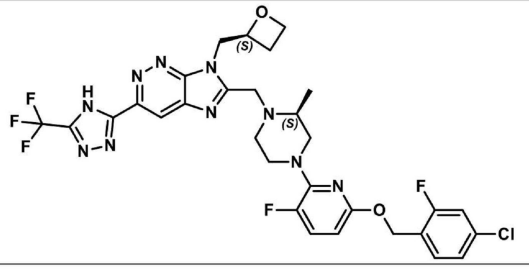
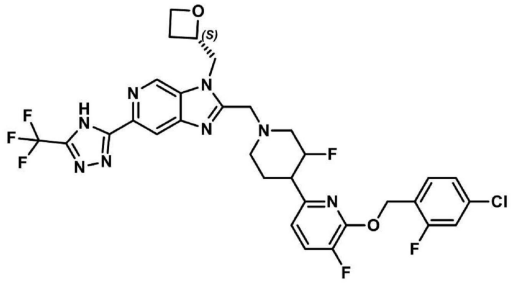
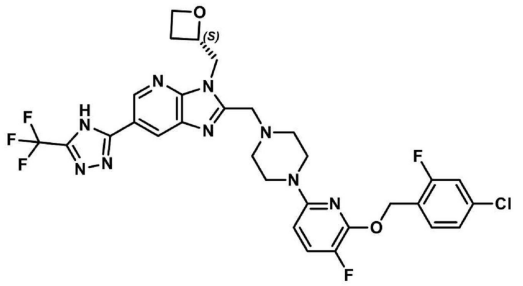
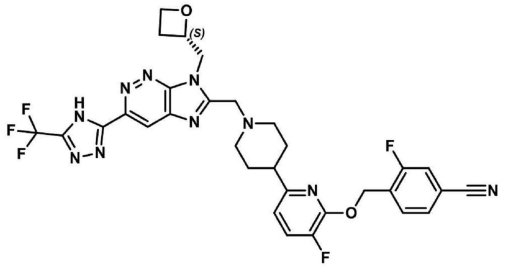
【表１６６】

化合物番号	構造
５０３ａ	
５０４ａ	
５０５ａ	
５０６ａ	
５０７ａ	

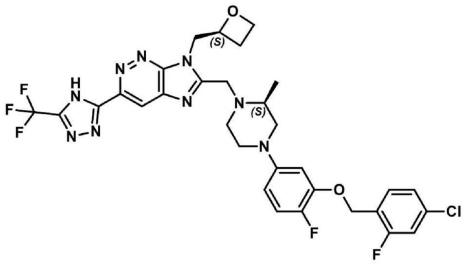
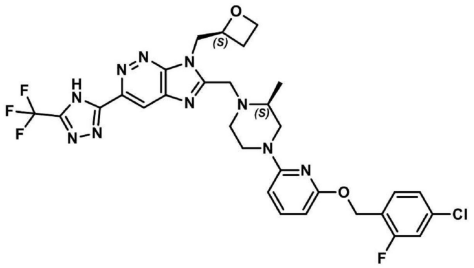
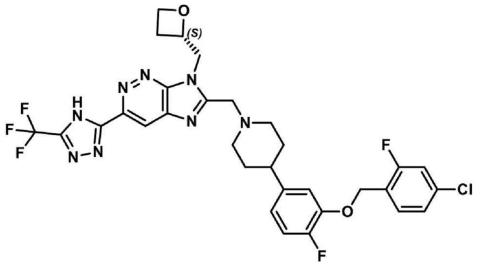
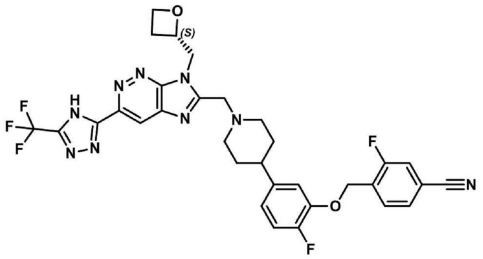
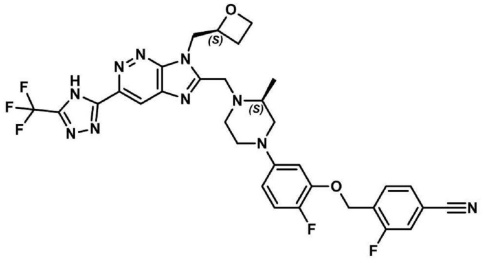
【表１６７】

化合物番号	構造
５０８ａ	
５０９ａ	
５１０ａ	
５１１ａ	
５１２ａ	

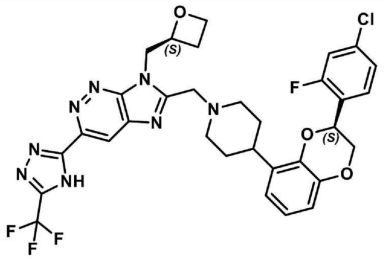
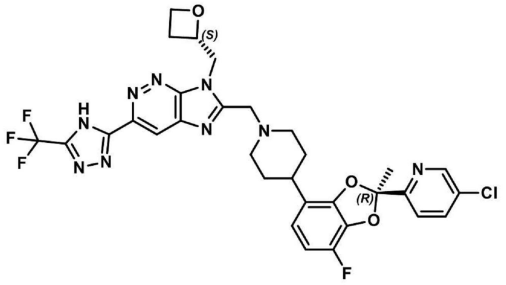
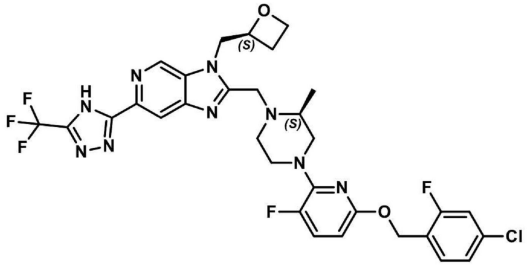
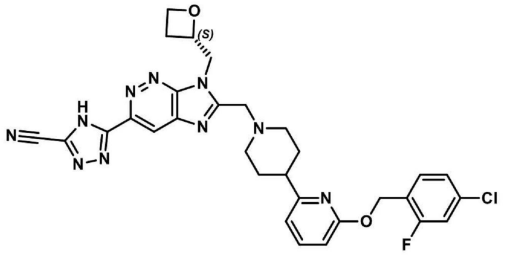
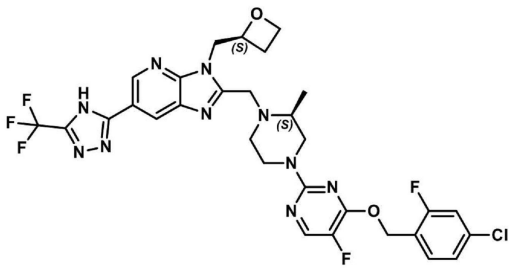
【表１６８】

化合物番号	構造
５１３ａ	
５１４ａ	
５１５ａ	
５１６ａ	
５１７ａ	

【表１６９】

化合物番号	構造
５１８ａ	
５１９ａ	
５２０ａ	
５２１ａ	
５２２ａ	

【表１７０】

化合物番号	構造
５２３ａ	
５２４ａ	
５２５ａ	
５２６ａ	
５２７ａ	

【０２２２】

式Ｉの化合物には、その薬学的に許容される塩が含まれる。さらに、式Ｉの化合物には、式Ｉの化合物を調製しおよび／または精製しおよび／または式Ｉの化合物のエナンチオマーを分離するための中間体化合物として有用であり得る、必ずしも薬学的に許容される塩ではないこのような化合物の他の塩も含まれる。式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩の非限定的な例には、トリフルオロ酢酸塩が含まれる。

【０２２３】

さらに、式Ｉの化合物またはそれらの塩は、溶媒和物の形態で単離されてもよく、よって、このような溶媒和物の何れもが本発明の範囲内に含まれるものと理解される。例えば

、式Ｉの化合物およびその塩は、溶媒和されていない形態および薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどで溶媒和された形態で存在することができる。

【０２２４】

医薬組成物および投与

医薬品として用いられるとき、式Ｉの化合物(その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む)は、医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、医薬分野で周知の方法で調製することができ、局所または全身治療が望ましいかどうかおよび処置されるべき領域に応じて様々な経路によって投与することができる。投与は、局所(経皮、表皮、眼、ならびに鼻腔内、膣および直腸を含む粘膜への送達を含む)、肺(例えば、散剤またはエアロゾルの吸入または吹送法(ネブライザーを含む)；気管内または鼻腔内)、経口または非経腸であり得る。経口投与には、１日１回または１日２回(ＢＩＤ)投与のために製剤化された製剤が含まれ得る。非経腸投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内注射または注入；あるいは脳内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が含まれる。非経腸投与は、単回ボーラス投与の形態であってもよく、または、例えば、持続型の灌流ポンプによってもよい。局所投与のための医薬組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏剤、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液体および散剤が含まれ得る。従来の医薬担体、水性、粉末または油性基剤、充填剤などが、必要とされるかまたは望まれ得る。

【０２２５】

活性成分として、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、１つ以上の薬学的に許容される添加物(担体)と組み合わせて含む医薬組成物もまた、ここで提供される。例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いて調製された医薬組成物である。ある実施態様において、組成物は、局所投与に適切である。ここで提供される組成物を調製する際、活性成分は、典型的に、添加物と混合され、添加物によって希釈されまたは例えば、カプセル、小袋、紙または他の容器の形態でこのような担体内に包まれる。添加物が希釈剤として供されるとき、活性成分の媒体、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体物質であり得る。よって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、小袋、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル(固体としてまたは液体媒体中で)、軟膏剤(例えば、１０重量％の活性の化合物を含む)、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、無菌注射用溶液および無菌包装散剤の形態であり得る。ある実施態様において、組成物は、経口投与のために製剤化される。ある実施態様において、組成物は、固形経口製剤である。ある実施態様において、組成物は、錠剤またはカプセルとして製剤化される。

【０２２６】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を薬学的に許容される添加物とともに含む医薬組成物がここでさらに提供される。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、活性成分として含む医薬組成物は、従来の医薬配合技術に従って、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を医薬担体と密接に混合することによって調製することができる。担体は、所望される投与経路(例えば、経口、非経腸)に応じて広範囲で様々な形態であり得る。ある実施態様において、組成物は、固形経口組成物である。

【０２２７】

適切な薬学的に許容される担体は、当該技術分野で周知である。これらの薬学的に許容される担体のいくつかの説明は、The Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Associationおよびthe Pharmaceutical Society of Great Britainにより出版)で見出すことができる。

【０２２８】

医薬組成物を製剤化するための方法は、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volum

es 1-2, edited by Avis et al; and Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.などの多くの刊行物に記載されている。

【０２２９】

ある実施態様において、化合物または医薬組成物は、１つ以上の従来の医薬添加物と組み合わせて投与することができる。薬学的に許容される添加物として、限定されないが、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、自己乳化型薬物送達システム(ＳＥＤＤＳ)、例えば、ｄ－α－トコフェロールポリエチレングリコール１０００コハク酸、医薬製剤で用いられる界面活性剤、例えば、Ｔｗｅｅｎ、ポロクサマーまたは他の類似のポリマー送達マトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝液物質、例えば、リン酸塩、トリス、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解液、例えば、プロタミン硫酸塩、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、コロイド性シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、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および羊毛脂が挙げられる。シクロデキストリン、例えば、α－、βおよびγ－シクロデキストリンまたは化学修飾された誘導体、例えば、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン(２－および３－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを含む)または他の可溶化された誘導体はまた、ここに記載の化合物の送達を高めるために用いることができる。ここに記載の化学物質を、０．００５％～１００％の範囲で非毒性添加物から構成されるバランスをとりながら含む組成物の製剤が調製され得る。意図されている組成物は、ここで提供される化合物を０．００１％～１００％、１の実施態様において、０．１～９５％、別の実施態様において、７５～８５％、さらなる実施態様において、２０～８０％で含んでいてもよい。このような製剤を調製するための実際の方法は、公知であるか、当業者にとって明らかであり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)を参照のこと。

【０２３０】

ある実施態様において、ここに記載される化合物および医薬組成物またはその医薬組成物は、何れかの許容される投与経路によりこれを必要とする患者に投与することができる。許容可能な投与経路として、限定されないが、バッカル、皮膚、子宮頸管内、洞内、気管内、腸内、硬膜外、間質内、腹部内、動脈内、気管支内、嚢内、脳内、大槽内、冠内、皮内、分泌管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、気道内、髄腔内、滑膜内、精巣内、くも膜下腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻(例えば、鼻腔内)、鼻腔胃、経口、非経腸、経皮、硬膜周囲、直腸、呼吸器(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮、経粘膜、経気管、尿管、尿道および膣が挙げられる。ある実施太陽において、好ましい投与経路は非経腸(例えば、腫瘍内)である。

【０２３１】

ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)またはその医薬組成物は、非経腸投与のために製剤化し、例えば、動脈内、胸骨内、脳内、静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内経路による注射のために製剤化することができる。例えば、このような組成物は、注射可能な液体溶剤または懸濁液の何れかとして調製することができ；射前に液体を加えることにより溶剤または懸濁液を調製するための使用に適切な固形形態もまた調製することができ；ならびに製剤は乳化されていてもよい。このような製剤の調製は、本開示を考慮して当業者に公知である。ある実施態様において、装置が非経腸投与のために用いられる。例えば、このような装置として、ニードルインジェクター、マイクロニードルインジェクター、ニードルフリーインジェクターおよび注入技術が挙げられ得る。

【０２３２】
ある実施態様において、注射のために適する医薬形態には、無菌水溶液または分散剤；ゴマ油、落花生油またはプロピレングリコール溶液を含む製剤；および無菌注射溶剤または分散剤の即時調製のための無菌散剤が挙げられる。ある実施態様において、形態は、滅菌され、容易に注射され得る程度まで流動性を有している必要がある。ある実施態様において、形態は、製造および保存の条件下で安定である必要であり、微生物、例えば、細菌および真菌などの混入作用に対して保存されなくてはならない。
【０２３３】
ある実施態様において、担体はまた、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど)、これらの適する混合物および植物油を含む溶媒または分散媒体であり得る。ある実施態様において、適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散時に必要とされる粒径の維持、ならびに界面活性剤の使用によって保つことができる。ある実施態様において、微生物の作用は、様々な抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによって防止することができる。ある実施態様において、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムが含まれる。ある実施態様において、注射組成物の持続的な吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物中の使用によって達成することができる。
【０２３４】
ある実施態様において、無菌注射溶液は、適切な溶媒中の必要とされる量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)を、上記に列挙される様々な他の成分に取り込み、必要に応じて、続いて滅菌濾過することによって調製される。ある実施態様において、分散剤は、様々な滅菌された活性成分を、基本的な分散媒体を含む無菌媒体および上記に列挙されるものからの必要とされる他の成分に取り込むことによって調製される。ある実施態様において、無菌散剤は、無菌注射溶液の調製のために用いられる。ある実施態様において、調製方法は、前に滅菌濾過した溶液からの活性成分およびさらなる所望される成分の粉末を得るための真空乾燥および凍結乾燥技術である。
【０２３５】
ある実施態様において、ゲル、クリーム、かん腸剤または直腸坐剤として直腸組成物で用いることができる薬理学的に許容される添加物には、限定されないが、ココアバターグリセリド、合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、ＰＥＧ(例えば、ＰＥＧ軟膏剤)、グリセリン、グリセリンゼラチン、水素化植物油、ポロクサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物、ヴァセリン、無水ラノリン、鮫肝油、サッカリン酸ナトリウム、メントール、スイートアーモンドオイル、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、アノキシドＳＢＮ(anoxid SBN)、バニラエッセンシャルオイル)、エアロゾル、フェノキシエタノール中のパラベン、ｐ－オキソ安息香酸メチルナトリウム、ｐ－オキシ安息香酸プロピルナトリウム、ジエチルアミン、カルボマー、カーボポール、オキシ安息香酸メチル、マクロゴール セトステアリルエーテル、ココイル カプリロカプレート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、液体パラフィン、キサンタンガム、カルボキシ－メタ重亜硫酸、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツ種子抽出物、メチルスルホニルメタン(ＭＳＭ)、乳酸、グリシン、ビタミン、例えば、ビタミンＡおよびＥならびに酢酸カリウムのうちの何れか１つ以上が挙げられる。
【０２３６】
ある実施態様において、坐薬は、ここに記載される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)あるいは医薬組成物を、周囲温度で固体であるが、体温で液体であり、それゆえ、直腸で融解し、活

性化合物を放出する適切な非刺激性添加物または担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと混合することによって調製することができる。ある実施態様において、直腸投与のための組成物は、かん腸剤の形態である。

【０２３７】

ある実施態様において、ここに記載される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)またはその医薬組成物は、経口投与による消化管またはＧＩ管への局所送達のために製剤化される(例えば、固体または液体製剤)。

【０２３８】

ある実施態様において、経口投与のための固体製剤には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)は、１つ以上の薬学的に許容される添加物、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムならびに／あるいは：ａ)充填剤または増量剤、例えば、デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、ｂ)結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖およびアカシア、ｃ)湿潤剤、例えば、グリセロール、ｄ)崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸および炭酸ナトリウム、ｅ)溶解遅延剤(solution retarding agent)、例えば、パラフィン、ｆ)吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、ｇ)湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、ｈ)吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、ならびにｉ)滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物と混合される。例えば、カプセル剤、錠剤および丸剤のとき、製剤はまた、緩衝剤を含んでいてもよい。ある実施態様において、同様のタイプの固形組成物は、軟および硬ゼラチンカプセル剤中に、例えば、ラクトースまたは乳糖などの添加物ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを充填剤として用いてもよい。

【０２３９】

ある実施態様において、医薬組成物は、丸剤または錠剤などの単位製剤の形態であり、それゆえ組成物は、本明細書で提供される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)とともに、希釈剤、例えば、乳糖、ショ糖、リン酸二カルシウムなど；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど；および結合剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などを含んでいてもよい。ある実施態様において、別の固形製剤、粉末、丸剤(marume)溶液または懸濁液(例えば、炭酸プロピレン、植物油、ＰＥＧ、ポロクサマー１２４またはトリグリセリド中)は、カプセル(ゼラチンまたはセルロース系カプセル)中でカプセル化される。ある実施態様において、１つ以上のここに供される化合物および医薬組成物またはさらなる活性薬剤が物理的に分離されている単位製剤、例えば、顆粒剤カプセル剤と顆粒剤(またはカプセル中の錠剤)の各薬剤；二層錠；２コンパートメントゲルカプセル(two-compartment gel cap)などもまた包含される。ある実施態様において、腸溶性または徐放性経口製剤もまた含まれる。

【０２４０】

ある実施態様において、他の生理学的に許容される化合物は、微生物の増殖または作用を防止するために特に有用である湿潤剤、乳化剤、分散剤または保存剤が含まれ得る。例えば、様々な保存剤が周知であり、例えば、フェノールおよびアスコルビン酸が含まれる。

【０２４１】

ある実施態様において、添加物は、無菌であり、一般に、望ましくない物質を含まない。例えば、これらの組成物は、従来の周知の滅菌技術により滅菌され得る。錠剤およびカプセル剤などの様々な経口製剤添加物のためのある実施態様において、滅菌は要求されない。例えば、米国薬局方／National Formulary(ＵＳＰ／ＮＦ)標準品が十分であり得る。

【０２４２】

ある実施態様において、ここに記載される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)あるいはその医薬組成物は、点眼のために製剤化される。ある実施態様において、点眼組成物には、下記に限定されないが、下記：ビスコーゲン(例えば、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール)；安定剤(例えば、プルロニック(トリブロックコポリマー)、シクロデキストリン)；保存剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、ＥＴＤＡ、ＳｏｆＺｉａ(ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトールおよび塩化亜鉛；Alcon Laboratories, Inc.)、Ｐｕｒｉｔｅ(安定化オキシロロ錯体；Allergan, Inc.))の何れかのうちの１つ以上が含まれ得る。

【０２４３】

ある実施態様において、ここに記載される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)あるいはその医薬組成物は、皮膚または粘膜への局所投与(例えば、皮膚または経皮で)のために製剤化される。ある実施態様において、局所組成物は、軟膏剤およびクリームを含み得る。ある実施態様において、軟膏剤は、典型的に、ワセリンまたは他の石油誘導体を基にした半固形調製物である。ある実施態様において、選択された活性薬剤を含むクリームは、典型的に、粘稠性液体または半固形乳濁液であり、多くのとき、水中油型または油中水型の何れかである。例えば、クリーム基剤は、典型的に、水洗性であり、油相、乳化剤および水相を含む。例えば、油相はまた、「内部」相とも呼ばれ、一般に、ワセリンおよび脂肪アルコール、例えば、セチルまたはステアリルアルコールから構成され、水相は、通常、必ずしも必要なことではないが、油相の容量より多く、一般に、湿潤剤を含む。ある実施態様において、クリーム製剤中の乳化剤は、一般に、非イオン性、アニオン性、カチオン性または両性界面活性剤である。ある実施態様において、他の担体または媒体と同様に、軟膏基剤は、不活性、安定、非刺激性および非感作性である必要がある。

【０２４４】

前記実施態様の何れかにおいて、ここに記載される医薬組成物は、下記：脂質、二重内部層架橋多重層媒体(interbilayer crosslinked multilamellar vesicle)、生分解性ポリ(Ｄ,Ｌ－乳酸－コ－グリコール酸)[ＰＬＧＡ]系またはポリ無水物系ナノ粒子またはミクロ粒子およびナノ多孔性粒子支持脂質二層のうちの１つ以上を含み得る。

【０２４５】

ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)の投与量は、限定されないが、患者のタイプ、年齢、体重、性別、医学的状態、患者の医学的状態の重症度、投与経路および化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の活性を含む多くの因子に基づいて決定される。ある実施態様において、特定の状況のための適正な用量は、医薬分野の当業者によって決定することができる。ある実施態様において、合計の１日用量は、分割され、１日を通して分けて投与されるかまたは持続送達を供する手法により投与されてもよい。

【０２４６】

ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)は、約０.０１～約１０００mgの用量で投与される。例えば、約０.１～約３０mg、約１０～約８０mg、約０.５～約１５mg、約５０mg～約２００mg、約１００mg～約３００mg、約２００～約４００mg、約３００mg～約５００mg、約４００mg～約６００mg、約５００mg～約８００mg、約６００mg～約９００mgまたは約７００mg～約１０００mgである。ある実施態様において、用量は、治療有効量である。

【０２４７】

ある実施態様において、ここに記載される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)は、約０.０００２mg／Kg～約１００mg／Kg(例えば、約０.０００２mg／Kg～約５０mg／Kg；約０.０００２mg／Kg～約２５mg／Kg；約０.０００２mg／Kg～約１０mg／Kg；約０.０００２mg／Kg～約５mg／Kg；約０.０００２mg／Kg～約１mg／Kg；約０.０００２mg／Kg～約０.５mg／Kg；約０.０００２mg／Kg～約０.１mg／Kg；約０.０００１mg／Kg～約５０mg／Kg；約０.０００１mg／Kg～約２５mg／Kg；約０.０００１mg／Kg～約１０mg／Kg；約０.０００１mg／Kg～約５mg／Kg；約０.０００１mg／Kg～約１mg／Kg；約０.０００１mg／Kg～約０.５mg／Kg；約０.０００１mg／Kg～約０.１mg／Kg；約０.０１mg／Kg～約５０mg／Kg；約０.０１mg／Kg～約２５mg／Kg；約０.０１mg／Kg～約１０mg／Kg；約０.０１mg／Kg～約５mg／Kg；約０.０１mg／Kg～約１mg／Kg；約０.０１mg／Kg～約０.５mg／Kg；約０.０１mg／Kg～約０.１mg／Kg；約０.１mg／Kg～約５０mg／Kg；約０.１mg／Kg～約２５mg／Kg；約０.１mg／Kg～約１０mg／Kg；約０.１mg／Kg～約５mg／Kg；約０.１mg／Kg～約１mg／Kg；約０.１mg／Kg～約０.５mg／Kg)の投与量で投与される。ある実施態様において、ここに記載される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)は、約１００mg／Kgの投与量として投与される。

【０２４８】

ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)の前記投与量は、１日を基礎として(例えば、単一用量または２回以上の分割用量として)または１日を基礎とせず(例えば、１日毎、２日毎、３日毎、１週間に１回、１週間に２回、２週間に１回、１ヶ月に１回)投与することができる。

【０２４９】

ある実施態様において、ここに記載される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)の投与期間は、１日、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間以上である。ある実施態様において、投与が中止される期間は、１日、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間以上である。ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物) は、患者に一定期間投与され、続いて式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化

合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)の投与が中止される分離期間がある。ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)は、第１の期間投与され、続いて第１の期間後の第２の期間があり、第２の期間中投与が中止され、次に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)の投与が開始される第３の期間があり、次いで投与が中止される第３の期間後の第４の期間がある。例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)投与期間、続いて投与が停止される期間は、所定期間または定められていない期間繰り返される。ある実施態様において、投与期間は、１日、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間以上である。ある実施態様において、投与が中止される期間は、１日、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１２ヶ月間以上である。

【０２５０】

ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)は、１日１回以上(例えば、１日１回、１日２回、１日３回、１日４回または毎日１回の用量)患者に経口投与される。

【０２５１】

ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)は、１日１回以上(例えば、１日１～４回、１日２回、１日３回、１日４回または毎日１回の用量)患者に非経腸投与される。

【０２５２】

ある実施態様において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)は、１週間に１回患者に非経腸投与される。

【０２５３】

処置方法

ある実施態様において、本開示は、ＧＬＰ－１Ｒの調節(例えば、阻害されもしくは障害されおよび／または増加されもしくは所望されないＧＬＰ－１Ｒ)が、疾患、障害または状態の根底にある病態および／または症状および／または進行の処置に有益である疾患、障害または状態を有する患者(例えば、ヒト)の処置方法を特徴とする。ある実施態様において、ここに記載の方法は、ここに記載の状態のうちの何れか１つ以上に関連し、併存しまたは続発する１つ以上の状態を含むかまたはさらに含み得る。

【０２５４】

ＧＬＰ－１関連疾患、障害または状態の処置方法であって、有効量のここに開示される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)あるいは医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法がここで提供される。

【０２５５】
ある実施態様において、疾患、障害または状態は、限定されないが、１型糖尿病、２型糖尿病、若年発症２型糖尿病、特発性１型糖尿病(１ｂ型)、若年発症非定型糖尿病(ＹＯＡＤ)、若年発症成人型糖尿病(ＭＯＤＹ)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(ＬＡＤＡ)、肥満、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渇望、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、栄養障害関連糖尿病、妊娠糖尿病、腎疾患、脂肪細胞機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、心血管疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈性疾患、卒中、出血性卒中、虚血性卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、外傷性脳傷害、末梢血管疾患、内皮機能不全、血管コンプライアンス障害、血管再狭窄、血栓症、高血圧、肺高血圧、血管形成術後再狭窄、間欠性跛行、高血糖、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、アルコール使用障害、慢性腎不全、メタボリック症候群、症候群Ｘ、禁煙、月経前緊張症、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、関節炎、骨粗鬆症、耽溺の処置、コカイン依存、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、原発性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)、非アルコール性脂肪性肝疾患(ＮＡＦＬＤ)、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、大腸炎、過敏性腸症候群、クローン病、短腸症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症および多嚢胞性卵巣症候群(ＰＣＯＳ)を含む。

【０２５６】
ある実施態様において、疾患、障害または状態は、限定されないが、２型糖尿病、若年発症２型糖尿病、肥満、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渇望、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、妊娠糖尿病、腎疾患、脂肪細胞機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、心血管疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈性疾患、卒中、出血性卒中、虚血性卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、高血糖、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、アルコール使用障害、慢性腎不全、メタボリック症候群、症候群Ｘ、禁煙、月経前緊張症、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、双極性障害／大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、原発性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)、非アルコール性脂肪性肝疾患(ＮＡＦＬＤ)、短腸症候群、パーキンソン病、多嚢胞性卵巣症候群(ＰＣＯＳ)またはこれらの何れかの組み合わせを含む。

【０２５７】
ある実施態様において、疾患、障害または状態は、限定されないが、２型糖尿病、若年発症２型糖尿病、肥満、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖渇望、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、妊娠糖尿病、脂肪細胞機能不全、内臓脂肪蓄積、心筋梗塞、末梢動脈性疾患、卒中、一過性虚血性発作、高血糖、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、慢性腎不全、症候群Ｘ、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、皮膚および結合組織障害、足潰瘍またはこれらの何れかの組み合わせを含む。

【０２５８】
ある実施態様において、ここに記載される化合物および医薬組成物ならびに患者の処置方法は、血糖減少(例えば、血糖値減少)、血中ヘモグロビンＡ１ｃ(ＨｂＡ１ｃ)レベル減少、インスリン合成促進、インスリン分泌刺激、β細胞質量増加、胃酸分泌調節、胃排泄調節、肥満度指数(ＢＭＩ)減少および／またはグルカゴン産生(例えば、レベル)減少の１以上を誘導する。ある実施態様において、ここに記載される化合物および医薬組成物ならびに患者の処置方法は、血清グルコースおよび血清インスリンレベル(例えば、血清グルコースおよび血清インスリン濃度)を安定化する。調節を必要とする患者におけるグルコースまたはインスリンレベルを調節するための方法であって、有効量のここに記載される

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)あるいは医薬組成物を患者に投与することを含む方法もまた提供される。

【０２５９】

ある実施態様において、処置を必要とする患者における主要心血管イベント(ＭＡＣＥ)のリスクを(例えば、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％または少なくとも約８０％まで)減少させるための方法であって、有効量のここに記載される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)あるいは医薬組成物を、患者に投与することを含む方法が本明細書で提供される。これらの実施態様の何れかにおいて、患者は、２型糖尿病(Ｔ２Ｄ)と診断された成人である。ある実施態様において、患者は、心疾患と診断された成人である。ある実施態様において、患者は、２型糖尿病(Ｔ２Ｄ)および心疾患と診断された成人である。ある実施態様において、患者は、２型糖尿病(Ｔ２Ｄ)と診断された成人である。ある実施態様において、患者は、心疾患と診断された成人である。ある実施態様において、患者は、２型糖尿病(Ｔ２Ｄ)および心疾患を有する。

【０２６０】

適応症

肥満症

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、肥満症および肥満症に付随するかまたは関連する状態、疾患または障害である。肥満症および肥満症関連状態の非限定的な例には、症候性肥満症、単純性肥満症、小児肥満症、病的肥満症および腹部肥満症(腹部の脂肪蓄積を特徴とする中心性肥満症)が含まれる。症候性肥満症の非限定的な例として、内分泌性肥満症(例えば、クッシング症候群、甲状腺機能低下症、インスリノーマ、肥満性２型糖尿病、偽性副甲状腺機能低下症、生殖機能不全)、視床下部性肥満、遺伝性肥満症(例えば、プラダー・ウィリー症候群、ローレンス・ムーン・ビードル症候群)および薬物誘発性肥満症(例えば、ステロイド、フェノチアジン、インスリン、スルホニルウレア薬剤またはβブロッカー誘発性肥満症)が挙げられる。

【０２６１】

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、肥満症に関連する。かかる状態、疾患または障害の例には、限定されないが、グルコース耐性障害、糖尿病(例えば、２型糖尿病、肥満性糖尿病)、脂質代謝異常、高脂血症、高血圧症、心不全、高尿酸血症、痛風、脂肪肝(非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)を含む)、冠動脈心疾患(例えば、心筋梗塞、狭心症)、脳梗塞(例えば、脳血栓症、一過性脳虚血発作)、骨または関節疾患(例えば、変形性膝関節症、変形性股関節症、変形性脊椎炎、腰痛症)、睡眠時無呼吸症候群、肥満低換気症候群(ピックウィック症候群)、月経障害(例えば、異常な月経周期、月経出血および周期の異常、無月経症、月経随伴性症状の異常)、内臓肥満症候群およびメタボリックシンドロームが含まれる。ある実施態様において、ここに記載の化合物および医薬組成物は、肥満症およびインスリン欠乏の両方の症状を示す患者を治療するために用いることができる。

【０２６２】

糖尿病

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、糖尿病である。糖尿病の非限定的な例には、１型糖尿病、２型糖尿病(例えば、食事療法の２型糖尿病、スルホニルウレア治療の２型糖尿病、極期の２型糖尿病、長期インスリン治療の２型糖尿病)、糖尿病(例えば、インスリン非依存性糖尿病、インスリン依存性糖尿病)、妊娠糖尿病、肥満性糖尿病、自己免疫性糖尿病および境界型糖尿病が含まれる。ある実施態様において、状態、疾患または障害は、２型糖尿病(例えば、食事療法の２型糖尿病、スルホニルウレア治療の２型

糖尿病、極期の２型糖尿病、長期インスリン治療の２型糖尿病)である。

【０２６３】

ここに提供されるのは、患者における糖尿病の処置方法であって、(ａ)患者が２型糖尿病を有することを決定し、次いで(ｂ)治療有効量のここに開示される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)あるいは医薬組成物を、２型糖尿病を有すると同定されまたは診断された患者に投与することを含む方法である。

【０２６４】

また提供されるのは、患者における２型糖尿病の処置方法であって、治療有効量のここに開示される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)あるいは医薬組成物を、２型糖尿病を有すると同定されまたは診断された患者に投与することを含む方法である。

【０２６５】

また提供されるのは、処置を必要とする患者における２型糖尿病の処置方法であって、治療有効量のここに開示される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式(Ｉ－Ａ１)、(Ｉ－Ａ３)、(Ｉ－Ａ４)および(Ｉ－Ａ５)の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶０媒和物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)あるいは医薬組成物を、患者に投与することを含む方法である。

【０２６６】

ある実施態様において、ここに記載される状態、疾患または障害(例えば、２型糖尿病)の患者を処置するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、空腹時血糖値を減少させる。ある実施態様において、ここに記載される状態、疾患または障害(例えば、２型糖尿病)の患者を処置するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、非空腹時血糖値を減少させる。ある実施態様において、ここに記載される状態、疾患または障害(例えば、２型糖尿病)の患者を処置するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、ＨｂＡ１ｃレベルを減少させる。ある実施態様において、ここに記載される状態、疾患または障害(例えば、２型糖尿病)の患者を処置するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、グルカゴンレベルを減少させる。ある実施態様において、ここに記載される状態、疾患または障害(例えば、２型糖尿病)の患者を処置するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、インスリンレベルを増加させる。ある実施態様において、ここに記載される状態、疾患または障害(例えば、２型糖尿病)の患者を処置するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、ＢＭＩを減少させる。

【０２６７】

ある実施態様において、約５％～約９５％の空腹時血糖値の減少が、２型糖尿病の処置により示される。約１５％～約８０％の空腹時血糖値の減少が、２型糖尿病の処置により示される。約２５％～約６０％の空腹時血糖値の減少が、２型糖尿病の処置により示される。ある実施態様において、約１２６ｍｇ／ｄＬ以下、約１１０ｍｇ／ｄＬ以下あるいは約９０ｍｇ／ｄＬ以下までの空腹時血糖値の減少が、２型糖尿病の処置により示される。

【０２６８】

ある実施態様において、約５％～約９５％の非空腹時血糖値の減少が、２型糖尿病の処置により示される。約１５％～約８０％の非空腹時血糖値の減少が、２型糖尿病の処置により示される。約２５％～約６０％の非空腹時血糖値の減少が、２型糖尿病の処置により示される。ある実施態様において、約２００ｍｇ／ｄＬ以下、約１５０ｍｇ／ｄＬ以下あるいは約１３０ｍｇ／ｄＬ以下までの非空腹時血糖値の減少が、２型糖尿病の処置により示される。

【０２６９】

ある実施態様において、約５％～約９５％のＨｂＡ１ｃレベルの減少が、２型糖尿病の

処置により示される。約１５％～約８０％のＨｂＡ１ｃレベルの減少が、２型糖尿病の処置により示される。約２５％～約６０％のＨｂＡ１ｃレベルの減少が、２型糖尿病の処置により示される。ある実施態様において、約６.５％以下、約６.０％以下あるいは約５.０％以下までのＨｂＡ１ｃレベルの減少が、２型糖尿病の処置により示される。

【０２７０】

ある実施態様において、約５％～約９５％のグルカゴンレベルの減少が、２型糖尿病の処置により示される。約１５％～約８０％のグルカゴンレベルの減少が、２型糖尿病の処置により示される。約２５％～約６０％のグルカゴンレベルの減少が、２型糖尿病の処置により示される。約５％～約９５％のインスリンレベルの増加が、２型糖尿病の処置により示される。約１５％～約８０％のインスリンレベルの増加が、２型糖尿病の処置により示される。約２５％～約６０％のインスリンレベルの増加が、２型糖尿病の処置により示される。

【０２７１】

ある実施態様において、約５％～約９５％のＢＭＩの減少が、２型糖尿病の処置により示される。約１５％～約８０％のＢＭＩの減少が、２型糖尿病の処置により示される。約２５％～約６０％のＢＭＩの減少が、２型糖尿病の処置により示される。ある実施態様において、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％または約９５％のＢＭＩの減少が、２型糖尿病の処置により示される。ある実施態様において、約４０以下、約３０以下あるいは約２０以下までのＢＭＩの減少が、２型糖尿病の処置により示される。

【０２７２】

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、糖尿病に関連する(例えば、糖尿病の合併症)。糖尿病に関連する障害の非限定的な例には、肥満症、肥満症関連障害、メタボリックシンドローム、神経障害、腎障害(例えば、糖尿病性腎症)、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、高浸透圧性糖尿病性昏睡、感染症(例えば、呼吸器感染症、尿路感染症、胃腸感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴力障害、脳血管障害、糖尿病性悪液質、創傷治癒の遅延、 糖尿病性脂質異常症、末梢血循環障害、心血管リスク因子(例えば、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧症、ならびに制御されないコレステロールおよび／または脂質レベルおよび／または炎症に関連するリスク因子)、ＮＡＳＨ、骨折および認知機能障害が含まれる。

【０２７３】

糖尿病に関連する障害の他の非限定的な例には、前糖尿病、高脂血症(例えば、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、低ＬＤＬコレステロール血症、食後脂質異常症)、メタボリックシンドローム(例えば、ＧＬＰ－１Ｒの活性化が有益である代謝障害、メタボリックシンドロームＸ)、高血圧症、耐糖能障害(ＩＧＴ)、インスリン抵抗性およびサルコペニアが含まれる。

【０２７４】

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、糖尿病および肥満症(糖尿肥満)である。ある実施態様において、ここに記載される化合物は、メトホルミンの治療有効性を改善させるために有用である。

【０２７５】

代謝上重要な組織の障害

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、代謝上重要な組織の障害である。代謝上重要な組織の非限定的な例には、肝臓、脂肪、膵臓、腎臓および腸が含まれる。

【０２７６】

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、脂肪肝疾患である。脂肪肝疾患には、限定されないが、非アルコール性脂肪性肝疾患(ＮＡＦＬＤ)、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)、肝炎から生じる脂肪肝疾患、肥満症から生じる脂肪肝疾患、

糖尿病から生じる脂肪肝疾患、インスリン抵抗性から生じる脂肪肝疾患、高トリグリセリド血症から生じる脂肪肝疾患、無ベータリポ蛋白血症、糖原病、ウェーバ・クリスチャン病、ウォールマン病、急性妊娠性脂肪肝および脂肪異栄養症が含まれる。

【０２７７】

非アルコール性脂肪性肝疾患(ＮＡＦＬＤ)は、アルコール乱用が存在しない中で生じる一連の疾患を示し、典型的には、脂肪肝(肝臓中の脂肪)の存在によって特徴付けられる。ＮＡＦＬＤは、様々な状態、例えば、メタボリックシンドローム(肥満症、糖尿病および高トリグリセリド血症を含む)およびインスリン抵抗性に関連すると考えられている。これは、成人および子供において肝疾患を引き起こし得、最終的に、肝硬変を生じ得る(Skelly et al., J Hepatol 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., Hepatology 2002; 35(2):373-9)。ＮＡＦＬＤの重症度は、比較的良性の主に単離される大滴性脂肪肝(すなわち、非アルコール性脂肪肝またはＮＡＦＬ)から非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)までである(Angulo et al., J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl:S186-90)。ある実施態様において、患者は、小児患者である。ここで使用する用語「小児患者」は、診断または処置時に２１歳以下である患者を意味する。用語「小児」は、新生児(誕生から生後１ヶ月まで)；幼児(１ヶ月から２歳まで)；子供(２歳から１２歳まで)；および青年期(１２歳から２１歳(２２回目の誕生日までであるが、その日含まない))を含む様々な部分集団にさらに分けることができる(Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph’s Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; and Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.)ある実施態様において、小児患者は、誕生から生後２８日まで、生後２９日から２歳まで、２歳から１２歳までまたは１２歳から２１歳(２２回目の誕生日までであるが、その日含まない)である。ある実施態様において、小児患者は、誕生から生後２８日まで、生後２９日から１歳まで、生後１ヶ月から４か月まで、生後３ヶ月から７ヶ月まで、生後６箇月から１歳まで、１歳から２歳まで、２歳から３歳まで、２歳から７歳まで、３歳から５歳まで、５歳から１０歳まで、６歳から１３歳まで、１０歳から１５歳までまたは１５歳から２２歳までである。ある実施態様において、患者は、成人患者である。

【０２７８】

代謝上重要な組織の障害の他の非限定的な例には、関節症(例えば、骨関節炎、二次的骨関節炎)、脂肪肝(例えば、肝臓)；線維症(例えば、肝臓)；肝硬変(例えば、肝臓)；胆石；胆嚢疾患；胃食道逆流；睡眠時無呼吸；肝炎；脂肪肝；骨代謝の変化を特徴とする骨障害、例えば、骨粗鬆症(閉経後骨粗鬆症を含む)、骨強度の減少、骨減少症、パジェット病、がん患者の溶骨性転移、肝疾患における骨異栄養症および腎不全または血液透析によって引き起こされる骨代謝の変化、骨折、骨の外科手術、加齢、妊娠、骨折からの保護および栄養不良多嚢胞性卵巣症候群；腎疾患(例えば、慢性腎不全、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患)；筋ジストロフィー、狭心症、急性または慢性下痢、精巣機能障害、呼吸機能障害、フレイル、性機能障害(例えば、勃起機能障害)および老年症候群が含まれる。ある実施態様において、ここに記載される化合物および医薬組成物は、外科手術後の回復を改善しおよび／または外科手術による外傷により生じる異化反応を予防することによって外科手術による外傷を治療するために用いることができる。

【０２７９】

心血管および血管疾患

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、循環器疾患である。循環器疾患の非限定的な例には、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、冠動脈心疾患、高血圧症、心不全、脳血管障害(例えば、脳梗塞)、血管機能不全、心筋梗塞、血圧の上昇(例えば、１３０／８５ｍｍＨｇ以上)および血栓形成促進状態(例えば、血中の高いフィブリノーゲンまたはプラスミノーゲンア

クティベーター阻害剤)が含まれる。

【０２８０】

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、血管疾患に関連する。血管疾患の非限定的な例には、末梢血管疾患、巨大血管性合併症(例えば、脳卒中)、血管機能不全、末梢動脈疾患、腹部大動脈瘤、頸動脈疾患、脳血管障害(例えば、脳梗塞)、肺塞栓症、慢性静脈不全、重症虚血肢、網膜症、腎障害および神経障害が含まれる。

【０２８１】

神経疾患

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、神経障害(例えば、神経変性障害)または精神障害である。神経障害の非限定的な例には、脳インスリン抵抗性、軽度認知障害(ＭＣＩ)、アルツハイマー病(ＡＤ)、パーキンソン病(ＰＤ)、心配、認知症(例えば、老年認知症)、外傷性脳損傷、ハンチントン舞踏病、遅発性ジスキネジア、運動亢進、躁病、パーキンソン病(Morbus Parkinson)、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー症候群(steel-Richard syndrome)、ダウン症候群、重症筋無力症、神経外傷、脳外傷、血管アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血、脳炎、フリードライヒ運動失調症、急性錯乱障害、筋萎縮性側索硬化症(ＡＬＳ)、緑内障および中枢神経系のアポトーシス介在変性疾患(例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病、ウシ海綿状脳症(狂牛病)および慢性消耗症候群)が含まれる。例えば、ＵＳ公開２００６０２７５２８８Ａ１を参照のこと。

【０２８２】

精神障害の非限定的な例には、薬物依存症／耽溺(麻薬およびアンフェタミン)および注意欠陥多動障害(ＡＤＨＤ)が含まれる。ここに記載される化合物および医薬組成物は、依存性薬物に対する行動反応を改善し、薬物依存を軽減し、薬物乱用の再発を予防し、そしてある依存性物質の非存在によって引き起こされる不安を緩和するために有用であり得る。例えば、ＵＳ公開２０１２００２１９７９Ａ１を参照のこと。

【０２８３】

ある実施態様において、ここに記載される化合物および医薬組成物は、神経可塑性および細胞分化の促進を高めることによって学習と記憶を改善し、また、パーキンソン病(Morbus Parkinson)におけるドーパミン神経および運動機能を維持するために有用である。

【０２８４】

インスリン関連

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、空腹時血糖不良(ＩＦＧ)、空腹時高血糖(ＩＦＧ)、高血糖、インスリン抵抗性(グルコースホメオスタシス障害)、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、低血糖状態、インスリン抵抗性症候群、高インスリン血症によって引き起こされる異常知覚、高脂血症、高コレステロール血症、創傷治癒不良、レプチン抵抗性、グルコース不耐性、空腹時グルコースの上昇、脂質異常症(例えば、高脂血症、高トリグリセリドおよび低ＨＤＬコレステロールを特徴とするアテローム生成脂質異常症)、グルカゴノーマ、高尿酸血症、低血糖(例えば、夜間低血糖)およびインスリンに関連する付随性の昏睡終点(concomitant comatose end point)である。

【０２８５】

ある実施態様において、ここに記載される化合物および医薬組成物は、境界型の空腹時血糖不良または空腹時高血糖の糖尿病への進行を減少させまたは遅延させることができる。

【０２８６】

自己免疫性障害

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、自己免疫疾患である。自己免疫疾患の非限定的な例には、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫疾患は、免疫拒絶に付随する自己免疫疾患、移植片対宿主病、ブドウ膜炎、視神経症、視神経炎、横断

性脊髄炎、炎症性腸疾患、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症およびグレーブス病が挙げられる。例えば、ＵＳ公開２０１２０１４８５８６Ａ１を参照。

【０２８７】

胃腸関連障害

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、胃または腸に関連する障害である。これらの障害の非限定的な例には、何れかの病因の潰瘍(例えば、胃潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、薬物誘発性潰瘍、感染または他の病原体に関連する潰瘍)、消化器疾患、吸収障害、短腸症候群、盲管症候群、炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎)、セリアック病、低ガンマグロブリン血症、化学療法および／または放射線療法誘発性粘膜炎および下痢、胃腸炎、短腸症候群、潰瘍性結腸炎、胃粘膜傷害(例えば、アスピリンによる胃粘膜傷害)、小腸粘膜傷害および悪液質(例えば、がん性悪液質、結核性悪液質、血液疾患に関連する悪液質、内分泌疾患に関連する悪液質、感染症に関連する悪液質および後天性免疫不全症候群によって引き起こされる悪液質)が含まれる。

【０２８８】

体重

ある実施態様において、ここに記載される化合物および医薬組成物は、患者(例えば、それを必要とする患者)において、体重(例えば、過剰体重)を減少させ、体重増加を防止し、体重減少を生じ、体脂肪を減少させまたは食物摂取を減少させるために用いることができる。ある実施態様において、患者の体重増加は、食物の過剰摂取またはアンバランスな食事を原因としていてもよくあるいは併用剤(例えば、ＰＰＡＲγアゴニスト類似作用を有するインスリン感受性改善剤、例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾンなど)に由来する体重増加であってもよい。ある実施態様において、体重増加は、肥満症になる前の体重増加であってもよくあるいは肥満の患者における体重増加であってもよい。ある実施態様において、体重増加はまた、薬物誘発性の体重増加または禁煙後の体重増加であり得る。

【０２８９】

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、摂食障害、例えば、過食、大食、過食症または強制過食である。

【０２９０】

炎症疾患

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、炎症疾患である。炎症疾患の非限定的な例には、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛症、痛風、術後または外傷後炎症、腹部膨満、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患(炎症性大腸疾患を含む)、代謝上重要な組織(肝臓、脂肪、膵臓、腎臓および腸を含む)の炎症および炎症促進状態(例えば、血中の炎症促進性サイトカインまたはＣ反応性タンパク質などの炎症マーカーのレベル上昇)が含まれる。

【０２９１】

がん

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、がんである。がんの適切な例には、乳がん(例えば、浸潤性乳管がん、非浸潤性乳管がん、炎症性乳がん)、前立腺がん(例えば、ホルモン依存性前立腺がん、ホルモン非依存性前立腺がん)、膵臓がん(例えば、膵管がん)、胃がん(例えば、乳頭状腺がん、粘液性腺がん、腺扁平上皮がん)、肺がん(例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性中皮腫)、結腸がん(例えば、消化管間質腫瘍)、直腸がん(例えば、消化管間質腫瘍)、大腸がん(例えば、家族性大腸がん、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、消化管間質腫瘍)、小腸がん(例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍)、食道がん、十二指腸がん、舌がん、咽頭がん(例えば、上咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん)、唾液腺がん、脳腫瘍(例えば、松果体星細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、未分化星細胞腫)、神経鞘腫、肝臓がん(例えば、原発性肝臓がん、肝外胆管がん)、腎臓がん(例えば、腎細胞がん、腎盂および尿管の移行上皮がん)、胆管がん

、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん(例えば、卵巣上皮がん、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞性腫瘍、悪性可能性の低い卵巣腫瘍)、膀胱がん、尿道がん、皮膚がん(例えば、眼球内(眼球)メラノーマ、メルケル細胞がん)、血管腫、悪性リンパ腫、悪性メラノーマ、甲状腺がん(例えば、甲状腺髄様がん)、副甲状腺がん、鼻腔がん、洞がん、骨腫瘍(例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部組織肉腫)、血管線維腫、網膜の肉腫、陰茎がん、精巣腫瘍、小児固形腫瘍(例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍)、カポジ肉腫、ＡＩＤＳによって引き起こされるカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫および白血病(例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病)が含まれる。

【０２９２】

視床下部下垂体障害

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、視床下部下垂体性腺軸に関連する。例えば、状態、疾患または障害は、視床下部下垂体卵巣軸に関連する。別の例において、状態、疾患または障害は、視床下部下垂体精巣軸に関連する。視床下部下垂体性腺軸の疾患には、限定されないが、生殖機能不全、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、性機能障害およびクッシング病が含まれる。

【０２９３】

ある実施態様において、糖尿病に関連する状態、疾患または障害は、視床下部下垂体性腺軸に関連する。

【０２９４】

肺疾患

ある実施態様において、状態、疾患または障害は、肺疾患に関連する。肺疾患には、限定されないが、喘息、特発性肺線維症、肺高血圧症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群および慢性閉塞性肺疾患(ＣＯＰＤ)(例えば、肺気腫、慢性気管支炎および難治性(非可逆性)喘息)が含まれる。

【０２９５】

ある実施態様において、糖尿病に関連する状態、疾患または障害は、肺疾患である。

【０２９６】

組み合わせ療法

ある実施態様において、本発明は、単剤療法レジメンおよび組み合わせ療法レジメンの両方を含むことが意図される。

【０２９７】

ある実施態様において、ここに記載の方法は、１つ以上のさらなる療法(例えば、１つ以上のさらなる処置剤および／または１つ以上の治療レジメン)を、ここに記載の化合物の投与と組み合わせて投与することがさらに含まれ得る。

【０２９８】

ある実施態様において、ここに記載の方法には、ここに記載の化合物を、食事療法(例えば、糖尿病のための食事モニタリング、食事療法)、運動療法(例えば、身体活動)、血糖モニタリング、胃電気刺激(gastric electrical stimulation)(例えば、ＴＡＮＴＡＬＵＳ(登録商標))および食事改善のうちの１つ以上と組み合わせて投与することが含まれる。

【０２９９】

ある実施態様において、ここに記載されるＸの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、１つ以上のさらなる処置剤と組み合わせて投与することができる。

【０３００】

代表的なさらなる処置剤には、限定されないが、抗肥満剤、糖尿病のための処置剤、糖尿病合併症のための処置剤、高脂血症のための処置剤、降圧剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症剤、抗血栓剤、抗酸化剤、骨粗鬆症のための処置剤、ビタミン、認知症処置剤、勃起不全処置剤、尿意頻数または尿失禁のための処置剤、ＮＡＦＬＤのための処置剤、ＮＡＳＨのための処置剤および排尿障害のための処置剤が含まれる。

【０３０１】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、抗肥満剤として有用なものが含まれる。非限定的な例として、モノアミン再取り込み阻害剤(例えば、トラマドール、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フルオキセチン、テソフェンシン)、セロトニン２Ｃ受容体アゴニスト(例えば、ロルカセリン)、セロトニン６受容体アンタゴニスト、ヒスタミンＨ３受容体修飾因子、ＧＡＢＡ修飾因子(例えば、トピラメート)(ＧＡＢＡ受容体アゴニスト(例えば、ガバペンチン、プレガバリン)を含む)、ニューロペプチドＹアンタゴニスト(例えば、ベルネペリト)、カンナビノイド受容体アンタゴニスト(例えば、リモナバン、タラナバント(taranabant))、グレリンアンタゴニスト、グレリン受容体アンタゴニスト、グレリンアシル化酵素阻害剤、オピオイド受容体アンタゴニスト(例えば、ＧＳＫ－１５２１４９８)、オレキシン受容体アンタゴニスト、メラノコルチン４受容体アゴニスト、１１β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤(例えば、ＡＺＤ－４０１７、ＢＶＴ－３４９８、ＩＮＣＢ－１３７３９)、膵臓リパーゼ阻害剤(例えば、オーリスタット、セチリスタット)、β３アゴニスト(例えば、Ｎ－５９８４)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ１(ＤＧＡＴ１)阻害剤、アセチルＣｏＡカルボキシラーゼ(ＡＣＣ)阻害剤、ステアリン酸ＣｏＡ脱飽和酵素阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤(例えば、Ｒ－２５６９１８)、ナトリウム・グルコーストランスポーター２(ＳＧＬＴ－２)阻害剤(例えば、ＪＮＪ－２８４３１７５４、ダパグリフロジン、ＡＶＥ２２６８、ＴＳ－０３３、ＹＭ５４３、ＴＡ－７２８４、ＡＳＰ１９４１、レモグリフロジン)、ＮＦＫ阻害剤(例えば、ＨＥ－３２８６)、ＰＰＡＲアゴニスト(例えば、ＧＦＴ－５０５、ＤＲＦ－１１６０５、ゲムフィブロジルおよびフェノフィブラート)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例えば、バナジン酸ナトリウム、トロダスクエミン)、ＧＰＲ１１９アゴニスト(例えば、ＰＳＮ－８２１、ＭＢＸ－２９８２、ＡＰＤ５９７)、グルコキナーゼアクティベーター(例えば、ピラグリアチン、ＡＺＤ－１６５６、ＡＺＤ６３７０、ＴＴＰ－３５５、Ｗ０００６／１１２５４９、Ｗ０００７／０２８１３５、Ｗ０００８／０４７８２１、Ｗ０００８／０５０８２１、Ｗ０００８／１３６４２８およびＷ０００８／１５６７５７に記載の化合物)、レプチン、レプチン誘導体(例えば、メトレレプチン)、レプチン耐性改善剤、ＣＮＴＦ(毛様体神経栄養因子)、ＢＤＮＦ(脳由来神経栄養因子)、コレシストキニンアゴニスト、アミリン調製物(例えば、プラムリンチド、ＡＣ－２３０７)、ニューロペプチドＹアゴニスト(例えば、ＰＹＹ３－３６、ＰＹＹ３－３６誘導体、オビネプチド(obineptide)、ＴＭ－３０３３９、ＴＭ－３０３３５)、オキシントモジュリン(ＯＸＭ)調製物、食欲抑制剤(例えば、エフェドリン)、ＦＧＦ２１調製物(例えば、ウシまたはブタの膵臓から抽出した動物ＦＧＦ２１調製物；大腸菌または酵母を用いて遺伝学的に合成したヒトＦＧＦ２１調製物；ＦＧＦ２１のフラグメントまたは誘導体)、食欲抑制剤(例えば、Ｐ－５７)、ヒト膵島ペプチド前駆体(ＨＩＰ)、ファルネソイドＸ受容体(ＦＸＲ)アゴニスト、フェンテルミン、ゾニサミド、ノルエピネフリン／ドーパミン再取り込み阻害剤、ＧＤＦ－１５アナログ、メチオニンアミノペプチダーゼ２(ＭｅｔＡＰ２)阻害剤、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ベンズフェタミン、線維芽細胞増殖因子受容体(ＦＧＦＲ)モジュレーターおよびＡＭＰ活性化タンパク質キナーゼ(ＡＭＰＫ)アクティベーターが挙げられる。

【０３０２】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、抗糖尿病剤として有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、インスリンおよびインスリン調製物(例えば、ウシまたはブタの膵臓から抽出した動物インスリン調製物；大腸菌または酵母を用いて遺伝学的に合成したヒトインスリン調製物；亜鉛インスリン；プロタミン亜鉛インスリン；インスリンのフラグメントまたは誘導体(例えば、ＩＮＳ－１)、経口インスリン調製物、合成ヒトインスリン)、インスリン感受性改善剤(例えば、ピオグリタゾンまたはその塩)、ビグアナイド(例えば、メトホルミン、ブホルミンまたはその塩(例えば、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、グルカゴンアナログ(例えば、ＷＯ２０１０／０１１４３９に記載のグルカゴンアナログの何れか)、グルカゴンの作用に拮抗するかまたはグルカゴン

の分泌を減少させる薬剤、スルホニルウレア薬剤(例えば、クロロプロパミド、トラザミド、グリクラジド、グリメピリド、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブゾール、グリブリド)、チアゾリジンジオン剤(例えばロシグリタゾンまたはピオグリタゾン)、α－グルコシダーゼ阻害剤(例えば、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート)、インスリン分泌促進物剤、例えば、食事グルコース調節因子(「短時間作用型分泌促進物質」とも称されることもある)、例えば、メグリチニド(例えばレパグリニドおよびナテグリニド)、コリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、タクリン)、ＮＭＤＡ受容体アンタゴニスト、二重ＧＬＰ－１／ＧＩＰ受容体アゴニスト(例えば、ＬＢＴ－２０００、ＺＰＤ１－７０)、ＧＬＰ－１Ｒアゴニスト(例えば、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、ＡＶＥ－００１０、Ｓ４ＰおよびＢｏｃ５)およびジペプチジルペプチダーゼIV(ＤＰＰ－４)阻害剤(例えば、ビルダグリプチン、デュトグリプチン、ゲミグリプチン、アログリプチン、サクサグリプチン、シタグリプチン、リナグリプチン、ベルベリン、アドグリプチン、ＢＩ１３５６、ＧＲＣ８２００、ＭＰ－５１３、ＰＦ－０７３４２００、ＰＨＸ１１４９、ＳＫ－０４０３、ＡＬＳ２－０４２６、ＴＡ－６６６６、ＴＳ－０２１、ＫＲＰ－１０４、トレラグリプチン)が挙げられる。

【０３０３】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、ＮＡＦＬおよびＮＡＳＨの治療に有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、ＦＦＸＲアゴニスト、ＰＦ－０５２２１３０４、合成脂肪酸胆汁コンジュゲート、抗リジル酸化酵素ホモログ２(ＬＯＸＬ２)モノクローナル抗体、カスパーゼ阻害剤、ＭＡＰＫ５阻害剤、ガレクチン３阻害剤、線維芽細胞増殖因子２１(ＦＧＦ２１)、ナイアシンアナログ、ロイコトリエンＤ４(ＬＴＤ４)受容体アンタゴニスト、アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ(ＡＣＣ)阻害剤、ケトヘキソキナーゼ(ＫＨＫ)阻害剤、アポトーシスシグナル調節キナーゼ１(ＡＳＫ１)阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター(ＩＢＡＴ)阻害剤、グリチルリチン、マツブサ属抽出物、アスコルビン酸、グルタチオン、シリマリン、リポ酸およびｄ－アルファ－トコフェロール、アスコルビン酸、グルタチオン、ビタミンＢ複合体、グリタゾン／チアゾリジンジオン(例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン)、メトホルミン、システアミン、スルホニル尿素、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、メグリチニド、ビタミンＥ、テトラヒドロリプスタチン、マリアアザミタンパク質、抗ウイルス剤および抗酸化剤が挙げられる。

【０３０４】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、糖尿病合併症の治療に有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、アルドース還元酵素阻害剤(例えば、トルレスタット、エパルレスタット、ゾポルレスタット、フィダレスタット、ＣＴ－１１２、ラニレスタット、リドレスタット)、これらの神経栄養因子および増殖因子(例えば、ＮＧＦ、ＮＴ－３、ＢＤＮＦ、ＷＯ２００１／１４３７２に記載の神経栄養生成／分泌促進薬剤(例えば、４－(４－クロロフェニル)－２－(２－メチル－１－イミダゾリル)－５－[３－(２－メチルフェノキシル)プロピル]オキサゾール)、ＷＯ２００４／０３９３６５に記載の化合物)、ＰＫＣ阻害剤(例えば、ルボキシスタウリンメシレート)、ＡＧＥ阻害剤(例えば、ＡＬＴ９４６、Ｎ－フェナシルチアゾリウムブロミド(ＡＬＴ７６６)、ＥＸＯ－２２６、ピリドリン、ピリドキサミン)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤(例えば、デュロキセチン)、ナトリウムチャネル阻害剤(例えば、ラコサミド)、活性酸素消去剤(例えば、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例えば、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体アゴニスト(例えば、ＢＩＭ２３１９０)およびアポトーシスシグナル調節キナーゼ１(ＡＳＫ－１)阻害剤が挙げられる。

【０３０５】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、高脂血症の治療に有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、ＨＭＧ－ＣＯＡレダクターゼ阻害剤(例えば

、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはこれらの塩(例えば、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例えば、ＷＯ９７／１０２２４に記載の化合物、例えば、Ｎ－[[(３Ｒ,５Ｓ)－１－(３－アセトキシ－２,２－ジメチルプロピル)－７－クロロ－５－(２,３－ジメトキシフェニル)－２－オキソ－１,２,３,５－テトラヒドロ－４,１－ベンゾオキサゼピン－３－イル]アセチル]ピペリジン－４－酢酸)、フィブラート系化合物(例えば、ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート)、アニオン交換樹脂(例えば、コレスチラミン)、ニコチン酸薬物(例えば、ニコモール、ニセリトロール、ナイアスパン)、フィトステロール(例えば、ソイステロール、ガンマオリザノール(γ－オリザノール))、コレステロール吸収阻害剤(例えば、ゼチーア)、ＣＥＴＰ阻害剤(例えば、ダルセトラピブ、アナセトラピブ)およびω－３脂肪酸調製物(例えば、ω－３脂肪酸エチルエステル９０)が挙げられる。

【０３０６】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、降圧剤として有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、アンギオテンシン変換酵素阻害剤(例えば、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンギオテンシンIIアンタゴニスト(例えば、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキソミル、アジルサルタン、アジルサルタンメドキソミル)、カルシウムアンタゴニスト(例えば、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、シルニジピンおよびβ－ブロッカー(例えば、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロール)が含まれる。

【０３０７】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、利尿剤として有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、キサンチン誘導体(例えば、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系薬剤(例えば、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロロメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン系薬剤(例えば、スピロノラクトン、トリアムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例えば、アセタゾラミド)およびクロロベンゼンスルホンアミド系薬剤(例えば、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)が挙げられる。

【０３０８】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、免疫処置剤として有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、微生物または細菌化合物(例えば、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール)、免疫亢進活性を有する多糖類(例えば、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン)、遺伝学的操作法によって得られたサイトカイン(例えば、インターフェロン、インターロイキン(ＩＬ)、例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－１２)およびコロニー刺激因子(例えば、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン)が挙げられる。

【０３０９】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、抗血栓剤として有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、ヘパリン(例えば、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム)、ワルファリン(例えば、ワルファリンカリウム)；抗トロンビン剤(例えば、アルガトロバン、ダビガトラン)；ＦＸａ阻害剤(例えば、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ＹＭ１５０、ＷＯ０２／０６２３４、ＷＯ２００４／０４８３６３、ＷＯ２００５／０３０７４０、ＷＯ２００５／０５８８２３およびＷＯ２００５／１１３５０４に記載の化合物)；血栓溶解剤(例えば、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラーゼ、ナテプラーゼ、モンテプラーゼ、パミテプラーゼ)および血小板凝集阻害剤(例えば、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル、プラスグレル、Ｅ５５５５、ＳＨＣ５３０３４８、シロスタゾール、イコ

サペント酸エチル、ベラプロストナトリウムおよびサルポグレラート塩酸塩)が含まれる。

【０３１０】

ある実施態様において、１つ以上のさらなる処置剤には、例えば、骨粗鬆症の治療に有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウムおよびリセドロン酸二ナトリウムが挙げられる。ビタミンの適切な例には、ビタミンＢ１およびビタミンＢ１２が含まれる。勃起不全処置剤の適切な例には、アポモルヒネおよびクエン酸シルデナフィルが含まれる。尿意頻数または尿失禁の処置剤の適切な例には、フラボキサート塩酸塩、オキシブチニン塩酸塩およびプロピベリン塩酸塩が含まれる。排尿障害のための処置剤の適切な例には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ジスチグミン)が含まれる。抗炎症剤の適切な例には、非ステロイド系抗炎症剤、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンが含まれる。

【０３１１】

他の例示的なさらなる処置剤には、肝臓グルコースバランスを調節する薬剤(例えば、フルクトース１,６－ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ阻害剤、グルコキナーゼアクティベーター)、持続的な高血糖の合併症を処置するために設計された薬剤、例えば、アルドースレダクターゼ阻害剤(例えばエパルレスタットおよびラニレスタット)、細小血管症に関連する合併症を処置するために用いられる薬剤、抗異脂肪血症剤、例えばＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤(スタチン、例えばロスバスタチン)、コレステロール低下剤、胆汁酸捕捉剤(例えば、コレスチラミン)、コレステロール吸収阻害剤(例えばフィトステロールなどの植物ステロール)、コレステリルエステル転送タンパク質(ＣＥＴＰ)阻害剤、回腸胆汁酸輸送系阻害剤(ＩＢＡＴ阻害剤)、胆汁酸結合樹脂、ニコチン酸(ナイアシン)およびそのアナログ、抗酸化剤(例えば、プロブコール)、オメガ－３脂肪酸、アドレナリン受容体アンタゴニストを含む降圧剤、例えばベータロッカー(例えばアテノロール)、アルファロッカー(例えばドキサゾシン)および混合型アルファ／ベータロッカー(例えばラベタロール)、アルファ－２アゴニスト(例えばクロニジン)を含むアドレナリン受容体アゴニスト、アンギオテンシン変換酵素(ＡＣＥ)阻害剤(例えばリシノプリル)、カルシウムチャネルブロッカー、例えば、ジヒドロピリジン(例えばニフェジピン)、フェニルアルキルアミン(例えばベラパミル)およびベンゾチアゼピン(例えばジルチアゼム)、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト(例えばカンデサルタン)、アルドステロン受容体アンタゴニスト(例えばエプレレノン)、中枢作用性アドレナリン剤、例えば中枢アルファアゴニスト(例えばクロニジン)、利尿剤(例えばフロセミド)、抗血栓性(例えば、線維素溶解活性化因子)、トロンビンアンタゴニスト、第VIIａ因子阻害剤、抗凝血剤(例えば、ビタミンＫアンタゴニスト、例えばワルファリン)、ヘパリンおよびその低分子量アナログ、第Ｘａ因子阻害剤および直接トロンビン阻害剤(例えばアルガトロバン)を含む止血モジュレーター、抗血小板剤(例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えばアスピリン))、アデノシン二リン酸(ＡＤＰ)受容体阻害剤(例えばクロピドグレル)、ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えばシロスタゾール)、糖タンパク質IIＢ／IIＡ阻害剤(例えばチロフィバン)、アデノシン再取り込み阻害剤(例えばジピリダモール)、ノルアドレナリン剤(例えばフェンテルミン)、ロトニン作用剤(例えばシブトラミン)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(ＤＧＡＴ)阻害剤、摂食行動改善剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ(ＰＤＫ)モジュレーター、セロトニン受容体モジュレーター、モノアミン輸送修飾剤、例えば選択的セロトニン再取り込み阻害剤(ＳＳＲＩ)(例えばフルオキセチン)、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(ＮＡＲＩ)、ノルアドレナリン－セロトニン再取り込み阻害剤(ＳＮＲＩ)およびモノアミンオキシダーゼ阻害剤(ＭＡＯＩ)(例えばトロキサトンおよびアミフラミン)、ＷＯ０００７／０１３６９４、ＷＯ２００７／０１８３１４、ＷＯ２００８／０９３６３９およびＷＯ２００８／０９９７９４に記載の化合物、ＧＰＲ４０アゴニスト(例えば、ファシグリフ

ァムまたはその水和物、ＷＯ２００４／０４１２６６、ＷＯ２００４／１０６２７６、ＷＯ２００５／０６３７２９、ＷＯ２００５／０６３７２５、ＷＯ２００５／０８７７１０、ＷＯ２００５／０９５３３８、ＷＯ２００７／０１３６８９およびＷＯ２００８／００１９３１に記載の化合物)、ＳＧＬＴ１阻害剤、アディポネクチンまたはそのアゴニスト、ＩＫＫ阻害剤(例えば、ＡＳ－２８６８)、ソマトスタチン受容体アゴニスト、ＡＣＣ２阻害剤、カヘキシー改善剤、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、インドメタシン)、プロゲステロン誘導体(例えば、メゲストロールアセテート)、グルココルチコイド(例えば、デキサメサゾン)、メトクロプラミド剤、テトラヒドロカンナビノール剤、脂肪代謝改善剤(例えば、エイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、ＩＧＦ－１、カヘキシー誘導因子ＴＮＦ－α、ＬＩＦ、ＩＬ－６およびオンコスタチンＭに対する抗体、代謝修飾タンパク質またはペプチド、例えばグルコキナーゼ(ＧＫ)、グルコキナーゼ調節タンパク質(ＧＫＲＰ)、脱共役タンパク質２および３(ＵＣＰ２およびＵＣＰ３)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体α(ＰＰＡＲα)、ＭＣ４ｒアゴニスト、インスリン受容体アゴニスト、ＰＤＥ　５阻害剤、グリケーション阻害剤(例えば、ＡＬＴ－７１１)、神経再生促進剤(例えば、Ｙ－１２８、ＶＸ８５３、プロサプチド)、抗うつ剤(例えば、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん剤(例えば、ラモトリジン、トリレプタル、ケプラ、ゾネグラン、プレガバリン、ハーコセライド、カルバマゼピン)、抗不整脈剤(例えば、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例えば、ＡＢＴ－５９４)、エンドセリン受容体アンタゴニスト(例えば、ＡＢＴ－６２７)、麻薬性鎮痛剤(例えば、モルヒネ)、α２受容体アゴニスト(例えば、クロニジン)、局所鎮痛剤(例えば、カプサイシン)、抗不安剤(例えば、ベンゾチアゼピン)、ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えば、シルデナフィル)、ドーパミン受容体アゴニスト(例えば、アポモルヒネ)、細胞毒性抗体(例えば、Ｔ細胞受容体およびＩＬ－２受容体特異的抗体)、Ｂ細胞枯渇療法(例えば、抗ＣＤ２０抗体(例えば、リツキサン)、ｉ－ＢＬｙＳ抗体)、Ｔ細胞遊走に影響する薬物(例えば、抗インテグリンアルファ４／ベータ１抗体(例えば、タイサブリ)、イムノフィリンに作用する薬物(例えば、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ラパマイシン)、インターフェロン(例えば、ＩＦＮ－β)、免疫調節剤(例えば、グラチラマー)、ＴＮＦ結合タンパク質(例えば、循環受容体)、免疫抑制剤(例えば、ミコフェノール酸)およびメタグリダセン、ＡＭＧ－１３１、バラグリタゾン、ＭＢＸ－２０４４、リボグリタゾン、アレグリタザル、チグリタザル、ロベグリタゾン、ＰＬＸ－２０４、ＰＮ－２０３４、ＧＦＴ－５０５、ＴＨＲ－０９２１、エキセナチド、エキセンディン－４、メマンチン、ミダゾラム、ケトコナゾール、イコサペント酸エチル、クロニジン、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、エトポシドが挙げられる。

【０３１２】

ある実施態様において、１以上のさらなる処置剤は、例えば、制吐剤として有用なものを含む。ここで使用する「制吐」剤は、悪心または催吐(嘔吐)に対抗する(例えば、減らすまたは除く)あらゆる薬剤をいう。理論に拘束されることを願わないが、ここに記載する式(Ｉ)化合物と組み合わせた１以上の制吐剤の投与は、例えば、患者が通常の食事を摂取でき、それにより処置への応答が速いため、式(Ｉ)化合物の高投与量を可能にし得ると考えられる。

【０３１３】

制吐剤の非限定的例は、５ＨＴ３受容体アンタゴニスト(セロトニン受容体アンタゴニスト)、神経遮断剤／抗精神病剤、抗ヒスタミン剤、抗コリン作動剤、ステロイド(例えば、コルチコステロイド)、ＮＫ１受容体アンタゴニスト(例えば、ニューロキニン１サブスタンスＰ受容体アンタゴニスト)、抗ドーパミン作用剤／ドーパミン受容体アンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、カンナビノイドを含む。

【０３１４】

例えば、制吐剤は、神経遮断剤、抗ヒスタミン剤、抗コリン剤、ステロイド、５ＨＴ－３受容体アンタゴニスト、ＮＫ１受容体アンタゴニスト、抗ドーパミン作用剤／ドーパミン受容体アンタゴニスト、ベンゾジアゼピンおよび非精神賦活性カンナビノイドからなる

群から選択される。

【０３１５】

ある実施態様において、制吐剤は５ＨＴ３受容体アンタゴニスト(セロトニン受容体アンタゴニスト)である。５ＨＴ３受容体アンタゴニスト(セロトニン受容体アンタゴニスト)の非限定的例は、グラニセトロン(Ｋｙｔｒｉｌ)、ドラセトロン、オンダンセトロン(Ｚｏｆｒａｎ)、トロピセトロン、ラモセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、アザセトロン、ベメセトロン、ザチセトロン、バタノプリド、ＭＤＬ－７３１４７ＥＦ；メトクロパミド、Ｎ－３３８９(ｅｎｄｏ－３,９－ジメチル－３,９－ジアザビシクロ[３,３,１]ノン－７－イル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド二塩酸塩)、Ｙ－２５１３０塩酸塩、ＭＤＬ　７２２２２、トロパニル－３,５－ジメチルベンゾエート、３－(４－アリルピペラジン－１－イル)－２－キノキサリンカルボニトリルマレアート、ザコプリド塩酸塩およびミトラゼピンを含む。５ＨＴ３受容体アンタゴニスト(セロトニン受容体アンタゴニスト)の他の非限定的例は、シランセトロン、クロザピン、シプロヘプタジン、ダゾプリド、ヒドロキシジン、レリセトロン、メトクロプラミド、ミアンセリン、オランザピン、パロノセトロン(＋ネツピタント)、クエチアピン、カモセトロン、ラモセトロン、リカセトロン、リスペリドン、ジプラシドンおよびザトステロンを含む。

【０３１６】

ある実施態様において、５ＨＴ－３受容体アンタゴニストは、グラニセトロン、ドラセトロン、オンダンセトロン塩酸塩、トロピセトロン、ラモセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、ベメセトロン、ザチセトロン、バタノプリド、ＭＤＬ－７３１４７ＥＦ、メトクロプラミド、Ｎ－３３８９、Ｙ－２５１３０塩酸塩、ＭＤＬ　７２２２２、トロパニル－３,５－ジメチルベンゾエート３－(４－アリル－ピペラジン－１－イル)－２－キノキサリンカルボニトリルマレアート、ザコプリド塩酸塩およびミルタゼピンである。

【０３１７】

ある実施態様において、５ＨＴ－３受容体アンタゴニストはグラニセトロン、ドラセトロン、オンダンセトロン塩酸塩、トロピセトロン、ラモセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、ベメセトロンおよびザチセトロンである。

【０３１８】

ある実施態様において、５ＨＴ－３受容体アンタゴニストはグラニセトロン、ドラセトロンおよびオンダンセトロンである。

【０３１９】

ある実施態様において、５ＨＴ－３受容体アンタゴニストはグラニセトロンである。

【０３２０】

ある実施態様において、５ＨＴ－３受容体アンタゴニストはオンダンセトロンである。

【０３２１】

ある実施態様において、制吐剤は抗ヒスタミン剤である。抗ヒスタミン剤の非限定的例は、ピペラジン誘導体(例えば、シクリジン、メクリジンおよびシンナリジン)；プロメタジン；ジメンヒドリナート(Ｄｒａｍａｍｉｎｅ、Ｇｒａｖｏｌ)；ジフェンヒドラミン；ヒドロキシジン；クリジン；およびメクリジン塩酸塩(Ｂｏｎｉｎｅ、Ａｎｔｉｖｅｒｔ)、ドキシラミンおよびミトラゼピンを含む。

【０３２２】

ある実施態様において、制吐剤は抗コリン作動剤(アセチルコリン受容体阻害剤)である。抗コリン作動剤の非限定的例は、アトロピン、スコポラミン、Ｇｌｙｃｏｐｙｒｒｏｎ、ヒヨスチン、アーテン(トリヘキシ－５トリヘキシフェニジル塩酸塩)、Ｃｏｇｅｎｔｉｎ(ベンズトロピンメシラート)、Ａｋｉｎｅｔｏｎ(ビペリデン塩酸塩)、Ｄｉｓｉｐａｌ(Ｎｏｒｆｌｅｘオルフェナドリンシトレート)、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、ヒオシアミンおよびＫｅｍａｄｒｉｎ(プロシクリジン塩酸塩)を含む。

【０３２３】

ある実施態様において、制吐剤はステロイド(例えば、コルチコステロイド)を含む。ステロイドの非限定的例は、ベタメタゾン、デキサメサゾン、メチルプレドニゾロン、プレ

ドニゾン(登録商標)およびトリメトベンズアミド(Ｔｉｇａｎ)を含む。

【０３２４】

ある実施態様において、制吐剤はＮＫ１受容体アンタゴニスト(例えば、ニューロキニン１サブスタンスＰ受容体アンタゴニスト)である。ＮＫ１受容体アンタゴニストの非限定的例は、アプレピタント、カソピタント、エズロピタント、フォサプレピタント、マロピタント、ネツピタント、ロラピタントおよびベスチピタントを含む。

【０３２５】

ＮＫ１受容体アンタゴニストの他の非限定的例は、ＭＰＣ－４５０５、ＧＷ５９７５９９、ＭＰＣ－４５０５、ＧＲ２０５１７１、Ｌ－７５９２７４、ＳＲ　１４０３３３、ＣＰ－９６,３４５、ＢＩＩＦ　１１４９、ＮＫＰ　６０８Ｃ、ＮＫＰ　６０８Ａ、ＣＧＰ　６０８２９、ＳＲ　１４０３３３(ノルピタンチウムベシラート／クロライド)、ＬＹ３０３８７０(ラネピタント)、ＭＤＬ－１０５１７２Ａ、ＭＤＬ－１０３８９６、ＭＥＮ－１１１４９、ＭＥＮ－１１４６７、ＤＮＫ３３３Ａ、ＹＭ－４９２４４、ＹＭ－４４７７８、ＺＭ－２７４７７３、ＭＥＮ－１０９３０、Ｓ－１９７５２、Ｎｅｕｒｏｎｏｒｍ、ＹＭ－３５３７５、ＤＡ－５０１８、ＭＫ－８６９、Ｌ－７５４０３０、ＣＪ－１１９７４、Ｌ－７５８２９８、ＤＮＫ－３３Ａ、６ｂ－ｌ、ＣＪ－１１９７４ｊ。Ｂｅｎｓｅｒアジドおよびカルビドパｋ。ＴＡＫ－６３７[(ａＲ,９Ｒ)－７－[３,５－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－８,９,１０,１１－テトラヒドロ－９－メチル－５－(４－メチルフェニル)－７Ｈ－[１,４]ジアゾシノ[２,１－ｇ][１,７]ナフチリジン－６,１３－ジオン]、ＰＤ１５４０７５、([(２－ベンゾフラン)－ＣＨ$_2$ＯＣＯ]－(Ｒ)－アルファ－ＭｅＴｒｐ－(Ｓ)－ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)Ｐｈ)、ＦＫ８８８および(Ｄ－Ｐｒｏ４、Ｄ－Ｔｒｐ７,９,１０、Ｐｈｅ１１)ＳＰ４－１１を含む。

【０３２６】

ある実施態様において、制吐剤は抗ドーパミン作用剤／ドーパミン受容体アンタゴニスト(例えば、ドーパミン受容体アンタゴニスト、例えば、Ｄ２またはＤ３アンタゴニスト)である。非限定的例は、フェノチアジン(例えば、プロメタジン、クロルプロマジン、プロクロルペラジン、ペルフェナジン、ヒドロキシジン、チエチルペラジン、メトピマジン,)；ベンズアミド(例えば、メトクロプラミド、ドンペリドン)、ブチロフェノン(例えば、ハロペリドール、ドロペリドール)；アリザプリド、ブロモプリド、クレボプリド、ドンペリドン、イトプリド、メトクロプラミド、トリメトベンズアミドおよびアミスルプリドを含む。

【０３２７】

ある実施態様において、制吐剤は非精神賦活性カンナビノイド(例えば、カンナビジオール(ＣＢＤ)、カンナビジオールジメチルヘプチル(ＣＢＤ－ＤＭＨ)、テトラ－ヒドロ－カンナビノール(ＴＨＣ)、カンナビノイドアゴニスト、例えばＷＩＮ５５－２１２(ａＣＢ１およびＣＢ２受容体アゴニスト)、ドロナビノール(Ｍａｒｉｎｏｌ(登録商標))およびナビロン(Ｃｅｓａｍｅｔ))を含む。

【０３２８】

制吐剤の他の例は、ｃ－９２８０(Ｍｅｒｃｋ)；ベンゾジアゼピン(ジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパム)；神経遮断剤／抗精神病剤(例えば、ジキシラジン、ハロペリドールおよびプロクロルペラジン(Ｃｏｍｐａｚｉｎｅ(登録商標)))；セリウムオキサレート；プロポフォール；ナトリウムシトレート；デキストロース；フルクトース(Ｎａｕｚｅｎｅ)；オルトリン酸；フルクトース；グルコース(Ｅｍｅｔｒｏｌ)；次サリチル酸ビスマス(Ｐｅｐｔｏ　Ｂｉｓｍｏｌ)；エフェドリン；ビタミンＢ６；ペパーミント、ラベンダーおよびレモン精油；およびショウガを含む。

【０３２９】

制吐剤のなおさらなる例はＵＳ２０１２０１０１０８９Ａ１；ＵＳ１０,０７１,０８８Ｂ２；ＵＳ６,６７３,７９２Ｂ１；ＵＳ６,１９７,３２９Ｂ１；ＵＳ１０,８２８,２９７Ｂ２；ＵＳ１０,３２２,１０６Ｂ２；ＵＳ１０,５２５,０３３Ｂ２；ＷＯ２００９０８０３５１Ａ１；ＷＯ２０１９２０３７５３Ａ２；ＷＯ２００２０２０００１Ａ２；ＵＳ８,

１１９,６９７Ｂ２；ＵＳ５,０３９,５２８；ＵＳ２００９０３０５９６４Ａ１；およびＷＯ２００６／１１１１６９に記載のものを含み、その各々を引用により全体として本明細書に包含させる。

【０３３０】

ある実施態様において、さらなる処置剤またはレジメンは、化合物および医薬組成物の接触前または投与前(例えば、約１時間前、約６時間前、約１２時間前、約２４時間前、約４８時間前、約１週間前または約１ヶ月前)に患者に投与される。

【０３３１】

ある実施態様において、さらなる処置剤またはレジメンは、化合物および医薬組成物の接触または投与とほぼ同時に患者に投与される。一例として、さらなる処置剤またはレジメンならびに化合物および医薬組成物は、同一製剤中で同時に患者に提供される。別の例として、さらなる処置剤またはレジメンならびに化合物および医薬組成物は、別個の製剤中で同時に患者に提供される。

【０３３２】

患者選択

ある実施態様において、ここに記載の方法には、(例えば、血液アッセイ、肥満度指数または他の当該技術分野で公知の従来方法により)このような処置を必要とする患者(例えば、対象)を同定する工程がさらに含まれる。

【０３３３】

ある実施態様において、ここに記載の方法には、ここで提供される疾患、障害または状態(例えば、ＧＬＰ－１関連疾患、障害または状態)を有する患者(例えば、患者)を同定する工程がさらに含まれる。

【０３３４】

ある実施態様において、ここに記載の方法には、２型糖尿病を有する患者(例えば、患者)を同定する工程がさらに含まれる。ある実施態様において、２型糖尿病を有する患者の決定には、ヘモグロビンＡ１ｃ(ＨｂＡ１ｃ)レベル、空腹時血糖、非空腹時血糖またはこれらの何れかの組み合わせを決定するためのアッセイを行うことが含まれる。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約６.５％～約２４.０％である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約６.５％以上である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約８.０％以上である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約１０.０％以上である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約１２.０％以上である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約１４.０％以上である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約１６.０％以上である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約１８.０％以上である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約２０.０％以上である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約２２.０％以上である。ある実施態様において、ＨｂＡ１ｃレベルは、約２４.０％以上である。

【０３３５】

ある実施態様において、空腹時血糖値は、約１２０ｍｇ／ｄＬ以上から約７５０ｍｇ／ｄＬ以上である。ある実施態様において、空腹時血糖値は、約２００ｍｇ／ｄＬ以上から約５００ｍｇ／ｄＬ以上である。ある実施態様において、空腹時血糖値は、約３００ｍｇ／ｄＬ以上から約７００ｍｇ／ｄＬ以上である。

【０３３６】

ある実施態様において、非空腹時血糖値は、約１９０ｍｇ／ｄＬ以上から約７５０ｍｇ／ｄＬ以上である。ある実施態様において、非空腹時血糖値は、約２５０ｍｇ／ｄＬ以上から約４５０ｍｇ／ｄＬ以上である。ある実施態様において、非空腹時血糖値は、約４００ｍｇ／ｄＬ以上から約７００ｍｇ／ｄＬ以上である。

【０３３７】

ある実施態様において、患者が２型糖尿病を有するかどうかを決定することには、患者のＢＭＩを決定することがさらに含まれる。ある実施態様において、患者のＢＭＩは、約２２ｋｇ／ｍ^{2}以上から約１００ｋｇ／ｍ^{2}以上である。ある実施態様において、患者のＢ

ＭＩは、約３０ｋｇ／ｍ^{2}以上から約９０ｋｇ／ｍ^{2}以上である。ある実施態様において、患者のＢＭＩは、約４０ｋｇ／ｍ^{2}以上から約８０ｋｇ／ｍ^{2}以上である。ある実施態様において、患者のＢＭＩは、約５０ｋｇ／ｍ^{2}以上から約７０ｋｇ／ｍ^{2}以上である。

【０３３８】

ある実施態様において、患者が２型糖尿病を有するかどうかを決定するために用いられるさらなる因子(例えば、リスク因子)には、患者の年齢および民族性がさらに含まれる。ある実施態様において、患者の年齢は、約１０歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約１５歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約２０歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約２５歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約３０歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約３５歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約４０歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約４２歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約４４歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約４６歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約４８歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約５０歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約５２歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約５４歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約５６歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約５８歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約６０歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約６２歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約６４歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約６６歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約６８歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約７０歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約７２歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約７４歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約７６歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約７８歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約８０歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約８５歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約９０歳以上である。ある実施態様において、患者の年齢は、約９５歳以上である。ある実施態様において、患者の民族性は、アフリカ系アメリカ人、アメリカインディアンもしくはアラスカ先住民、アジア系アメリカ人、ヒスパニックもしくはラテンアメリカ人またはハワイ先住民もしくは太平洋諸島の住民であり得る。

【実施例】

【０３３９】

本発明は、以下の実施例でさらに記載され、特許請求の範囲に記載の本発明の範囲に限定されない。

【０３４０】

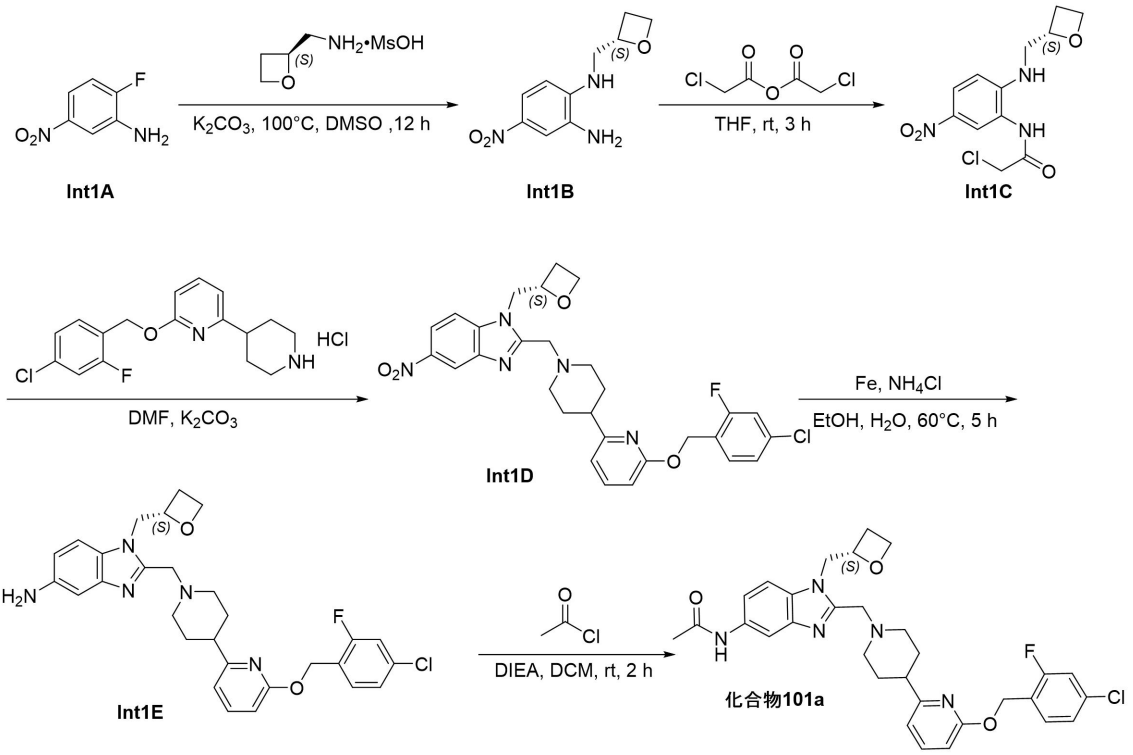
一般的な情報：全ての蒸発は、減圧中でロータリーエバポレーターを用いて行った。分析サンプルは、室温にて減圧(１～５ｍｍＨｇ)中で乾燥させた。薄層クロマトグラフィー(ＴＬＣ)は、シリカゲルプレートで行い、スポットをＵＶ光(２１４および２５４ｎｍ)により視覚化した。カラムおよびフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、シリカゲル(１００～２００メッシュ)を用いて行った。溶媒系は、(容量による)混合物として報告した。ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ ４００またはＶａｒｉａｎ(４００ＭＨｚ)分光計で記録した。^{1}Ｈ 化学シフトは、重水素化溶媒を内部標準として用いてδ値(ｐｐｍ)で報告する。データは、以下のとおり報告する：化学シフト、多重度(ｓ＝一重項、ｄ＝二重項、ｔ＝三重項、ｑ＝四重項、ｂｒ＝広域シグナル、ｍ＝多重項)、結合定数(Ｈｚ)、統合。ＬＣＭＳスペクトルは、特に示されているとき以外、エレクトロスプレーイオン化による島津ＬＣ２０-ＭＳ２０２０またはＡｇｉｌｅｎｔ １２６０シリーズ６１２５Ｂ質量分光計またはＡｇｉｌｅｎｔ １２００シリーズ６１１０または６１２０質量分光計を用いて取得する。

【０３４１】

実施例１：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)

－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセトアミド(化合物１０１ａ)

【化１８３】



工程Ａ：(Ｓ)－４－ニトロ－Ｎ[1]－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(Ｉｎｔ１Ｂ)

Ｉｎｔ１Ａ(５００ｍｇ、３.２ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(５８６ｍｇ、３.２ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(５ｍＬ)溶液に、K_2CO_3(１.３３ｇ、９.６ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を１００℃で１２時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１Ｂ(１２０ｍｇ、１６.８％収率)を橙色固体として得た。ＭＳ計算値: ２２３.１; ＭＳ実測値: ２２４.０ $[M+H]^+$

【０３４２】

工程Ｂ：(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－ニトロ－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(Ｉｎｔ１Ｃ)

Ｉｎｔ１Ｂ(１２０ｍｇ、０.５３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１.５ｍＬ)溶液に、２－クロロ酢酸無水物(８９ｍｇ、０.５３ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ１Ｃ(９０ｍｇ、粗製)を灰色固体として得た。ＭＳ計算値: ２９９.０７; ＭＳ実測値: ３００.１ $[M+H]^+$

【０３４３】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ニトロ－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(Ｉｎｔ１Ｄ)

２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジンＨＣｌ塩(１４０ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(１６４ｍｇ、１.１９ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１.５ｍＬ)溶液に、Ｉｎｔ１Ｃ(９０ｍｇ、粗製)を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を６０℃で１２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過した。濾液をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１Ｄ(４３ｍｇ、２工程で１８％収率)を灰色固体として得た。ＭＳ計算値: ５６５.１９; ＭＳ実測値: ５６６.１ $[M+H]^+$

【０３４４】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン

－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(Ｉｎｔ１Ｅ)

Ｉｎｔ１Ｄ(４３ｍｇ、０.０７６ｍｍｏｌ)および鉄粉(４２ｍｇ、０.７６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１ｍＬ)中の混合物に、NH_4Cl水溶液(０.２ｍＬのH_2Oに溶解した２０ｍｇのNH_4Cl)を加えた。反応物を６０℃で５時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下に濃縮して、粗製Ｉｎｔ１Ｅを灰色固体として得た。ＭＳ計算値: ５３５.２; ＭＳ実測値: ５３６.２[Ｍ+Ｈ]$^+$

【０３４５】

工程Ｅ：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセトアミド(化合物１０１ａ)

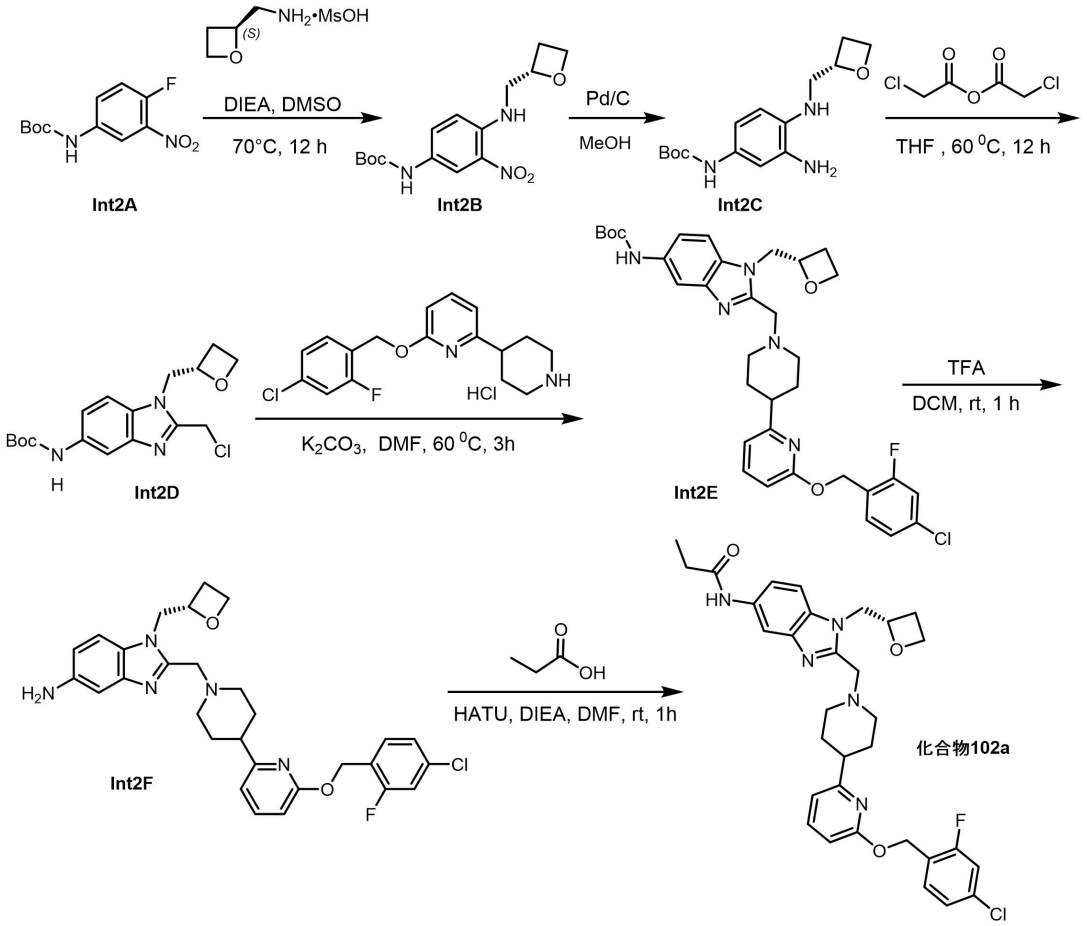
Ｉｎｔ１Ｅ(２０ｍｇ、粗製)およびＤＩＥＡ(１４ｍｇ、０.１１１ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１ｍＬ)溶液に、塩化アセチル(３.０ｍｇ、０.０３７ｍｍｏｌ)(ＤＩＥＡの体積欠落)を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１０１ａ(８ｍｇ)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ５７７.２; ＭＳ実測値: ５７８.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, CD_3OD): δ ７.９５ (ｄ, Ｊ=１.６, １ Ｈ), ７.５８-７.５４ (ｍ, ２ Ｈ), ７.４８ (ｔ, Ｊ=８.０, １ Ｈ), ７.３９-７.４２ (ｍ, １ Ｈ), ７.１６-７.２２ (ｍ, ２ Ｈ), ６.８２ (ｄ, Ｊ=７.２, １ Ｈ), ６.６３ (ｄ, Ｊ=７.６, １ Ｈ), ５.４１ (ｓ, ２ Ｈ), ５.２１-５.２７ (ｍ, １ Ｈ), ４.７５-４.８１ (ｍ, １ Ｈ), ４.５９-４.６７ (ｍ, ２ Ｈ), ４.４１-４.４７ (ｍ, １ Ｈ), ３.９２-４.０５ (ｍ, ２ Ｈ), ３.００-３.１２ (ｍ, ２ Ｈ), ２.７３-２.８２ (ｍ, １ Ｈ), ２.６２-２.６８ (ｍ, １ Ｈ), ２.４８-２.５５ (ｍ, １ Ｈ), ２.３１-２.４３ (ｍ, ２ Ｈ), ２.１４ (ｓ, ３ Ｈ), １.８４-１.９２ (ｍ, ４ Ｈ)

【０３４６】

実施例２：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)プロピオンアミド(化合物１０２ａ)

【化１８４】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)カルバメート(Ｉｎｔ２Ｂ)

Ｉｎｔ２Ａ(２ｇ、７.８１ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(１.７ｇ、９.３７ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(２０ｍＬ)溶液に、ＤＩＥＡ(３ｇ、２３.４ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で１２時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ２Ｂ(１.７ｇ、６８.０％収率)を赤色油状物として得た。ＭＳ計算値：３２３.１５；ＭＳ実測値：３２４.０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３４７】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)カルバメート(Ｉｎｔ２Ｃ)

Ｉｎｔ２Ｂ(１.７ｇ、５.２ｍｍｏｌ)およびＰｄ／Ｃ(１７０ｍｇ、油中１０％)のＭｅＯＨ(２０ｍＬ)中の混合物を室温で、H_2雰囲気下に、２時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ２Ｃ(１.４ｇ、収率：９３％)を得た。

【０３４８】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート(Ｉｎｔ２Ｄ)

Ｉｎｔ２Ｃ(１.４ｇ、４.７８ｍｍｏｌ)および２－クロロ酢酸無水物(８９３.５ｍｇ、５.２５ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１５ｍＬ)中の混合物を６０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ２Ｄ(１.４ｇ、収率：８３.３％)を得た。ＭＳ計算値：３５１.１；ＭＳ実測値：３５２.２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３４９】

工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル

)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート(Ｉｎｔ２Ｅ)

Ｉｎｔ２Ｄ(１.２ｇ、３.４１ｍｍｏｌ)、２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジンＨＣｌ塩(１.３３ｇ、３.７５ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(１.６ｇ、１１.９４ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１５ｍＬ)中の混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(１００ｍＬ)で希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ２Ｅ(１.０ｇ、収率：４６.３％)を得た。ＭＳ計算値: ６３５.２７; ＭＳ実測値: ６３６.３ $[M+H]^+$

【０３５０】

工程Ｅ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(Ｉｎｔ２Ｆ)

Ｉｎｔ２Ｅ(１ｇ、１.５７ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液に、ＴＦＡ(４ｍＬ)を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下に濃縮し、混合物に$NaHCO_3$(水性)を加え、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ(２×３０ｍＬ)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ２Ｆ(８２７ｍｇ、粗製)を得た。ＭＳ計算値: ５３５.２２; ＭＳ実測値: ５３６.３ $[M+H]^+$

【０３５１】

工程Ｆ：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)プロピオンアミド(化合物１０２ａ)

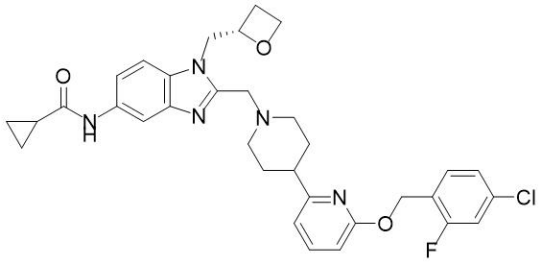
プロピオン酸(８.２ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１.５ｍＬ)溶液に、ＤＩＥＡ(３５ｍｇ、０.２７ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(４４ｍｇ、０.１１７ｍｍｏｌ)およびＩｎｔ２Ｆ(５０ｍｇ、粗製)を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１０２ａ(２５.２５ｍｇ、収率：４６％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ５９１.２４; ＭＳ実測値: ５９２.４ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1 H), 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.49-7.51 (m, 1 H), 7.46 (dd, J=9.6 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.06-5.12 (m, 1 H), 4.64-4.70 (m, 1 H), 4.53-4.57 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.96-2.99 (m, 1 H), 2.83-2.87 (m, 1 H), 2.59-2.72 (m, 2 H), 2.38-2.44 (m, 1 H), 2.29-2.35 (m, 2 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.66-1.83 (m, 4 H), 1.10 (t, J=7.6 Hz, 3 H)

【０３５２】

実施例３：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)シクロプロパンカルボキサミド(化合物１０３ａ)

【化１８５】



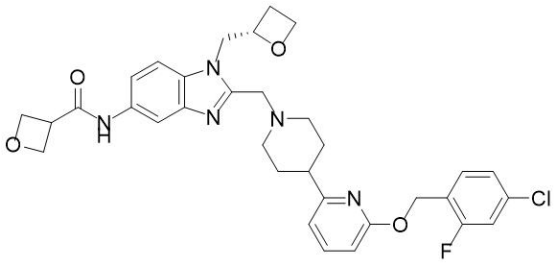
化合物１０３ａの合成は、シクロプロパンカルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用す

る以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１０３ａ(３１.９８mg、収率：５７％)を最終的に白色固体として得た。MS計算値: 603.24; MS実測値: 604.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1 H), 7.89 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.06-5.13 (m, 1 H), 4.65-4.70 (m, 1 H), 4.53-4.57 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.72 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.96-2.99 (m, 1 H), 2.84-2.86 (m, 1 H), 2.55-2.71 (m, 2 H), 2.38-2.49 (m, 1 H), 2.11-2.23 (m, 2 H), 1.66-1.81 (m, 5 H), 0.74-0.83 (m, 4 H)

【０３５３】

実施例４：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)オキセタン－３－カルボキサミド(化合物１０４ａ)

【化１８６】

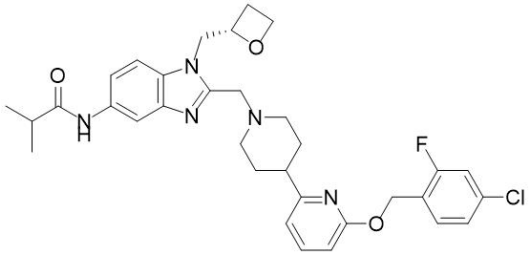


化合物１０４ａの合成は、オキセタン－３－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１０４ａ(２１.３mg、収率：３６.８％)を最終的に白色固体として得た。MS計算値: 619.24; MS実測値: 620.5 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1 H), 7.93 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.52-7.58 (m, 2 H), 7.45 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.07-5.12 (m, 1 H), 4.65-4.72 (m, 5 H), 4.54-4.58 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 3.92-4.00 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.96-2.99 (m, 1 H), 2.84-2.87 (m, 1 H), 2.57-2.72 (m, 2 H), 2.38-2.44 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.63-1.82 (m, 4 H)

【０３５４】

実施例５：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)イソブチルアミド(化合物１０５ａ)

【化１８７】



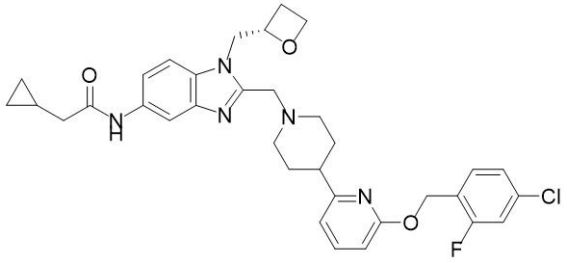
化合物１０５ａの合成は、イソ酪酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１

０２ａに類似した。化合物１０５ａ(２１.５mg、収率：３８％)を最終的に白色固体として得た。MS計算値: 605.26; MS実測値: 606.5 [M+H]+.1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (s, 1 H), 7.92 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.06-5.12 (m, 1 H), 4.64-4.70 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.34-4.39 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.96-3.00 (m, 1 H), 2.84-2.87 (m, 1 H), 2.56-2.71 (m, 3 H), 2.37-2.46 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.66-1.83 (m, 4 H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 6 H)

【０３５５】

実施例６：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－２－シクロプロピルアセトアミド(化合物１０６ａ)

【化１８８】

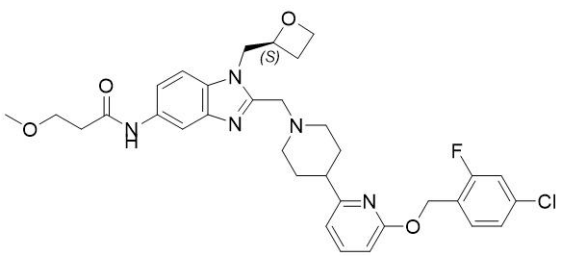


化合物１０６ａの合成は、２－シクロプロピル酢酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１０６ａ(２６.７５mg、収率：４７％)を最終的に白色固体として得た。MS計算値: 617.26; MS実測値: 618.5 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (s, 1 H), 7.92 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.07-5.13 (m, 1 H), 4.65-4.70 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.96-2.99 (m, 1 H), 2.84-2.87 (m, 1 H), 2.57-2.71 (m, 2 H), 2.38-2.45 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 4 H), 1.66-1.81 (m, 4 H), 1.04-1.12 (m, 1 H), 0.46-0.51 (m, 2 H), 0.18-0.22 (m, 2 H)

【０３５６】

実施例７：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－３－メトキシプロパンアミド(化合物１０７ａ)

【化１８９】

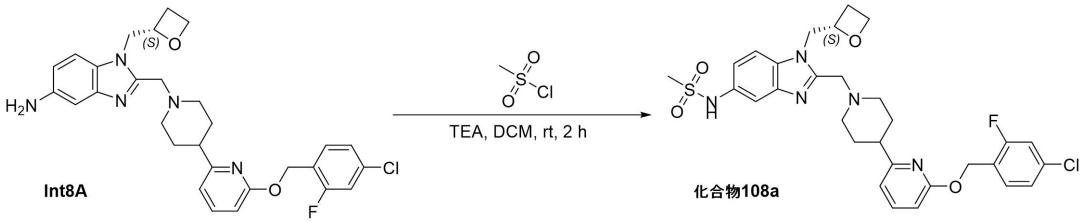


化合物１０７ａの合成は、３－メトキシプロパン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１０７ａ(１０.１７mg、収率：１７.５％)を最終的に白色固体として得た。MS計算値: 621.2; MS実測値: 622.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.87 (s, 1 H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.58 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.08-5.11 (m, 1 H), 4.65-4.70 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.63 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.98 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 2.85 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 2.58-2.70 (m, 2 H), 2.55 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.66-1.82 (m, 4 H)

【０３５７】

実施例８：(Ｓ)－Ｎ－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)メタンスルホンアミド(化合物１０８ａ)

【化１９０】



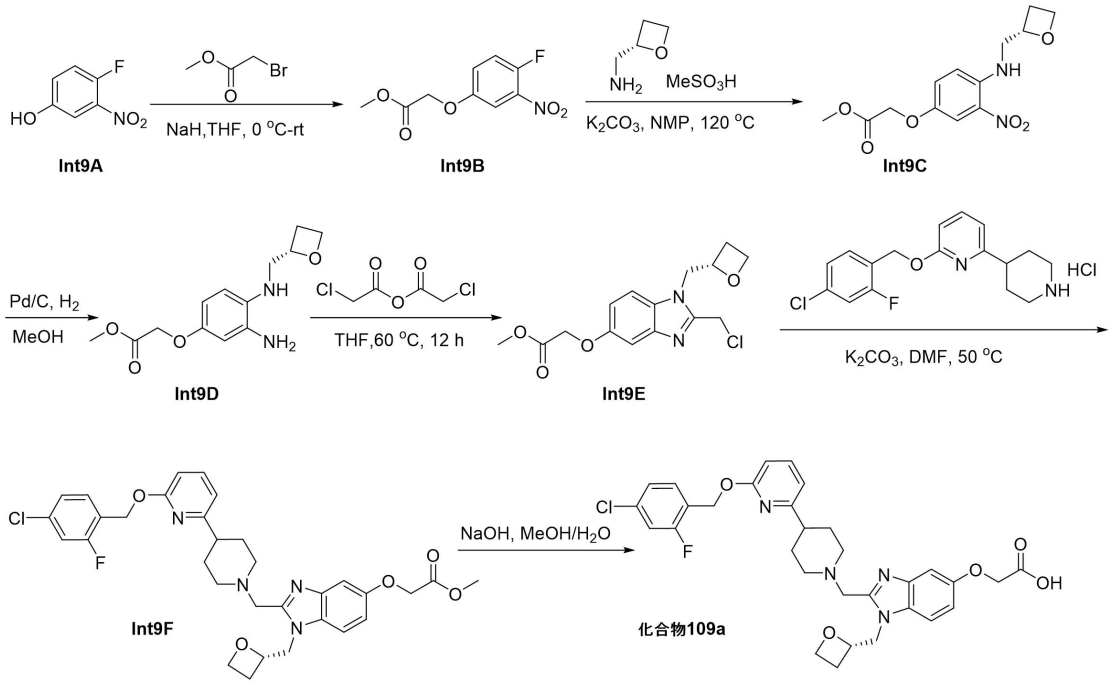
Ｉｎｔ８Ａ(５０mg、０.０９mmol)のＤＣＭ(２mL)溶液にトリエチルアミン(１４mg、０.１４０mmol)および塩化メタンスルホニル(１２.８mg、０.１１０mmol)を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１０８ａ(１６.４１mg、収率：２８.６％)を白色固体として得た。MS計算値: 613.19; MS実測値: 614.4 [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.44 (s, 1 H), 7.54-7.65 (m, 3 H), 7.44-7.47 (m, 2 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.09-5.11 (m, 1 H), 4.68-4.73 (m, 1 H), 4.55-4.60 (m, 1 H), 4.37-4.50 (m, 2 H), 3.90 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.98 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.85 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 2.50-2.71 (m, 2 H), 2.41-2.48 (m, 1 H), 2.12-2.25 (m, 2 H), 1.65-1.82 (m, 4 H)

【０３５８】

実施例９：(Ｓ)－２－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)オキシ)酢酸(化合物１０９ａ)

【化１９１】



工程Ａ：メチル２－(４－フルオロ－３－ニトロフェノキシ)アセテート(Ｉｎｔ９Ｂ)

Ｉｎｔ９Ａ(５００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ)、メチル２－ブロモアセテート(１．４ｇ、９．６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２０ｍＬ)中の混合物にＮａＨ(２４５ｍｇ、６．４ｍｍｏｌ、６０％純度)を０℃で加え、次いで、混合物を室温で３時間撹拌した。反応完了後、混合物を飽和NH_4Cl(１０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水(１５ｍｌ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ９Ｂ(５００ｍｇ、収率：６８％)を得た。

【０３５９】

工程Ｂ：メチル(Ｓ)－２－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェノキシ)アセテート(Ｉｎｔ９Ｃ)

Ｉｎｔ９Ｂ(５００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(９０４ｍｇ、６．５４ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンメタンスルホネート(４００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ)のＮＭＰ(１０ｍＬ)中の混合物を１２０℃で３時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(２０ｍＬ)で希釈した。有機層を分離し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、メチルＩｎｔ９Ｃ(２７０ｍｇ、収率：４２％)を得た。ＭＳ計算値: 296.1; ＭＳ実測値: 297.1 $[M+H]^+$

【０３６０】

工程Ｃ：メチル(Ｓ)－２－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェノキシ)アセテート(Ｉｎｔ９Ｄ)

Ｉｎｔ９Ｃ(２７０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ)および湿Ｐｄ／Ｃ(２０ｍｇ、５０ｗｔ％)のＭｅＯＨ(５ｍＬ)中の混合物を室温で、H_2雰囲気下に、２時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ９Ｄ(２００ｍｇ、粗製)を得た。

【０３６１】

工程Ｄ：メチル(Ｓ)－２－((２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)オキシ)アセテート(Ｉｎｔ９Ｅ)

Ｉｎｔ９Ｄ(２００ｍｇ、粗製)および２－クロロ酢酸無水物(１２８ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍＬ)中の混合物を６０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ９Ｅ(２１０ｍｇ、収率：８６％)を得た。ＭＳ計算値: 324.1; ＭＳ実測値: 325.1 $[M+H]^+$

【０３６２】

工程Ｅ：メチル(Ｓ)－２－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)オキシ)アセテート(Ｉｎｔ９Ｆ)

Ｉｎｔ９Ｅ(２１０mg、０.６５mmol)、２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン塩酸塩(２３１mg、０.６５mmol)およびK_2CO_3(２６９mg、１.９５mmol)のＤＭＦ(５mL)中の混合物を５０℃で１２時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(１０mL)で希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ９Ｆ(１０mg、収率：３％)を得た。MS計算値: ６０８.２; MS実測値: ６０９.２ $[M+H]^+$

【０３６３】

工程Ｆ：(Ｓ)－２－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)オキシ)酢酸(化合物１０９ａ)

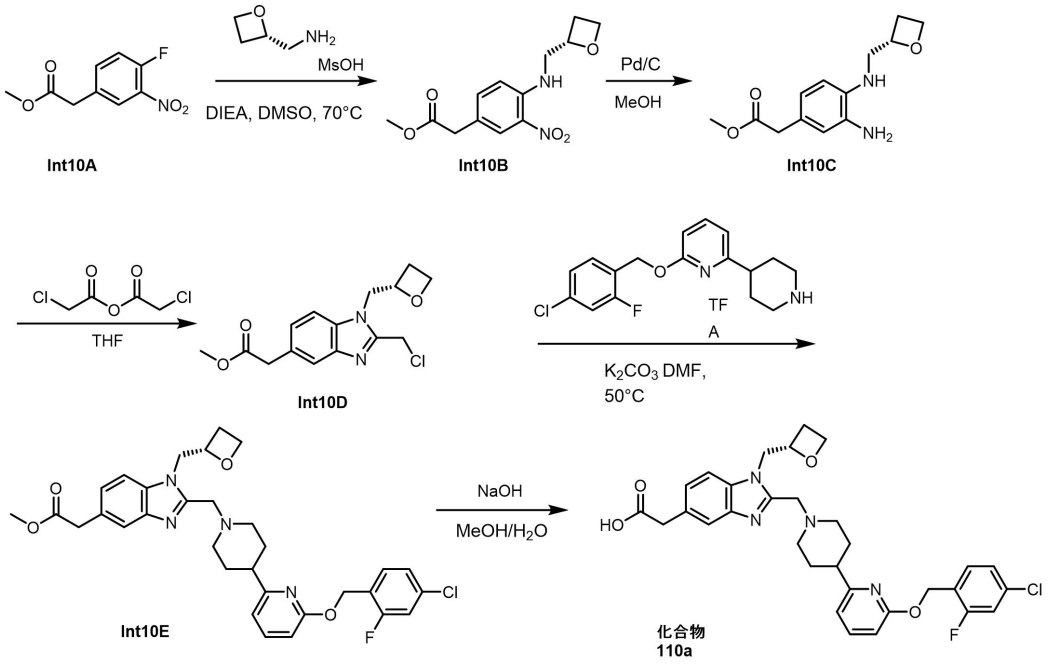
メチルＩｎｔ９Ｆ(１０mg、０.０２mmol)およびＮａＯＨ(０.８mg、０.０２mmol)のＭｅＯＨ／H_2O(５mL／１mL)中の混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１０９ａ(２.０１mg、収率：１７％)を白色固体として得た。MS計算値: ５９４.２; MS実測値: ５９５.１ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.54-7.64 (m, 2 H), 7.44-7.50 (m, 2 H), 7.28-7.30 (m, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.84-6.86 (m, 2 H), 6.66-6.68 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.07-5.09 (m, 1 H), 4.63-4.68 (m, 1 H), 4.52-4.57 (m, 3 H), 4.42-4.48 (m, 1 H), 4.36-4.38 (m, 1 H), 3.86 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.72 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 2.96-2.98 (m, 1 H), 2.84-2.86 (m, 1 H), 2.56-2.68 (m, 2 H), 2.38-2.44 (m, 1 H), 2.10-2.22 (m, 2 H), 1.62-1.81 (m, 4 H)

【０３６４】

実施例１０：(Ｓ)－２－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)酢酸(化合物１１０ａ)

【化１９２】



工程Ａ：メチル(Ｓ)－２－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセテート(Ｉｎｔ１０Ｂ)

Ｉｎｔ１０Ａ(４５０ｍｇ、２.１１ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(４６３.９ｍｇ、２.５３ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(１０ｍＬ)溶液に、ＤＩＥＡ(８１７ｍｇ、６.３３ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で３時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１０Ｂ(６１０ｍｇ、粗製)を灰色固体として得た。ＭＳ計算値: 280.11; ＭＳ実測値: 281.0 [M+H]$^+$

【０３６５】

工程Ｂ：メチル(Ｓ)－２－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセテート(Ｉｎｔ１０Ｃ)

Ｉｎｔ１０Ｂ(６１０ｍｇ、粗製)のＭｅＯＨ(６ｍＬ)溶液に、湿Ｐｄ／Ｃ(６０ｍｇ、５０ｗｔ%)を加えた。反応容器をH_2で３回パージし、反応物を室温でH_2(１５ｐｓｉ)下に１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ１０Ｃ(３.６ｇ、粗製)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: 250.13; ＭＳ実測値: 251.0 [M+H]$^+$

【０３６６】

工程Ｃ：メチル(Ｓ)－２－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセテート(Ｉｎｔ１０Ｄ)

Ｉｎｔ１０Ｃ(３６０ｍｇ、粗製)のＴＨＦ(５ｍＬ)溶液に、２－クロロ酢酸無水物(２７０ｍｇ、１.５９ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで６０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１０Ｄ(３７０ｍｇ、８３％収率)を灰色固体として得た。ＭＳ計算値: 308.09; ＭＳ実測値: 309.1 [M+H]$^+$

【０３６７】

工程Ｄ：メチル(Ｓ)－２－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセテート(Ｉｎｔ１０Ｅ)

Ｉｎｔ１０Ｄ(７０ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ)および２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(８１ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩)のＤＭＦ(１ｍＬ)溶液に、K_2CO_3(９４ｍｇ、０.６９ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(２０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(３０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ１０Ｅ(１００ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 592.23; ＭＳ実測値: 593.0 [M+H]$^+$

【０３６８】

工程Ｅ：(Ｓ)－２－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)酢酸(化合物１１０ａ)

Ｉｎｔ１０Ｅ(１００ｍｇ、粗製)のＭｅＯＨ(３ｍＬ)／H_2O(１ｍＬ)溶液に、ＮａＯＨ(２０.３ｍｇ、０.５１ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１１０ａ(３９.１５ｍｇ、４０％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 578.21; ＭＳ実測値: 579.4 [M+H]$^+$

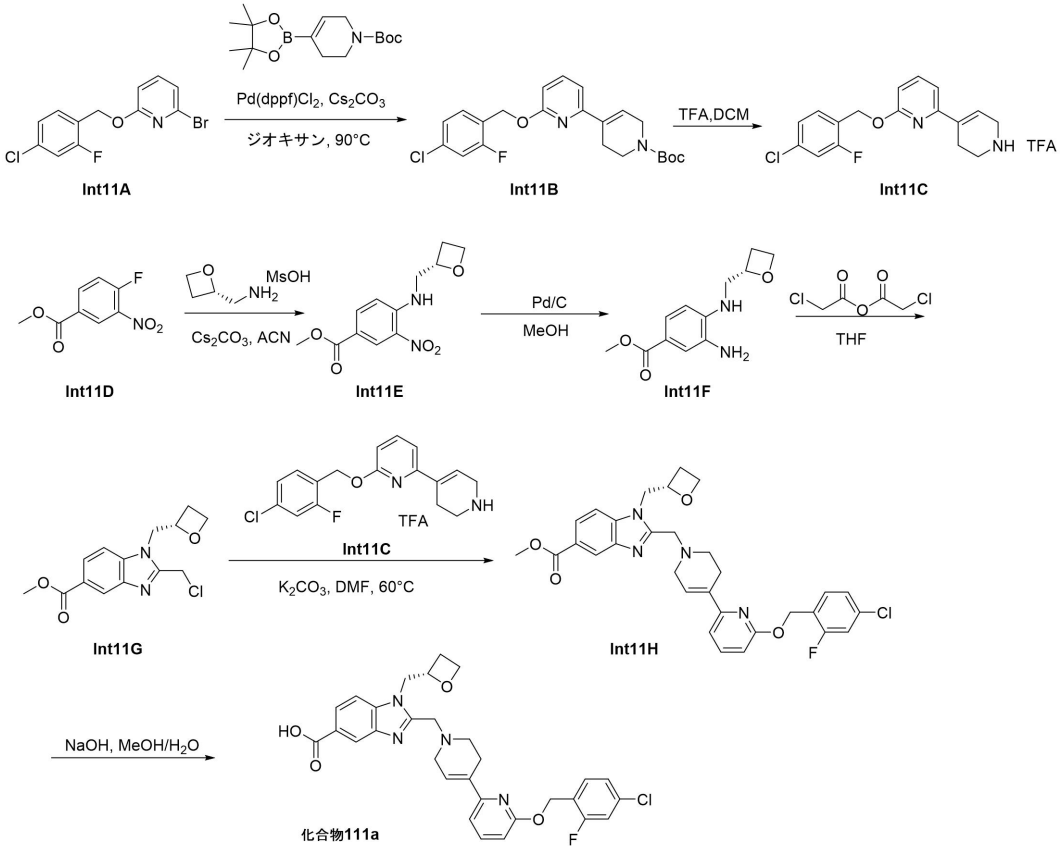
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.52-7.58 (m, 2 H), 7.45-7.47 (m, 2 H), 7.28-7.31 (m, 1 H), 7.10 (dd, J=8.4 Hz, J=0.8 Hz , 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.07-5.13 (m, 1 H), 4.67-4.72 (m, 1 H), 4.55-4.60 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 3.89 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.75 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 2.96-2.99 (m, 1 H), 2.84-2.87 (m, 1 H), 2.57-2.72 (m, 2 H), 2.39-2.47 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.66-1.81 (m, 4 H)

【０３６９】

実施例１１：(Ｓ)－２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－

ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボン酸(化合物１１１ａ)

【化１９３】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート(Ｉｎｔ１１Ｂ)

Ｉｎｔ１１Ａ(１ｇ、３.２ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.１７ｇ、３.８ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(２５８ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(３.０８ｇ、９.６ｍｍｏｌ)のジオキサン(１０ｍＬ)およびH_2O(１ｍＬ)中の混合物をN_2で３回パージした。混合物を９０℃でN_2下に３時間撹拌した。反応完了後、混合物を水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１１Ｂ(１.４４ｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ４１８.１５; ＭＳ実測値: ４１９.０ [Ｍ+１]$^+$

【０３７０】

工程Ｂ：６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－２,４’－ビピリジンＴＦＡ塩(Ｉｎｔ１１Ｃ)

Ｉｎｔ１１Ｂ(７４０ｍｇ、粗製)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液にＴＦＡ(５ｍＬ)を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濃縮して、Ｉｎｔ１１Ｃ(８００ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ３１８.１; ＭＳ実測値: ３１９.０ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０３７１】

工程Ｃ：メチル(Ｓ)－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾエート(Ｉｎｔ１１Ｅ)

Ｉｎｔ１１Ｄ(５００ｍｇ、２.５ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(４６０ｍｇ、２.５ｍｍｏｌ)のＡＣＮ(１０ｍＬ)溶液に、Cs_2CO_3(２.４５ｇ、７.５ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で３時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩

水(１００mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１１Ｅ(５００mg、７２％収率)を橙色固体として得た。MS計算値: 266.1; MS実測値: 267.3 [M+H]$^+$

【０３７２】

工程Ｄ：メチル(Ｓ)－３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾエート(Ｉｎｔ１１Ｆ)

Ｉｎｔ１１Ｅ(１００mg、０.１４mmol)のＭｅＯＨ(２mL)溶液に、湿Ｐｄ／Ｃ(２０mg、５０wt%)を加えた。反応容器をH_2で３回パージし、反応物を室温でH_2(１５psi)下に１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ１１Ｆ(１００mg、粗製)を無色油状物として得た。MS計算値: 236.1; MS実測値: 237.0 [M+H]$^+$

【０３７３】

工程Ｅ：メチル(Ｓ)－２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシラート(Ｉｎｔ１１Ｇ)

Ｉｎｔ１１Ｆ(１００mg、粗製)のＴＨＦ(３mL)溶液に、２－クロロ酢酸無水物(７９.７mg、０.４７mmol)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで８０℃で７２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１１Ｇ(５０mg、２工程で４０％収率)を灰色固体として得た。MS計算値: 294.1; MS実測値: 295.1 [M+H]$^+$

【０３７４】

工程Ｆ：メチル(Ｓ)－２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシラート(Ｉｎｔ１１Ｈ)

Ｉｎｔ１１Ｇ(５０mg、０.１７mmol)およびＩｎｔ１１Ｃ(８６.７mg、粗製)のＤＭＦ(２mL)溶液に、K_2CO_3(７０mg、０.５１mmol)を加えた。反応物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(３０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ１１Ｈ(５０mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値: 576.2; MS実測値: 577.2 [M+H]$^+$

【０３７５】

工程Ｇ：(Ｓ)－２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボン酸(化合物１１１ａ)

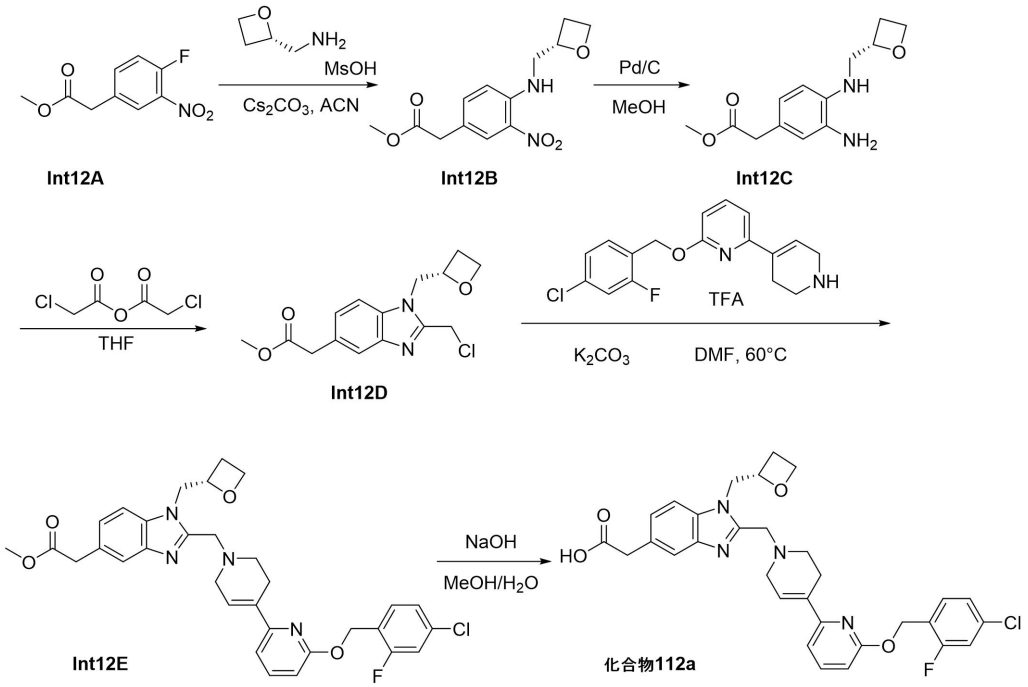
Ｉｎｔ１１Ｈ(５０mg、粗製)のＭｅＯＨ／H_2O(３mL／１mL)溶液に、ＮａＯＨ(１０.４mg、０.２６mmol)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１１１ａ(８.７１mg、１８％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 562.18; MS実測値: 563.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1 H), 7.00-8.01 (m, 1 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.48 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.16-7.22 (m, 2 H), 7.04 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.70-6.72 (m, 1 H), 6.66 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 5.20-5.25 (m, 1 H), 4.81-4.83 (m, 1 H), 4.66-4.70 (m, 1 H), 4.58-4.62 (m, 1 H), 4.41-4.46 (m, 1 H), 4.13 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 4.02 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.27-3.29 (m, 2 H), 2.82-2.84 (m, 2 H), 2.69-2.77 (m, 1 H), 2.59-2.65 (m, 2 H), 2.44-2.53 (m, 1 H)

【０３７６】

実施例１２：(Ｓ)－２－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)酢酸(化合物１１２ａ)

【化１９４】



工程Ａ：メチル(Ｓ)－２－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセテート(Ｉｎｔ１２Ｂ)

Ｉｎｔ１２Ａ(５００ｍｇ、２.３５ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(４２９.８ｍｇ、２.３５ｍｍｏｌ)のＡＣＮ(１０ｍＬ)溶液に、$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$(２.２９ｇ、７.０５ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で３時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１２Ｂ(１００ｍｇ、１５％収率)を灰色固体として得た。ＭＳ計算値：２８０.１；ＭＳ実測値：２８１.２ $[M+H]^{+}$

【０３７７】

工程Ｂ：メチル(Ｓ)－２－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセテート(Ｉｎｔ１２Ｃ)

Ｉｎｔ１２Ｂ(１００ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(２ｍＬ)溶液に、湿Ｐｄ／Ｃ(２０ｍｇ、５０ｗｔ％)を加えた。反応容器を$Ｈ_{2}$で３回パージし、反応混合物を室温で$Ｈ_{2}$(１５ｐｓｉ)下に１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ１２Ｃ(５０ｍｇ、粗製)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値：２５０.１；ＭＳ実測値：２５１.１ $[M+H]^{+}$

【０３７８】

工程Ｃ：メチル(Ｓ)－２－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセテート(Ｉｎｔ１２Ｄ)

Ｉｎｔ１２Ｃ(５０ｍｇ、粗製)のＴＨＦ(３ｍＬ)溶液に、２－クロロ酢酸無水物(３４ｍｇ、０.２０ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで６０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１２Ｄ(６０ｍｇ、粗製)を灰色固体として得た。ＭＳ計算値：３０８.１；ＭＳ実測値：３０９.０ $[M+H]^{+}$

【０３７９】

工程Ｄ：メチル(Ｓ)－２－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセテート(Ｉｎｔ１２Ｅ)

Ｉｎｔ１２Ｄおよび６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－２,４’－ビピリジン、ＴＦＡ塩(９９.７mg、粗製)のＤＭＦ(２mL)溶液に、K_2CO_3(８０mg、０.５９mmol)を加えた。反応物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(３０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ１２Ｅ(７０mg、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ５９０.２; ＭＳ実測値: ５９１.０ $[M+H]^+$

【０３８０】

工程Ｅ：(Ｓ)－２－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)酢酸(化合物１１２ａ)

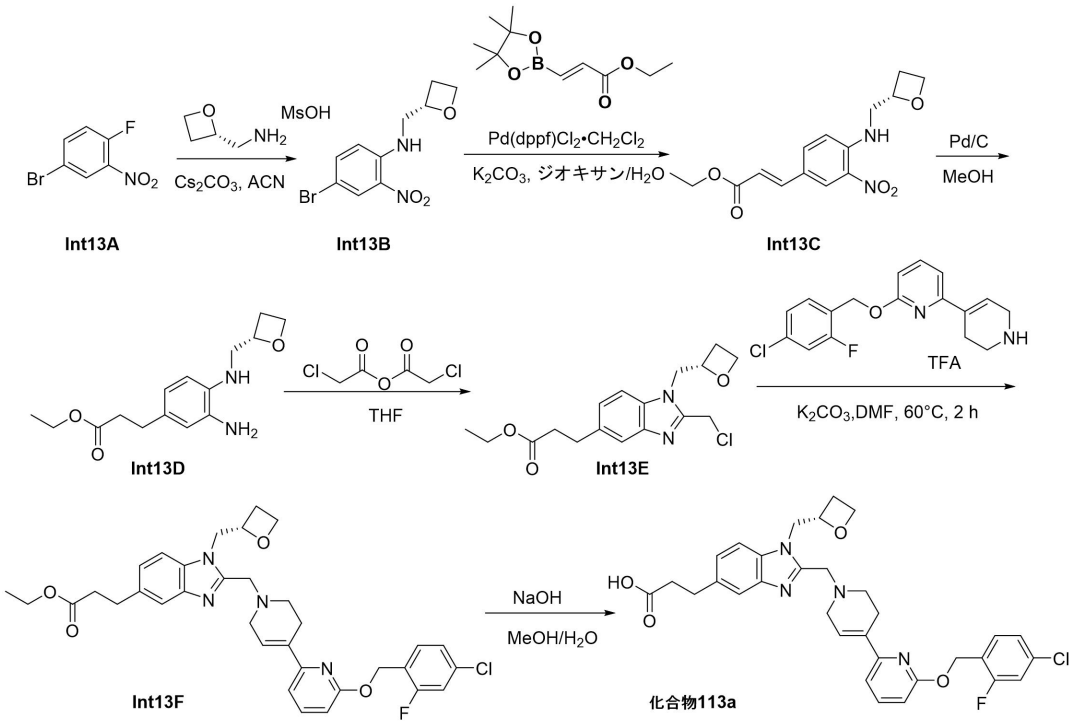
Ｉｎｔ１２Ｅ(７０mg、粗製)のＭｅＯＨ／H_2O(３mL／１mL)溶液に、ＮａＯＨ(１４.２mg、０.３６mmol)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１１２ａ(１０.３３mg、４工程で９％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ５７６.１９; ＭＳ実測値: ５７７.０ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.45-7.48 (m, 2 H), 7.28-7.31 (m, 1 H), 7.07-7.12 (m, 2 H), 6.71-6.73 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.02-5.08 (m, 1 H), 4.65-4.71 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.43-4.48 (m, 1 H), 4.33-4.38 (m, 1 H), 4.01 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.16-3.27 (m, 4 H), 2.72 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.60-2.65 (m, 1 H), 2.36-2.41 (m, 1 H)

【０３８１】

実施例１３：(Ｓ)－３－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)プロパン酸(化合物１１３ａ)

【化１９５】



工程Ａ：(Ｓ)－４－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(Ｉｎｔ１３Ｂ)

Ｉｎｔ１３Ａ(５００mg、２.２８mmol)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンア

ミンＭｓＯＨ塩(４１６ｍｇ、２.２８ｍｍｏｌ)のＡＣＮ(１０ｍＬ)溶液に、Cs_2CO_3(２.２２ｇ、６.８５ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で３時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１３Ｂ(５５０ｍｇ、８４％収率)を橙色固体として得た。ＭＳ計算値: 286.0; ＭＳ実測値: 287.1 $[M+H]^+$

【０３８２】

工程Ｂ：エチル(Ｓ,Ｅ)－３－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アクリレート(Ｉｎｔ１３Ｃ)

Ｉｎｔ１３Ｂ(１００ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)およびエチル(Ｅ)－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)アクリレート(９４.８ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ)のジオキサン(１.６ｍＬ)／H_2O(０.４ｍＬ)中の混合物に、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2・CH_2Cl_2(２８.５ｍｇ、０.０１４ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(１４４.８ｍｇ、０.４２ｍｍｏｌ)を加えた。反応容器を、N_2で３回パージし、反応物を９０℃でN_2下に３時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１３Ｃ(１４０ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 306.1; ＭＳ実測値: 307.1 $[M+H]^+$

【０３８３】

工程Ｃ：エチル(Ｓ)－３－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)プロパノエート(Ｉｎｔ１３Ｄ)

Ｉｎｔ１３Ｃ(１４０ｍｇ、粗製)のＭｅＯＨ(２ｍＬ)溶液に、湿Ｐｄ／Ｃ(２０ｍｇ、５０ｗｔ％)を加えた。反応容器をH_2で３回パージし、反応物を室温でH_2(１５ｐｓｉ)下に１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ１３Ｄ(１００ｍｇ、粗製)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: 278.2; ＭＳ実測値: 279.0 $[M+H]^+$

【０３８４】

工程Ｄ：エチル(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)プロパノエート(Ｉｎｔ１３Ｅ)

Ｉｎｔ１３Ｄ(１００ｍｇ、粗製)のＴＨＦ(３ｍＬ)溶液に、２－クロロ酢酸無水物(６７.７ｍｇ、０.４０ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで６０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｉｎｔ１３Ｅ(１００ｍｇ、３工程で８３％収率)を灰色固体として得た。ＭＳ計算値: 336.1; ＭＳ実測値: 337.2 $[M+H]^+$

【０３８５】

工程Ｅ：エチル(Ｓ)－３－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)プロパノエート(Ｉｎｔ１３Ｆ)

Ｉｎｔ１３Ｅ(１００ｍｇ、０.３０ｍｍｏｌ)および６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－２,４’－ビピリジン、ＴＦＡ塩(１５２ｍｇ、粗製)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液に、K_2CO_3(１２３ｍｇ、０.９０ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(２０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(３０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｉｎｔ１３Ｆ(１００ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。

【０３８６】

工程Ｆ：(Ｓ)－３－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)プロパン酸(化合物１１３ａ)

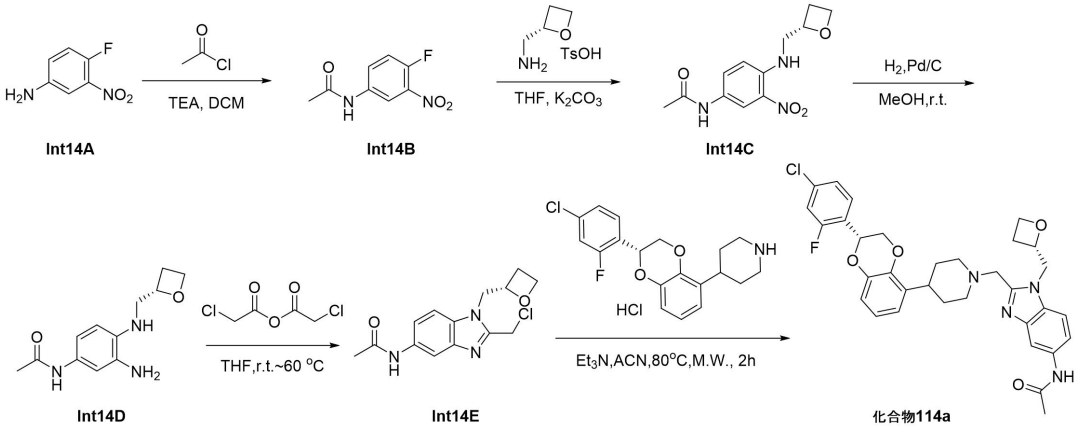
Ｉｎｔ１３Ｆ(１００ｍｇ、粗製)のＭｅＯＨ／H_2O(３ｍＬ／１ｍＬ)溶液に、ＮａＯＨ(

１９．４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１１３ａ(７．４９ｍｇ、２工程で４．２％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：５９０．２１；ＭＳ実測値：５９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-d_6）：δ ７．６０（ｔ，Ｊ=８．０ Ｈｚ，１ Ｈ），７．４６-７．５１（ｍ，３ Ｈ），７．１６-７．２１（ｍ，３ Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ=７．６ Ｈｚ，１ Ｈ），６．７０-６．７１（ｍ，１ Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ=８．４ Ｈｚ，１ Ｈ），５．４２（ｓ，２ Ｈ），５．１７-５．２３（ｍ，１ Ｈ），４．７４-４．８０（ｍ，１ Ｈ），４．５６-４．６５（ｍ，２ Ｈ），４．３９-４．４４（ｍ，１ Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ=１３．６ Ｈｚ，１ Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ=１３．６ Ｈｚ，１ Ｈ），３．２５-３．２７（ｍ，２ Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ=７．６ Ｈｚ，２ Ｈ），２．８０-２．８３（ｍ，２ Ｈ），２．６７-２．７５（ｍ，１ Ｈ），２．６０-２．６４（ｍ，４ Ｈ），２．４３-２．５１（ｍ，１ Ｈ）

【０３８７】

実施例１４：Ｎ－(２－((４－((Ｒ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２，３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１，４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセトアミド(化合物１１４ａ)

【化１９６】



工程Ａ：Ｎ－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)アセトアミド(Ｉｎｔ１４Ｂ)

Ｉｎｔ１４Ａ(５００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(９７１ｍｇ、９．６０ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(５ｍＬ)溶液に、塩化アセチル(３７５ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ)を０℃で加えた。混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水(５０ｍＬ)に注加し、混合物を酢酸エチル(２×６０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、表題化合物Ｉｎｔ１４Ｂ(６５０ｍｇ、９９％収率)を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．２４（ｄ，Ｊ = ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ = ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ = ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）

【０３８８】

工程Ｂ：(Ｓ)－Ｎ－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(Ｉｎｔ１４Ｃ)

Ｉｎｔ１４Ｂ(６５０ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミン４－メチルベンゼンスルホネート(１．０２ｇ、３．９０ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(９００ｍｇ、６．６０ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)中の混合物を室温で２４時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をＳＧＣ(ＰＥ／ＥＡ＝２：１)で精製して、表題化合物Ｉｎｔ１４Ｃを橙色固体として得た(２４０ｍｇ、２８％収率)。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ = ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ = ９．２，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ = ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄｄ，Ｊ = １１．６，７．２，４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｄｔ，Ｊ = １４．４，７．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄｔ，Ｊ = ９．２，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），２．５５ - ２．８１（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）

【０３８９】

工程Ｃ：(Ｓ)－Ｎ－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(Ｉｎｔ１４Ｄ)

Ｉｎｔ１４Ｃ(２４０ｍｇ、０.９１０ｍｍｏｌ)およびＰｄ／Ｃ(３０.０ｍｇ、１０重量％)のＭｅＯＨ(５ｍＬ)中の混合物を$Ｈ_2$(１ａｔｍ)下に、室温で１６時間撹拌した。反応溶液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、表題化合物Ｉｎｔ１４Ｄ(２００ｍｇ、９５％収率)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 14.0, 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.73 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.31 (ddd, J = 16.8, 12.8, 5.2 Hz, 2H), 2.53 - 2.76 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)

【０３９０】

工程Ｄ：(Ｓ)－Ｎ－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセトアミド(Ｉｎｔ１４Ｅ)

Ｉｎｔ１４Ｄ(２００ｍｇ、０.９００ｍｍｏｌ)および２－クロロ酢酸無水物(１６０ｍｇ、０.９４０ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(６ｍＬ)懸濁液を２５℃で１時間、次いで６０℃で１.５時間撹拌した。混合物を水(５０ｍＬ)で希釈し、混合物を酢酸エチル(４×６０ｍＬ)で抽出した。抽出物を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、減圧下に濃縮して、表題化合物Ｉｎｔ１４Ｅ(２４０ｍｇ、粗製)を得た。ＭＳ計算値: 293.1; ＭＳ実測値: 294.2 $[M+H]^+$

【０３９１】

工程Ｅ：Ｎ－(２－((４－((Ｒ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセトアミド(化合物１１４ａ)

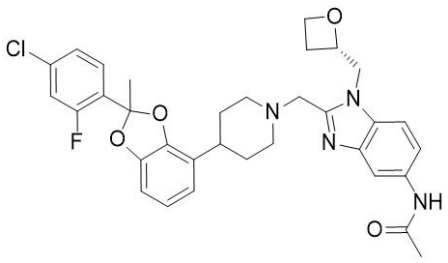
Ｉｎｔ１４Ｅ(８０.０ｍｇ、粗製)、(Ｒ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン塩酸塩(９４.０ｍｇ、０.２４０ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(５５.０ｍｇ、０.５４０ｍｍｏｌ)のＡＣＮ(２.５ｍＬ)溶液を、マイクロ波照射下、８０℃で２時間。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ(ＡＣＮ／$ＮＨ_4ＨＣＯ_3$、水性)で精製して、表題化合物である化合物１１４ａ(２８.０ｍｇ、２０％収率)を得た。ＭＳ計算値: 604.2; ＭＳ実測値: 605.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.84 (m, 3H), 5.43 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.05 - 5.11 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.57 (m, 3H), 4.34 - 4.40 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.83 - 2.89 (m, 2H), 2.64 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.46 (m, 1H), 2.12 - 2.24 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.57 - 4.77 (m, 4H)

【０３９２】

実施例１５：Ｎ－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセトアミド(化合物１１５ａ)

【化１９７】



Ｎ－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][

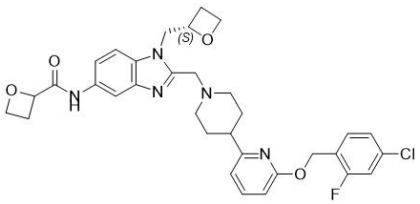
１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセトアミド化合物１１５ａを、化合物１１４ａの経路に従い、工程Ｅで４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンを使用して、合成した。MS計算値: 604.2; MS実測値: 605.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 6.78 - 6.79 (m, 2H), 6.72 - 6.76 (m, 1H), 5.06 - 5.13 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.60 (m, 1H), 4.42 - 4.49 (m, 1H), 4.35 - 4.40 (m, 1H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.72 (m, 2H), 2.39 - 2.46 (m, 1H), 2.11 - 2.25 (m, 2H), 2.03 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.67 - 1.81 (m, 4H)

【０３９３】

実施例１７：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}オキセタン－２－カルボキサミド(化合物１２９ａ)

【化１９８】



化合物１２９ａの合成は、オキセタン－２－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１２９ａ(３.０８mg、収率：５％)を最終的に白色固体として得た。

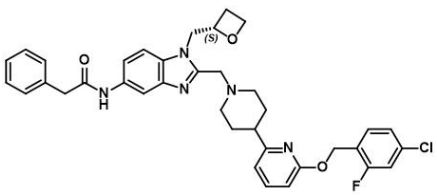
MS計算値: 619.2; MS実測値: 620.1 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.83 (s, 1 H), 7.95-8.05 (m, 1 H), 7.63 (t, J=7.2 Hz,, 1 H), 7.49-7.61 (m, 3 H), 7.46 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.08-5.12 (m, 2 H), 4.62-4.72 (m, 3 H), 4.53-4.60 (m, 1 H), 4.40-4.50 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 3.88 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.74 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.92-3.02 (m, 2 H), 2.86 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 2.57-2.71 (m, 3 H), 2.39-2.49 (m, 1 H), 2.12-2.25 (m, 2 H), 1.66-1.82 (m, 4 H)

【０３９４】

実施例１８：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２－フェニルアセトアミド(化合物１３０ａ)

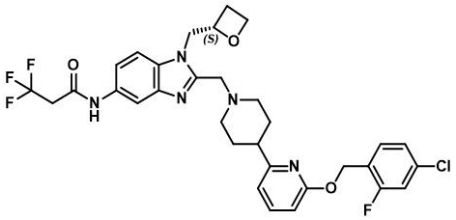
【化１９９】



化合物１３０ａの合成は、２－フェニル酢酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１３０ａ(４７.５３mg、収率：７８％)を最終的に白

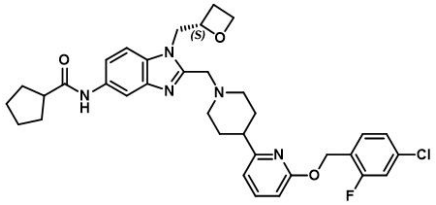
色固体として得た。
MS計算値: 653.3; MS実測値: 654.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.11 (s, 1 H), 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.62 (t, J=7.2 Hz,, 1 H), 7.51-7.60 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.22-7.37 (m, 7 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.06-5.12 (m, 1 H), 4.62-4.72 (m, 1 H), 4.53-4.57 (m, 1 H), 4.43-4.49 (m, 1 H), 4.34-4.39 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 2.97 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 2.84 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 2.56-2.71 (m, 2 H), 2.35-2.48 (m, 1 H), 2.11-2.23 (m, 2 H), 1.60-1.82 (m, 4 H)

【0395】
実施例19：N－{2－[(4－{6－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－2－イル}ピペリジン－1－イル)メチル]－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－5－イル}－3,3,3－トリフルオロプロパンアミド(化合物150a)
【化200】



化合物150aの合成は、3,3,3－トリフルオロプロパン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物102aに類似した。化合物150a(20.1mg、収率：33.5%)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 645.2; MS実測値: 646.1 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.25 (s, 1 H), 7.88 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.54-7.58 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.25-7.33 (m, 2 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.07-5.13 (m, 1 H), 4.66-4.72 (m, 1 H), 4.55-4.61 (m, 1 H), 4.42-4.50 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 3.87-3.91 (m, 1 H), 3.73-3.76 (m, 1 H), 3.50 (q, J=11.2 Hz, 2 H), 2.97-3.02 (m, 1 H), 2.84-2.87 (m, 1 H), 2.57-2.72 (m, 2 H), 2.38-2.47 (m, 1 H), 2.13-2.28 (m, 2 H), 1.67-1.83 (m, 4 H)

【0396】
実施例20：N－{2－[(4－{6－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－2－イル}ピペリジン－1－イル)メチル]－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－5－イル}シクロペンタンカルボキサミド(化合物151a)
【化201】



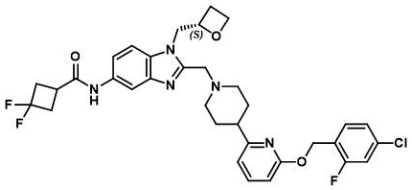
化合物151aの合成は、シクロペンタンカルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物102aに類似した。化合物151a(22.0mg、収率：37%)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 631.3; MS実測値: 632.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1 H), 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.06-5.12 (m, 1 H), 4.64-4.71 (m, 1 H), 4.53-4.60 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.34-4.39 (m, 1 H), 3.86 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.94-2.99 (m, 1 H), 2.82-2.88 (m, 1 H), 2.72-2.79 (m, 1 H), 2.57-2.69 (m, 2 H), 2.39-2.46 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.66-1.88 (m, 10 H), 1.53-1.59 (m, 2 H)

【0397】

実施例２１：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３,３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボキサミド(化合物１５２ａ)

【化２０２】



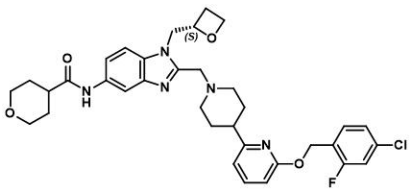
化合物１５２ａの合成は、３,３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１５２ａ(２３.３４ｍｇ、収率：３７％)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 653.2; MS実測値: 653.9 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.04 (s, 1 H), 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.07-5.13 (m, 1 H), 4.65-4.71 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 3.88 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.06-3.13 (m, 1 H), 2.94-2.99 (m, 1 H), 2.76-2.86 (m, 5 H), 2.56-2.70 (m, 2 H), 2.38-2.44 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.63-1.82 (m, 4 H)

【0398】

実施例２２：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}オキサン－４－カルボキサミド(化合物１５３ａ)

【化２０３】



化合物１５３ａの合成は、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１５３ａ(７.０５ｍｇ、収率：１１.８％)を最終的に白色固体として得た。

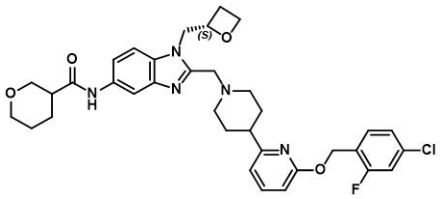
MS計算値: 647.3; MS実測値: 648.2 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1 H), 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.06-5.12 (m, 1 H), 4.64-4.71 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.41-4.49 (m, 1 H), 4.32-4.39 (m, 1 H), 3.82-3.93 (m, 3 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.34-3.39 (m, 2 H), 2.93-2.98 (m, 1 H), 2.83-2.89 (m, 1 H), 2.55-2.71 (m, 3 H), 2.37-2.46 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.60-1.82 (m, 8 H)

【0399】

実施例23：N－{2－[(4－{6－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－2－イル}ピペリジン－1－イル)メチル]－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－5－イル}オキサン－3－カルボキサミド(化合物154a)

【化204】



化合物154aの合成は、テトラヒドロ－2H－ピラン－3－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物102aに類似した。化合物154a(7.1mg、収率：4.9%)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 647.3; MS実測値: 648.2 [M+H]$^+$

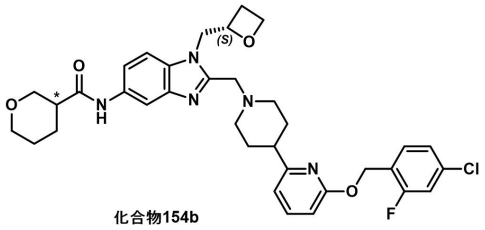
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-D4) δ 7.92 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.58-7.54 (m, 2 H), 7.49 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J_1=2.0 H, J_2=8.8 Hz, 1 H), 7.22-7.16 (m, 2 H), 6.81 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.28-5.22 (m, 1 H), 4.81-4.75 (m, 1 H), 4.68-4.59 (m, 2 H), 4.47-4.42 (m, 1 H), 4.07-4.03 (m, 1 H), 3.97-3.82 (m, 3 H), 3.58 (t, J=10.4 Hz, 1 H), 3.49-3.42 (m, 1 H), 3.06-3.01 (m, 1 H), 2.94-2.89 (m, 1 H), 2.80-2.61 (m, 3 H), 2.54-2.49 (m, 1 H), 2.33-2.20 (m, 2 H), 2.08-2.02 (m, 1 H), 1.92-1.80 (m, 5 H), 1.74-1.67 (m, 2 H)

^{19}F NMR(400 MHz, メタノール-D4) δ -117.67

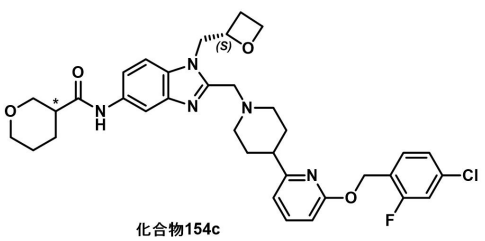
【0400】

実施例24：N－{2－[(4－{6－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－2－イル}ピペリジン－1－イル)メチル]－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－5－イル}オキサン－3－カルボキサミド(化合物154b＋化合物154c

【化205】



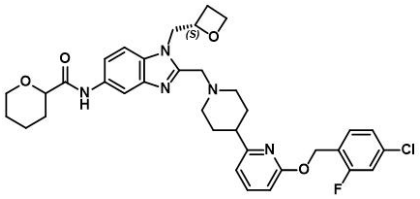
化合物154b
異性体1



化合物154c
異性体2

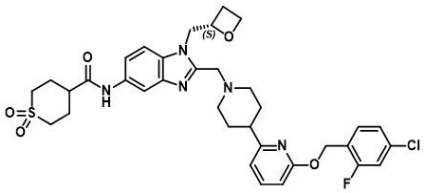
SFC(CO_2／MeOH／DEA 60／40／0.04 2.8ml／分、OD、5μm、4.6×250(Daicel)、12分)を使用する化合物154a(180mg)のキラル分

離により、化合物１５４ｂ(異性体１、５２.２ｍｇ、収率：１０％)および化合物１５４ｃ(異性体２、４６.２ｍｇ、収率：９％)を得た。
化合物１５４ｃ：
MS計算値: 647.3; MS実測値: 648.3 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, メタノール-D4) δ 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.60 - 7.54 (m, 2 H), 7.49 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=2.0 Hz, J=8.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 2 H), 6.84 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.27 - 5.21 (m, 1 H), 4.81 - 4.75 (m, 1 H), 4.67 - 4.60 (m, 2 H), 4.47 - 4.41 (m, 1 H), 4.11 - 3.98 (m, 3 H), 3.92 - 3.89 (m, 1 H), 3.58 (t, J=10.4 Hz, 1 H), 3.49 - 3.42 (m, 1 H), 3.18 - 3.10 (m, 1 H), 3.09 - 3.06 (m, 1 H), 2.82 - 2.64 (m, 3 H), 2.56-2.39 (m, 3 H), 2.09-2.03 (m, 1 H), 1.94 - 1.82 (m, 5 H), 1.74 - 1.66 (m, 2 H)
19F NMR(400 MHz, メタノール-D4) δ -117.66
化合物１５４ｂ：
MS計算値: 647.3; MS実測値: 648.3 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, メタノール-D4) δ 7.96 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.60 - 7.54 (m, 2 H), 7.49 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=2.0 Hz, J=8.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 2 H), 6.83 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.27 - 5.22 (m, 1 H), 4.82 - 4.75 (m, 1 H), 4.67 - 4.59 (m, 2 H), 4.49 - 4.42 (m, 1 H), 4.06 - 4.02 (m, 2 H), 3.96 - 3.89 (m, 2 H), 3.58 (t, J=10.8 Hz, 1 H), 3.49 - 3.42 (m, 1 H), 3.13 - 3.10 (m, 1 H), 3.03 - 2.98 (m, 1 H), 2.82 - 2.64 (m, 3 H), 2.56-2.31 (m, 3 H), 2.05-2.03 (m, 1 H), 1.92-1.82 (m, 5 H), 1.74 - 1.68 (m, 2 H)
19F NMR(400 MHz, メタノール-D4) δ -117.67
【０４０１】
実施例２５：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}オキサン－２－カルボキサミド(化合物１５５ａ)
【化２０６】

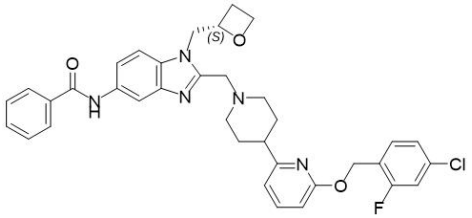


化合物１５５ａの合成は、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１５５ａ(５.２ｍｇ、収率：４.２％)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 647.3; MS実測値: 648.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, メタノール-D4) δ 7.97 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.59-7.55 (m, 2 H), 7.49 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J_1=1.6 H, J_2=8.8 Hz, 1 H), 7.22-7.17 (m, 2 H), 6.81 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.28-5.22 (m, 1 H), 4.82-4.78 (m, 1 H), 4.69-4.60 (m, 2 H), 4.47-4.42 (m, 1 H), 4.17-4.14 (m, 1 H), 3.96 (t, J=2.8 Hz, 1 H), 3.94-3.83 (m, 2 H), 3.67-3.53 (m, 1 H), 3.05-3.01 (m, 1 H), 2.94-2.90 (m, 1 H), 2.82-2.74 (m, 1 H), 2.67-2.60 (m, 1 H), 2.58-2.582(m, 1 H), 2.33-2.20 (m, 2 H), 2.11-2.06 (m, 1 H), 1.98-1.92 (m, 1 H), 1.90-1.80 (m, 4 H), 1.69-1.52 (m, 4 H)
19F NMR(400 MHz, メタノール-D4) δ -117.67

【０４０２】
実施例２６：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－１,１－ジオキソ－１λ^{6}－チアン－４－カルボキサミド(化合物１５６ａ)
【化２０７】



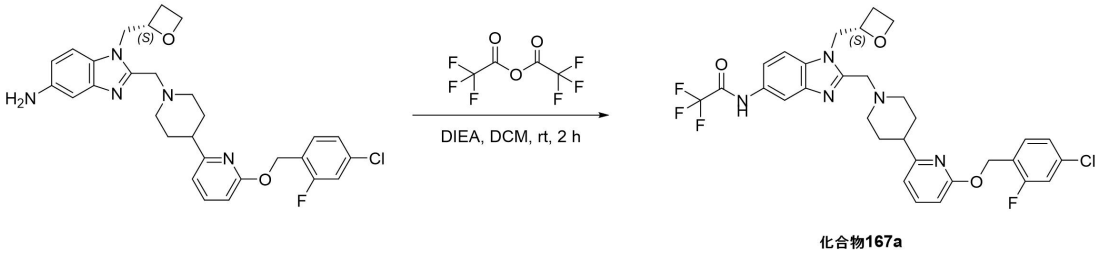
化合物１５６ａの合成は、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－カルボン酸１,１－ジオキシドをプロピオン酸の代わりに使用の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１５６ａ(２.７mg、収率：４.２％)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 695.2; MS実測値: 696.2 [M+H]$^{+}$
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-D4) δ7.91 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.59-7.55 (m, 2 H), 7.49 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J_1=2.0 H, J_2=8.8 Hz, 1 H), 7.22-7.16 (m, 2 H), 6.81 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.26-5.20 (m, 1 H), 4.80-4.78 (m, 1 H), 4.68-4.59 (m, 2 H), 4.47-4.40 (m, 1 H), 3.96 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.84 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.22-3.13 (m, 4 H), 3.05-3.02 (m, 1 H), 2.93-2.91 (m, 1 H), 2.80-2.61 (m, 3 H), 2.56-2.49 (m, 1 H), 2.38-2.23 (m, 6 H), 1.90-1.79 (m, 4 H)
^{19}F NMR(400 MHz, メタノール-D4) δ -117.670
【０４０３】
実施例２７：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}ベンズアミド(化合物１６６ａ)
【化２０８】



化合物１６６ａの合成は、安息香酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１６６ａ(１９.６９mg、収率：３３％)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 639.2; MS実測値: 640.1 [M+H]$^{+}$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.21 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.96-8.00 (m, 2 H), 7.50-7.65 (m, 7 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.09-5.15 (m, 1 H), 4.68-4.74 (m, 1 H), 4.57-4.61 (m, 1 H), 4.43-4.51 (m, 1 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 3.90 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.98-3.01 (m, 1 H), 2.86-2.90 (m, 1 H), 2.58-2.73 (m, 2 H), 2.40-2.47 (m, 1 H), 2.12-2.25 (m, 2 H), 1.64-1.83 (m, 4 H)
【０４０４】
実施例２８：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]

メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２,２,２－トリフルオロアセトアミド(化合物１６７ａ)

【化２０９】



化合物167a

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(５０ｍｇ、０.０９３ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２ｍＬ)溶液に、ＤＩＥＡ(１２ｍｇ、０.０９３ｍｍｏｌ)および２,２,２－トリフルオロ酢酸無水物(３９ｍｇ、０.１８７ｍｍｏｌ)を０℃で加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をH_2Oで反応停止させ、ＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１６７ａ(１８.６６ｍｇ、収率：３１.６％)を白色固体として得た。

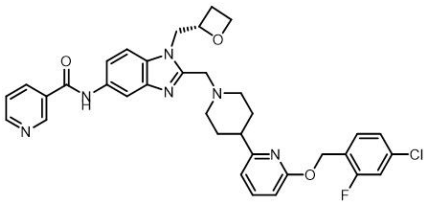
ＭＳ計算値: ６３１.２; ＭＳ実測値: ６３２.０ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): １１.２１ (ｓ, １ Ｈ), ７.９１ (ｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５４-７.６６ (ｍ, ３ Ｈ), ７.４４-７.４８ (ｍ, ２ Ｈ), ７.２９ (ｄｄ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.８７ (ｄ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.６７ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.３８ (ｓ, ２ Ｈ), ５.０８-５.１４ (ｍ, １ Ｈ), ４.６９-４.７５ (ｍ, １ Ｈ), ４.５７-４.６２ (ｍ, １ Ｈ), ４.４４-４.５０ (ｍ, １ Ｈ), ４.３６-４.４１ (ｍ, １ Ｈ), ３.９０ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.７６ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ２.９５-３.０２ (ｍ, １ Ｈ), ２.８４-２.８７ (ｍ, １ Ｈ), ２.５５-２.７１ (ｍ, ２ Ｈ), ２.３９-２.４７ (ｍ, １ Ｈ), ２.１３-２.２８ (ｍ, ２ Ｈ), １.６２-１.８２ (ｍ, ４ Ｈ)

【０４０５】

実施例２９：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８ａ)

【化２１０】

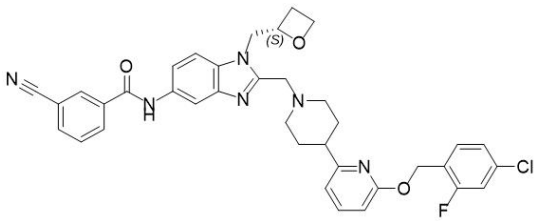


化合物１６８ａの合成は、ニコチン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１６８ａ(２.１ｍｇ、収率：３.５％)を最終的に白色固体として得た。

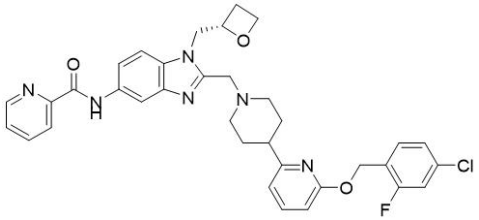
ＭＳ計算値: ６４０.２; ＭＳ実測値: ６４１.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＭｅＯＨ-d_4) δ ９.１１ (ｄ, Ｊ=１.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.７２ (ｄ, Ｊ=５.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.４０-８.３６ (ｍ, １ Ｈ), ８.０７ (ｄ, Ｊ=１.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６５-７.５５ (ｍ, ４ Ｈ), ７.４９ (ｄ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.２２ - ７.１７ (ｍ, ２ Ｈ), ６.８２ (ｄ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.６２ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.４２ (ｓ, ２ Ｈ), ５.３０ - ５.２５ (ｍ, １ Ｈ), ４.８１ - ４.６４ (ｍ, ３ Ｈ), ４.４９ - ４.４４ (ｍ, １ Ｈ), ３.９８ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.９６ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.０９-３.０４ (ｍ, １ Ｈ), ２.９８ - ２.９０ (ｍ, １ Ｈ), ２.８２ - ２.７６ (ｍ, １ Ｈ), ２.６３ - ２.６０ (ｍ, １ Ｈ), ２.６０ - ２.５１ (ｍ, １ Ｈ), ２.３５ - ２.２２ (ｍ, ２ Ｈ), １.８７ -

1.82 (m, 4 H)
^{19}F NMR(400 MHz, MeOH-d_4)) δ -117.659
【０４０６】
実施例３０：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３－シアノベンズアミド(化合物１６９ａ)
【化２１１】



化合物１６９ａの合成は、３－シアノ安息香酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１６９ａ(１４.７４mg、収率：２４％)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 664.2; MS実測値: 665.5 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.40 (s, 1 H), 8.42-8.43 (m, 1 H), 8.28 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.03-8.08 (m, 2 H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.53-7.65 (m, 4 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.09-5.15 (m, 1 H), 4.69-4.74 (m, 1 H), 4.57-4.62 (m, 1 H), 4.45-4.51 (m, 1 H), 4.37-4.42 (m, 1 H), 3.91 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.55-2.74 (m, 2 H), 2.40-2.47 (m, 1 H), 2.12-2.26 (m, 2 H), 1.67-1.83 (m, 4 H)
【０４０７】
実施例３１：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}ピリジン－２－カルボキサミド(化合物１７０ａ)
【化２１２】



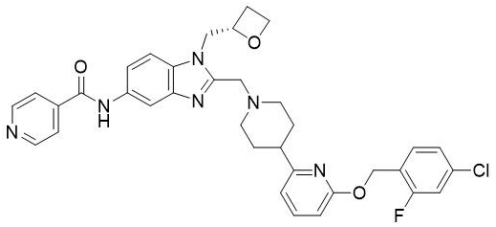
化合物１７０ａの合成は、ピコリン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１７０ａ(１３.１mg、収率：１５.２％)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 640.2; MS実測値: 641.7 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ10.62 (s, 1 H), 8.76 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 8.10 - 8.06 (m, 1 H), 7.72-7.55 (m, 5 H), 7.47 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.13 - 5.10 (m, 1 H), 4.74 - 4.67 (m, 1 H), 4.62 - 4.55 (m, 1 H), 4.51 - 4.45 (m, 1 H), 4.42 - 4.37 (m, 1 H), 3.92 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.01 (d, J=10.8 Hz

, 1 H), 2.89 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 2.74 - 2.65 (m, 1 H), 2.65 - 2.55 (m, 1 H), 2.47 - 2.40 (m, 1 H), 2.25 - 2.12 (m, 2 H), 1.86 - 1.65 (m, 4 H)

【０４０８】

実施例３２：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}ピリジン－４－カルボキサミド(化合物１７１ａ)

【化２１３】



化合物１７１ａの合成は、イソニコチン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１７１ａ(９.８１mg、収率：１６％)を最終的に白色固体として得た。

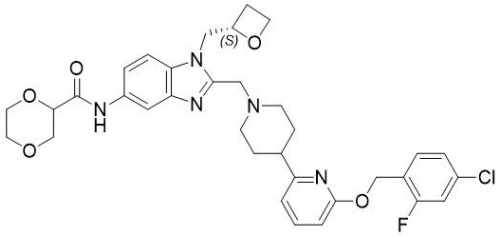
MS計算値: 640.2; MS実測値: 641.5 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1 H), 8.78-8.81 (m, 2 H), 8.05 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.88-7.92 (m, 2 H), 7.52-7.65 (m, 4 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (m, 2 H), 5.09-5.15 (m, 1 H), 4.68-4.74 (m, 1 H), 4.57-4.61 (m, 1 H), 4.45-4.50 (m, 1 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 3.90 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.98-3.01 (m, 1 H), 2.86-2.90 (m, 1 H), 2.58-2.73 (m, 2 H), 2.40-2.48 (m, 1 H), 2.12-2.26 (m, 2 H), 1.67-1.83 (m, 4 H)

【０４０９】

実施例３３：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－１,４－ジオキサン－２－カルボキサミド(化合物１７２ａ)

【化２１４】



化合物１７２ａの合成は、１,４－ジオキサン－２－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１７２ａ(４.０mg、収率：７％)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 649.2; MS実測値: 650.5[M+H]+

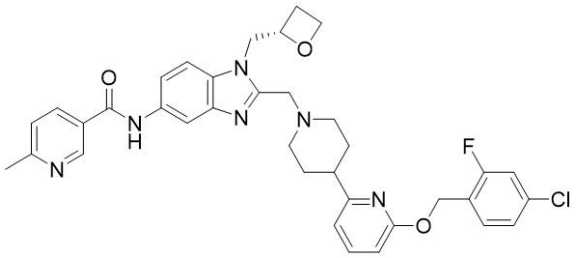
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1 H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.52-7.58 (m, 2 H), 7.44-7.48 (m, 2 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.07-5.12 (m, 1 H), 4.65-4.71 (m, 1 H), 4.54-4.58 (m, 1 H), 4.43-4.49 (m, 1 H), 4.36-4.40 (m, 1 H), 4.22 (dd, J=9.6 Hz, 3.2 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J=11.2 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 3.86-3.92 (m, 2 H), 3.68-3.76 (

m, 3 H), 3.53-3.60 (m, 2 H), 2.96-2.99 (m, 1 H), 2.84-2.88 (m, 1 H), 2.56-2.70 (m, 2 H), 2.41-2.46 (m, 1 H), 2.11-2.24 (m, 2 H), 1.66-1.81 (m, 4 H)

【０４１０】

実施例３４：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３ａ)

【化２１５】



化合物１７３ａの合成は、６－メチルニコチン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１７３ａ(２３.０５mg、収率：３７％)を最終的に白色固体として得た。

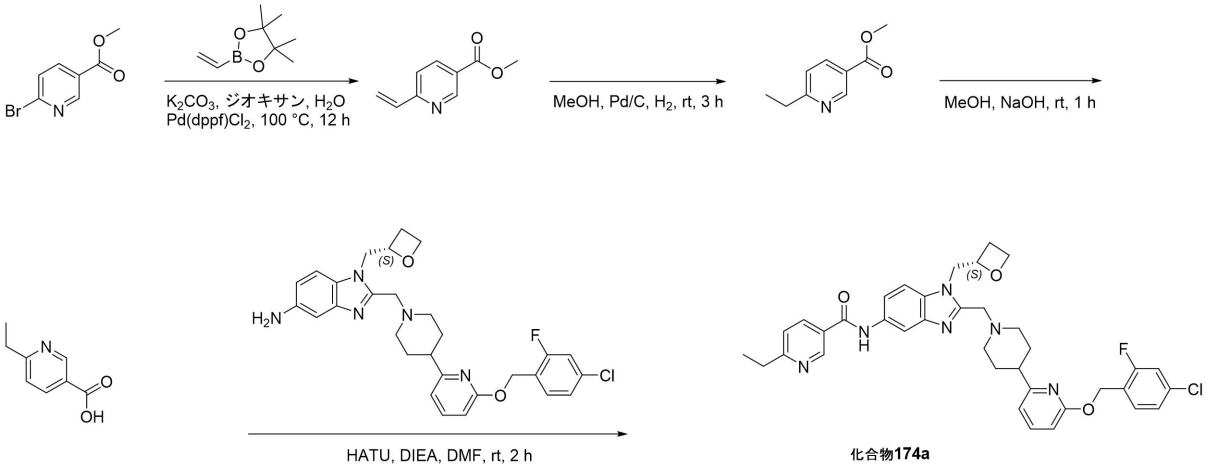
MS計算値: 654.2; MS実測値: 655.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.31 (s, 1 H), 9.02 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=8.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.53-7.65 (m, 4 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.09-5.15 (m, 1 H), 4.68-4.74 (m, 1 H), 4.56-4.61 (m, 1 H), 4.45-4.51 (m, 1 H), 4.37-4.42 (m, 1 H), 3.90 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.75 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.98-3.01 (m, 1 H), 2.86-2.89 (m, 1 H), 2.67-2.73 (m, 1 H), 2.54-2.62 (m, 4 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 2.14-2.25 (m, 2 H), 1.64-1.82 (m, 4 H)

【０４１１】

実施例３５：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－６－エチルピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４ａ)

【化２１６】



工程Ａ：メチル６－ビニルニコチネート

メチル６－ブロモニコチネート(５００mg、２.３１mmol),４,４,５,５－テトラメチ

ル－２－ビニル－１,３,２－ジオキサボロラン(７１２mg、４.６２mmol)、K_2CO_3(９５６mg、６.９３mmol)のジオキサン／H_2O(１０mL／１mL)中の混合物に、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(１６９mg、０.２３１mmol)を室温で加えた。混合物を１００℃で１２時間、N_2雰囲気下に加熱した。水で反応停止させ、ＥＡで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１で溶出して、メチル６－ビニルニコチネート(３００mg、８６％収率)を無色油状物として得た。

MS計算値: 163.1; MS実測値: 164.1 $[M+H]^+$

【０４１２】

工程Ｂ：メチル６－エチルニコチネート

メチル６－ビニルニコチネート(３００mg、１.８４mmol)のＭｅＯＨ(１０mL)溶液に、Ｐｄ／Ｃ(１０％ｗ／ｗ、３０mg)を室温で加えた。混合物を室温で、水素雰囲気下に、３時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、メチル６－エチルニコチネート(２６０mg、８７％収率)を無色油状物として得た。

MS計算値: 165.1; MS実測値: 166.3 $[M+H]^+$

【０４１３】

工程Ｃ：６－エチルニコチン酸

メチル６－エチルニコチネート(１５０mg、０.７１mmol)、ＮａＯＨ(８５mg、２.１３mmol)のＭｅＯＨ(２mL)およびH_2O(０.５mL)中の混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃ＨＣｌでｐＨ＝６に調節し、ＥＡで抽出した。有機層を合わせ、減圧下に濃縮して、６－エチルニコチン酸(１２０mg、収率：５１％)を白色固体として得た。

MS計算値:151.1; MS実測値: 152.2 $[M+H]^+$

【０４１４】

工程Ｄ：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－６－エチルピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４ａ)

化合物１７４ａの合成は、６－エチルニコチン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１７４ａ(２２mg、収率：３６％)を最終的に白色固体として得た。

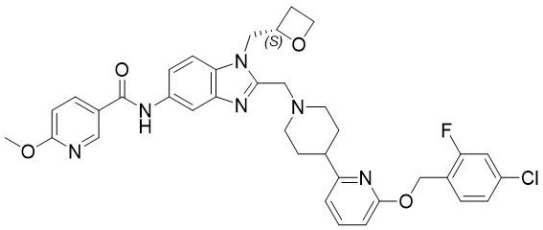
MS計算値: 668.3; MS実測値: 669.4$[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1 H), 9.04 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.53-7.65 (m, 4 H), 7.42-7.48 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=8.4Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.08-5.14 (m, 1 H), 4.68-4.74 (m, 1 H), 4.57-4.61 (m, 1 H), 4.48-4.52 (m, 1 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 3.90 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.75 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.98-3.01 (m, 1 H), 2.81-2.89 (m, 3 H), 2.58-2.73 (m, 2 H), 2.40-2.48 (m, 1 H), 2.12-2.25 (m, 2 H), 1.65-1.83 (m, 4 H), 1.27 (t, J=7.6 Hz, 3 H)

【０４１５】

実施例３６：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－６－メトキシピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５ａ)

【化２１７】



化合物１７５ａの合成は、６－メトキシニコチン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１７５ａ(２８.５０ｍｇ、収率：４５％)を最終的に白色固体として得た。

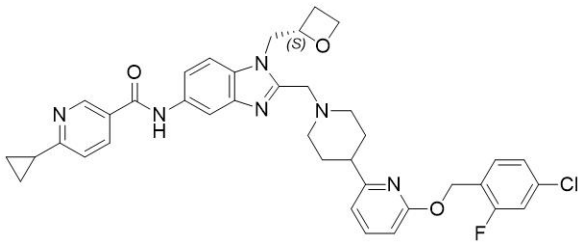
ＭＳ計算値: ６７０.２; ＭＳ実測値: ６７１.４ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): １０.２１ (ｓ, １ Ｈ), ８.８１ (ｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.２６ (ｄｄ, Ｊ=８.８ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.０２ (ｄ, Ｊ=１.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５１-７.６５ (ｍ, ４ Ｈ), ７.４６ (ｄｄ, Ｊ=１０.０ Ｈｚ, ２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.３０ (ｄｄ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.９６ (ｄ, Ｊ=８.８ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.８８ (ｄ, Ｊ=７.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.６８ (ｄ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.３８ (ｓ, ２ Ｈ), ５.０９-５.１５ (ｍ, １ Ｈ), ４.６８-４.７４ (ｍ, １ Ｈ), ４.５６-４.６１ (ｍ, １ Ｈ), ４.４５-４.５０ (ｍ, １ Ｈ), ４.３６-４.４２ (ｍ, １ Ｈ), ３.９４ (ｓ, ３ Ｈ), ３.９０ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.７６ (ｄ, Ｊ=１３.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ２.９８-３.０１ (ｍ, １ Ｈ), ２.８４-２.８８ (ｍ, １ Ｈ), ２.５７-２.７３ (ｍ, ２ Ｈ), ２.４０-２.４６ (ｍ, １ Ｈ), ２.１３-２.２６ (ｍ, ２ Ｈ), １.６７-１.８３ (ｍ, ４ Ｈ)

【０４１６】

実施例３７：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－６－シクロプロピルピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６ａ)

【化２１８】



化合物１７６ａの合成は、６－シクロプロピルニコチン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１７６ａ(２５.７２ｍｇ、収率：４０％)を最終的に白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６８０.３; ＭＳ実測値: ６８１.４ [Ｍ+Ｈ]$^+$

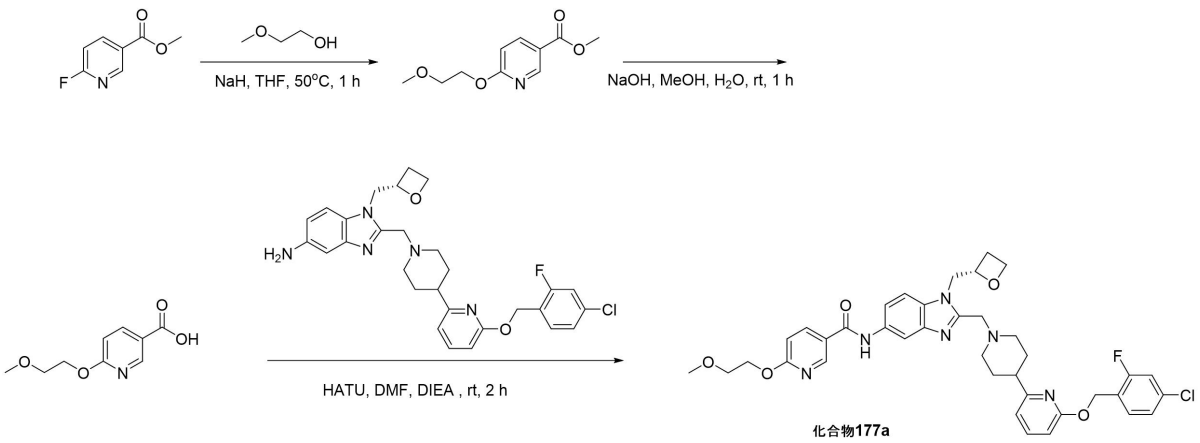
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6) δ １０.２６ (ｓ, １ Ｈ), ８.９６ (ｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.１７ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, ２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.０３ (ｄ, Ｊ=１.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５２-７.６５ (ｍ, ４ Ｈ), ７.４２-７.４８ (ｍ, ２ Ｈ), ７.３０ (ｄｄ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.８８ (ｄ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.６７ (ｄ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.３８ (ｓ, ２ Ｈ), ５.０９-５.１５ (ｍ, １ Ｈ), ４.６８-４.７４ (ｍ, １ Ｈ), ４.５６-４.６１ (ｍ, １ Ｈ), ４.４５-４.５０ (ｍ, １ Ｈ), ４.３６-４.４１ (ｍ, １ Ｈ), ３.９０ (ｄ, Ｊ=１３.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.７５ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ２.９６-３.０１ (ｍ, １ Ｈ), ２.８６-２.９０ (ｍ, １ Ｈ), ２.５７-２.７３ (ｍ, ２ Ｈ), ２.４０-２.４８ (ｍ, １ Ｈ), ２.１３-２.２５ (ｍ, ３ Ｈ), １.６４-１.８３ (ｍ, ４ Ｈ), ０.９７-１.０５ (ｍ, ４ Ｈ)

【０４１７】

実施例３８：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－６－(２－メトキシエトキシ)ピ

リジン－３－カルボキサミド(化合物１７７ａ)

【化２１９】



工程Ａ：メチル６－(２－メトキシエトキシ)ニコチネート

２－メトキシエタン－１－オール(２００mg、２.６mmol)のＴＨＦ(３mL)溶液に、ＮａＨ(１５０mg、３.７５mmol)を室温で加えた。混合物を５０℃で０.５時間加熱し、次いでメチル６－フルオロニコチネート(３６７mg、２.３mmol)を加えた。混合物を５０℃で０.５時間撹拌した。水で反応停止させ、ＥＡで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をゲルカラムで精製し、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１で溶出して、メチル６－(２－メトキシエトキシ)ニコチネート(１５０mg、２８％収率)を無色油状物として得た。

MS計算値: 211.1; MS実測値: 212.2 $[M+H]^+$

【０４１８】

工程Ｂ：６－(２－メトキシエトキシ)ニコチン酸

メチル６－(２－メトキシエトキシ)ニコチネート(１５０mg、０.７１mmol)、ＮａＯＨ(８５mg、２.１３mmol)のＭｅＯＨ(２mL)およびH_2O(０.５mL)中の混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃ＨＣｌでｐＨ＝６に調節し、ＥＡで抽出した。有機層を合わせ、減圧下に濃縮して、６－(２－メトキシエトキシ)ニコチン酸(１２０mg、収率：８５.７％)を白色固体として得た。

MS計算値:197.1; MS実測値: 198.1 $[M+H]^+$

【０４１９】

工程Ｃ：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－６－(２－メトキシエトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７ａ)

化合物１７７ａの合成は、６－(２－メトキシエトキシ)ニコチン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１７７ａ(１２mg、収率：１５％)を最終的に白色固体として得た。

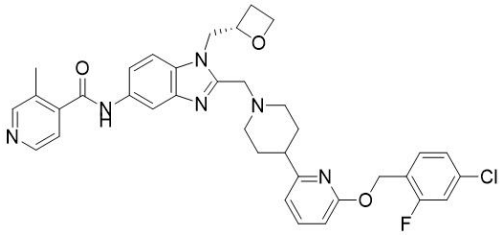
MS計算値: 714.3; MS実測値: 715.4$[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ10.21 (s, 1 H), 8.78 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.51-7.65 (m, 4 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.67(d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.09-5.15 (m, 1 H), 4.68-4.74 (m, 1 H), 4.56-4.61 (m, 1 H), 4.45-4.50 (m, 3 H), 4.36-4.41 (m, 1 H), 3.89 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.75 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.68-3.70 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.98-3.02 (m, 1 H), 2.86-2.90 (m, 1 H), 2.57-2.73 (m, 2 H), 2.40-2.46 (m, 1 H), 2.14-2.25 (m, 2 H), 1.65-1.83 (m, 4 H)

【０４２０】

実施例３９：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３－メチルピリジン－４－カルボキサミド(化合物１７８ａ)

【化２２０】



化合物１７８ａの合成は、３－メチルピリジン－４－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１７８ａ(１３.２２mg、収率：２６％)を最終的に白色固体として得た。

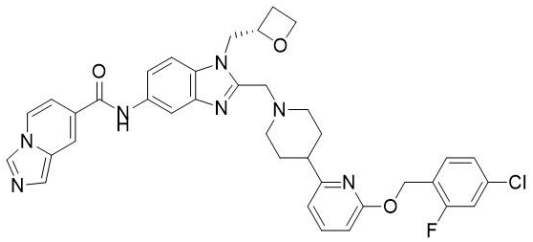
MS計算値: 654.2; MS実測値: 655.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.52-7.65 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 3.90 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.84 - 2.90 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.12-2.28 (m, 2H), 1.65-1.83 (m, 4H)

【０４２１】

実施例４０：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}イミダゾ[１,５－ａ]ピリジン－７－カルボキサミド(化合物１７９ａ)

【化２２１】



化合物１７９ａの合成は、イミダゾ[１,５－ａ]ピリジン－７－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似して、化合物１７９ａ(３.５８mg、収率：７％)を最終的に白色固体として得た。

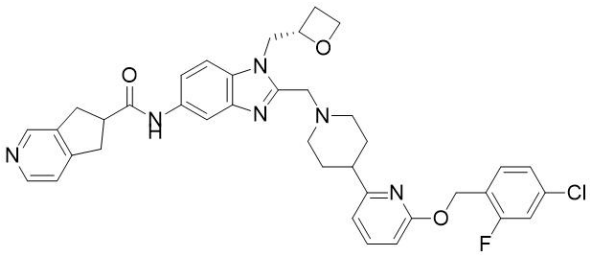
MS計算値: 679.2; MS実測値: 680.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52-7.67 (m, 5H), 7.46 (dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.08-5.14 (m, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 4.55-4.61 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.08-2.28 (m, 2H), 1.65-1.83 (m, 4H)

【０４２２】

実施例４１：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－５Ｈ,６Ｈ,７Ｈ－シクロペンタ[ｃ]ピリジン－６－カルボキサミド(化合物１８０ａ)

【化２２２】

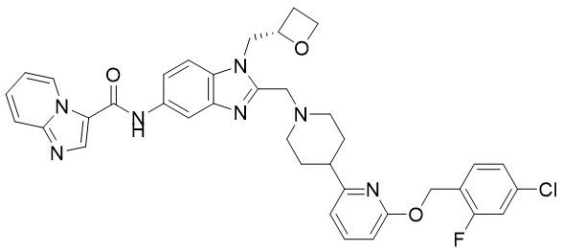


合成は類似した(3.88 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.41-3.47 (m, 1 H), 3.15-3.27 (m, 4 H), 2.96-3.01 (m, 1 H), 2.84-2.87 (m, 1 H), 2.55-2.71 (m, 2 H), 2.33-2.45 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.66-1.82 (m, 4 H)

【０４２３】

実施例４２：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}イミダゾ[１,２－ａ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１ａ)

【化２２３】



化合物１８１ａの合成は、イミダゾ[１,２－ａ]ピリジン－３－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１８１ａ(２４.２４ｍｇ、収率：３８％)を最終的に白色固体として得た。

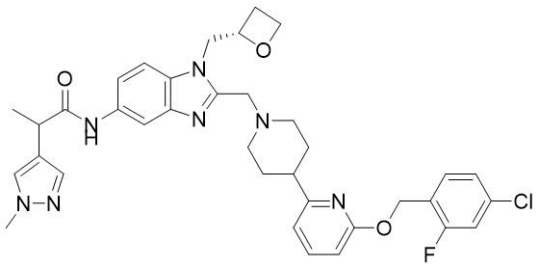
MS計算値: 679.2; MS実測値: 680.1 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1 H), 9.51 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.02 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.49-7.65 (m, 5 H), 7.47 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.16-7.19 (m, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.09-5.16 (m, 1 H), 4.69-4.75 (m, 1 H), 4.57-4.62 (m, 1 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.38-4.43 (m, 1 H), 3.91 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.93 -3.04 (m, 1 H), 2.85-2.91 (m, 1 H), 2.58-2.72 (m, 2 H), 2.40-2.50 (m, 1 H), 2.14-2.26 (m, 2 H), 1.68-1.84 (m, 4 H)

【０４２４】

実施例４３：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)プロパンアミド(化合物１８２ａ)

【化２２４】



化合物１８２ａの合成は、２－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)プロパン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１８２ａ(１３.５７mg、収率：２１.６％)を最終的に白色固体として得た。

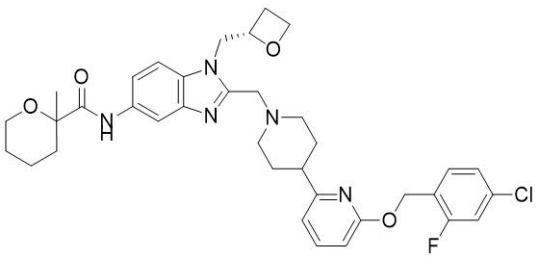
MS計算値: 671.3; MS実測値: 672.4 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.61-7.64 (m, 1 H), 7.50-7.58 (m, 3 H), 7.45 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.32-7.36 (m, 2 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.06-5.12 (m, 1 H), 4.62-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.57 (m, 1 H), 4.43-4.49 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.68-3.75 (m, 2 H), 2.95-2.98 (m, 1 H), 2.81-2.87 (m, 1 H), 2.53-2.71 (m, 2 H), 2.39-2.44 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 2 H), 1.61-1.81 (m, 4 H), 1.37 (d, J=7.2 Hz, 3 H)

【０４２５】

実施例４４：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２－メチルオキサン－２－カルボキサミド(化合物１８３ａ)

【化２２５】



化合物１８３ａの合成は、２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１８３ａ(６.７mg、収率：１０.８％)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 661.3; MS実測値: 662.3 [M+H]$^+$

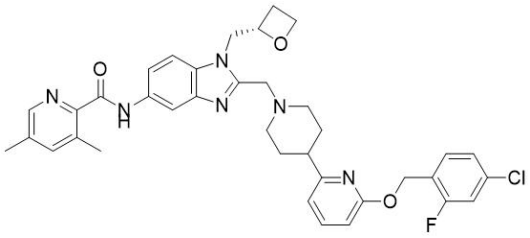
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.60-7.65 (m, 1 H), 7.56 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.50-7.53 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.05-5.13 (m, 1 H), 4.63-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.61 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 3.73-3.89 (m, 3 H), 3.52-3.58 (m, 1 H), 2.93-2.98 (m, 1 H), 2.82-2.87 (m, 1 H), 2.53-2.71 (m, 2 H), 2.37-2.46 (m, 1 H), 2.11-2.23 (m, 3 H), 1.60-1.82 (m, 5 H), 1.42-1.51 (m, 3 H), 1.32-1.41 (m, 4 H)

【０４２６】

実施例４５：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]

メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３,５－ジメチルピリジン－２－カルボキサミド(化合物１８４ａ)

【化２２６】



化合物１８４ａの合成は、３,５－ジメチルピコリン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１８４ａ(１７.９６mg、収率：２８％)を最終的に白色固体として得た。

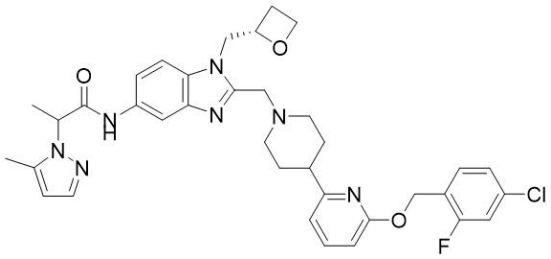
MS計算値: 668.3; MS実測値: 669.4 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.55-7.67 (m, 5 H), 7.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 5.08-5.14 (m, 1 H), 4.68-4.74 (m, 1 H), 4.57-4.63 (m, 1 H), 4.44-4.52 (m, 1 H), 4.35-4.42 (m, 1 H), 3.90 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.97-3.02 (m, 1 H), 2.82-2.92 (m, 1 H), 2.55-2.73 (m, 5 H), 2.41-4.49 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.12-2.28 (m, 2 H), 1.62-1.83 (m, 4 H)

【０４２７】

実施例４６：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)プロパンアミド(化合物１８５ａ)

【化２２７】



化合物１８５ａの合成は、２－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)プロパン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１８５ａ(１０.０６mg、収率：１６％)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 671.3; MS実測値: 672.8 [M+H]$^+$

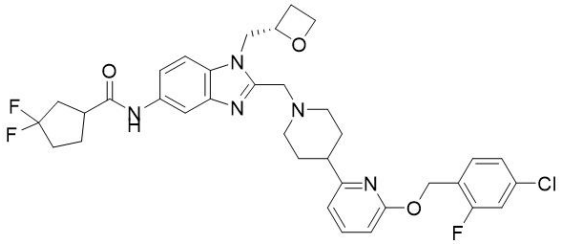
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1 H), 7.87 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.60-7.64 (m, 1 H), 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.28-7.35 (m, 3 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.08 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.06-5.14 (m, 2 H), 4.65-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.59 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.32-4.39 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.94-3.01 (m, 1 H), 2.80-2.88 (m, 1 H), 2.56-2.71 (m, 2 H), 2.39-2.48 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.10-2.23 (m, 2 H), 1.62-1.81 (m, 7 H)

【０４２８】

実施例４７：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]

メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３,３－ジフルオロシクロペンタン－１－カルボキサミド(化合物１８６ａ)

【化２２８】



化合物１８６ａの合成は、３,３－ジフルオロシクロペンタン－１－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１８６ａ(１４.４９ｍｇ、収率：２３％)を最終的に白色固体として得た。

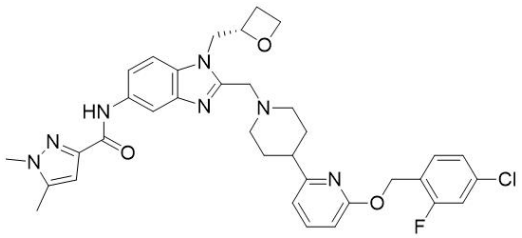
MS計算値: 667.2; MS実測値: 668.5 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.50-7.64 (m, 3 H), 7.45 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.05-5.12 (m, 1 H), 4.62-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.58 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.32-4.41 (m, 1 H), 3.88 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.74 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.05-3.15 (m, 1 H), 2.96-3.01 (m, 1 H), 2.80-2.89 (m, 1 H), 2.55-2.74 (m, 2 H), 2.29-2.49 (m, 3 H), 2.05-2.23 (m, 5 H), 1.89-2.01 (m, 1 H), 1.64-1.81 (m, 4H)

【０４２９】

実施例４８：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－１,５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１８７ａ)

【化２２９】



化合物１８７ａの合成は、１,５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１８７ａ(１０.２４ｍｇ、収率：１６.８％)を最終的に白色固体として得た。

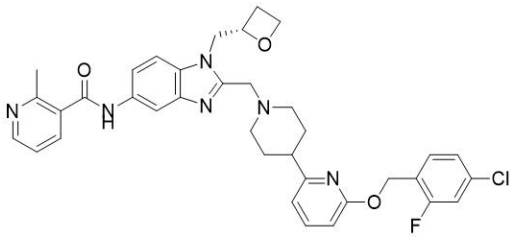
MS計算値: 657.3; MS実測値: 658.3 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.50-7.65 (m, 4 H), 7.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.06-5.15 (m, 1 H), 4.53-4.72 (m, 2 H), 4.39-4.51 (m, 2 H), 3.73-3.90 (m, 5 H), 2.95-3.01 (m, 1 H), 2.82-2.91 (m, 1 H), 2.58-2.71 (m, 2 H), 2.38-2.47 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.13-2.26 (m, 2 H), 1.62-1.82 (m, 4 H)

【０４３０】

実施例４９：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２－メチルピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８ａ)

【化２３０】



化合物１８８ａの合成は、２－メチルニコチン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１８８ａ(４０mg、収率：６５％)を最終的に白色固体として得た。

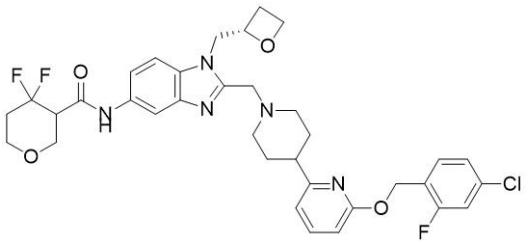
MS計算値: 654.2; MS実測値: 655.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1 H), 8.56 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.53-7.65 (m, 3 H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.34-7.39 (m, 1 H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 5.09-5.13 (m, 1 H), 4.68-4.74 (m, 1 H), 4.57-4.64 (m, 1 H), 4.45-4.51 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 3.90 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.90-3.05 (m, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.59-2.73 (m, 5 H), 2.40-2.48 (m, 1 H), 2.11-2.26 (m, 2 H), 1.60-1.83 (m, 4 H)

【０４３１】

実施例５０：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－４,４－ジフルオロオキサン－３－カルボキサミド(化合物１８９ａ)

【化２３１】



化合物１８９ａの合成は、４,４－ジフルオロテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１８９ａ(２１.６８mg、収率：３４％)を最終的に白色固体として得た。

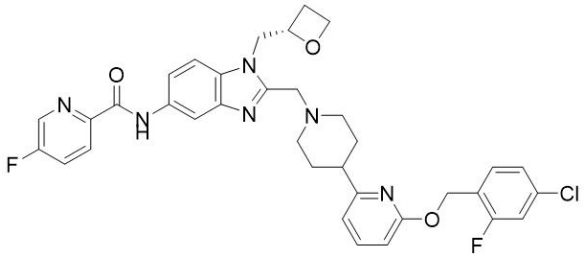
MS計算値: 683.2; MS実測値: 684.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1 H), 7.89-7.90 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.52-7.58 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=12.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.07-5.13 (m, 1 H), 4.63-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.59 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.32-4.39 (m, 1 H), 3.90-4.02 (m, 1 H), 3.80-3.89 (m, 3 H), 3.62-3.76 (m, 2 H), 3.07-3.18 (m, 1 H), 2.93-2.99 (m, 1 H), 2.82-2.89 (m, 1 H), 2.52-2.69 (m, 2 H), 2.37-2.47 (m, 1 H), 2.28-2.2.37 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.93-2.06 (m, 1 H), 1.66-1.82 (m, 4 H)

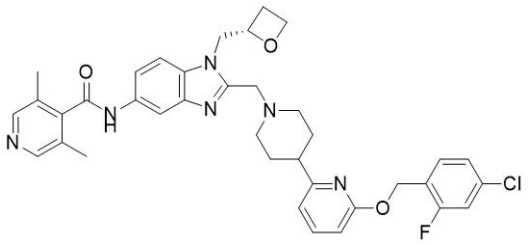
【０４３２】

実施例５１：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－５－フルオロピリジン－２－カ

ルボキサミド(化合物１９０ａ)
【化２３２】

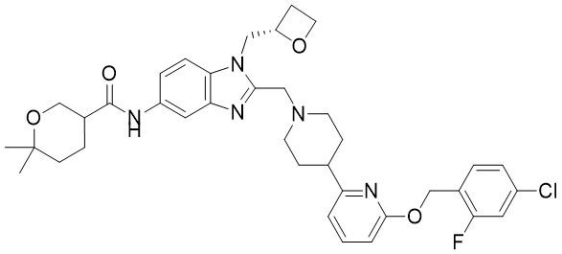


化合物１９０ａの合成は、５－フルオロピコリン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１９０ａ(１１.２５mg、収率：１９.６％)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 658.2; MS実測値: 659.3 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.57 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=12.8 Hz, 4.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.55-7.70 (m, 4 H), 7.46 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.08-5.15 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.38-4.42 (m, 1H), 3.90 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.55-2.73 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 2H), 1.65-1.82 (m, 4H)
【０４３３】
実施例５２：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３,５－ジメチルピリジン－４－カルボキサミド(化合物１９１ａ)
【化２３３】

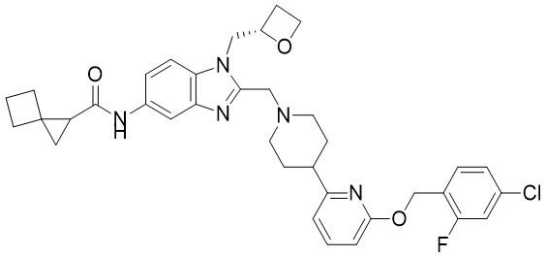


化合物１９１ａの合成は、３,５－ジメチルイソニコチン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１９１ａ(１４.３mg、収率：２３％)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 668.3; MS実測値: 669.5 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.45 (s, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 8.00 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.52-7.65 (m, 3 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.08-5.14 (m, 1 H), 4.67-4.73 (m, 1 H), 4.55-4.61 (m, 1 H), 4.44-4.50 (m, 1 H), 4.34-4.40 (m, 1 H), 3.89 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.96-3.01 (m, 1 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 2.57-2.72 (m, 3 H), 2.29 (s, 6 H), 2.13-2.24 (m, 2 H), 1.67-1.82 (m, 4 H)
【０４３４】
実施例５３：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－６,６－ジメチルオキサン－３－

カルボキサミド(化合物１９２ａ)
【化２３４】

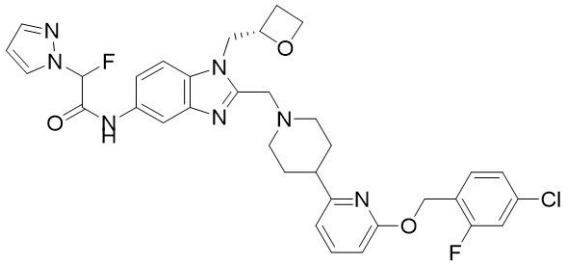


化合物１９２ａの合成は、６,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１９２ａ(６.０８mg、収率：９.６％)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 675.3; MS実測値: 676.4 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1 H), 7.87-7.91 (m, 1 H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30-7.35 (m, 1 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.07-5.12 (m, 1 H), 4.64-4.72 (m, 1 H), 4.53-4.59 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.62-3.76 (m, 3 H), 2.94-3.01 (m, 1 H), 2.80-2.88 (m, 1 H), 2.50-2.69 (m, 3 H), 2.36-2.46 (m, 1 H), 2.10-2.23 (m, 2 H), 1.62-1.92 (m, 6 H), 1.54-1.61 (m, 1 H), 1.35-1.44 (m, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 1.15 (s, 3H)
【０４３５】
実施例５４：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}スピロ[２.３]ヘキサン－１－カルボキサミド(化合物１９３ａ)
【化２３５】

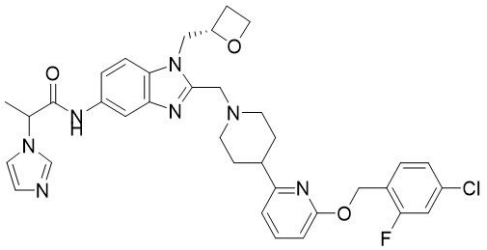


化合物１９３ａの合成は、スピロ[２.３]ヘキサン－１－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１９３ａ(１５.７４mg、収率：２６％)を最終的に白色固体として得た。
MS計算値: 643.3; MS実測値: 644.5 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.05-5.15 (m, 1 H), 4.65-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.59 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.33-4.41 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.74 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.94-3.01 (m, 1 H), 2.80-2.86 (m, 1 H), 2.57-2.74 (m, 2 H), 2.38-2.45 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 6 H), 1.93-2.07 (m, 2 H), 1.63-1.82 (m, 5 H), 1.08 (t, J=4.4 Hz, 1 H), 0.90-0.95 (m, 1 H)

【０４３６】
実施例５５：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２－フルオロ－２－(１Ｈ－ピラゾール－１－イル)アセトアミド(化合物１９４ａ)
【化２３６】



化合物１９４ａの合成は、２－フルオロ－２－(１Ｈ－ピラゾール－１－イル)酢酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１９４ａ(１６.１３ｍｇ、収率：２６％)を最終的に白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 661.2; ＭＳ実測値: 662.4 [M+H]$^+$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1 H), 8.13 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.97-7.98 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.54-7.65 (m, 3 H), 7.51 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87-7.02 (m, 2 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.47 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.08-5.14 (m, 1 H), 4.68-4.73 (m, 1 H), 4.56-4.61 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 3.90 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 2.85-2.88 (m, 1 H), 2.57-2.71 (m, 2 H), 2.39-2.49 (m, 1 H), 2.12-2.28 (m, 2 H), 1.62-1.82 (m, 4 H)
【０４３７】
実施例５６：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２－(１Ｈ－イミダゾール－１－イル)プロパンアミド(化合物１９５ａ)
【化２３７】



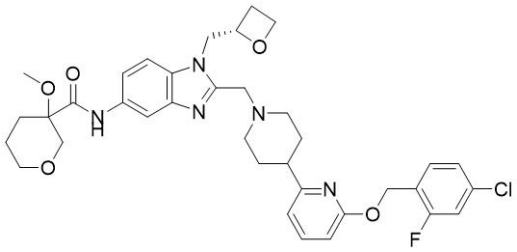
化合物１９５ａの合成は、２－(１Ｈ－イミダゾール－１－イル)プロパン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１９５ａ(１１.２９ｍｇ、収率：１８％)を最終的に白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 657.3; ＭＳ実測値: 658.3 [M+H]$^+$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1 H), 7.89 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.63 (dd, J=8.0 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 7.54-7.58 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.25-7.31 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.06-5.12 (m, 2 H), 4.66-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.59 (m,

1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.96-3.00 (m, 1 H), 2.80-2.87 (m, 1 H), 2.55-2.70 (m, 2 H), 2.38-2.44 (m, 1 H), 2.11-2.24 (m, 2 H), 1.63-1.82 (m, 7 H)

【０４３８】

実施例５７：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３－メトキシオキサン－３－カルボキサミド(化合物１９６ａ)

【化２３８】



化合物１９６ａの合成は、３－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１９６ａ(２５.４４mg、収率：４０％)を最終的に白色固体として得た。

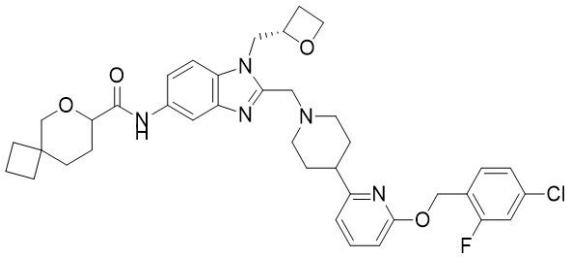
MS計算値: 677.3; MS実測値: 678.4 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.61-7.65 (m, 1 H), 7.55-7.59 (m, 1 H), 7.50-7.54 (m, 2 H), 7.47 (dd, J=10.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.0 Hz, 0.8 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.07-5.13 (m, 1 H), 4.64-4.71 (m, 1 H), 4.54-4.60 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 3.95 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.72-3.81 (m, 2 H), 3.66 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.38-3.44 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 2.84-2.90 (m, 1 H), 2.55-2.74 (m, 2 H), 2.34-2.48 (m, 1 H), 2.13-2.24 (m, 2 H), 1.97-2.02 (m, 2 H), 1.64-1.82 (m, 5 H), 1.48-1.52 (m, 1 H)

【０４３９】

実施例５８：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－６－オキサスピロ[３.５]ノナン－７－カルボキサミド(化合物１９７ａ)

【化２３９】



化合物１９７ａの合成は、６－オキサスピロ[３.５]ノナン－７－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物１９７ａ(２０.３０mg、収率：３１.７％)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 687.3; MS実測値: 688.4 [M+H]$^+$

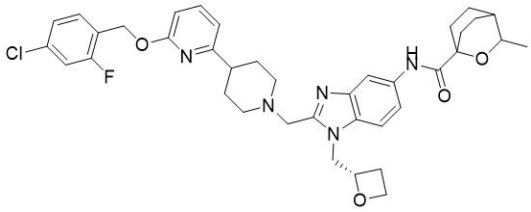
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1 H), 7.94-7.96 (m, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.58 (m, 2 H), 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.29 (dd, J=

8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.07-5.13 (m, 1 H), 4.65-4.72 (m, 1 H), 4.52-4.59 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.40 (m, 1 H), 3.93 (dd, J=11.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 3.85-3.89 (m, 2 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.29-3.36 (m, 1 H), 2.89-3.01 (m, 1 H), 2.82-2.87 (m, 1 H), 2.52-2.71 (m, 2 H), 2.35-2.46 (m, 1 H), 2.10-2.24 (m, 2 H), 1.92-2.01 (m, 1 H), 1.62-1.91 (m, 11 H), 1.45-1.52 (m, 2 H)

【0440】

実施例59：N－{2－[(4－{6－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－2－イル}ピペリジン－1－イル)メチル]－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－5－イル}－3－メチル－2－オキサビシクロ[2.2.2]オクタン－1－カルボキサミド(化合物198a)

【化240】



化合物198aの合成は、3－メチル－2－オキサビシクロ[2.2.2]オクタン－1－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物102aに類似した。化合物198a(30.28mg、収率：47%)を最終的に白色固体として得た。

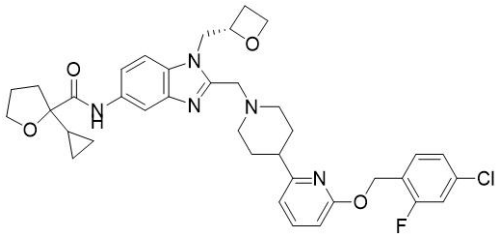
MS計算値: 687.3; MS実測値: 688.3 [M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.58 (m, 2 H), 7.42-7.49 (m, 2 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.07-5.13 (m, 1 H), 4.66-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.59 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.34-4.40 (m, 1 H), 4.10-4.17 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.94-3.01 (m, 1 H), 2.80-2.88 (m, 1 H), 2.57-2.71 (m, 2 H), 2.38-2.46 (m, 1 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 1.82-2.00 (m, 4 H), 1.62-1.82 (m, 7 H), 1.53-1.61 (m, 2 H), 1.26 (d, J=6.4 Hz, 3 H)

【0441】

実施例60：N－{2－[(4－{6－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－2－イル}ピペリジン－1－イル)メチル]－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－5－イル}－2－シクロプロピルオキソラン－2－カルボキサミド(化合物199a)

【化241】



化合物199aの合成は、2－シクロプロピルテトラヒドロフラン－2－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物102aに類似した。化合物199a(18.33mg、収率：29%)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 673.3; MS実測値: 674.4 [M+H]+

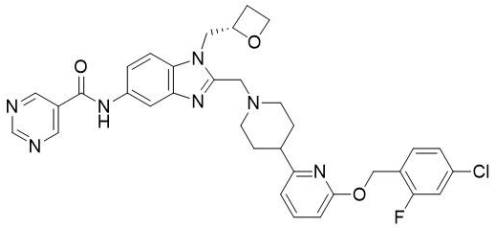
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.63 (t, J=

8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.49 (br.s, 2 H), 7.45 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.04-5.14 (m, 1 H), 4.65-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.59 (m, 1 H), 4.43-4.49 (m, 1 H), 4.32-4.38 (m, 1 H), 3.90-4.00 (m, 1 H), 3.70-3.89 (m, 3 H), 2.94-3.01 (m, 1 H), 2.80-2.89 (m, 1 H), 2.56-2.73 (m, 2 H), 2.32-2.45 (m, 2 H), 2.07-2.24 (m, 2 H), 1.83-1.94 (m, 2 H), 1.65-1.83 (m, 5 H), 1.32-1.40 (m, 1 H), 0.39-0.48 (m, 2 H), 0.27-0.36 (m, 2 H)

【０４４２】

実施例６１：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}ピリミジン－５－カルボキサミド(化合物２００ａ)

【化２４２】



化合物２００ａの合成は、ピリミジン－５－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物２００ａ(３１.５７mg、収率：５３％)を最終的に白色固体として得た。

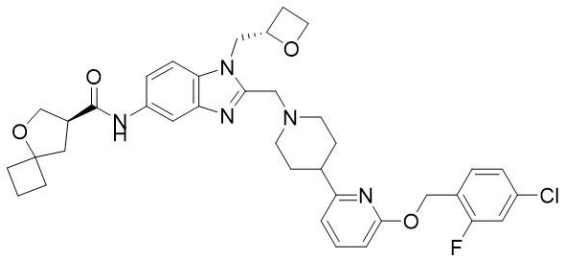
MS計算値: 641.2; MS実測値: 642.5 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 9.30 (s, 2 H), 8.05 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.09-5.16 (m, 1 H), 4.69-4.75 (m, 1 H), 4.55-4.62 (m, 1 H), 4.44-4.51 (m, 1 H), 4.37-4.42 (m, 1 H), 3.91 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.55-2.74 (m, 2 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 2.12-2.27 (m, 2 H), 1.64-1.83 (m, 4 H)

【０４４３】

実施例６２：(７Ｓ)－Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－５－オキサスピロ[３.４]オクタン－７－カルボキサミド(化合物２０１ａ)

【化２４３】



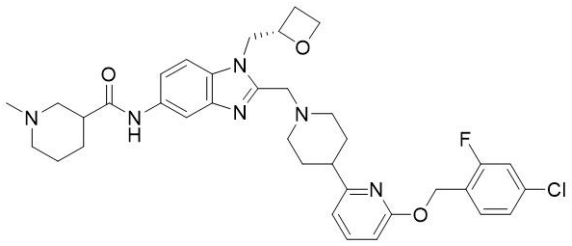
化合物２０１ａの合成は、(Ｓ)－５－オキサスピロ[３.４]オクタン－７－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物１０２ａに類似した。化合物２０１ａ(２５.３４mg、収率：４０％)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 673.3; MS実測値: 674.4 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.94 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.06-5.12 (m, 1 H), 4.63-4.72 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.42-4.50 (m, 1 H), 4.34-4.40 (m, 1 H), 3.95 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.68-3.79 (m, 2 H), 3.17-3.29 (m, 1 H), 2.95-3.00 (m, 1 H), 2.82-2.89 (m, 1 H), 2.54-2.71 (m, 2 H), 2.38-2.46 (m, 1 H), 1.93-2.32 (m, 8 H), 1.49-1.81 (m, 6 H)

【0444】

実施例63：N－{2－[(4－{6－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－2－イル}ピペリジン－1－イル)メチル]－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－5－イル}－1－メチルピペリジン－3－カルボキサミド(化合物202a)

【化244】



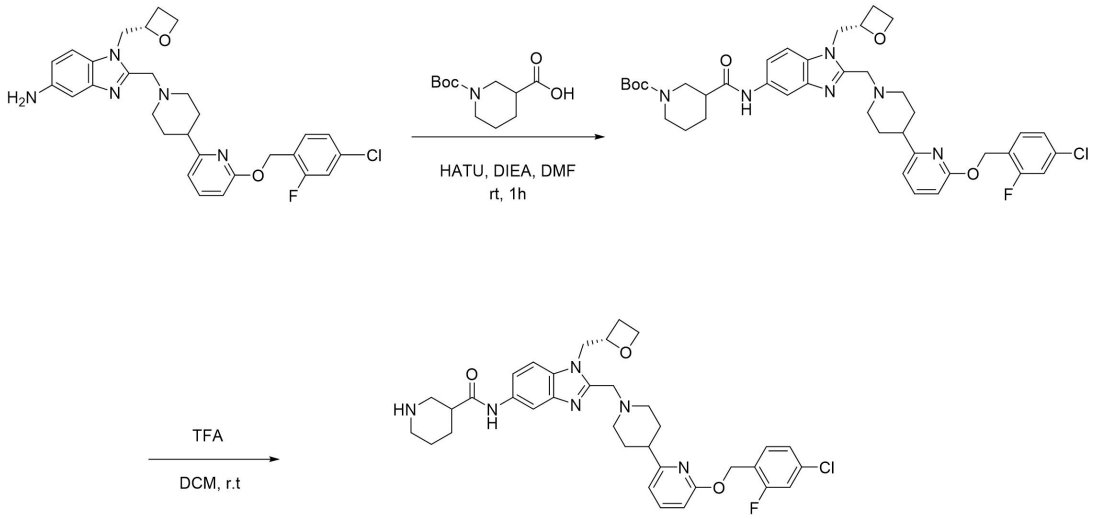
化合物202aの合成は、1－メチルピペリジン－3－カルボン酸をプロピオン酸の代わりに使用する以外、化合物102aに類似した。化合物202a(9.40mg、収率：15.7%)を最終的に白色固体として得た。

MS計算値: 660.3; MS実測値: 661.4 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (s, 1 H), 7.90 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.05-5.12 (m, 1 H), 4.62-4.71 (m, 1 H), 4.52-4.57 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.34-4.39 (m, 1 H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.95-3.00 (m, 1 H), 2.82-2.88 (m, 2 H), 2.54-2.72 (m, 4 H), 2.34-2.45 (m, 1 H), 2.10-2.23 (m, 5 H), 1.99-2.05 (m, 1 H), 1.62-1.89 (m, 7 H), 1.35-1.56 (m, 2 H)

【0445】

実施例64：N－{2－[(4－{6－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－2－イル}ピペリジン－1－イル)メチル]－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－5－イル}ピペリジン－3－カルボキサミド(化合物203a)

【化２４５】



化合物203a

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル３－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバモイル)ピペリジン－１－カルボキシラート

１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペリジン－３－カルボン酸(１９ｍｇ、０.０８５ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(３３ｍｇ、０.２５５ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(４９ｍｇ、０.１２８ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(５０ｍｇ、０.０９３ｍｍｏｌ)を加えた。混合物をｒｔで２時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバモイル)ピペリジン－１－カルボキシラート(８６ｍｇ、粗製)を明黄色油状物として得た。

ＭＳ計算値：７４６.３；ＭＳ実測値：７４７.１［Ｍ+Ｈ］$^{+}$

【０４４６】

工程Ｂ：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}ピペリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３ａ)

ｔｅｒｔ－ブチル３－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバモイル)ピペリジン－１－カルボキシラート(８６ｍｇ、粗製)のＤＣＭ(２ｍＬ)溶液に、ＴＦＡ(０.７６８ｇ、６.７ｍｍｏｌ)を滴下した。得られた混合物をｒｔで２時間撹拌し、次いで濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％NH_4HCO_3)で精製して、化合物２０３ａ(７.３ｍｇ、収率：９.８％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値：６４６.３；ＭＳ実測値：６４７.３［Ｍ+Ｈ］$^{+}$

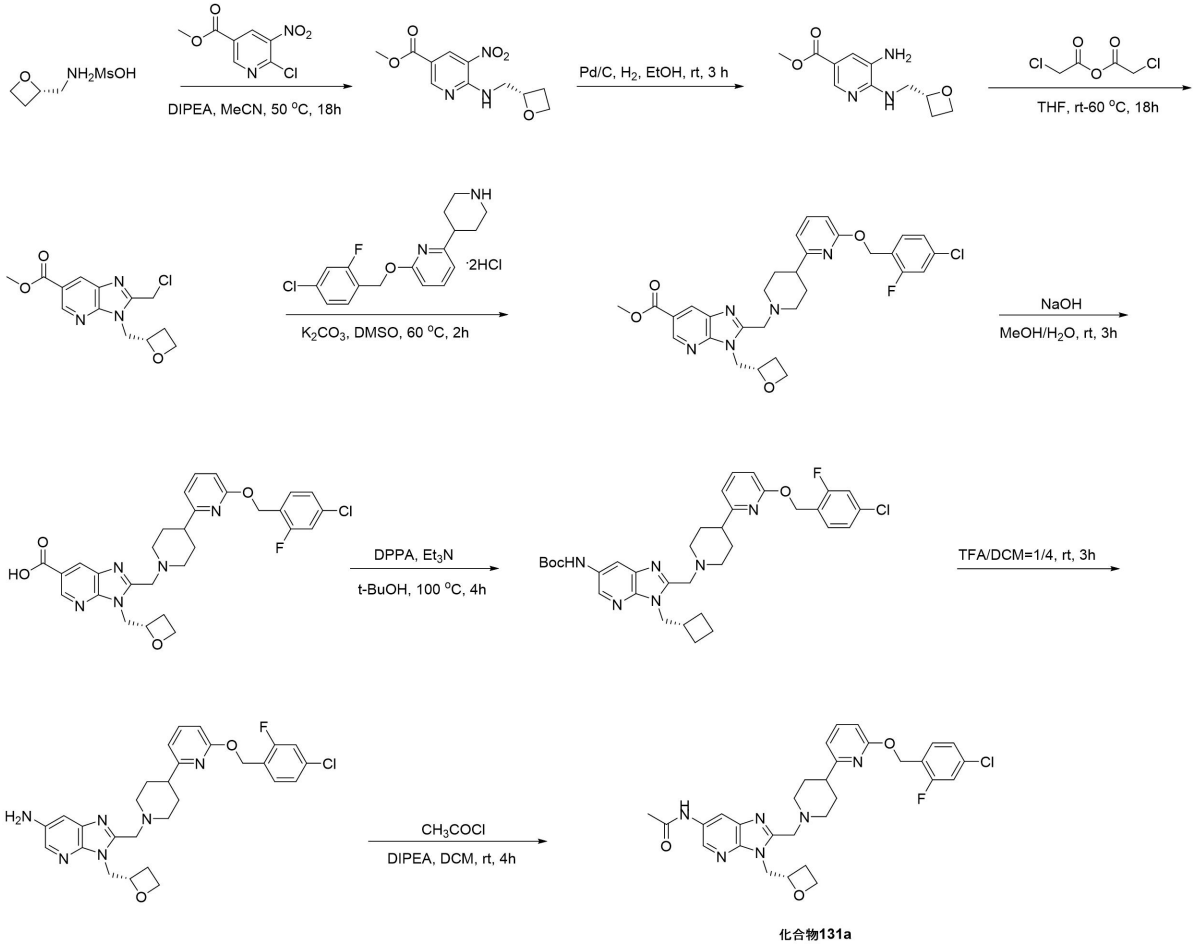
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.87 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.33-7.35 (m, 1 H), 7.28-7.31 (m, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.08-5.12 (m, 1 H), 4.62-4.69 (

m, 1 H), 4.53-4.57 (m, 1 H), 4.43-4.49 (m, 1 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 3.86 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.92-3.04 (m, 2 H), 2.80-2.90 (m, 2 H), 2.57-2.69 (m, 3 H), 2.39-2.45 (m, 3 H), 2.10-2.23 (m, 2 H), 1.55-1.89 (m, 7 H), 1.35-1.44 (m, 1 H)

【０４４７】

実施例６５：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}アセトアミド(化合物１３１ａ)

【化２４６】



化合物131a

工程Ａ：メチル(Ｓ)－５－ニトロ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチネート

(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンメタンスルホネート(２６０mg、１.４１９mmol)、メチル６－クロロ－５－ニトロニコチネート(３３０mg、１.５６１mmol)およびＤＩＰＥＡ(９１６mg、７.０９８mmol)のＭｅＣＮ(６ml)中の反応混合物を５０℃で１８時間撹拌した。冷却後、混合物を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル(Ｓ)－５－ニトロ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチネート(３１０mg、収率：８１.７％)を黄色油状物として得た。

MS計算値: 267.1; MS実測値: 268.4 [M+H]+

【０４４８】

工程Ｂ：メチル(Ｓ)－５－アミノ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチネート

メチル(Ｓ)－５－ニトロ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチネート(２９０mg、１.０８６mmol)およびＰｄ／Ｃ(２０mg、１０％ｗ／ｗ)のＥｔＯＨ(６ml)中の混合物を、室温で、水素雰囲気下に、３時間撹拌した。混合物を濾過し、固体を熱ＥｔＯＨ(５×１mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、メチル(Ｓ)－５－アミノ－６

－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチネート(２３０ｍｇ、収率：８９．３％)を橙色固体として得た。
ＭＳ計算値：２３７．１；ＭＳ実測値：２３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０４４９】
工程Ｃ：メチル(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシラート
撹拌中のメチル(Ｓ)－５－アミノ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチネート(２１０ｍｇ、０．８８６ｍｍｏｌ)の乾燥ＴＨＦ(１５ｍｌ)中の混合物に、２－クロロ酢酸無水物(２１５ｍｇ、１．２６３ｍｍｏｌ)の乾燥ＴＨＦ(５ｍｌ)溶液を室温で滴下した。反応混合物を室温で２時間、次いで６０℃で１８時間撹拌した。冷却後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシラート(１３０ｍｇ、収率：４９．７％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値：２９５．１；ＭＳ実測値：２９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０４５０】
工程Ｄ：メチル(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシラート
メチル(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシラート(１３０ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ)、２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジンジ塩酸塩(１７３ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(１８３ｍｇ、１．３２３ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(５ｍｌ)中の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。冷却後、混合物を濾過し、濾液をカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシラート(１５０ｍｇ、収率：５８．７％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値：５７９．２；ＭＳ実測値：５８０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０４５１】
工程Ｅ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－カルボン酸
メチル(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシラート(１５０ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ)、ＮａＯＨ(３１ｍｇ、０．７７７ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(４ｍＬ)およびH_2O(２ｍＬ)中の混合物を、室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥＡ(３０ｍＬ)で希釈し、水層のｐＨ値を、０℃で１Ｎ　ＨＣｌで７に調節した。層を分離し、水層をＥＡで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－カルボン酸(１５０ｍｇ、粗製)を粗製白色固体として得た。
ＭＳ計算値：５６５．２；ＭＳ実測値：５６６．３［Ｍ＋Ｈ］+
【０４５２】
工程Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－イル)カルバメート
(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－６－カルボン酸(１５０ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ)、ＤＰＰＡ(１０

９ｍｇ、０.３９８ｍｍｏｌ)、Et_3N(８１ｍｇ、０.７９６ｍｍｏｌ)のｔ－ＢｕＯＨ(３ｍＬ)中の混合物を、１００℃で４時間、Ａｒ雰囲気下に撹拌した。冷却後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)カルバメート(２５ｍｇ、収率：１４.８％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６３６.３; ＭＳ実測値: ６３７.３ $[M+H]^+$

【０４５３】

工程Ｇ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－アミン

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)カルバメート(７０ｍｇ、０.０１２ｍｍｏｌ)のＴＦＡ(０.５ｍＬ)およびＤＣＭ(２ｍｌ)中の混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥＡ(３０ｍＬ)で希釈し、水層のｐＨ値を、０℃で１Ｎ　ＨＣｌで７に調節した。層を分離し、水層をＥＡで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－アミン(２０ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。

ＭＳ計算値: ５３６.２; ＭＳ実測値: ５３７.８ $[M+H]^+$

【０４５４】

工程Ｈ：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}アセトアミド(化合物１３１ａ)

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－アミン(２０ｍｇ、０.０３７ｍｍｏｌ)、CH_3COCl(５.８ｍｇ、０.０７４ｍｍｏｌ)、ＤＩＰＥＡ(０.１ｍＬ)のＤＣＭ(２ｍｌ)中の混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残渣を直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１３１ａ(６.３ｍｇ、収率：２９.３％)を白色固体として得た。

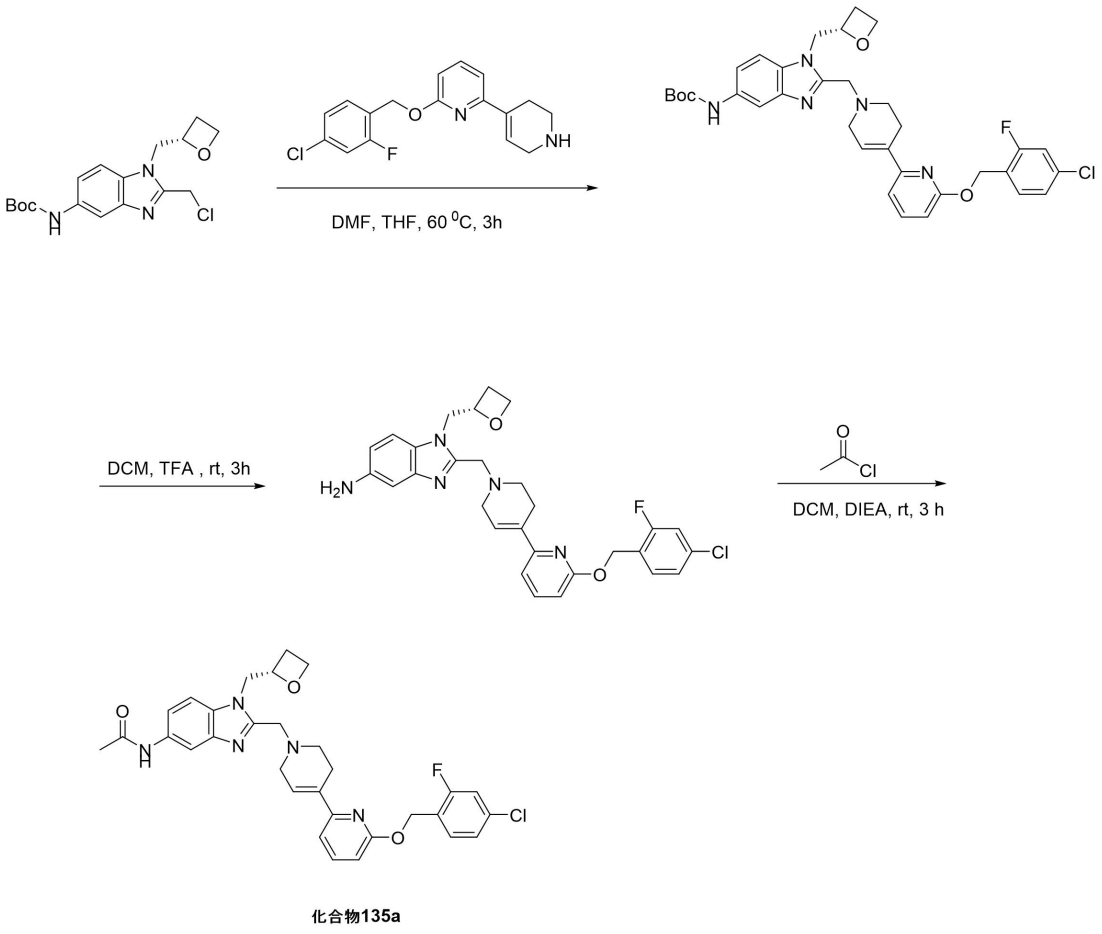
ＭＳ計算値: ５７８.２; ＭＳ実測値: ５７９.２ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, メタノール-D4) δ 8.38 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.50 - 7.38 (m, 2 H), 7.13 - 7.07 (m, 2 H), 6.73 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 5.26 - 5.15 (m, 1 H), 4.60 - 4.45 (m, 4 H), 4.35 - 4.30 (m, 1 H), 3.92 - 3.85 (m, 2 H), 2.91 - 2.86 (m, 2 H), 2.69 - 2.60 (m, 1 H), 2.60 - 2.43 (m, 2 H), 2.25 - 2.15 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.82 - 1.60 (m, 4 H)

【０４５５】

実施例６６：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}アセトアミド(化合物１３５ａ)

【化２４７】



化合物135a

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート(５０mg、０.１４mmol)、６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－２,４’－ビピリジン(４５mg)およびK_2CO_3(５８mg、０.４２mmol)のＤＭＦ(１ml)中の混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ(１０ml)で希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート(６０mg、収率：６７.０％)を得た。

ＭＳ計算値: 633.2; ＭＳ実測値: 634.0 $[M+H]^+$

【０４５６】

工程Ｂ：(Ｓ)－２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン

ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート(６０mg、０.０９mmol)のＤＣＭ(１mL)溶液に、ＴＦＡ(０.４mL)を加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下除去して、(Ｓ)－２－((６－((４

－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(５０mg、粗製)を褐色油状物として得た。粗製生成物をさらに精製することなく次工程で使用した。

ＭＳ計算値: 533.2; ＭＳ実測値: 534.4 [M+H]$^+$

【０４５７】

工程Ｃ：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}アセトアミド(化合物１３５ａ)

(Ｓ)－２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(５０mg、粗製)およびＤＩＥＡ(５０mg、０.０９mmol)のＤＣＭ(１mL)溶液に塩化アセチル(９mg、０.１０mmol)を加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。反応完了後、溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１３５ａ(１０mg、収率：１９％)を白色固体として得た。

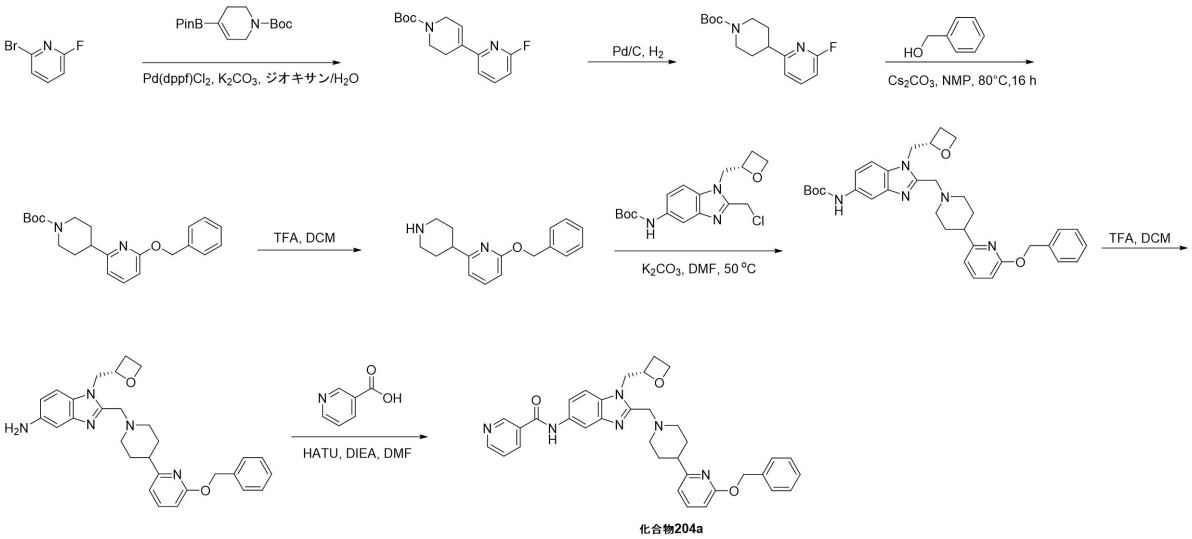
ＭＳ計算値: 575.2; ＭＳ実測値: 576.1 [M+H]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.87 (s, 1 H), 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.68 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, J=2.4 Hz, 1 H), 7.29-7.34 (m, 2 H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.71-6.74 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.01-5.07 (m, 1 H), 4.64-4.69 (m, 1 H), 4.50-4.56 (m, 1 H), 4.42-4.48 (m, 1 H), 4.33-4.38 (m, 1 H), 3.99 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.16-3.27 (m, 4 H), 2.71-2.74 (m, 2 H), 2.55-2.65 (m, 1 H), 2.35-2.42 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H)

【０４５８】

実施例６７：Ｎ－[２－({４－[６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４ａ)

【化２４８】



化合物204a

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート

２－ブロモ－６－フルオロピリジン(５００mg、２.９mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.０６ｇ、３.５mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(１１６mg、０.１５mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(１.１８ｇ、８.７mmol)のジオキサン

(５mL)およびH_2O(０.５mL)溶液を３回脱気し、N_2を充填した。混合物を９０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物を酢酸エチル(３０mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(３０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート(７００mg、８８％収率)を白色固体として得た。

MS計算値: ２７８.１; MS実測値: ２２３.０ $[M+H-56]^+$

【０４５９】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート(８００mg、２.８８mmol)のＭｅＯＨ溶液に、Ｐｄ／Ｃ(湿、１０％、８０mg)を加えた。混合物を室温でH_2下に３時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(６５０mg、収率：９２％)を白色固体として得た。

MS計算値: ２８０.２; MS実測値: ２２４.９ $[M+H-56]^+$

【０４６０】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(６５０mg、２.３mmol)およびフェニルメタノール(４０４mg、３.５mmol)のＮＭＰ(１０mL)溶液に、Cs_2CO_3(１.６ｇ、４.６mmol)を室温で加えた。反応物を８０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、混合物を水で希釈し、酢酸エチル(１００mL×３)で抽出した。有機層を塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１００mg、１２％収率)を白色固体として得た。

MS計算値: ３６８.２; MS実測値: ３６９.２ $[M+H]^+$

【０４６１】

工程Ｄ：２－(ベンジルオキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１００mg、０.２７mmol)のＤＣＭ(１mL)溶液にＴＦＡ(１mL)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を減圧下に濃縮して、２－(ベンジルオキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(１００mg、粗製)を黄色油状物として得た。

MS計算値: ２６８.２; MS実測値: ２６９.１ $[M+H]^+$

【０４６２】

工程Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート

２－(ベンジルオキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(１００mg、０.３７mmol)およびｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート(１３０mg、０.３７mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物にK_2CO_3(５１mg、１.１mmol)を室温で加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を水で希釈し、酢酸エチル(１００mL×３)で抽出した。有機層を塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート(１２０mg、５５％収率)を黄色固体として得た。

【０４６３】

工程Ｆ：(Ｓ)－２－((４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)カルバメート(１２０mg、０.２mmol)のＤＣＭ(１mL)溶液にＴＦＡ(１mL)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を減圧下に濃縮して、(Ｓ)－２－((４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(１２０mg、粗製)を黄色油状物として得た。

MS計算値: 483.3; MS実測値: 484.1 [M+H]$^+$

【０４６４】

工程Ｇ：Ｎ－[２－({４－[６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４ａ)

(Ｓ)－２－((４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(１２０mg、０.２mmol)およびニコチン酸(２５mg、０.２mmol)のＤＭＦ(２mL)溶液にＤＩＥＡ(７７mg、０.６mmol)およびＨＡＴＵ(９４mg、０.２４mmol)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで直接精製して、化合物２０４ａ(１.０３mg)を白色固体として得た。

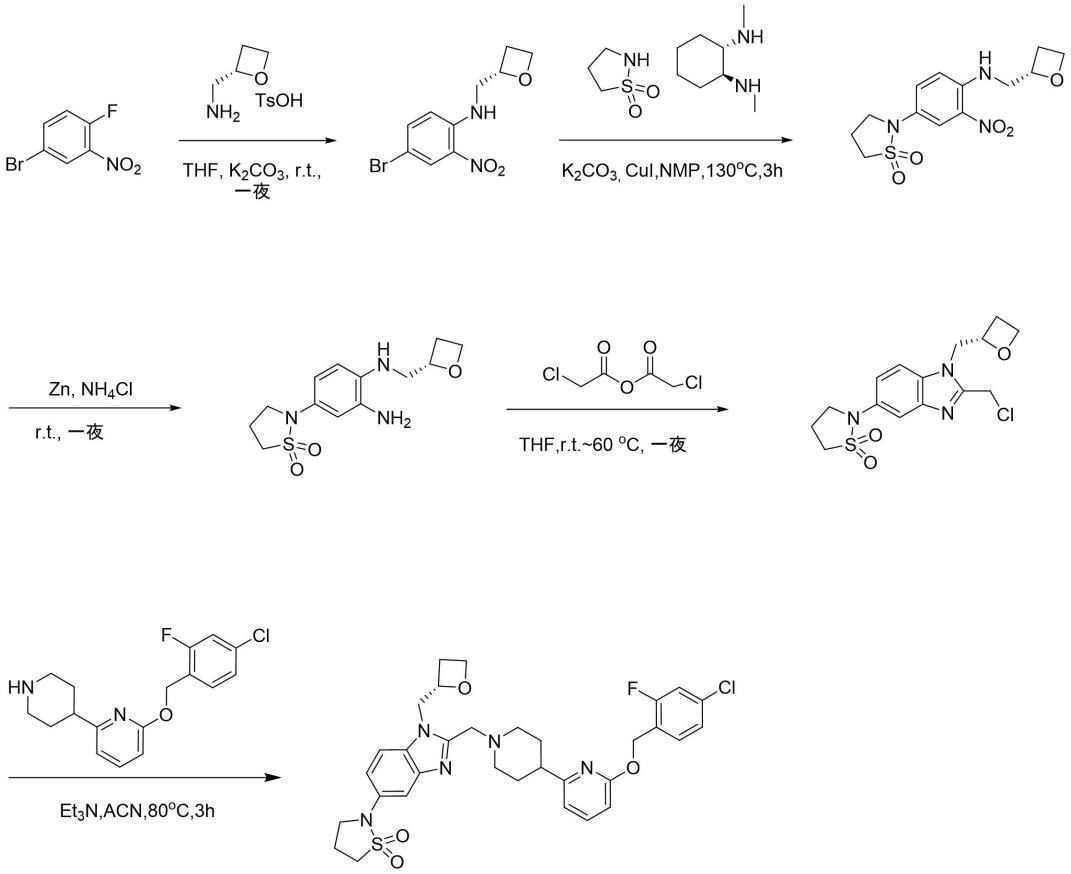
MS計算値: 588.3; MS実測値: 589.4 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H), 8.07 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.53-7.63 (m, 4H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 6.79 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.23-5.29 (m, 1H), 4.78-4.84 (m, 1H), 4.64-4.69 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1 H), 4.40-4.47 (m, 1H), 3.96 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.21-2.33 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 4H)

【０４６５】

実施例６８：(Ｓ)－２－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシド(化合物１１８ａ)

【化２４９】



化合物118a

工程Ａ：(Ｓ)－４－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン

４－ブロモ－１－フルオロ－２－ニトロベンゼン(２.００ｇ、９.０９ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミン４－メチルベンゼンスルホネート(１.８１ｇ、９.０９ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(３.７６ｇ、２７.３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２０ｍＬ)中の混合物を３回脱気し、N_2を再充填した。混合物を室温で一夜、N_2雰囲気下に撹拌した。反応混合物をH_2O(２００ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１)で精製して、(Ｓ)－４－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリンを黄色油状物として得た(２.８０ｇ、１００％収率)。

ＭＳ計算値：２８６.０；ＭＳ実測値：２８６.８［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０４６６】

工程Ｂ：(Ｓ)－２－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシド

(Ｓ)－４－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(４００ｍｇ、１.３９ｍｍｏｌ)、イソチアゾリジン１,１－ジオキシド(１６８ｍｇ、１.３９ｍｍｏｌ)、(１Ｓ,２Ｓ)－N^1,N^2－ジメチルシクロヘキサン－１,２－ジアミン(２９７ｍｇ、６.００ｍｍｏｌ)、ＣｕＩ(３９８ｍｇ、２.０９ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(３８５ｍｇ、２.７０ｍｍｏｌ)のＮＭＰ(４ｍＬ)中の混合物を３回脱気し、N_2でパージした。次いで、混合物を１３０℃で３時間、N_2雰囲気撹拌した。反応混合物をH_2O(１０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(１０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－２－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシドを黄色油状物として得た(２４０ｍｇ、５３％収率)。

ＭＳ計算値：３２７.０；ＭＳ実測値：３２８.２［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０４６７】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシド

(Ｓ)－２－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシド(２００mg、０.６１０mmol)のＭｅＯＨ(２mL)溶液に、Ｚｎ粉末(３９７mg、６.１０mmol)およびＮＨ$_4$Ｃｌ(３２６mg、６.１０mmol)を加えた。混合物を室温で一夜、Ｎ$_2$雰囲気下に撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ(５０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５０mL×３)で抽出した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－２－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシドを透明油状物として得た(１８０mg、９９％収率)。

MS計算値: 297.1; MS実測値: 298.2 [M+H]$^+$

【０４６８】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシド

(Ｓ)－２－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシド(２２０mg、０.７４０mmol)および２－クロロ酢酸無水物(１０１mg、０.６００mmol)のＴＨＦ(２mL)溶液を室温で３時間撹拌し、次いで６０℃で一夜、Ｎ$_2$雰囲気下に加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－２－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシドを黄色油状物として得た(７５.０mg、２８.０％収率)。

MS計算値: 355.1; MS実測値: 356.2 [M+H]$^+$

【０４６９】

工程Ｅ：(Ｓ)－２－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシド

(Ｓ)－２－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシド(７５.０mg、０.２１０mmol)、２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(７４.４mg、０.２３０mmol)およびＴＥＡ(６３.６mg、０.６３０mmol)のＡＣＮ(２mL)溶液を３回脱気し、Ｎ$_2$でパージした。混合物を８０℃で３時間、Ｎ$_2$雰囲気撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸水溶液およびアセトニトリル)で精製して、化合物１１８ａ(Ｓ)－２－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)イソチアゾリジン１,１－ジオキシドを白色固体として得た(３７.８mg、２８％収率)。

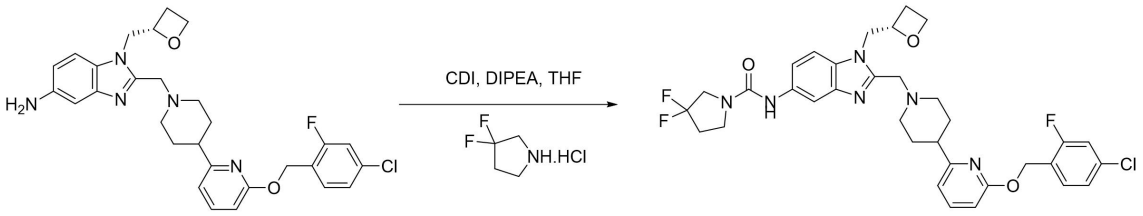
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.61 - 7.64 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.07 - 5.13 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.49 (m, 1H), 4.36 - 4.42 (m, 1H), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.78 (m, 3H), 3.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J =10.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.71 (m, 2H), 2.38 - 2.49 (m, 3H), 2.12 - 2.24 (m, 2H), 1.60 - 1.81 (m, 4H)

MS計算値: 639.2; MS実測値: 640.2 [M+H]$^+$

【０４７０】

実施例６９：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３,３－ジフルオロピロリジン－１－カルボキサミド(化合物２０５ａ)

【化２５０】



化合物205a

（Ｓ）－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(４０ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(３ｍＬ)溶液に、ＤＩＥＡ(９６ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)およびＣジ(１４.５ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、続いて３,３－ジフルオロピロリジン塩酸塩(１０ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で４時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２０５ａ(１１.２ｍｇ、収率：２２.０％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６６８.３; ＭＳ実測値: ６６９.２ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

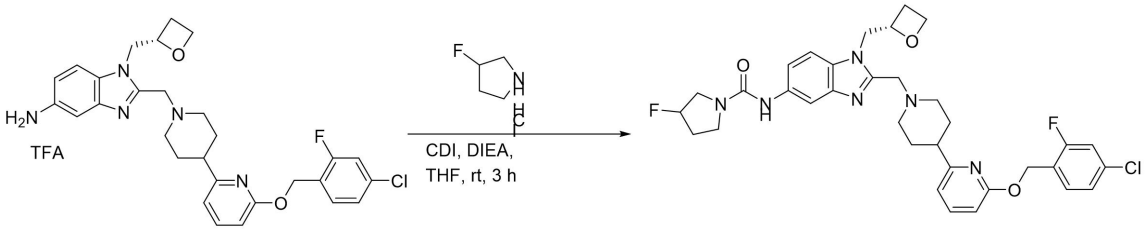
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, メタノール-d_4): δ７.７１ (ｄ, Ｊ= ２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６１ - ７.４７ (ｍ, ３ Ｈ), ７.３６ (ｄｄ, Ｊ = ２.０ Ｈｚ, Ｊ = ８.８ Ｈｚ １ Ｈ), ７.２４ - ７.１９ (ｍ, ２ Ｈ), ６.８４ (ｄ, Ｊ = ７.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.６５ (ｄ, Ｊ = ８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.４３ (ｓ, ２ Ｈ), ５.３０ - ５.２６ (ｍ, １ Ｈ), ４.７２ - ４.６５ (ｍ, １ Ｈ), ４.５０ - ４.４３ (ｍ, １ Ｈ), ３.９７ (ｄ, Ｊ = １３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.８９ - ３.８１ (ｍ, ３ Ｈ), ３.７４ (ｔ, Ｊ = ７.２ Ｈｚ, ２ Ｈ), ３.０５ (ｄ, Ｊ = １１.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ２.９４ (ｄ, Ｊ = １１.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ２.８５ - ２.４７ (ｍ, ５ Ｈ), ２.３３ - ２.２１ (ｍ, ３ Ｈ), ２.０６ - ２.０４ (ｍ, １ Ｈ), １.８８ - １.８０ (ｍ, ４ Ｈ)

^{19}Ｆ-ＮＭＲ(４００ ＭＨｚ, メタノール-d_4):-１１７.５９, -１０３.５０

【０４７１】

実施例７０：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３－フルオロピロリジン－１－カルボキサミド(化合物２０６ａ)

【化２５１】



化合物206a

（Ｓ）－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(８８ｍｇ)、ＤＩＥＡ(８８ｍｇ、０.６８ｍｍｏｌ)およびＣＤＩ(２２ｍｇ、０.１３６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍｌ)中の混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、３－フルオロピロリジン塩酸塩(２０ｍｇ、０.１６３ｍｍｏｌ)を反応混合物に加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２０６ａ(１５.１ｍｇ、収率：１７.１％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６５０.３; ＭＳ実測値: ６５１.２ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

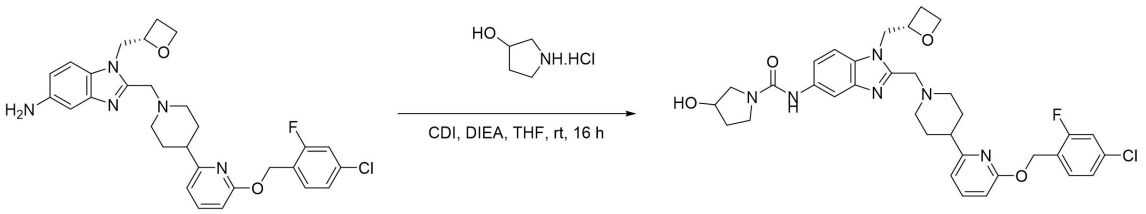
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, メタノール-d_4) δ７.６４ (ｄ, Ｊ= １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５０ - ７.３８ (ｍ, ３ Ｈ), ７.２７ (ｄｄ, Ｊ= １.６ Ｈｚ, Ｊ= ８.４ Ｈｚ １ Ｈ), ７.１４ - ７.０４ (ｍ, ２ Ｈ), ６.７４ (ｄ, Ｊ= ７.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.５５ (ｄ, Ｊ= ８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.３２ (ｓ, ２ Ｈ), ５.３０ - ５.２９

(m, 0.5 H), 5.18 - 5.13 (m, 1.5 H), 4.68 (dd, J= 6.8 Hz, J= 15.2 Hz 1 H), 4.58 - 4.50 (m, 2 H), 4.37 - 4.30 (m, 1 H), 3.99 (d, J= 14.0 Hz, 1 H), 3.91 (d, J= 14.0 Hz, 1 H), 3.73 - 3.58 (m, 2.5 H), 3.53 - 3.44 (m, 1.5 H), 3.07 (d, J= 10.8 Hz, 1 H), 2.98 (d, J= 11.6 Hz, 1 H), 2.70 - 2.56 (m, 2 H), 2.47 - 2.30 (m, 3 H), 2.25 - 1.90 (m, 2 H), 1.85 - 1.75 (m, 4 H)

【０４７２】

実施例７１：Ｎ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキサミド(化合物２０７ａ)

【化２５２】



化合物207a

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(８８ｍｇ)、ＤＩＥＡ(８８ｍｇ、０.６８ｍｍｏｌ)およびＣＤＩ(２２ｍｇ、０.１３６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍｌ)中の混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、ピロリジン－３－オール塩酸塩(２０ｍｇ、０.１６３ｍｍｏｌ)を反応混合物に加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２０７ａ(８.９ｍｇ、収率：１０.１％)を白色固体として得た。

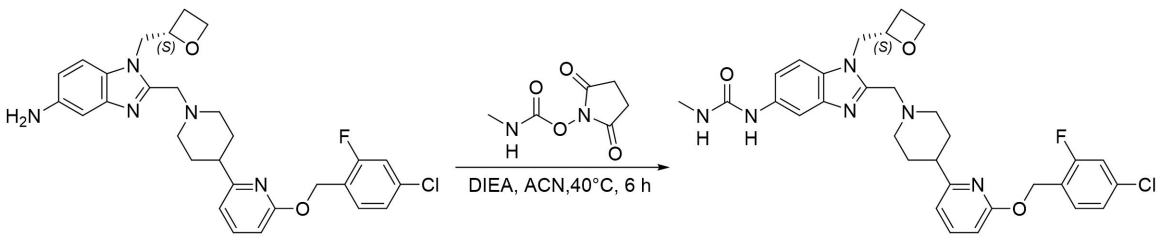
MS計算値: 648.3; MS実測値: 649.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.77 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.58 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.53 - 7.46 (m, 2 H), 7.37 (dd, J= 1.6 Hz, J= 8.8 Hz 1 H), 7.22 - 7.17 (m, 2 H), 6.84 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 6.65 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.25 - 5.20 (m, 1 H), 4.76 (dd, J= 6.8 Hz, J= 15.2 Hz 1 H), 4.66 - 4.58 (m, 2 H), 4.48 - 4.41 (m, 2 H), 4.20 (dd, J= 14.4 Hz, J= 22.4 Hz, 2 H), 3.63 - 3.57 (m, 3 H), 3.47 (d, J= 11.2 Hz, 1 H), 3.30 - 3.24 (m, 2 H), 2.81 - 2.73 (m, 2 H), 2.70 - 2.61 (m, 2 H), 2.56 - 2.49 (m, 1 H), 2.11 - 2.03 (m, 1 H), 2.01 - 1.94 (m, 5 H)

【０４７３】

実施例７２：１－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－３－メチル尿素(化合物１４５ａ)

【化２５３】



化合物145a

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－

イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(５０ｍｇ、０.０９３ｍｍｏｌ)、２,５－ジオキソピロリジン－１－イルメチルカルバメート(２１ｍｇ、０.１２１ｍｍｏｌ)およびＤＩＥＡ(１８ｍｇ、０.１３９ｍｍｏｌ)のアセトニトリル(２ｍＬ)中の混合物を４０℃で６時間加熱した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４５ａ(８.５７ｍｇ、収率：１５％)を白色固体として得た。

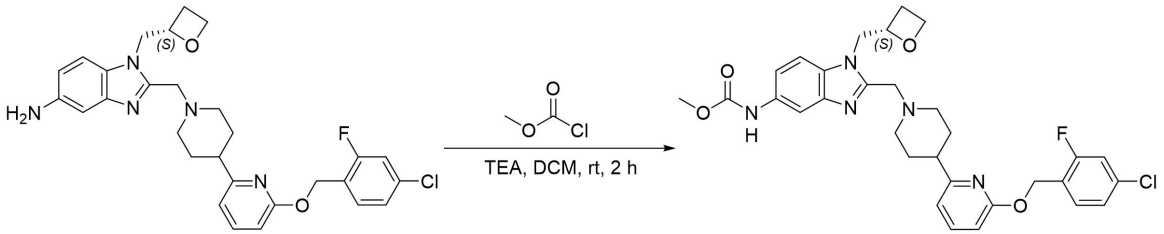
ＭＳ計算値: ５９２.２; ＭＳ実測値: ５９３.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): ８.３６ (ｓ, １ Ｈ), ７.６７ (ｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６３ (ｔ, Ｊ=７.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５６ (ｔ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.４３-７.４７ (ｍ, ２ Ｈ), ７.２９ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.１３ (ｄｄ, Ｊ=８.８ Ｈｚ, ２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.８７ (ｄ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.６７ (ｄ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.９０ (ｑ, Ｊ=４.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.３８ (ｓ, ２ Ｈ), ５.０６-５.１２ (ｍ, １ Ｈ), ４.６２-４.６８ (ｍ, １ Ｈ), ４.５１-４.５５ (ｍ, １ Ｈ), ４.４４-４.４９ (ｍ, １ Ｈ), ４.３５-４.４０ (ｍ, １ Ｈ), ３.８６ (ｄ, Ｊ=１３.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.７１ (ｄ, Ｊ=１３.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ２.９５-２.９９ (ｍ, １ Ｈ), ２.８０-２.９０ (ｍ, １ Ｈ), ２.５７-２.７１ (ｍ, ５ Ｈ), ２.３８-２.４７ (ｍ, １ Ｈ), ２.０７-２.２３ (ｍ, ２ Ｈ), １.６２-１.８２ (ｍ, ４ Ｈ)

【０４７４】

実施例７３：メチルＮ－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}カルバメート(化合物１４６ａ)

【化２５４】



化合物146a

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(５０ｍｇ、０.０９３ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２ｍＬ)溶液にトリエチルアミン(１９ｍｇ、０.１８８ｍｍｏｌ)およびクロロ炭酸メチル(１３ｍｇ、０.１３８ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４６ａ(６.５６ｍｇ、収率：１１.８％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ５９３.２; ＭＳ実測値: ５９４.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

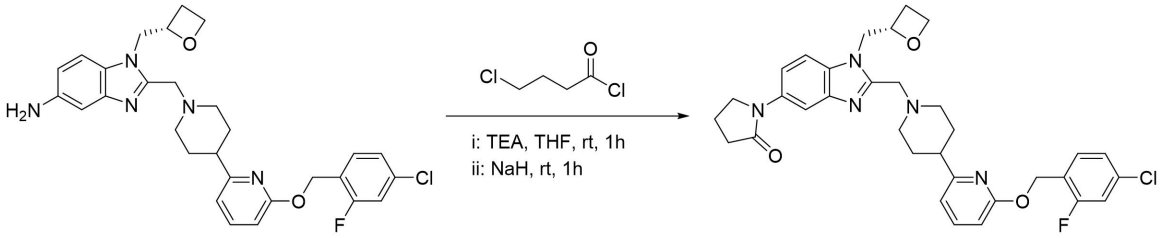
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): ９.５２ (ｓ, １ Ｈ), ７.７４ (ｓ, １ Ｈ), ７.６３ (ｔ, Ｊ=７.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５６ (ｔ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５１ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.４６ (ｄｄ, Ｊ=１０.０ Ｈｚ, ２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.３０ (ｄｄ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.２０-７.２５ (ｍ, １ Ｈ), ６.８８ (ｄ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.６８ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.３８ (ｓ, ２ Ｈ), ５.０５-５.１２ (ｍ, １ Ｈ), ４.６４-４.７０ (ｍ, １ Ｈ), ４.５２-４.６０ (ｍ, １ Ｈ), ４.４２-４.４９ (ｍ, １ Ｈ), ４.３４-４.３９ (ｍ, １ Ｈ), ３.７４-３.９２ (ｍ, ２ Ｈ), ３.６６ (ｓ, ３ Ｈ), ２.８２-３.０４ (ｍ, ２ Ｈ), ２.５５-２.７１ (ｍ, ２ Ｈ), ２.３９-２.４７ (ｍ, １ Ｈ), ２.１０-２.３５ (ｍ, ２ Ｈ), １.６４-１.８６ (ｍ, ４ Ｈ)

【０４７５】

実施例７４：１－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}ピロリジン－２－オン(化合物１１

９ａ）

【化２５５】



化合物119a

（Ｓ）－２－（（４－（６－（（４－クロロ－２－フルオロベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－（オキセタン－２－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－アミン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、４－クロロブタノイルクロライド（１５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中の混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、ＮａＨ（５．４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、６０％純度）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１１９ａ（２８．２ｍｇ、収率：５０％）を白色固体として得た。

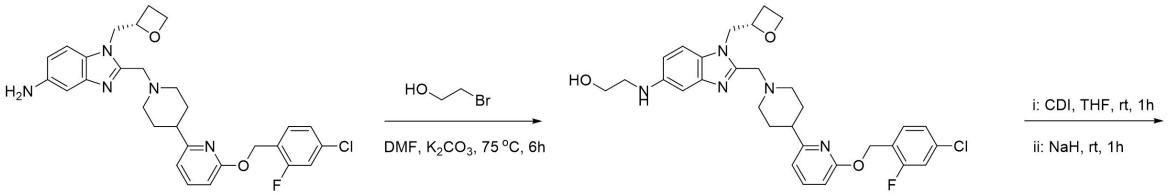
MS計算値: 603.2; MS実測値: 604.5 $[M+H]^+$

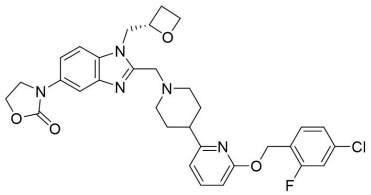
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.74 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.51-7.65 (m, 4 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.08-5.14 (m, 1 H), 4.68-4.73 (m, 1 H), 4.56-4.61 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 3.86-3.91 (m, 3 H), 3.75 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 2.84-2.88 (m, 1 H), 2.56-2.72 (m, 2 H), 2.47-2.50 (m, 2 H), 2.38-2.45 (m, 1 H), 2.04-2.25 (m, 4 H), 1.63-1.82 (m, 4 H)

【０４７６】

実施例７５：３－｛２－［（４－｛６－［（４－クロロ－２－フルオロフェニル）メトキシ］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－１－イル）メチル］－１－｛［（２Ｓ）－オキセタン－２－イル］メチル｝－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル｝－１，３－オキサゾリジン－２－オン（化合物１２０ａ）

【化２５６】





化合物120a

<u>工程Ａ：（Ｓ）－２－（（２－（（４－（６－（（４－クロロ－２－フルオロベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－（オキセタン－２－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）アミノ）エタン－１－オール</u>

（Ｓ）－２－（（４－（６－（（４－クロロ－２－フルオロベンジル）オキシ）ピリジン－２－

イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(５０mg、０.０９３mmol)、２－ブロモエタン－１－オール(１８mg、０.１４mmol)、K_2CO_3(３９mg、０.２８mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を７５℃で６時間、Ａｒ下に撹拌した。混合物を室温に冷却し、H_2Oを加え、ＤＣＭ(２×１０ml)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－２－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)エタン－１－オール(２５mg、収率：４６％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 579.2; ＭＳ実測値: 580.2 $[M+H]^+$

【０４７７】

工程Ｂ：３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－１,３－オキサゾリジン－２－オン(化合物１２０ａ)

(Ｓ)－２－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)エタン－１－オール(２５mg、０.０５mmol)、ＴＥＡ(１９mg、０.１５mmol)、ＣＤＩ(２４mg、０.１５mmol)のＴＨＦ(２mL)中の混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、ＮａＨ(１２mg、０.３mmol、６０％純度)を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、ＭｅＯＨで反応停止させた。得られた混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２０ａ(６.７４mg、収率：２２％)を白色固体として得た(ＨＣＯＯＨ塩)。

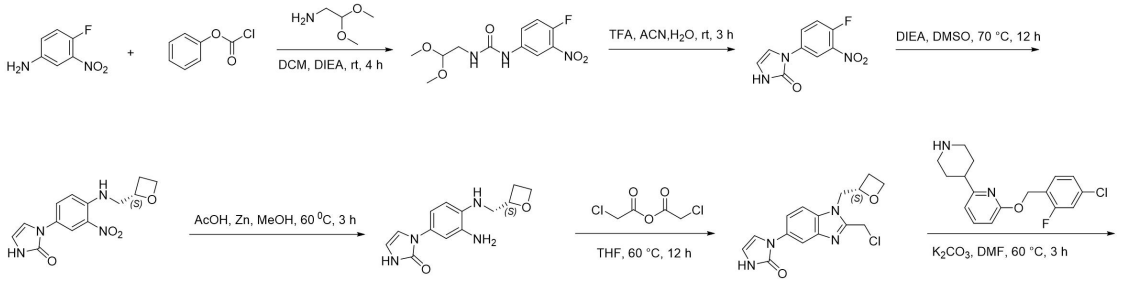
ＭＳ計算値: 605.2; ＭＳ実測値: 606.4 $[M+H]^+$

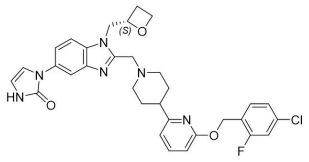
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.14 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.62-7.66 (m, 2 H), 7.57 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.49-7.52 (m, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.04-5.13 (m, 1 H), 4.69-4.76 (m, 1 H), 4.54-4.62 (m, 1 H), 4.40-4.50 (m, 3 H), 4.34-4.39 (m, 1 H), 4.09-4.14 (m, 2 H), 3.77-4.01 (m, 2 H), 2.80-3.12 (m, 2 H), 2.60-2.73 (m, 2 H), 2.10-2.45 (m, 3 H), 1.73-1.86 (m, 4 H)

【０４７８】

実施例７６：１－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－オン(化合物１２２ａ)

【化２５７】





化合物122a

工程Ａ：１－(２,２－ジメトキシエチル)－３－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)尿素

４－フルオロ－３－ニトロアニリン(１.０ｇ、６.４１ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１５ｍＬ)溶液に、ＤＩＥＡ(２.４８ｇ、１９.２ｍｍｏｌ)およびクロロギ酸フェニル(１.１ｇ、７.０５ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、２,２－ジメトキシエタン－１－アミン(７４０ｍｇ、７.０５ｍｍｏｌ)を上記反応混合物に加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、水(２００ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、１－(２,２－ジメトキシエチル)－３－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)尿素(５３０ｍｇ、２９.４％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: ２８７.１; ＭＳ実測値: ２８６.０ [Ｍ-Ｈ]$^-$

【０４７９】

工程Ｂ：１－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン

１－(２,２－ジメトキシエチル)－３－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)尿素(５３０ｍｇ、１.８４ｍｍｏｌ)のＡＣＮ(４ｍＬ)およびH_2O(４ｍＬ)溶液にＴＦＡ(２ｍＬ)を加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。反応完了後、水(２０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(２０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、１－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン(３３５ｍｇ、８１％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: ２２３.０; ＭＳ実測値: ２２４.０ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０４８０】

工程Ｃ：(Ｓ)－１－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン

１－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン(１５０ｍｇ、０.６７ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(１３４ｍｇ、０.７３ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(２０ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(２５９ｍｇ、２.０１ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で１２時間撹拌した。反応完了後、水(２０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(２０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－１－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン(１４０ｍｇ、７２％収率)を赤色固体として得た。

ＭＳ計算値: ２９０.１; ＭＳ実測値: ２９１.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０４８１】

工程Ｄ：(Ｓ)－１－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン

(Ｓ)－１－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン(１４０mg、０.４８mmol)およびＺｎ(３１２mg、４.８mmol)のＭｅＯＨ(３mL)溶液にＡｃＯＨ(１mL)を加えた。反応物を６０℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濾液を水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(２０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(２０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、(Ｓ)－１－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン(８５mg、６８％収率)を褐色固体として得た。

ＭＳ計算値: ２６０.１; ＭＳ実測値: ２６１.０$[M+H]^+$

【０４８２】

工程Ｅ：(Ｓ)－１－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン

(Ｓ)－１－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン(８５mg、０.３２６mmol)および２－クロロ酢酸無水物(６７.１mg、０.３９２mmol)のＴＨＦ(１.５ml)中の混合物を６０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－１－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン(３０mg、収率：２９％)を褐色固体として得た。

ＭＳ計算値: ３１８.１; ＭＳ実測値: ３１９.０ $[M+H]^+$

【０４８３】

工程Ｆ：１－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－オン(化合物１２２ａ)

(Ｓ)－１－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン(３０mg、０.０９mmol)、２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(４０mg)およびK_2CO_3(３９mg、０.２８mmol)のＤＭＦ(１ml)中の混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２２ａ(４.９mg、収率：９.０％)を白色固体として得た。

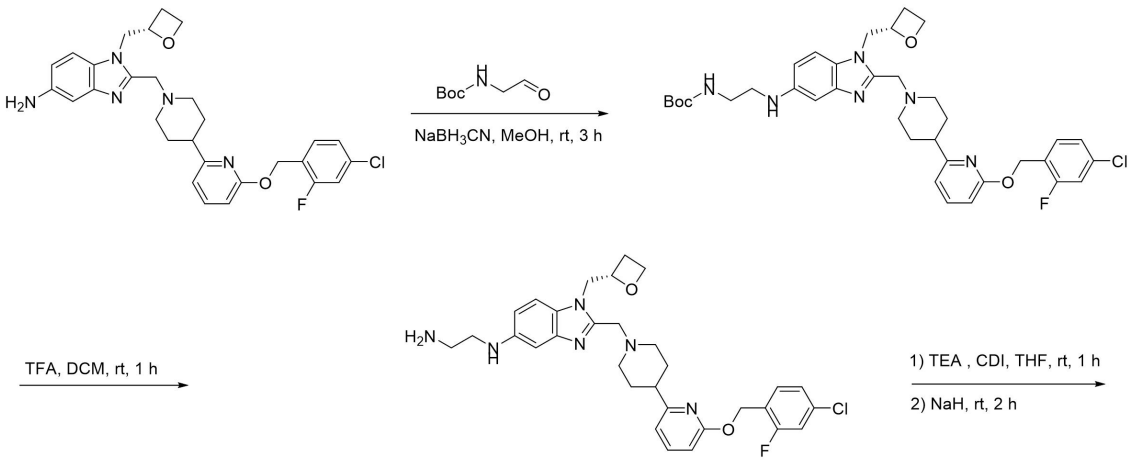
ＭＳ計算値: ６０２.２; ＭＳ実測値: ６０３.４ $[M+H]^+$

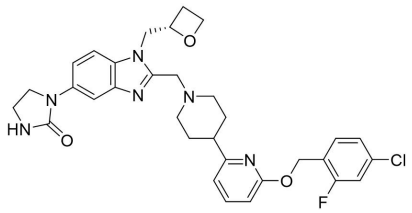
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (s, 1 H), 8.30 (br s, 1 H), 7.81 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.61-7.67 (m, 1 H), 7.56 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=8.8 Hz, J=2.0, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 6.90-6.94 (m, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.56 (t, J=2.8 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.09-5.14 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 4.57-4.63 (m, 1 H), 4.43-4.50 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 3.91 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.96-3.31 (m, 1 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 2.57-2.72 (m, 2 H), 2.41-2.46 (m, 1 H), 2.12-2.25 (m, 2 H), 1.65-1.82 (m, 4 H)

【０４８４】

実施例７７：１－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}イミダゾリジン－２－オン(化合物１２３ａ)

【化２５８】





化合物123a

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)エチル)カルバメート

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(１００mg、０.１９０mmol)のＭｅＯＨ(３mL)溶液にｔｅｒｔ－ブチル(２－オキソエチル)カルバメート(６０mg、０.３７０mmol)およびＮａＢＨ$_3$ＣＮ(７２mg、１.１４０mmol)を加えた。溶液を室温で３時間撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏで反応停止させ、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)エチル)カルバメート(７０mg、収率：５５％)を無色油状物として得た。

ＭＳ計算値: 678.3; ＭＳ実測値: 679.0 [M+H]$^+$

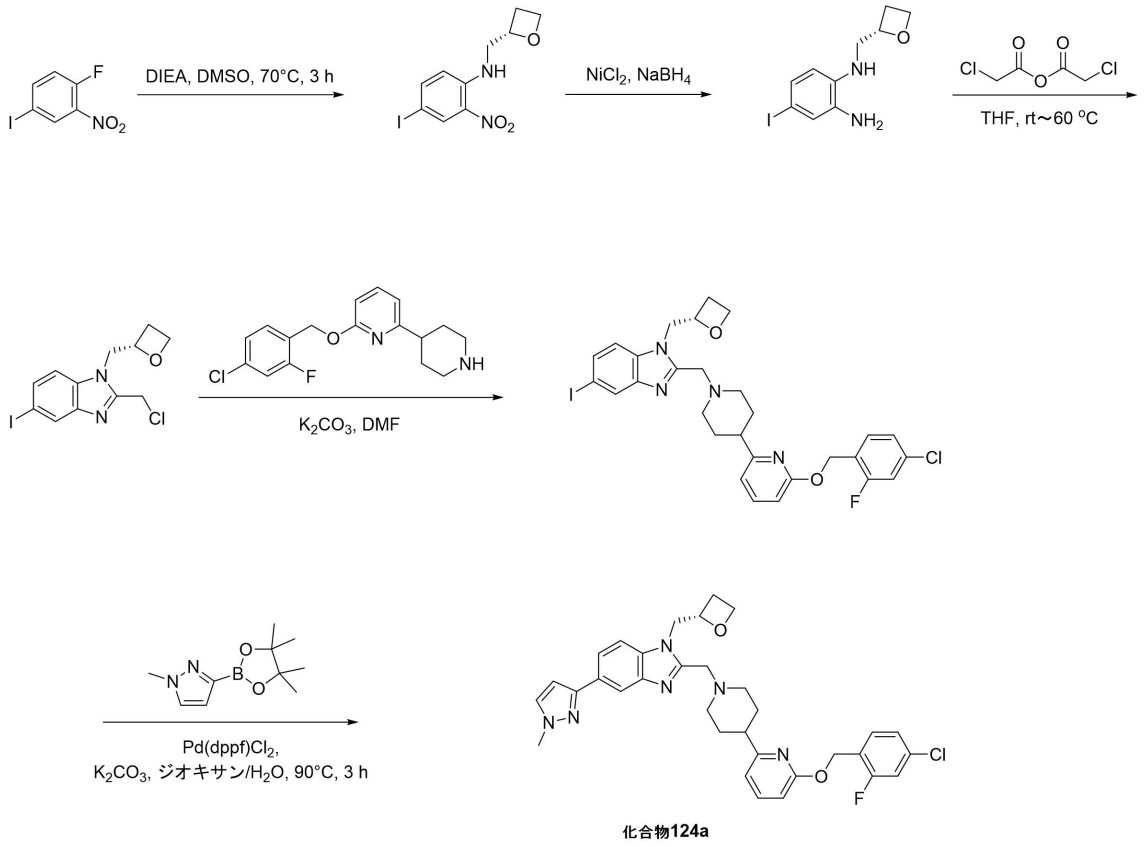
【０４８５】

工程Ｂ：(Ｓ)－Ｎ１－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)エタン－１,２－ジアミン

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－(２－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)エチル)カルバメート(７０mg、０.１０３mmol)のＤＣＭ(２mL)溶液にＴＦＡ(０.２mL)を加えた。溶液を室温で６０分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、(Ｓ)－Ｎ１－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イ

ル)エタン－１,２－ジアミン(７３mg)を無色油状物として得た。粗製生成物をさらに精製することなく次工程で使用した。
MS計算値: 578.3; MS実測値: 579.1 [M+H]+
【０４８６】
工程Ｃ：１－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}イミダゾリジン－２－オン(化合物１２３ａ)
(Ｓ)－Ｎ１－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)エタン－１,２－ジアミン(７３mg)のＴＨＦ(２mL)溶液に、ＴＥＡ(４.２mg、０.０４２mmol)およびＣＤＩ(３mg、０.０２０mmol)を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、次いで０℃に冷却した。ＮａＨ(１.７mg、０.０４２mmol、６０％純度)を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、水で反応停止させた。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２３ａ(２７.６３mg、収率：４０％)を白色固体として得た。
MS計算値: 604.2; MS実測値: 605.0 $[M+H]^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.76 (br s, 1 H), 7.69 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.63-7.67 (m, 2 H), 7.60 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=10.0 Hz, J=1.6, 1 H), 7.32 (dd, J=8.0 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.01-5.08 (m, 1 H), 4.65-4.73 (m, 1 H), 4.52-4.59 (m, 1 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.27-4.34 (m, 1 H), 3.88-3.94 (m, 2 H), 3.55-3.77 (m, 2 H), 3.42 (t, J=8.4 Hz, 4 H), 2.86-3.19 (m, 3 H), 2.62-2.73 (m, 1 H), 2.28-2.36 (m, 1 H), 1.98-2.11 (m, 4 H)
【０４８７】
実施例７８：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物１２４ａ)

【化２５９】



化合物124a

工程Ａ：(Ｓ)－４－ヨード－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン

１－フルオロ－４－ヨード－２－ニトロベンゼン(１ｇ、３.７５ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(８２０ｍｇ、４.４８ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(１０ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(１.４４ｇ、１１.２ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で３時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－４－ヨード－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(１.３ｇ、９６％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値：３３４.０；ＭＳ実測値：３３４.９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４８８】

工程Ｂ：(Ｓ)－４－ヨード－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン

(Ｓ)－４－ヨード－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(７００ｍｇ、２.１０ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(１０ｍＬ)溶液に$NiCl_2$(５４３ｍｇ、４.２０ｍｍｏｌ)を０℃で加えた。次いで、$NaBH_4$(２３８ｍｇ、６.３ｍｍｏｌ)をゆっくり加えた。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－４－ヨード－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(５４０ｍｇ、８５％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値：３０４.０；ＭＳ実測値：３０５.０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４８９】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－４－ヨード－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(

４４０mg、１.４５mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(２７０mg、１.５９mmol)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物をＬＣＭＳでモニターし、それは出発物質が消費されたことを示した。次いで、反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濃縮して、粗製生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５３０mg、粗製、８０％純度)を黄色油状物として得た。

ＭＳ計算値: ３６２.０; ＭＳ実測値: ３６２.８ $[M+H]^+$

【０４９０】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５００mg、１.３８mmol)および２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(５４２mg)のＤＭＦ(５mL)溶液にK_2CO_3(５７２mg、４.１４mmol)を加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(３０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(４００mg、５６％収率)を黄色油状物として得た。

ＭＳ計算値: ６４６.１; ＭＳ実測値: ６４６.９ $[M+H]^+$

【０４９１】

工程Ｅ：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物１２４ａ)

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５０mg、０.０８mmol)、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)－１Ｈ－ピラゾール(１７.７mg、０.０９mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(６mg、０.０１mmol)およびK_2CO_3(３２mg、０.２４mmol)のジオキサン(２mL)／H_2O(０.５mL)中の混合物を脱気し、N_2を充填した。反応物を９０℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２４ａ(４.７２mg、１０％収率)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６００.２; ＭＳ実測値: ６０１.４ $[M+H]^+$

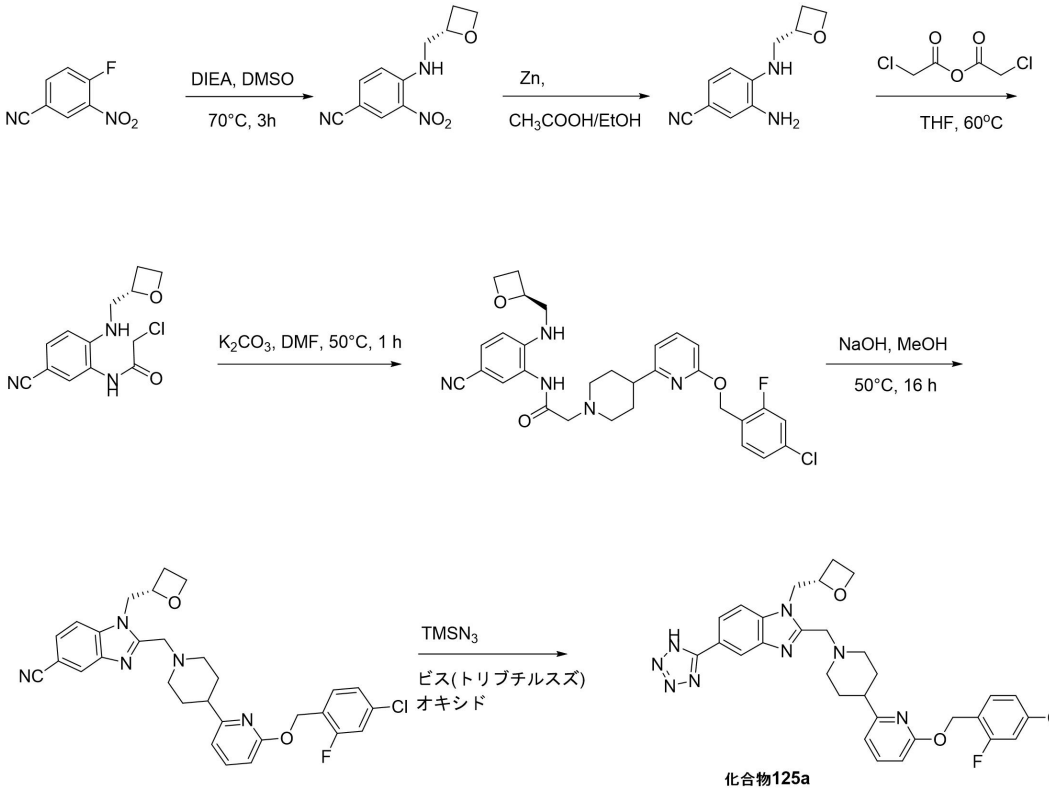
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.67-7.72 (m, 2 H), 7.60-7.65 (m, 2 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.65-6.68 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 5.11-5.14 (m, 1 H), 4.65-4.75 (m, 1 H), 4.57-4.62 (m, 1 H), 4.45-4.49 (m, 1 H), 4.37-4.41 (m, 1 H), 3.88-3.93 (m, 4 H), 3.76 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.98-3.02 (m, 1 H), 2.85-2.89 (m, 1 H), 2.56-2.74 (m, 2 H), 2.40-2.46 (m, 1 H), 2.14-2.26 (m, 2 H), 1.67-1.79 (m, 4 H)

【０４９２】

実施例７９：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾー

ル(化合物１２５ａ)

【化２６０】



工程Ａ：(Ｓ)－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル

４－フルオロ－３－ニトロベンゾニトリル(３００mg、１.８１mmol)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(３９７mg、２.１７mmol)のＤＭＳＯ(３mL)溶液にＤＩＥＡ(６９９mg、５.４１mmol)を室温で加えた。反応物を７０℃で３時間撹拌した。反応完了後、水(５０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１００mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(４７０mg、粗製)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値：２３３.１；ＭＳ実測値：２３２.０［Ｍ-Ｈ］$^-$

【０４９３】

工程Ｂ：(Ｓ)－３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル

(Ｓ)－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(４２０mg、１.８０mmol)のＥｔＯＨ(３mL)およびCH_3COOH(１mL)溶液にＺｎ(５８５mg、９.０mmol)を加えた。反応物を８０℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(３４０mg、９３％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値：２０３.１；ＭＳ実測値：２０４.０［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０４９４】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－シアノ－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド

(Ｓ)－３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(３４０mg、１.７０mmol)のＴＨＦ(４mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(３４１mg、２.０mmol)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。次いで、反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－シアノ－２－((オキセ

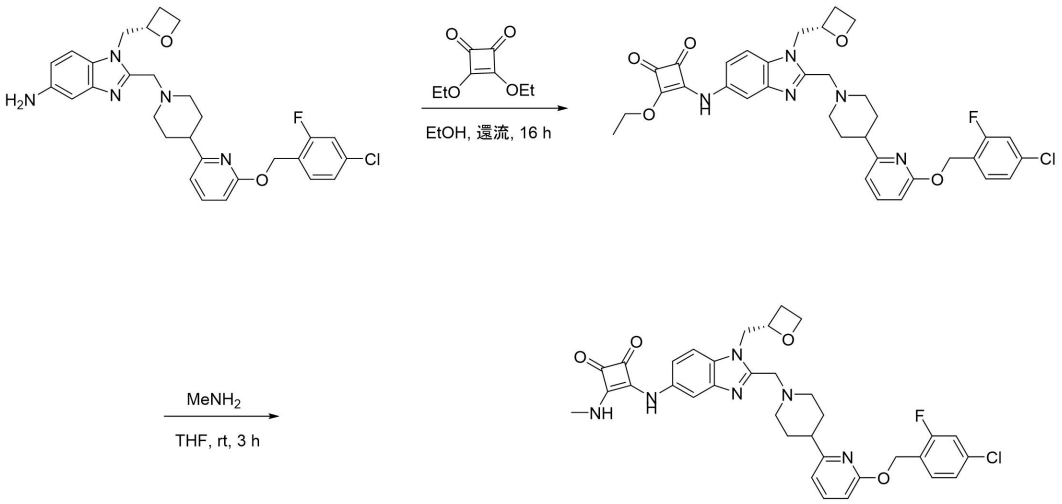
タン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(３７０mg、粗製、８０％純度)を黄色油状物として得た。
MS計算値: 279.1; MS実測値: 280.0 [M+H]+
【０４９５】
工程Ｄ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール
(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－シアノ－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(３７０mg、１.３０mmol)および２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(１.１７ｇ)のＤＭＦ(４mL)溶液にK_2CO_3(５５０mg、３.９０mmol)を加えた。反応物を５０℃で１時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(３０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－２－(４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－シアノ－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(５７０mg、７６％収率)を黄色油状物として得た。
MS計算値: 563.2; MS実測値: 564.0[M+H]+
【０４９６】
工程Ｅ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル
(Ｓ)－２－(４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－シアノ－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(５７０mg、１.００mmol)のＭｅＯＨ(４mL)溶液にＮａＯＨ溶液(６mL、２Ｍ水溶液)を加えた。反応物を５０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(３０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(４００mg、７２％収率)を黄色固体として得た。
MS計算値: 545.2; MS実測値: 546.0[M+H]+
【０４９７】
工程Ｆ：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物１２５ａ)
(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(２５０mg、０.４６mmol)、$TMSN_3$(７９２mg、６.８８mmol)、ビス(トリブチルスズ)オキシド(２２８mg、０.９２mmol)のトルエン(３mL)中の混合物を脱気し、N_2を充填した。反応物を１００℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１２５ａ(１.１２mg)を白色固体として得た。
MS計算値: 588.2; MS実測値: 589.4 [M+H]+
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-D4): δ 8.36 (s, 1 H), 8.04 (dd, J=8.4 Hz, J=1.2 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.49 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.18-7.23 (m, 2 H), 6.86 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 5.24-5.29 (m, 1 H), 4.77-4.80 (m, 3 H), 4.6

3-4.72 (m, 3 H), 4.43-4.48 (m, 1 H), 4.20-4.35 (m, 2 H), 3.37-3.40 (m, 2 H), 2.65-2.84 (m, 4 H), 2.49-2.58 (m, 1 H), 2.19 (t, J=7.6 Hz, 1 H)

【０４９８】

実施例８０：３－({２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}アミノ)－４－(メチルアミノ)シクロブト－３－エン－１,２－ジオン(化合物２０８ａ)

【化２６１】



化合物208a

工程Ａ：(Ｓ)－３－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)－４－エトキシシクロブト－３－エン－１,２－ジオン

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－アミン(８８ｍｇ、０.１３５ｍｍｏｌ)および３,４－ジエトキシシクロブト－３－エン－１,２－ジオン(２８ｍｇ、０.１６３ｍｍｏｌ)のエタノール(２ｍｌ)中の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、(Ｓ)－３－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)－４－エトキシシクロブト－３－エン－１,２－ジオン(４５ｍｇ、収率：５０.４％)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: 659.2; ＭＳ実測値: 660.2 [M+H]+

【０４９９】

工程Ｂ：３－({２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}アミノ)－４－(メチルアミノ)シクロブト－３－エン－１,２－ジオン(化合物２０８ａ)

(Ｓ)－３－((２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アミノ)－４－エトキシシクロブト－３－エン－１,２－ジオン(４５ｍｇ、０.０６８ｍｍｏｌ)のメチルアミンテトラヒドロフラン溶液(６Ｍ、２ｍＬ)中の混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２０８ａ(４.９ｍｇ、収率：１１.０％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 644.2; ＭＳ実測値: 645.2 [M+H]+

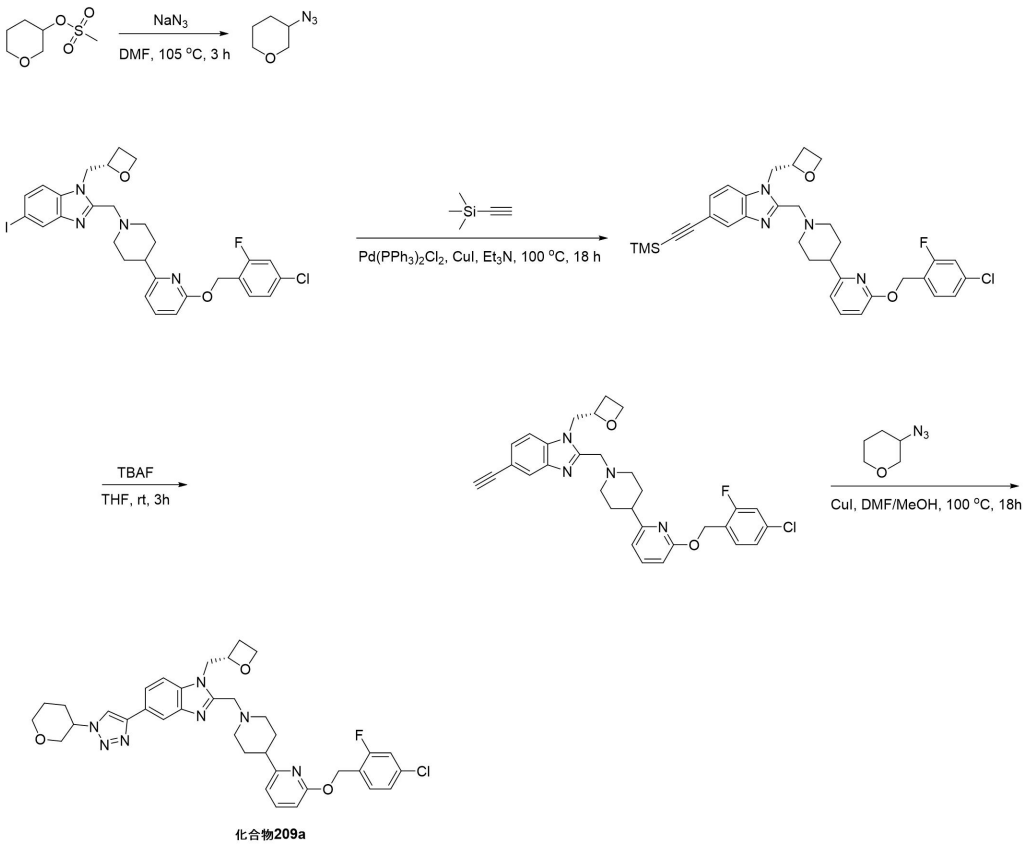
1H NMR (400 MHz, メタノール-D4) δ7.94 (s, 1 H), 7.68 -7.62 (m, 2 H), 7

.51 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.20 (m, 2 H), 6.92 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 5.24 (q, J=7.6 Hz, 1 H), 4.81 - 4.68 (m, 4 H), 4.65 - 4.58 (m, 1 H), 4.50 - 4.45 (m, 1 H), 3.90 - 3.75 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.35 - 3.30 (m, 3 H), 3.06 - 3.01 (m, 1 H), 2.84 - 2.79 (m, 1 H), 2.58 - 2.52 (m, 1 H), 2.21 - 2.11 (m, 4 H)

【０５００】

実施例８１：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－[１－(ｏｘａｎ－３－イル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２０９ａ)

【化２６２】



化合物209a

工程Ａ：３－アジドテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン

テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルメタンスルホネート(２４０ｍｇ、１.３３３ｍｍｏｌ)、ＮａＮ$_3$(９２ｍｇ、１.７３３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２.０ｍＬ)中の混合物を１０５℃で３時間、封管中で撹拌した。混合物を塩水(２０ｍＬ)で反応停止させ、ＥＡ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１０ｍＬ×１)で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下に濃縮して、３－アジドテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン(２００ｍｇ、粗製)を粗製黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.87 - 3.83 (m, 1 H), 3.77 - 3.72 (m, 1 H), 3.54 - 3.47 (m, 2 H), 3.41 - 3.37 (m, 1 H), 2.09 - 2.05 (m, 1 H), 1.85 - 1.78 (m, 1 H), 1.65 - 1.58 (m, 2 H)

【０５０１】

工程Ｂ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－５－((トリメチルシリル)エチニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

撹拌中のエチニルトリメチルシラン(３３４ｍｇ、３.３９９ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１

－イル)メチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１１０mg、０.１６９mmol)、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_2$Ｃｌ$_2$(１２mg、０.０１７mmol)およびＣｕＩ(３.３mg、０.０１７mmol)のＥｔ$_3$Ｎ／ＤＭＦ(１／８、４.５mL)中の混合物を１００℃で１８時間、Ａｒ雰囲気下に撹拌した。冷却後、混合物を塩水(５０mL)で希釈し、ＥＡ(１５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１０mL×１)で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、次いで減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－５－((トリメチルシリル)エチニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１８５mg、粗製)を粗製黄色油状物として得た

ＭＳ計算値: 616.2; ＭＳ実測値: 617.7 [M+H]$^+$

【０５０２】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－エチニル－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

ＴＢＡＦ(０.９mL、０.９００mmol、１ＮのＴＨＦ)および(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－５－((トリメチルシリル)エチニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１８５mg、０.３００mmol、粗製)のＴＨＦ(３.０mL)中の混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－エチニル－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５５mg、３３.６%)を粗製白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 544.2; ＭＳ実測値: 545.7 [M+H]$^+$

【０５０３】

工程Ｄ：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－[１－(ｏｘａｎ－３－イル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２０９ａ)

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－エチニル－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５５mg、０.１０１mmol)、３－アジドテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン(２００mg、粗製)、ＣｕＩ(３.８mg、０.０２０２mmol)のＤＭＦ／ＭｅＯＨ(５／１、３.０ml)中の混合物を１００℃で１８時間、Ａｒ雰囲気下に撹拌した。冷却後、固体を濾過した。濾液を直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２０９ａ(３.９mg、５.７４%)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 671.3; ＭＳ実測値: 672.8 [M+H]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 ＭＨz, メタノール-d_4) δ 8.54 (s, 1 Ｈ), 8.25 (s, 1 Ｈ), 7.91 (dd, Ｊ = 8.2, 1.2 Ｈz, 1 Ｈ), 7.75 (d, Ｊ = 7.2 Ｈz, 1 Ｈ), 7.67 (t, Ｊ = 8.0 Ｈz, 1 Ｈ), 7.51 (t, Ｊ = 8.0 Ｈz, 1 Ｈ), 7.26 - 7.20 (m, 2 Ｈ), 6.93 (d, Ｊ = 7.6 Ｈz, 1 Ｈ), 6.75 (d, Ｊ = 8.0 Ｈz, 1 Ｈ), 5.44 (s, 2 Ｈ), 5.26 - 5.21 (m, 1 Ｈ), 4.80 - 4.69 (m, 4 Ｈ), 4.52 - 4.47 (m, 1 Ｈ), 4.18 - 4.12 (m, 1 Ｈ), 3.94 - 3.84 (m, 4 Ｈ), 3.70 - 3.60 (m, 2 Ｈ), 3.48 - 3.35 (m, 3 Ｈ), 3.13 - 3.04 (m, 1 Ｈ), 2.86 - 2.75 (m, 1 Ｈ), 2.58 - 2.51 (m, 1 Ｈ), 2.41 -2.33 (m, 1 Ｈ), 2.32 - 2.21 (m, 1 Ｈ), 2.20 - 2.10 (m, 4 Ｈ), 1.89 - 1.78 (m, 2 Ｈ)

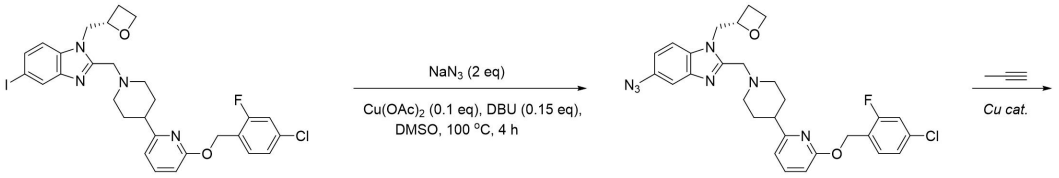
^{19}Ｆ-ＮＭＲ(400 ＭＨz, メタノール-d_4) δ:-117.68

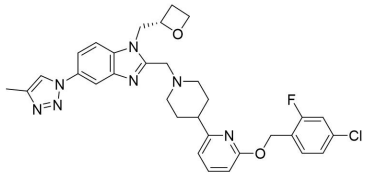
【０５０４】

実施例８２：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－(４－メチル－１Ｈ－１,２,３－トリア

ゾール－１－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１０ａ)

【化２６３】





化合物210a

工程Ａ：(Ｓ)－５－アジド－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１００mg、０.１５mmol)、ＮａＮ$_3$(３２mg、０.４６mmol)、ＤＢＵ(１滴)およびＣｕ(ＯＡｃ)$_2$.Ｈ$_2$Ｏ(３mg、０.０１５mmol)のＤＭＳＯ(２mL)中の混合物を１００℃でＮ$_2$下に８時間撹拌した。冷却後、混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$)で精製して、(Ｓ)－５－アジド－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２０mg、２３％収率)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ５６１.２; ＭＳ実測値: ５６２.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５０５】

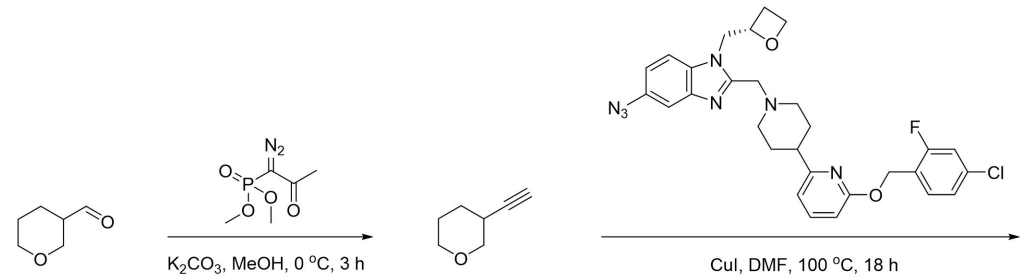
工程Ｂ：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－(４－メチル－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１０ａ)

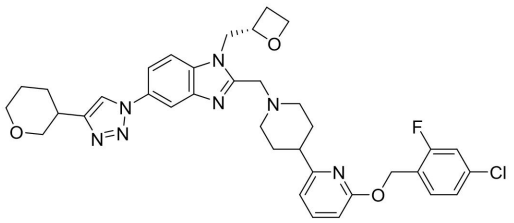
(Ｓ)－５－アジド－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２０mg、０.０３６mmol)、ＣｕＩ(０.７mg、０.００３６mmol)およびプロプ－１－イン(２mL、４％のＤＭＦ)のＭｅＯＨ(０.２mL)中の混合物を１００℃でＡｒ下に８時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$)で精製して、化合物２１０ａ(３.４mg、収率：１５％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６０１.２; ＭＳ実測値: ６０２.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, メタノール-ｄ$_4$) δ ８.２９ (ｓ, １Ｈ), ８.０２ (ｍ, Ｊ = １.６ Ｈｚ, １Ｈ), ７.８５ - ７.８０ (ｍ, １ Ｈ), ７.７８ - ７.７４ (ｍ, １ Ｈ), ７.５７ (ｔ, Ｊ = ７.８ Ｈｚ, １Ｈ), ７.５０ (ｔ, Ｊ = ８.０ Ｈｚ, １Ｈ), ７.２５ - ７.１７ (ｍ, ２ Ｈ), ６.８６ (ｄ, Ｊ = ８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.６４ (ｄ, Ｊ = １４.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.４２ (ｍ, ２ Ｈ), ５.３２ - ５.２５ (ｍ, １ Ｈ), ４.９０ - ４.８５ (ｍ, １ Ｈ), ４.７５ - ４.６９ (ｍ, １ Ｈ), ４.６６ - ４.６１ (ｍ, １ Ｈ), ４.４９ - ４.４３ (ｍ, １ Ｈ), ４.０５ - ３.８９ (ｍ, ２ Ｈ), ３.１２ - ３.０７ (ｍ, １ Ｈ), ２.９８ - ２.９５ (ｍ, １ Ｈ), ２.８６ - ２.７９ (ｍ, １ Ｈ), ２.７０ - ２.６２ (ｍ, １ Ｈ), ２.５７ - ２.５０ (ｍ, １ Ｈ), ２.４２ (ｓ,

3 H), 2.39 - 2.27 (m, 2 H), 1.97 - 1.83 (m, 4 H)
^{19}F-NMR(400 MHz, メタノール-d_4) δ -117.64
【０５０６】
実施例８３：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－[４－(ｏｘａｎ－３－イル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１１ａ)
【化２６４】





化合物211a

工程Ａ：３－エチニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン
撹拌中のオキサン－３－カルボアルデヒド(１.５１ｇ、１３.２９４mmol)およびジメチル(１－ジアゾ－２－オキソプロピル)ホスホネート(３.３０ｇ、１７.１９８mmol)の乾燥ＭｅＯＨ(８.０mL)中の混合物にK_2CO_3(５.５１ｇ、３９.８８２mmol)を０℃で少しずつ加えた。反応混合物を約３時間かけて室温にゆっくり温めた。混合物をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃ(５０mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１０mL×１)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、次いで減圧下に濃縮した。これにより、３－エチニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン(５８０mg、粗製)を粗製黄色油状物として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.86 - 3.83 (m, 1 H), 3.75 - 3.30 (m, 2 H), 3.43 - 3.31 (m, 2 H), 2.51-2.48 (m, 1 H), 2.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 1.64 - 1.49 (m, 3 H)
【０５０７】
工程Ｂ：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－[４－(ｏｘａｎ－３－イル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１１ａ)
３－エチニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン(６９mg、粗製)、(Ｓ)－５－アジド－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２０mg、０.０３５６mmol)およびＣｕＩ(１.５mg、０.００７８mmol)のＤＭＦ(１.５ml)中の混合物を１００℃で１８時間、Ａｒ雰囲気下に撹拌した。冷却後、反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２１１ａ(４.３mg、収率：１９.１％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 671.3; ＭＳ実測値: 672.2 $[M+H]^+$

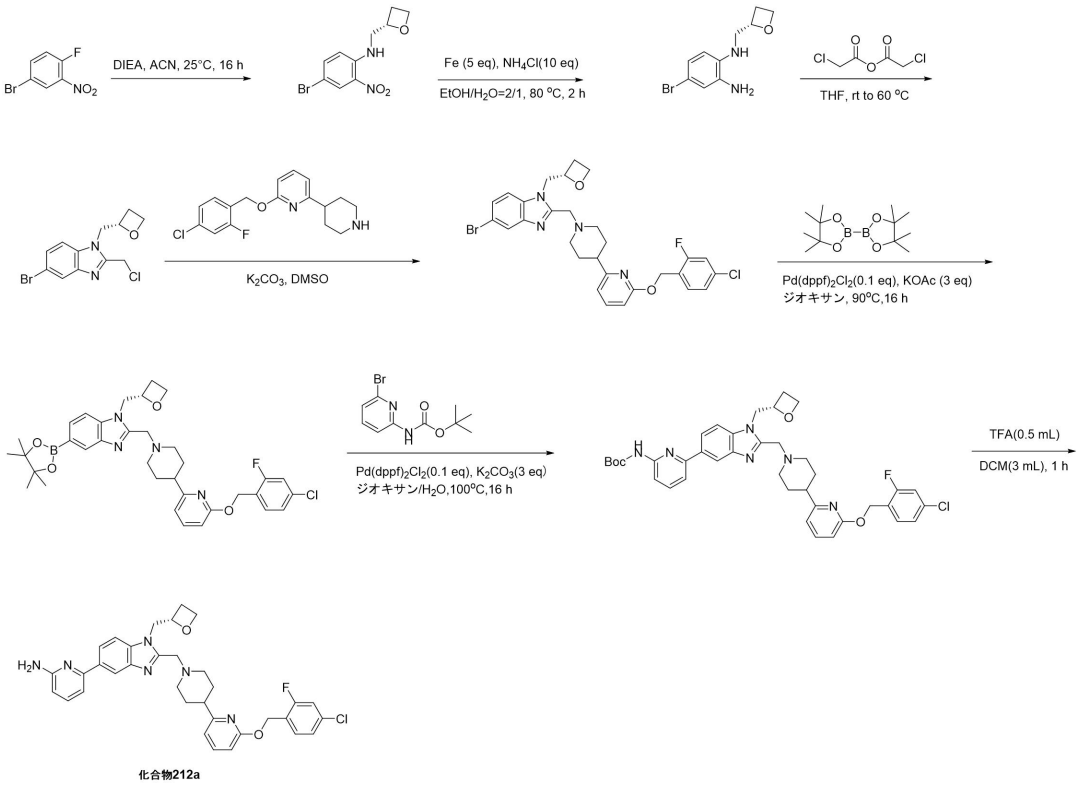
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.43 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.87 - 7.80 (m, 1 H), 7.79 - 7.73 (m, 1 H), 7.62 - 7.43 (m, 2 H), 7.24 - 7.17 (m, 2 H), 6.84 - 6.80 (m, 1 H), 6.64 - 6.60 (m, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 5.32 - 5.27 (m, 1 H), 4.78 - 4.71 (m, 2 H), 4.68 - 4.58 (m, 2 H), 4.53 - 4.45 (m, 1 H), 4.16 - 4.09 (m, 1 H), 4.07 - 4.00 (m, 1 H), 3.96 - 3.87 (m, 2 H), 3.63 - 3.52 (m, 2 H), 3.15 - 3.04 (m, 3 H), 2.98 - 2.91 (m, 1 H), 2.86 -2.77 (m, 1 H), 2.69 - 2.61 (m, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 1 H), 2.36 - 2.18 (m, 3 H), 1.89 - 1.83 (m, 3 H), 1.79 - 1.73 (m, 2 H)

^{19}F-NMR(400 MHz, メタノール-d_4) -117.677

【０５０８】

実施例８４：６－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}ピリジン－２－アミン(化合物２１２ａ)

【化２６５】



化合物212a

<u>工程Ａ：(Ｓ)－４－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン</u>

４－ブロモ－１－フルオロ－２－ニトロベンゼン(７.０ｇ、３１.８mmol)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(５.８ｇ、３１.８mmol)のＡＣＮ(７０mL)溶液にＤＩＥＡ(２０.５ｇ、１５９.０mmol)を室温で加えた。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。反応完了後、水(５０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１００mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、(Ｓ)－４－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(９.０８ｇ、９８.６％収率)を橙色固体として得た。

MS計算値: 286.0; MS実測値: 287.0 $[M+H]^+$

【０５０９】

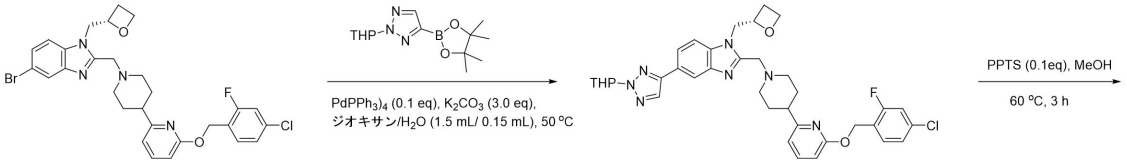
<u>工程Ｂ：(Ｓ)－４－ブロモ－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン</u>

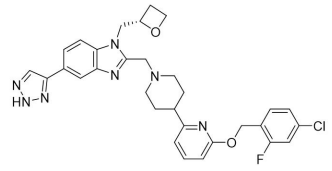
(Ｓ)－４－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(９.０８ｇ、３１.６mmol)のＥｔＯＨ(９０mL)および$Ｈ_２Ｏ$(４５mL)溶液にＦｅ(８.８６ｇ、

１５８.２ｍｍｏｌ)およびＮＨ$_4$Ｃｌ(１６.９１ｇ、３１６ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を８０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、(Ｓ)－４－ブロモ－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(７.７ｍｇ、９４.８％収率)を黒色油状物として得た。
ＭＳ計算値: ２５６.０; ＭＳ実測値: ２５６.９ [Ｍ+Ｈ]$^+$
【０５１０】
工程Ｃ：(Ｓ)－５－ブロモ－２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール
(Ｓ)－４－ブロモ－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(７.７ｇ、２９.９６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(８０ｍＬ)溶液に２－クロロ酢酸無水物(５.５３ｇ、３２.３６ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を６０℃で１６時間撹拌し、２－クロロ酢酸無水物(５.５３ｇ、３２.３６ｍｍｏｌ)を加え、次いで、反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濃縮して、粗製生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－５－ブロモ－２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(６.６ｇ、粗製)を黒色油状物として得た。
ＭＳ計算値: ３１６.０; ＭＳ実測値: ３１６.９ [Ｍ+Ｈ]$^+$
【０５１１】
工程Ｄ：(Ｓ)－５－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール
２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジンＨＣｌ塩(１.５ｇ、３.８ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(１５ｍＬ)溶液にＫ$_2$ＣＯ$_3$(２.６ｇ、１９.１ｍｍｏｌ)およびＥｔ$_3$Ｎ(１.２ｇ、１１.４ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で１０分間撹拌し、(Ｓ)－５－ブロモ－２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１.２ｍｇ、３.８ｍｍｏｌ)を加え、反応物を６０℃で３時間撹拌した。反応完了後、水(２０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(３０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－５－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１.１５ｇ、粗製)を黄色固体として得た。
ＭＳ計算値: ５９８.１; ＭＳ実測値: ５９９.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$
【０５１２】
工程Ｅ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－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)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール
(Ｓ)－５－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５００ｍｇ、０.８４ｍｍｏｌ)、４,４,４’,４’,５,５,５’,５’－オクタメチル－２,２’－ビ(１,３,２－ジオキサボロラン)(５３１ｍｇ、２.０９ｍｍｏｌ)、ＫＯＡｃ(２４７ｍｇ、２.５２ｍｍｏｌ)およびＰｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(６１ｍｇ、０.０８４ｍｍｏｌ)のジオキサン(１０ｍＬ)中の混合物を９０℃でＮ$_2$下に１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮して、粗製生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィー(ベースはＡｌ$_2$Ｏ$_3$、ＤＣＭ：ＰＥ：ＭｅＯＨ＝１５０：１５０：１～１００：１００：１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－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)－１Ｈ－

ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１９０ｍｇ、３５％収率)を黒色油状物として得た。
ＭＳ計算値: 646.3; ＭＳ実測値: 647.3 [M+H]$^+$
【０５１３】
工程Ｆ：(Ｓ)－ｔｅｒｔ－ブチル(６－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)ピリジン－２－イル)カルバメート
(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－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)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(８０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル(６－ブロモピリジン－２－イル)カルバメート(１０１ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(５１ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ)および$Pd(dppf)Cl_2$(９ｍｇ、０.０１２ｍｍｏｌ)のジオキサン(２.５ｍＬ)およびH_2O(０.５ｍＬ)中の混合物を１００℃でN_2下に１６時間撹拌した。冷却後、反応物を減圧下に濃縮し、分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０／１、２回)で精製して、(Ｓ)－ｔｅｒｔ－ブチル(６－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)ピリジン－２－イル)カルバメート(２４ｍｇ、２８％収率)を黄色油状物として得た。
ＭＳ計算値: 712.3; ＭＳ実測値: 713.3 [M+H]$^+$
【０５１４】
工程Ｇ：６－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}ピリジン－２－アミン(化合物２１２ａ)
(Ｓ)－ｔｅｒｔ－ブチル(６－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)ピリジン－２－イル)カルバメート(２４ｍｇ、０.０３４ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３ｍＬ)溶液にＹＨ０.５ｍＬ)を加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮し、ＤＭＦで希釈し、分取ＨＰＬＣ(０.１％NH_4HCO_3)で精製して、化合物２１２ａ(７.３ｍｇ、収率：３５％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 612.2; ＭＳ実測値: 613.2 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J1 = 1.2 Hz, J2 = 8.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.50 - 7.38 (m, 3 H), 7.13 - 7.07 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 5.23 - 5.17 (m, 1 H), 4.78 - 4.70 (m, 1 H), 4.65 - 4.60 (m, 1 H), 4.58 - 4.51 (m, 1 H), 4.40 - 4.34 (m, 1 H), 3.92 - 3.78 (m, 2 H), 3.00 - 2.95 (m, 1 H), 2.90 - 2.84 (m, 1 H), 2.75 - 2.67 (m, 1 H), 2.59 - 2.43 (m, 2 H), 2.26 - 2.13 (m, 2 H), 1.82 - 1.74 (m, 4 H)
^{19}F NMR(400 MHz, メタノール-d_4) δ -117.65
【０５１５】
実施例８５：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－(２Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物１４９ａ)

【化２６６】





化合物149a

工程Ａ：２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－５－(２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－２Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－５－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(３０mg、０.０５mmol)および２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－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)－２Ｈ－１,２,３－トリアゾール(２８mg、０.１０mmol)、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(６mg、０.００５mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(２１mg、０.１５mmol)のジオキサン(１.５ml)および水(０.１５ml)中の混合物を７０℃でＮ$_2$下に１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝１／２)で精製して、２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－５－(２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－２Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(３２mg、収率：４４.８％)を暗色油状物として得た。

MS計算値: 671.3; MS実測値: 672.5 [M+H]$^+$

【０５１６】

工程Ｂ：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－(２Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物１４９ａ)

２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－５－(２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－２Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(３２mg、０.０４８mmol)のＭｅＯＨ(５ml)溶液にＰＰＴＳ(１mg、０.０００５mmol)を加え、混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４９ａ(４.３mg、収率：１５.４％)を白色固体として得た。

MS計算値: 587.2; MS実測値: 588.2 [M+H]$^+$

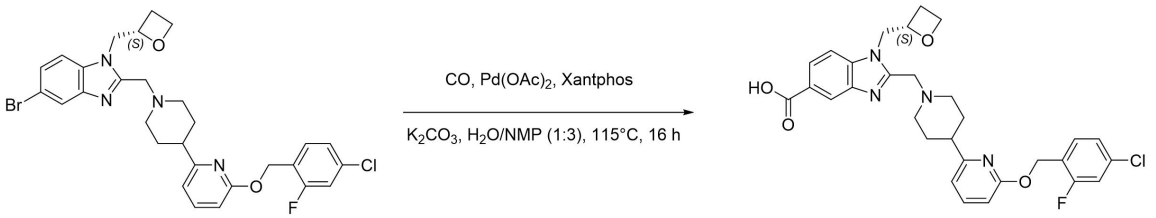
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.16 (s, 1 H), 8.11 - 8.08 (m, 1 H), 7.82 - 7.78 (m, 1 H), 7.72 - 7.68 (m, 1 H), 7.59-7.55 (m, 1 H), 7.49 (t, J =8.4 Hz, 1 H), 7.23 - 7.15 (m, 2 H), 6.85 - 6.81 (m, 1 H), 6.64 - 6.60 (m, 1 H), 5.42-5.38 (m, 2 H), 5.31 - 5.25 (m, 1 H), 4.84 - 4.81 (m, 1 H), 4.74 - 4.69 (m, 1 H), 4.64 - 4.60 (m, 1 H), 4.52 -4.40 (m, 1 H), 3.99 (d, J =13.6 Hz, 1 H), 3.91-3.86 (m, 1 H), 3.13-3.07 (m, 1 H), 2.96-2.90 (m, 1 H), 2.83-2.78 (m, 1 H), 2.67-2.60 (m, 1 H), 2.60-2.50 (m, 1 H), 2.34-

2.20 (m, 2 H), 1.90-1.80 (m, 4 H)

【０５１７】

実施例８６：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－カルボン酸(化合物２１３ａ)

【化２６７】



化合物213a

(Ｓ)－５－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１００ｍｇ、０.１６７ｍｍｏｌ)、Ｐａ(ＯＡｃ)$_2$(７ｍｇ、０.０３３ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(４６ｍｇ、０.３３３ｍｍｏｌ)およびXantphos(３９ｍｇ、０.０６７ｍｍｏｌ)のＮＭＰ(１.５ｍＬ)およびH_2O(０.５ｍＬ)中の混合物を１１５℃で１６時間、ＣＯ雰囲気下に撹拌した。反応完了後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮して、９０ｍｇ粗製生成物を得た。粗製生成物(４５ｍｇ)を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２１３ａ(２.９８ｍｇ、収率：３％)を白色固体として得た。

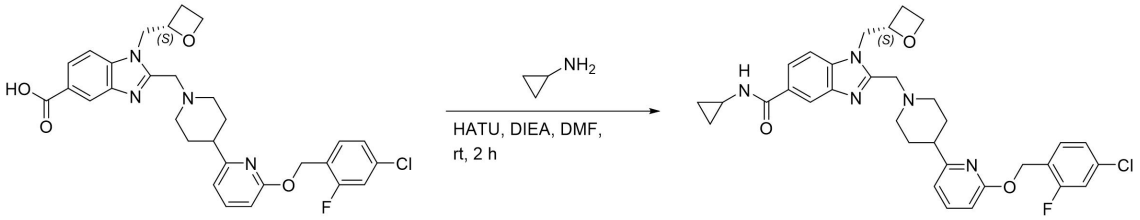
ＭＳ計算値: 564.2; ＭＳ実測値: 565.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.17 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.61-7.68 (m, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.10-5.16 (m, 1 H), 4.74-4.79 (m, 1 H), 4.60-4.65 (m, 1 H), 4.44-4.50 (m, 1 H), 4.37-4.42 (m, 1 H), 3.94 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.98-3.01 (m, 1 H), 2.84-2.87 (m, 1 H), 2.58-2.74 (m, 2 H), 2.41-2.46 (m, 1 H), 2.15-2.28 (m, 2 H), 1.66-1.82 (m, 4 H)

【０５１８】

実施例８７：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－Ｎ－シクロプロピル－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－カルボキサミド(化合物３９６ａ)

【化２６８】



化合物396a

２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－カルボン酸(４５ｍｇ、０.０８０ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍｌ)溶液にシクロプロパンアミン(５.４ｍｇ、０.０９６ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(４６ｍｇ、０.１２

０mmol)およびＤＩＥＡ(２０.６mg、０.１６０mmol)を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物３９６a(２.９０mg、収率：６%)を白色固体として得た。

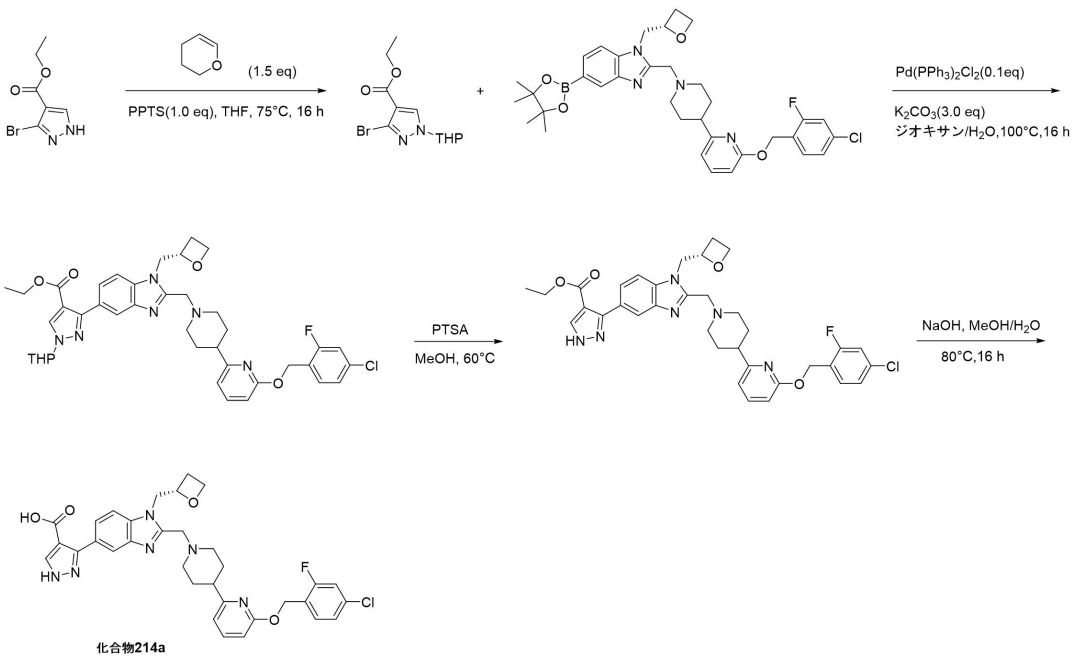
MS計算値: 603.2; MS実測値: 604.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.09-8.10 (m, 1 H), 7.73 (dd, J=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.61-7.67 (m, 2 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.09-5.15 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 4.59-4.64 (m, 1 H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 3.92 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.99-3.02 (m, 1 H), 2.82-2.89 (m, 2 H), 2.56-2.73 (m, 2 H), 2.38-2.47 (m, 1 H), 2.12-2.26 (m, 2 H), 1.62-1.82 (m, 4 H), 0.67-0.72 (m, 2 H), 0.57-0.60 (m, 2 H)

【０５１９】

実施例８８：３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸(化合物２１４a)

【化２６９】



化合物214a

工程Ａ：エチル３－ブロモ－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート

エチル３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート(５００mg、２.２９mmol)および３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン(２８９mg、３.４４mmol)のＴＨＦ(１５mL)およびＰＰＴＳ(５７６mg、２.２９mmol)中の混合物を７５℃で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ(１００ml)で希釈した。有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、エチル３－ブロモ－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート(３７０mg、５３%収率)を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。

MS計算値: 302.0; MS実測値: 303.0 $[M+H]^+$

【０５２０】

工程Ｂ：エチル３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリ

ジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－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)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２００mg、０.３１mmol)、エチル３－ブロモ－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート(２８０mg)、K_2CO_3(１３０mg、０.９３mmol)および$Pd(dppf)Cl_2$(２１mg、０.０２９mmol)のジオキサン(４mL)およびH_2O(０.４mL)中の混合物を１００℃でN_2下に１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ(１００ml)で希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、エチル３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート(１３０mg、５６.６％収率)を得た。

MS計算値: 742.3; MS実測値: 743.3 $[M+H]^+$

【０５２１】

工程Ｃ：エチル(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート

エチル３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート(１３０mg、０.１８mmol)およびＰＴＳＡ(１７.２mg、０.０９mmol)のＭｅＯＨ(６mL)中の混合物を６０℃で３時間撹拌した。次いで、さらにＰＴＳＡ(１７.２mg、０.０９mmol)を加え、混合物を６０℃でさらに４時間撹拌した。室温に冷却後、混合物をＥｔＯＡｃ(９０ml)で希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、エチル(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート(８０mg、粗製)を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。

MS計算値: 658.2; MS実測値: 659.2 $[M+H]^+$

【０５２２】

工程Ｄ：３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル}－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸(化合物２１４ａ)

エチル(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラート(８０mg)のＭｅＯＨ(４mL)およびH_2O(１.３mL)溶液に$NaOH$(４８.６mg、１.２mmol)を加えた。反応物を８０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却後、混合物のｐＨ値をＨＣｌ水溶液(２mol／Ｌ)で７に調節し、ＤＣＭ(１０mL)で希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２１４ａ(１６.３mg、収率：４２.６％)を白色固体として得た。

MS計算値: 630.2; MS実測値: 631.2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4): 8.09 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.66 (s, 2

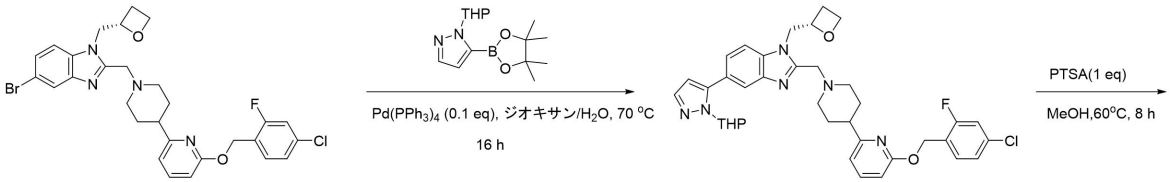
H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 2 H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.32 - 5.25 (m, 1 H), 4.84 - 4.82 (m, 1 H), 4.71 (dd, J= 15.2 Hz, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.65 - 4.60 (m, 1 H), 4.48 - 4.41 (m, 1 H), 4.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.12 - 3.09 (m, 1 H), 3.02 - 2.98 (m, 1 H), 2.81 - 2.77 (m, 1 H), 2.68 - 2.60 (m, 1 H), 2.58 - 2.52 (m, 1 H), 2.41 -2.28 (m, 2 H), 1.92 - 1.86 (m, 4 H)

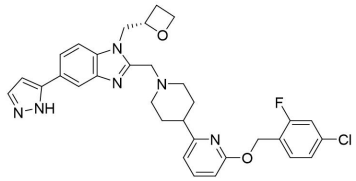
^{19}F-NMR(400 MHz, メタノール-d_4):δ -117.63

【０５２３】

実施例８９：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－(１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１５ａ)

【化２７０】





化合物215a

工程Ａ：２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－５－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－５－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１１９mg、０.２０mmol)および１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－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)－１Ｈ－ピラゾール(１１１mg、０.４０mmol)、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(２３mg、０.０２mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(８３mg、０.６０mmol)のジオキサン(３.５mL)および水(０.５mL)中の混合物を７０℃でＮ$_2$下に１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、ＦＣＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１～５０／１)で精製して、２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－５－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１００mg、収率：７４.６％)を黄色油状物として得た。

MS計算値: 670.3; MS実測値: 671.3 [M+H]$^+$

工程Ｂ：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－(１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１５ａ)

２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－５－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１Ｈ－ベンゾ[

ｄ]イミダゾール(１００ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)のメタノール(４ｍＬ)溶液にｐ－トルエンスルホン酸一水和物(１５ｍｇ、０.０７５ｍｍｏｌ)を加え、混合物を６０℃で４時間撹拌した。さらにｐ－トルエンスルホン酸一水和物(１５ｍｇ、０.０７５ｍｍｏｌ)を加え、混合物を６０℃でさらに４時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、ＭｅＯＨで希釈し、直接分取ＨＰＬＣ(０.１％NH_4HCO_3)で精製して、化合物２１５ａ(４７.８ｍｇ、収率：５４.３％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ５８６.２; ＭＳ実測値: ５８７.２ $[M+H]^+$

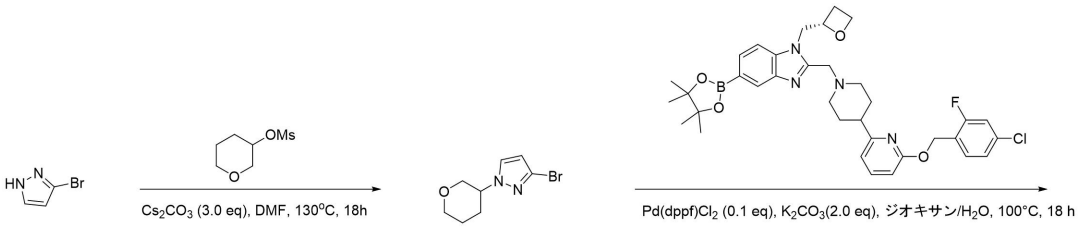
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, メタノール-d_4) δ ７.９２ (ｂｒ.ｓ, １ Ｈ), ７.６９ - ７.５７ (ｍ, ３ Ｈ), ７.４７ (ｔ, Ｊ=７.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.３９ ((ｔ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.１３ - ７.０７ (ｍ, ２ Ｈ), ６.７３ (ｄ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.５８ (ｂｒ.ｓ, １ Ｈ), ６.５４ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.３２ (ｓ, ２ Ｈ), ５.２１ - ５.１５ (ｍ, １ Ｈ), ４.７６ - ４.７２ (ｍ, １ Ｈ), ４.６３ - ４.５８ (ｍ, １ Ｈ), ４.５６ - ４.５０ (ｍ, １ Ｈ), ４.４０ - ４.３４ (ｍ, １ Ｈ), ３.９１ - ３.７６ (ｍ, ２ Ｈ), ２.９７ - ２.９５ (ｍ, １ Ｈ), ２.８８ - ２.８３ (ｍ, １ Ｈ), ２.７４ - ２.６４ (ｍ, １ Ｈ), ２.５８ - ２.４０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.２５ - ２.１３ (ｍ, ２ Ｈ), １.８１ - １.７２ (ｍ, ４ Ｈ)

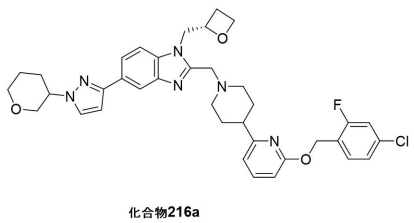
^{19}Ｆ ＮＭＲ(４００ ＭＨｚ, メタノール-d_4) δ -１１７.６６

【０５２４】

実施例９０：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－[１－(ｏｘａｎ－３－イル)－１Ｈ－ピラゾール－３－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１６ａ)

【化２７１】





化合物216a

工程Ａ：３－ブロモ－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)－１Ｈ－ピラゾール

３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール(１.０ｇ、６.８５ｍｍｏｌ)、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルメタンスルホネート(１.２ｇ、６.８５ｍｍｏｌ)および炭酸セシウム(３.７ｇ、２０.５５ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５０ｍｌ)中の混合物を１３０℃で１８時間撹拌した。反応完了後、混合物を酢酸エチル(１５ｍｌ×３)で抽出し、塩水(１５ｍｌ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、３－ブロモ－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)－１Ｈ－ピラゾール(１８０ｍｇ、収率：１１.４％)を暗色油状物として得た。

【０５２５】

工程Ｂ：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－５－[１－(ｏｘａｎ－３－イル)－１Ｈ－ピラゾール－３－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１６ａ)

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－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)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(８０mg、０.１２４mmol)、３－ブロモ－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)－１Ｈ－ピラゾール(８５mg、０.３７２mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(９mg、０.０１２mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(３４mg、０.２４８mmol)のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ(５mL／１.５mL)中の混合物を１００℃でＡｒ下に１８時間撹拌した。混合物を水(５０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×５０mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２１６ａ(９.９mg、収率：１１.９％)を白色固体として得た。

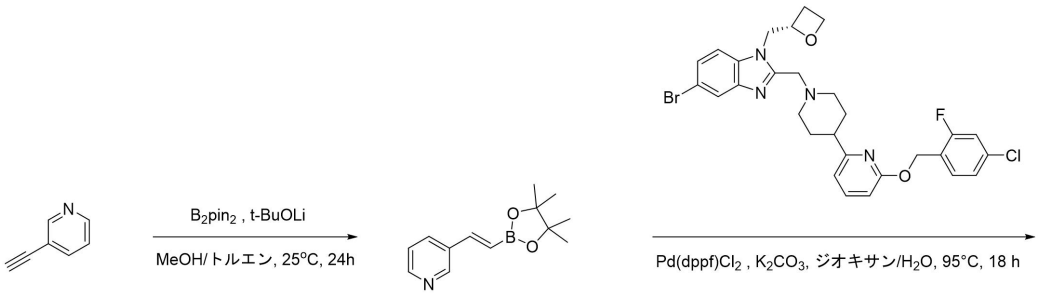
MS計算値: 670.3; MS実測値: 671.2 [M+H]$^+$

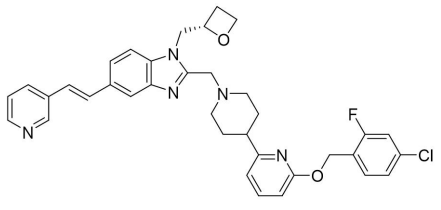
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.01 (d, J =0.8 Hz, 1 H), 7.78 - 7.75 (m, 2 H), 7.63 (d, J =8.8 Hz, 1 H), 7.57 (t, J =8.4 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 2 H), 6.82 (d, J =7.2 Hz, 1 H), 6.65 - 6.62 (m, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 5.29-5.26 (m, 1 H), 4.85 - 4.81 (m, 1 H), 4.72 - 4.60 (m, 2 H), 4.47 - 4.44 (m, 1 H), 4.39-4.35 (m, 1 H), 4.23 - 4.09 (m, 1 H), 4.01 - 3.97 (m, 1 H), 3.91 - 3.86 (m, 2 H), 3.81 - 3.75 (m, 1 H), 3.61 - 3.55 (m, 1 H), 3.06 - 3.05 (m, 1 H), 2.98 - 2.92 (m, 1 H), 2.82 - 2.73 (m, 1 H), 2.70 - 2.60 (m, 1 H), 2.60 - 2.50 (m, 1 H), 2.34 - 2.17 (m, 4 H), 1.90 - 1.80 (m, 6 H)

【０５２６】

実施例９１：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[(Ｅ)－２－(ピリジン－３－イル)エテニル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１７ａ)

【化２７２】





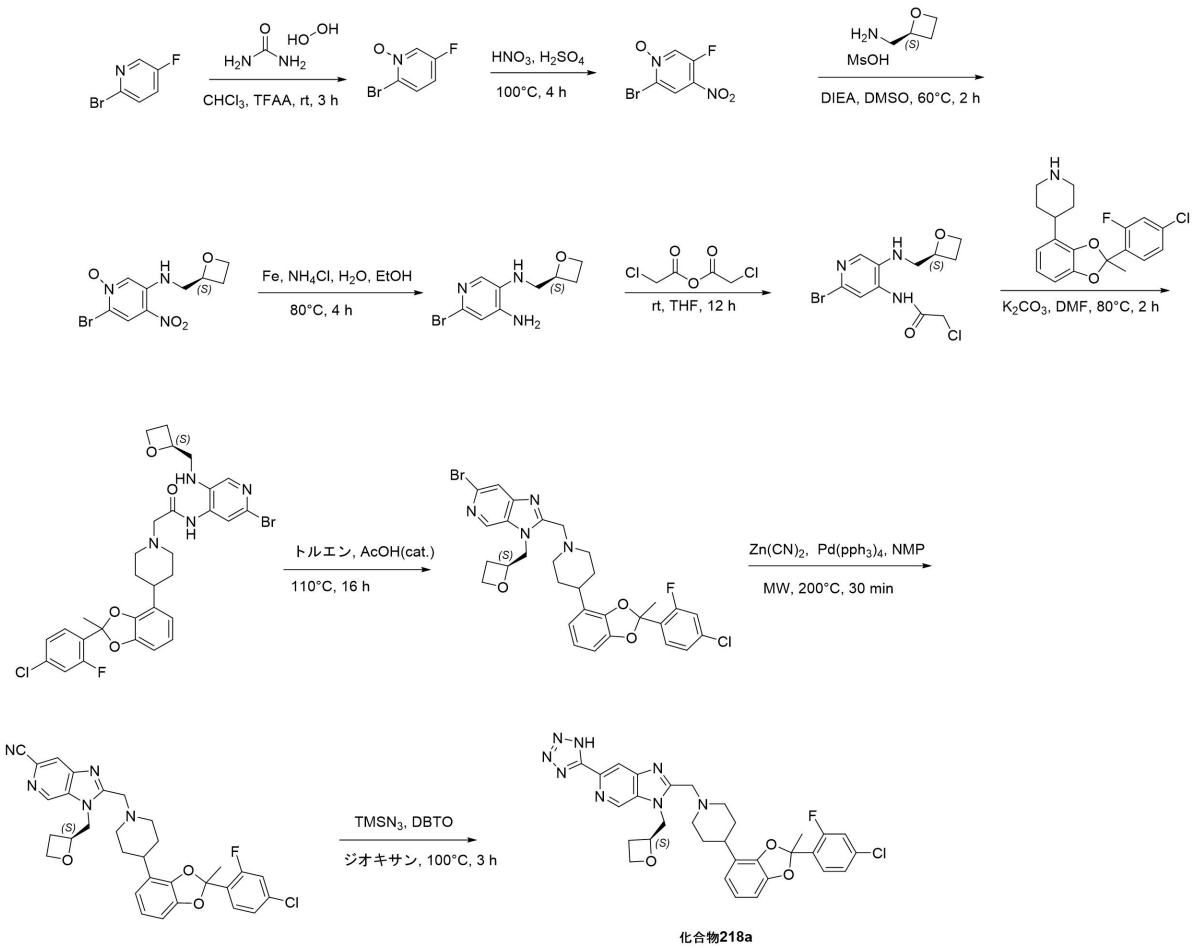
化合物217a

工程Ａ：(Ｅ)－３－(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)ビニル)ピリジン

３－エチニルピリジン(１.０ｇ、９.７１mmol)、Ｂ$_2$Ｐｉｎ$_2$(３.７mg、１４.５６mmol)のメタノール(２０mL)およびトルエン(１.０mL)中の混合物に、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(３８８mg、４.８５mmol)をＮ$_2$下に加えた。混合物を室温で２４時間激しく撹拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカカラム

クロマトグラフィーで精製して、(Ｅ)－３－(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)ビニル)ピリジン(５００mg、収率：２２.３％)を暗色油状物として得た。
ＭＳ計算値: 231.1; ＭＳ実測値: 232.1 [M+H]$^+$
【０５２７】
工程Ｂ：２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[(Ｅ)－２－(ピリジン－３－イル)エテニル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２１７ａ)
(Ｓ)－５－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(６０mg、０.０９３mmol)、(Ｅ)－３－(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)ビニル)ピリジン(６４mg、０.２７９mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(７mg、０.００９mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(３９mg、０.２７９mmol)のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ(５mL／０.５mL)中の混合物を９５℃でＡｒ下に１８時間撹拌した。混合物を水(２０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×５０mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２１７ａ(１６.１mg、収率：２５.８％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 623.2; ＭＳ実測値: 624.2 [M+H]$^+$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ8.70 (d, Ｊ = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (d, Ｊ = 4.0 Hz, 1 H), 8.10 (d, Ｊ = 8.0 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.63 (s, 2 H), 7.57 (t, Ｊ = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 - 7.41 (m, 3 H), 7.24 - 7.17 (m, 3 H), 6.82 (d, Ｊ = 7.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, Ｊ = 8.4 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.30 - 5.22 (m, 1 H), 4.87 - 4.81 (m, 1 H), 4.73 - 4.60 (m, 2 H), 4.49 - 4.42 (m, 1 H), 3.98 (d, Ｊ = 13.2 Hz, 1 H), 3.87 (d, Ｊ = 13.6 Hz, 1 H), 3.09 - 3.02 (m, 1 H), 2.96 - 2.93 (m, 1 H), 2.82 - 2.78 (m, 1 H), 2.69 - 2.60 (m, 1 H), 2.60 - 2.51 (m, 1 H), 2.38 - 2.22 (m, 2 H), 1.90 -1.82 (m, 4 H)
^{19}Ｆ ＮＭＲ(400 MHz, メタノール-d$_4$) δ -117.65
【０５２８】
実施例９２：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２１８ａ)

【化２７３】



化合物218a

工程Ａ：２－ブロモ－５－フルオロピリジン１－オキシド

２－ブロモ－５－フルオロピリジン(５ｇ、２８.４ｍｍｏｌ)、尿素過酸化物(３.４７ｇ、３６.９ｍｍｏｌ)のＣＨＣｌ$_3$(５０ｍＬ)溶液にＴＦＡＡ(１１.９ｇ、５６.８ｍｍｏｌ)を０℃で加えた。反応混合物を室温で３時間加熱した。ＮａＨＳＯ$_3$で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１で溶出して、２－ブロモ－５－フルオロピリジン１－オキシド(４.９ｍｇ、９０.７％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: １９０.９; ＭＳ実測値: １９１.８ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５２９】

工程Ｂ：２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロピリジン１－オキシド

２－ブロモ－５－フルオロピリジン１－オキシド(３ｇ、１５.７ｍｍｏｌ)のＨ$_2$ＳＯ$_4$(５２ｍＬ)溶液にＨＮＯ$_3$(２６ｍＬ)を室温で加えた。反応混合物を１００℃で４時間加熱した。反応物を氷水にゆっくり注加し、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$でｐＨ値を７に調節し、ＥＡで抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５：１で溶出して、２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロピリジン１－オキシド(３ｇ、９３％収率)を黄色固体として得た。

【０５３０】

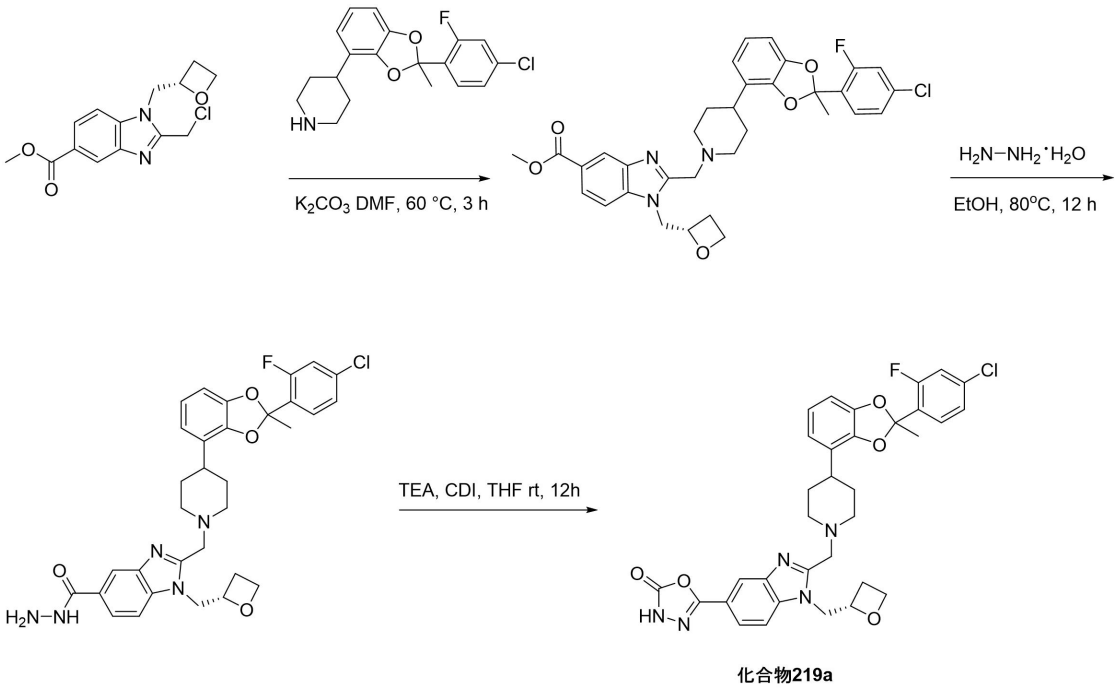
工程Ｃ：(Ｓ)－２－ブロモ－４－ニトロ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン１－オキシド

２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロピリジン１－オキシド(５００ｍｇ、２.１１８ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(８ｍＬ)溶液に(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンメタンスルホネート(４６５ｍｇ、２.５４２ｍｍｏｌ)およびＤＩＥＡ(５４６ｍｇ、４.２３６ｍｍｏｌ)を加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカ

ゲルカラムで精製し、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１で溶出して、(Ｓ)－２－ブロモ－４－ニトロ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン１－オキシド(５１０mg、７９％収率)を黄色固体として得た。
ＭＳ計算値：３０３.０；ＭＳ実測値：３０３.９［Ｍ+Ｈ］$^{+}$
【０５３１】
工程Ｄ：(Ｓ)－６－ブロモ－Ｎ^{3}－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－３,４－ジアミン
(Ｓ)－２－ブロモ－４－ニトロ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン１－オキシド(５１０mg、１.６５０mmol)のＥｔＯＨ(１０mL)および水(２mL)溶液に塩化アンモニウム(８７５mg、１６.５０mmol)および鉄粉(９２４mg、１６.５０mmol)を加えた。溶液を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣を水および酢酸エチルで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、(Ｓ)－６－ブロモ－Ｎ^{3}－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－３,４－ジアミン(３００mg、７０.７％収率)を得た。
ＭＳ計算値：２５７.０；ＭＳ実測値：２９９.０［Ｍ+Ｈ+４１］$^{+}$
【０５３２】
工程Ｅ：(Ｓ)－Ｎ－(２－ブロモ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－４－イル)－２－クロロアセトアミド
(Ｓ)－６－ブロモ－Ｎ^{3}－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－３,４－ジアミン(６００mg、２.３３４mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(４３９mg、２.５６８mmol)を加えた。得られた混合物を室温で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：２で溶出して、(Ｓ)－Ｎ－(２－ブロモ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－４－イル)－２－クロロアセトアミド(５００mg、６３.９％収率)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値：３３３.０；ＭＳ実測値：３３４.０［Ｍ+Ｈ］$^{+}$
【０５３３】
工程Ｆ：Ｎ－(２－ブロモ－５－(((((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)アミノ)ピリジン－４－イル)－２－(４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)アセトアミド
(Ｓ)－Ｎ－(２－ブロモ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－４－イル)－２－クロロアセトアミド(５００mg、１.４９２mmol)、４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(５７３mg)およびK_2CO_3(６１８mg、４.４７６mmol)のＤＭＦ(１０mL)中の混合物を８０℃で２時間加熱した。水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：２で溶出して、Ｎ－(２－ブロモ－５－(((((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)アミノ)ピリジン－４－イル)－２－(４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)アセトアミド(２９０mg、３０％収率)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値：６４４.１；ＭＳ実測値：６４５.１［Ｍ+Ｈ］$^{+}$
【０５３４】
工程Ｇ：６－ブロモ－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン
Ｎ－(２－ブロモ－５－(((((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)アミノ)ピリジン－４－イル)－２－(４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)アセトアミド(２６０mg、０.３６６mmol)およびＡｃＯＨ(１滴)のトルエン(５mL)中の混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、ＥｔＯＡｃで溶出して、６－ブロモ－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル

ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(１８０mg、７１％収率)を明黄色固体として得た。
MS計算値: 626.1; MS実測値: 627.1 [M+H]+
【０５３５】
工程Ｈ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル
脱気した６－ブロモ－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(９０mg、０.１４３mmol)、Ｚｎ(ＣＮ)$_2$(１２.６mg、０.１０７mmol)およびＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(２４.８mg、０.０２１mmol)の無水ＮＭＰ(１.５mL)溶液をマイクロ波オーブンで２００℃で３０分間加熱し、次いで水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(３０mg、収率：３６％)を灰白色固体として得た。
MS計算値: 573.2; MS実測値: 574.2 [M+H]+
【０５３６】
工程Ｉ：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２１８ａ)
２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(３０mg、０.０５２mmol)、ＴＭＳＮ$_3$(１８mg、０.１５７mmol)およびＤＢＴＯ(ジブチル(オキソ)スズ)(２６mg、０.１０４mmol)のジオキサン(２mL)中の混合物を１００℃で３時間、窒素雰囲気下に加熱した。溶媒を減圧下除去した。粗製生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２１８ａ(３.２５mg、収率：１０％)を白色固体として得た。
MS計算値: 616.2; MS実測値: 617.2 [M+H]+
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): 9.20 (br.s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.70-6.81 (m, 3 H), 5.15-5.22 (m, 1 H), 4.86-4.96 (m, 1 H), 4.72-4.79 (m, 1 H), 4.39-4.53 (m, 2 H), 4.02 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.03-3.09 (m, 1 H), 2.88-2.92 (m, 1 H), 2.62-2.80 (m, 2 H), 2.39-2.46 (m, 1 H), 2.18-2.33 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.68-1.82 (m, 4 H)
【０５３７】
実施例９３：５－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－２,３－ジヒドロ－１,３,４－オキサジアゾール－２－オン(化合物２１９ａ)

【化２７４】



化合物219a

工程Ａ：メチル２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシラート

４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(８０８mg、２.３３mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(９６５mg、６.９９mmol)のＤＭＦ(７ml)中の混合物にメチル(Ｓ)－２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシラート(６８５mg、２.３３mmol)を加えた。反応物を６０℃で３時間撹拌した。Ｈ$_2$Ｏ(１０mL)で反応停止させ、ＥＡ(１０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、メチル２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシラート(７００mg、収率：８６％)を黄色油状物として得た。

MS計算値: 605.2; MS実測値: 606.3 [M+H]$^+$

【０５３８】

工程Ｂ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボヒドラジド

メチル２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシラート(１００mg、０.１７mmol)のＥｔＯＨ(１mL)溶液にヒドラジン水和物(２５mg、０.５mmol)を加えた。反応物を８０℃で１２時間撹拌した。反応完了後、Ｈ$_2$Ｏ(２mL)で反応停止させ、ＥＡ(２mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、濃縮して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボヒドラジド(１００mg、収率：８０％)を無色油状物として得た。

MS計算値: 605.2; MS実測値: 606.0 [M+H]$^+$

【０５３９】

工程Ｃ：５－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－２,３－ジヒドロ－１,３,４－オキサジアゾール－２－オン(化合物２１９ａ)

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボヒドラジド(１００mg、０.１７mmol)のＴＨＦ(１mL)溶液にＣＤＩ(４０mg、０.２５mmol)およびＴＥＡ(３５mg、０.３４mmol)を室温で加えた。反応混合物をｒｔで１２時間撹拌した。反応完了後、反応物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２１９ａ(１４.３２mg、収率：１４％)を白色固体として得た。

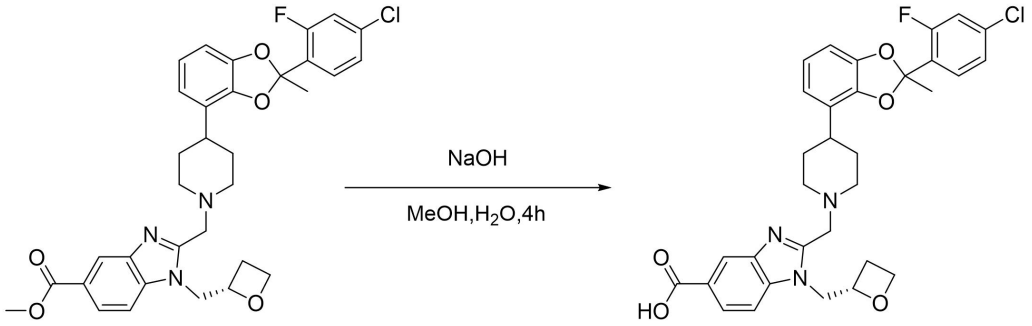
MS計算値: 631.2; MS実測値: 632.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (s, 1 H), 7.97 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.52-7.59 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.72-6.81 (m, 3 H), 5.09-5.14 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 4.61-4.65 (m, 1 H), 4.35-4.51 (m, 2 H), 3.92-3.97 (m, 1 H), 3.79 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.98-3.03 (m, 1 H), 2.84-2.90 (m, 1 H), 2.60-2.74 (m, 2 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.12-2.30 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.68-1.80 (m, 4 H)

【０５４０】

実施例９４：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボン酸(化合物１６１ａ)

【化２７５】

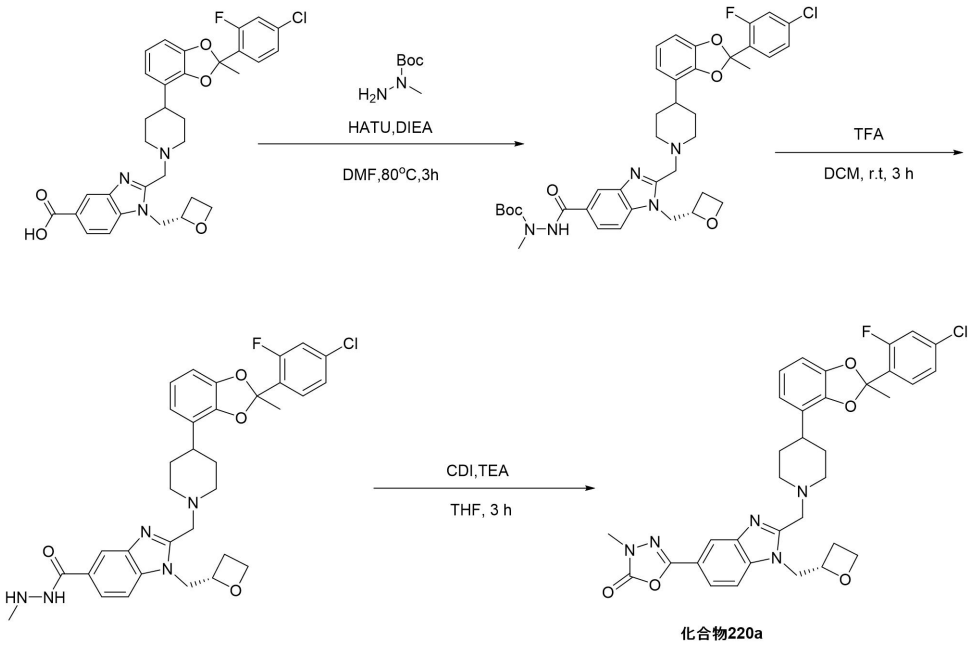


化合物161a

メチル２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシラート(１００mg、０.１６mmol)のＭｅＯＨ(６mL)およびＨ$_2$Ｏ(２mL)溶液にＮａＯＨ(３３mg、０.８６mmol)を室温で加えた。反応物を４０℃で４時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(２０mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボン酸(６５mg、６３％収率)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.63 (m, 2H), 7.06 - 7.17 (m, 2H), 6.65 - 6.80 (m, 3H), 5.19 - 5.33 (m,

1H), 4.72 (br.s, 2H), 4.60 - 4.66 (m, 1H), 4.34 - 4.47 (m, 1H), 3.90 - 4.16 (m, 2H), 2.90 - 3.09 (m, 2H), 2.68 - 2.81 (m, 2H), 2.26 - 2.60 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.75 - 1.20 (m, 4H)
MS計算値: 591.2; MS実測値: 592.2 [M+H]+
【０５４１】
実施例９５：５－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－３－メチル－２,３－ジヒドロ－１,３,４－オキサジアゾール－２－オン(化合物２２０ａ)
【化２７６】



化合物220a

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル２－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニル)－１－メチルヒドラジン－１－カルボキシラート
２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボン酸(６５mg、０.１１mmol)のＤＭＦ(５mL)溶液にｔｅｒｔ－ブチル１－メチルヒドラジン－１－カルボキシラート(２３.３６mg、０.１６mmol)、ＤＩＥＡ(３５mg、０.２７mmol)およびＨＡＴＵ(６０mg、０.１６mmol)を加えた。反応物を８０℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応混合物のｐＨ値をＡｃＯＨで７に調節し、続いて水(２０mL)を加え、酢酸エチル(２０mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。反応物を分取ＴＬＣで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニル)－１－メチルヒドラジン－１－カルボキシラート(４９mg、６２％収率)を無色油状物として得た。
MS計算値: 719.3; MS実測値: 720.3 [M+H]+
【０５４２】
工程Ｂ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－メチル－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボヒドラ

ジド

ｔｅｒｔ－ブチル２－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニル)－１－メチルヒドラジン－１－カルボキシラート(４９mg、０.２２mmol)、ＴＦＡ(０.１２５mL)のＤＣＭ(０.５ml)中の混合物をｒｔで３時間撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$(１０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(２０mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－メチル－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボヒドラジド(５７mg、収率：９０％)を黄色油状物として得た。

MS計算値: 619.2; MS実測値: 620.2 $[M+H]^+$

【０５４３】

工程Ｃ：５－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－３－メチル－２,３－ジヒドロ－１,３,４－オキサジアゾール－２－オン(化合物２２０ａ)

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－メチル－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボヒドラジド(５７mg、０.０９２mmol)のＴＨＦ(０.５mL)溶液にＴＥＡ(１８mg、０.１８４mmol)およびＣＤＩ(２２.３mg、０.１３８mmol)を加えた。反応物を３０℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２２０ａ(１.３６mg、収率：２％)を白色固体として得た。

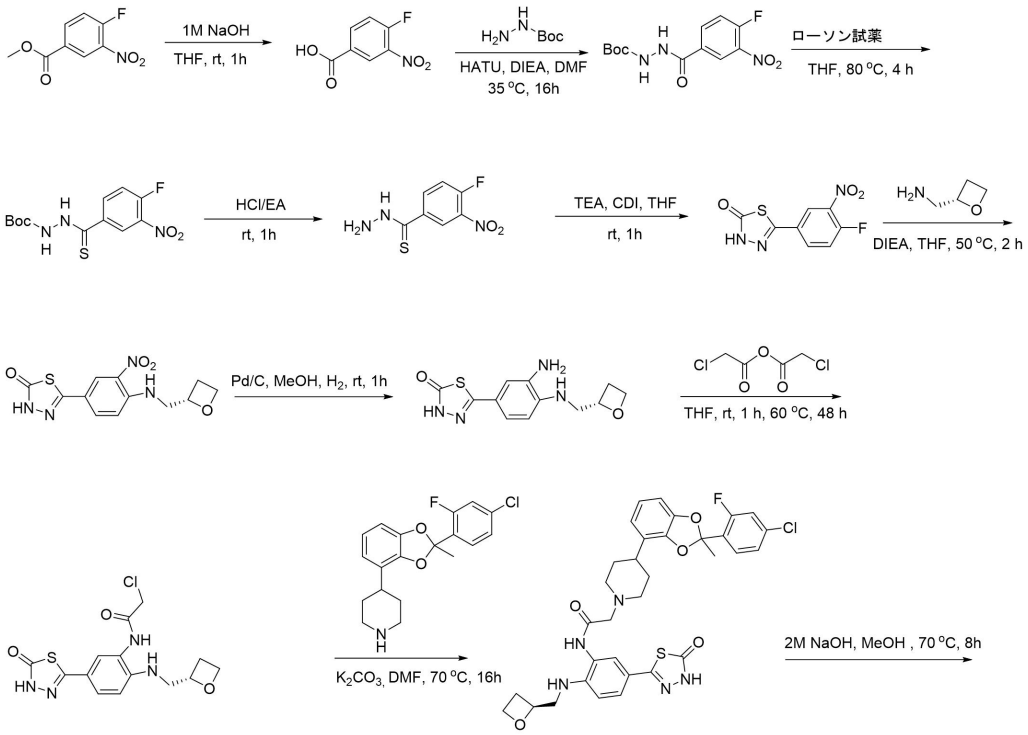
MS計算値: 645.2; MS実測値: 646.3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 8.27 (br.s, 1 H), 7.89 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.47-7.54 (m, 2 H), 7.11-7.14 (m, 2 H), 6.72-6.82 (m, 2 H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.44-5.27 (m, 6 H), 3.72-4.02 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.28-3.44 (m, 2 H), 2.70-3.05 (m, 3 H), 2.30-2.60 (m, 3 H), 2.01-2.20 (m, 5 H)

【０５４４】

実施例９６：５－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－２,３－ジヒドロ－１,３,４－チアジアゾール－２－オン(化合物２２１ａ)

【化２７７】



化合物221a

工程Ａ：４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸

メチル４－フルオロ－３－ニトロベンゾエート(５ｇ、２５.１３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５０ｍＬ)溶液にＮａＯＨ(１Ｍ、５０ｍＬ)を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣を水で希釈し、次いでｐＨ値を１ＮＨＣｌを使用して４～５に調節した。２００ｍＬの水を加え、混合物をＤＣＭ(３００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸(４.６ｇ、収率：９９％)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値：１８５.０；ＭＳ実測値：１８３.８［Ｍ-Ｈ］$^-$

【０５４５】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル２－(４－フルオロ－３－ニトロベンゾイル)ヒドラジン－１－カルボキシラート

４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸(４.６ｇ、２４.８６ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(１４.１７ｇ、３７.２９ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(６.４ｇ、４９.７２ｍｍｏｌ)およびｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシラート(３.９３ｇ、２９.８０ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３５ｍＬ)中の混合物を３５℃で１６時間撹拌した。反応完了後、混合物を水(１５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(２００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させた。次いで、混合物を濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝６：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－(４－フルオロ－３－ニトロベンゾイル)ヒドラジン－１－カルボキシラート(４.６８ｇ、収率：６３％)を黄色固体として得た。

MS計算値: 299.1; MS実測値: 297.8 [M-H]-
【０５４６】
工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル２－(４－フルオロ－３－ニトロフェニルカルボノチオイル)ヒドラジン－１－カルボキシラート
ｔｅｒｔ－ブチル２－(４－フルオロ－３－ニトロベンゾイル)ヒドラジン－１－カルボキシラート(４.６８ｇ、１５.６５mmol)、ローソン試薬(９.５ｇ、２３.４８mmol)のＴＨＦ(５０mL)中の混合物を８０℃で４時間、N_2雰囲気下に撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－(４－フルオロ－３－ニトロフェニルカルボノチオイル)ヒドラジン－１－カルボキシラート(２.４６ｇ、収率：５０％)を緑色固体として得た。
MS計算値: 315.1; MS実測値: 314.1 [M-H]-
【０５４７】
工程Ｄ：４－フルオロ－３－ニトロベンゾチオヒドラジド
ｔｅｒｔ－ブチル２－(４－フルオロ－３－ニトロフェニルカルボノチオイル)ヒドラジン－１－カルボキシラート(１.１６ｇ、３.６８mmol)のＥＡ(１０ml)中の混合物にＨＣｌ／ＥＡ(３Ｍ、１０mL、８.２当量)を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮して、４－フルオロ－３－ニトロベンゾチオヒドラジド(６００mg、収率：７５％)を黄色固体として得た。
MS計算値: 215.0; MS実測値: 214.1 [M-H]-
【０５４８】
工程Ｅ：５－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２(３Ｈ)－オン
４－フルオロ－３－ニトロベンゾチオヒドラジド(６００mg、２.８mmol)、ＣＤＩ(５５０mg、３.４mmol)およびＴＥＡ(８４.８mg、８.４mmol)のＴＨＦ(６mL)中の混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を水(２００mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させた。次いで、混合物を濾過し、減圧下濃縮して、５－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２(３Ｈ)－オン(７００mg粗製)を褐色固体として得た。
MS計算値: 241.0; MS実測値: 240.1 [M-H]-. (確認要)
【０５４９】
工程Ｆ：(Ｓ)－５－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２(３Ｈ)－オン
５－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２(３Ｈ)－オン(７００mg、２.９０mmol)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(６９０mg、３.７８mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液にＤＩＥＡ(１.１２ｇ、８.７０mmol)を室温で加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(５０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１００mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－５－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２(３Ｈ)－オン(２８０mg、収率：３１％)を赤色固体として得た。
MS計算値: 308.06; MS実測値: 309.0 [M+H]-
【０５５０】
工程Ｇ：(Ｓ)－５－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２(３Ｈ)－オン
(Ｓ)－５－(３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２(３Ｈ)－オン(２８０mg、０.９１mmol)のＭｅＯＨ(５mL)溶液にＰｄ／Ｃ(湿、１０％、１００mg)を加えた。混合物を室温でH_2下に１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濃縮して、(Ｓ)－５－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２(３Ｈ)－オン(

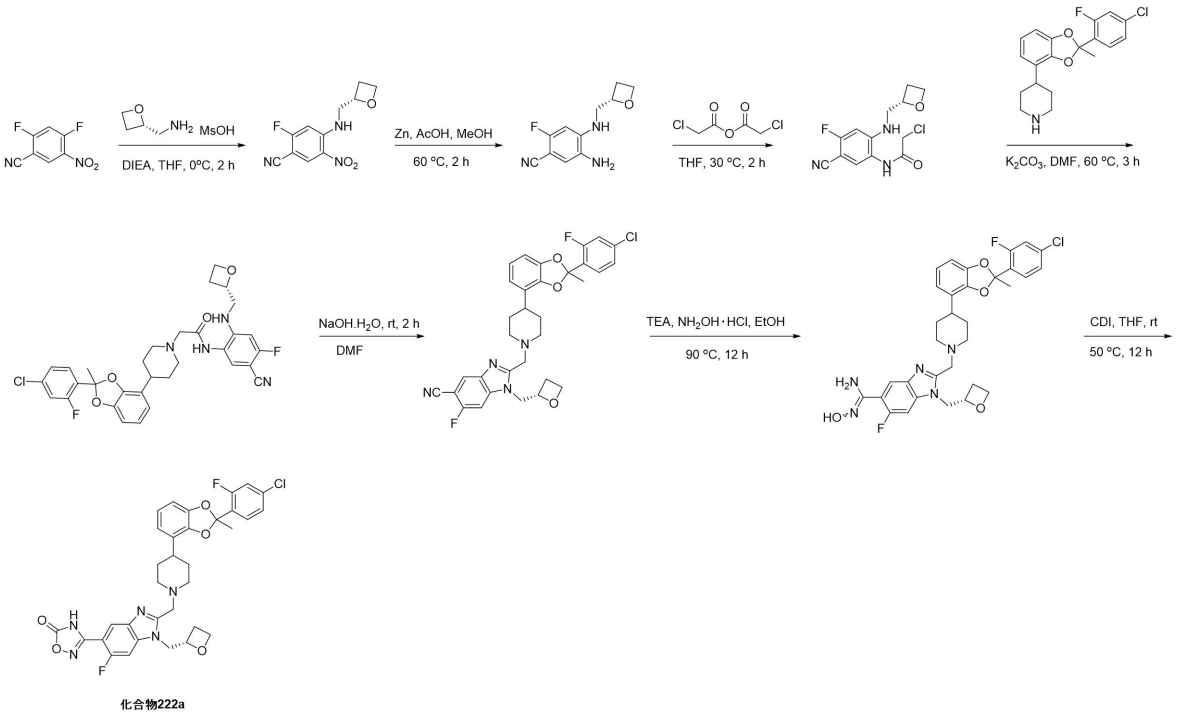
１８０ｍｇ、収率：７１％)を暗褐色固体として得た。
ＭＳ計算値：２７８.１；ＭＳ実測値：２７９.０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５５１】
工程Ｈ：(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)－５－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)フェニル)アセトアミド
(Ｓ)－５－(３－アミノ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２(３Ｈ)－オン(１５０ｍｇ、０.５４ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液に２－クロロ酢酸無水物(１１０ｍｇ、０.６４ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。次いで、反応物を６０℃で４８時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濃縮して、粗製生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)－５－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)フェニル)アセトアミド(９０ｍｇ、収率：４８％)を黄色油状物として得た。
ＭＳ計算値：３５４.１；ＭＳ実測値：３５５.０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５５２】
工程Ｉ：２－(４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－(２－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)アミノ)－５－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)フェニル)アセトアミド
(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)－５－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)フェニル)アセトアミド(１５０ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)および４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(２３２ｍｇ、０.６７ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液にK_2CO_3(１８６.３ｍｇ、１.３５ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、水(１０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(２０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(２０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製して、２－(４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－(２－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)アミノ)－５－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)フェニル)アセトアミド(９０ｍｇ、３０％収率)を黄色油状物として得た。
ＭＳ計算値：６６５.２；ＭＳ実測値：６６６.０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５５３】
工程Ｊ：５－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－２,３－ジヒドロ－１,３,４－チアジアゾール－２－オン(化合物２２１ａ)
２－(４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－(２－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)アミノ)－５－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)フェニル)アセトアミド(９０ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(３ｍＬ)溶液にＮａＯＨ(２Ｍ、１ｍＬ)を加えた。反応物を７０℃で８時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２２１ａ(１０.９９ｍｇ、収率：１２％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値：６４７.２；ＭＳ実測値：６４８.３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): ８.２９ (ｓ, １ Ｈ), ７.８６ (ｓ, １ Ｈ), ７.７６ (ｄ, Ｊ=８.８ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６０ (ｄｄ, Ｊ=８.８ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５４-７.５７ (ｍ, ２ Ｈ), ７.３３ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, ２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.７７-６.８０ (ｍ, ２ Ｈ), ６.７３-６.７６ (ｍ, １ Ｈ), ５.０９

-5.14 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 4.58-4.63 (m, 1 H), 4.43-4.48 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 3.94 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 2.97-3.04 (m, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.55-2.75 (m, 2 H), 2.15-2.28 (m, 2 H), 2.01-2.05 (m, 4 H), 1.65-1.82 (m, 4 H)

【０５５４】

実施例９７：３－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－フルオロ－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物２２２ａ)

【化２７８】



化合物222a

工程Ａ：(Ｓ)－２－フルオロ－５－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル

２,４－ジフルオロ－５－ニトロベンゾニトリル(３ｇ、６.３mmol)のＴＨＦ(３０mL)溶液に(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(２.６９ｇ、１４.７mmol)およびＤＩＥＡ(６ｇ、４９mmol)を連続的に０℃で加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌した。反応完了後、H_2Oで反応停止させ、ＥＡ(３０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－２－フルオロ－５－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(２.１ｇ、７０％収率)を黄色固体として得た。

MS計算値: 251.1; MS実測値: 251.9 $[M+H]^+$

【０５５５】

工程Ｂ：(Ｓ)－５－アミノ－２－フルオロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル

(Ｓ)－２－フルオロ－５－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(２.１ｇ、８.４mmol)およびＺｎ(５.５ｇ)のＭｅＯＨ(２１mL)溶液にＡｃＯＨ(１.５１ｇ)を室温で加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、固体を$NaHCO_3$(水性)で洗浄した。濾液をH_2Oで反応停止させ、ＥＡ(２０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、(Ｓ)－５－アミノ－２－フルオロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニト

リル(１．８ｇ、８５．７％収率)を黄色固体として得た。
ＭＳ計算値：２２１．１；ＭＳ実測値：２２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５５６】
工程Ｃ：(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－シアノ－４－フルオロ－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド
(Ｓ)－５－アミノ－２－フルオロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(１．８ｇ、８．１４ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１８ｍＬ)溶液に２－クロロ酢酸無水物(１．７ｇ、９．７７ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を３０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－シアノ－４－フルオロ－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(６１０ｍｇ、３０％収率)を黄色油状物として得た。
ＭＳ計算値：２９７．１；ＭＳ実測値：２９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５５７】
工程Ｄ：２－(４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－シアノ－４－フルオロ－２－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)アミノ)フェニル)アセトアミド
４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(５８３ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(６９７ｍｇ、５．０５ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５ｍｌ)中の混合物に(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－シアノ－４－フルオロ－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(５００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を６０℃で３時間撹拌した。反応完了後、H_2Oで反応停止させ、ＥＡ(５ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、２－(４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－シアノ－４－フルオロ－２－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(５００ｍｇ、収率：８５．７％)を黄色固体として得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。
ＭＳ計算値：６０８．２；ＭＳ実測値：６０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５５８】
工程Ｅ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル
２－(４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－シアノ－４－フルオロ－２－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(５００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５ｍＬ)溶液に２Ｍ　ＮａＯＨ(１ｍＬ)を加えた。反応物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、H_2Oで反応停止させ、ＥＡ(５ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(３００ｍｇ、収率：６０％)を無色油状物として得た。
ＭＳ計算値：５９０．２；ＭＳ実測値：５９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５５９】
工程Ｆ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

－５－カルボキシミドアミド

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(１００ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１ｍｌ)溶液にＮＨ$_2$ＯＨ.ＨＣｌ(９４.６ｍｇ、１.２８ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１３７ｍｇ、１.２８ｍｍｏｌ)を連続的に加えた。反応物を９０℃で１２時間撹拌した。反応完了後、Ｈ$_2$Ｏで反応停止させ、ＥＡ(５ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。反応物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(８０ｍｇ、収率：８０％)を無色油状物として得た。

ＭＳ計算値: 623.2; ＭＳ実測値: 624.2[M+H]$^+$

【０５６０】

工程Ｇ：３－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－フルオロ－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物２２２ａ)

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(８０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１ｍＬ)溶液にＣＤＩ(３１ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(２６ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)を連続的に加えた。反応物を５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２２２ａ(１.０７ｍｇ、収率：１％)を白色固体として得た。

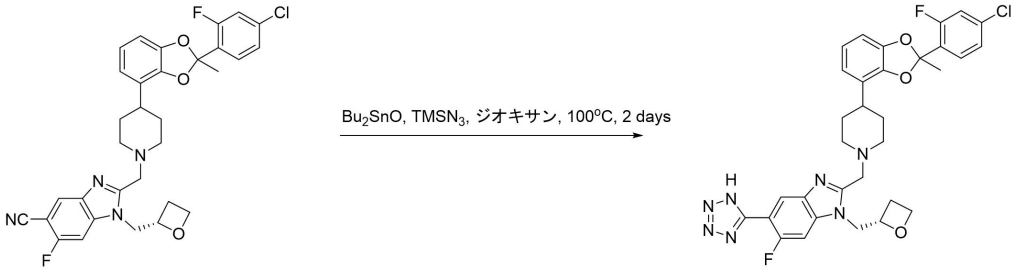
ＭＳ計算値: 649.2; ＭＳ実測値: 650.2 [M+H]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.53-7.66 (m, 3 H), 7.24-7.29 (m, 1 H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.67-6.83 (m, 3 H), 4.59-4.68 (m, 2 H), 4.45-4.51 (m, 1 H), 3.85-4.10 (m, 2 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 2.66-2.84 (m, 2 H), 2.47-2.55 (m, 1 H), 2.20-2.38 (m, 2 H), 2.02-2.04 (m, 3 H), 1.75-1.96 (m, 3 H), 1.49-1.51 (m, 1 H), 1.27-1.33 (m, 2 H)

【０５６１】

実施例９８：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－フルオロ－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２２３ａ)

【化２７９】



化合物223a

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(

４０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ)のジオキサン(１ｍＬ)中の混合物にＴＭＳＮ$_3$(４０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ)およびＢｕＳｎＯ$_2$(５２．３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ)を連続的に加えた。反応物を１００℃で２日間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２２３ａ(１．１１ｍｇ、収率：２％)を白色固体として得た。

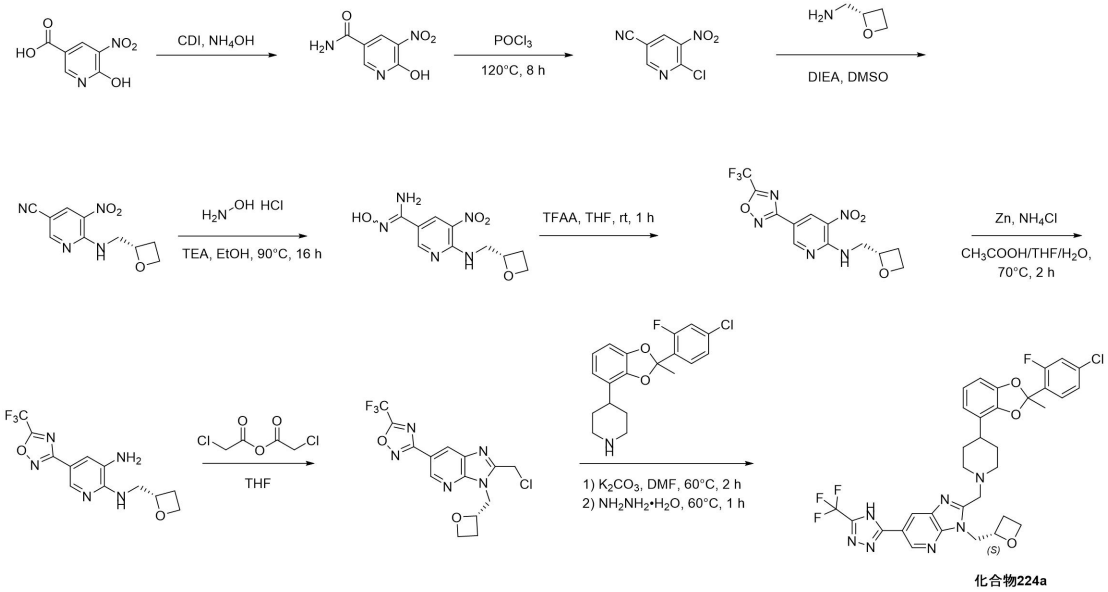
ＭＳ計算値：６３３．２；ＭＳ実測値：６３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-ｄ$_6$)：δ ８.４０-８.４４ (ｍ, １ Ｈ), ７.４４ (ｔ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １Ｈ), ７.０３-７.１３ (ｍ, ３ Ｈ), ６.６３-６.７８ (ｍ, ３ Ｈ), ５.０５-５.１５ (ｍ, １ Ｈ), ４.５８-４.６２ (ｍ, １ Ｈ), ４.２５-４.３９ (ｍ, ２ Ｈ), ４.１２-４.２２ (ｍ, ３ Ｈ), ３.５０-３.６３ (ｍ, ２ Ｈ), ２.７８-２.８９ (ｍ, ２ Ｈ), ２.６０-２.７４ (ｍ, ４ Ｈ), ２.３５-２.４２ (ｍ, １ Ｈ), ２.０５-２.２０(ｍ, １Ｈ), １.９２-２.０４(ｍ, ４Ｈ)

【０５６２】

実施例９９：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２２４ａ)

【化２８０】



化合物224a

工程Ａ：６－ヒドロキシ－５－ニトロニコチンアミド

６－ヒドロキシ－５－ニトロニコチン酸(５ｇ、２７．２ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２５ｍＬ)溶液にＣＤＩ(４．８５ｇ、２９．９ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌した。次いで、アンモニア(３５ｍＬ、２５％～２８％ｗ／ｗ水溶液)を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、水で洗浄した。固体を乾燥させて、６－ヒドロキシ－５－ニトロニコチンアミド(４．２ｇ、粗製８６％収率)を黄色固体として得た。

【０５６３】

工程Ｂ：６－クロロ－５－ニトロニコチノニトリル

６－ヒドロキシ－５－ニトロニコチンアミド(４．２ｇ、２３．０ｍｍｏｌ)をＰＯＣｌ$_3$(４０ｍＬ)に溶解した。反応物を１２０℃で８時間撹拌した。反応物を減圧下に濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を酢酸エチル(１００ｍＬ)に溶解し、ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄した。有機層を塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、６－クロロ－５－ニトロニコチノニトリル(２．７ｇ、６４％収率)を黄色固体として得た。

【０５６４】

工程Ｃ：(Ｓ)－５－ニトロ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチノニトリル

６－クロロ－５－ニトロニコチノニトリル(１ｇ、５.５ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(１.２ｇ、６.５ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(１０ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(２.１１ｇ、１６.５ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で１時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝３：１)で精製して、(Ｓ)－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(１.４ｇ、粗製)を橙色固体として得た。

ＭＳ計算値: ２３４.１; ＭＳ実測値: ２３５.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５６５】

工程Ｄ：(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチンイミドアミド

(Ｓ)－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(１.４ｇ、６.０ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１５ｍＬ)溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(２.０６ｇ、３０.０ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(３.６ｇ、３６.０ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を９０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチンイミドアミド(１.１ｇ、６９％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: ２６７.１; ＭＳ実測値: ２６８.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５６６】

工程Ｅ：(Ｓ)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン

(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチンイミドアミド(１.０ｇ、３.７ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液にＴＦＡＡ(３.１４ｇ、１４.８ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、ＮａＨＣＯ$_3$溶液(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝５：１)で精製して、(Ｓ)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン(１.０ｇ、７６％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: ３４５.１; ＭＳ実測値: ３４６.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５６７】

工程Ｆ：(Ｓ)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン

(Ｓ)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン(９５０ｍｇ、２.７５ｍｍｏｌ)のＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ(１０ｍＬ／１ｍＬ)溶液にＺｎ(１.８ｇ、２７.５ｍｍｏｌ)、ＮＨ$_4$Ｃｌ(２.９ｇ、５５.０ｍｍｏｌ)およびＣＨ$_3$ＣＯＯＨ(０.５ｍｌ)を加えた。反応物を７０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、(Ｓ)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン(６００ｍｇ、６９％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: ３１５.１; ＭＳ実測値: ３１６.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５６８】

工程Ｇ：(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン(６００mg、１.９mmol)のＴＨＦ(６mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(３５６mg、２.１mmol)を室温で加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。次いで、反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝２：１)で精製して、(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(４４０mg、６２％収率)を黄色固体として得た。

MS計算値: 373.1; MS実測値: 374.0 [M+H]$^+$

【０５６９】

工程Ｈ：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２２４ａ)

(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(４０mg、０.１mmol)、４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(４０mg)およびK_2CO_3(４４mg、０.３mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。次いで、$NH_2NH_2 \cdot H_2O$(５４mg、１.０mmol)を反応物に加えた。反応物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２２４ａ(１５.８１mg、２２％収率)を白色固体として得た。

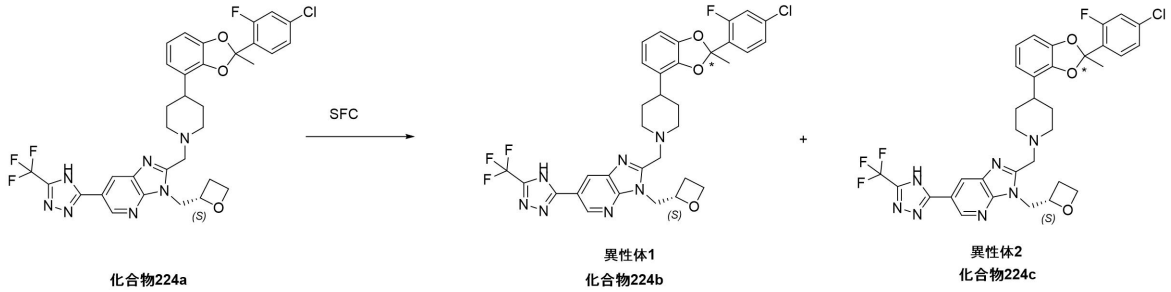
MS計算値: 683.2; MS実測値: 684.5 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53-7.59 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.4 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 6.72-6.81 (m, 3 H), 5.17-5.24 (m, 1 H), 4.83-4.88 (m, 1 H), 4.70-4.75 (m, 1 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.36-4.41 (m, 1 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 2.92-3.02 (m, 2 H), 2.63-2.74 (m, 2 H), 2.45-2.56 (m, 1 H), 2.20-2.33 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.72-1.83 (m, 4 H)

【０５７０】

実施例１００：化合物２２４ｂおよび化合物２２４ｃ

【化２８１】

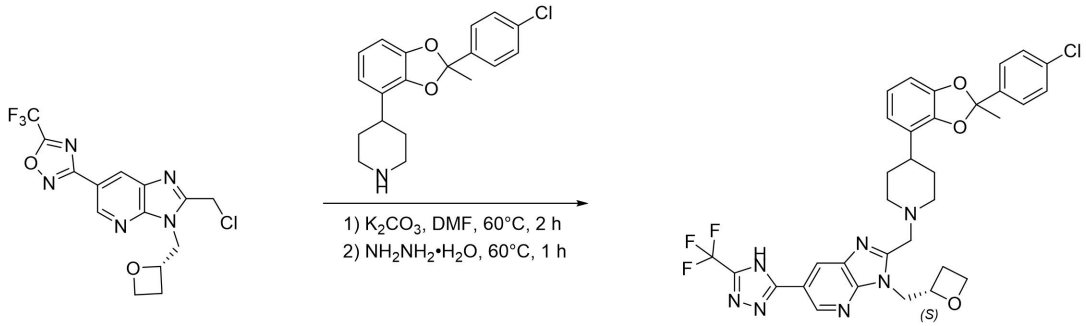


化合物２２４ａ(３００mg、０.４４mmol)をＳＦＣ(カラム：DAICELCHIRALCEL@OZ、２５０×２５mm、１０mm；移動相Ａ：超臨界CO_2、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ(＋０.１％７.０mmol／ＬアンモニアのＭｅＯＨ)、８０ml／分でＡ：Ｂ＝７０：３０；カラム温度：ＲＴ；背圧：１００バール；波長：２１４nm)で分離して、化合物２２４ｂ(異性体１、１０７.３７mg、３６％収率)および化合物２２４ｃ(異性体２、１２５.６mg、４２％収率)を白色固体として得た。

化合物２２４ｂ：

キラル分析法：カラム：DAICELCHIRALCEL@OZ、１００×３.０mm、３mm；移動相Ａ：超臨界CO_2、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ(＋０.１％ＤＥＡ)勾配：１.５mL／分でＡ：Ｂ＝９５：５(０.００分)、６０：４０(５.５０分)、６０：４０(８.００分)；カラム温度

：３５℃；背圧：１８００psi；波長：２１４nm。Ｒｔ＝４.７８７分。
MS計算値: 683.2; MS実測値: 684.4 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 15.38 (br s, 1 H), 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.50-7.59 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.0 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 6.70-6.80 (m, 3 H), 5.18-5.24 (m, 1 H), 4.86 (dd, J=14.8 Hz, J=6.4 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J=14.8 Hz, J=4.4 Hz, 1 H), 4.43-4.51 (m, 1 H), 4.34-4.41 (m, 1 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 2.98 (t, J=12.0 Hz, 2 H), 2.62-2.75 (m, 2 H), 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.21-2.33 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.72-1.83 (m, 4 H)
化合物２２４ｃ：
キラル分析法：カラム：DAICELCHIRALCEL@OZ、１００×３.０mm、３mm；移動相Ａ：超臨界CO_2、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ(＋０.１％ＤＥＡ)勾配：１.５mL／分でＡ：Ｂ＝９５：５(０.００分)、６０：４０(５.５０分)、６０：４０(８.００分)；カラム温度：３５℃；背圧：１８００psi；波長：２１４nm。Ｒｔ＝５.０１０分。
MS計算値: 683.2; MS実測値: 684.4 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 15.39 (brs, 1 H), 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.52-7.59 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 6.72-6.82 (m, 3 H), 5.17-5.24 (m, 1 H), 4.86 (dd, J=14.8 Hz, J=6.8 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J=14.4 Hz, J=4.0 Hz, 1 H), 4.45-4.51 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 4.00 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.94 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.94-3.04 (m, 2 H), 2.63-2.74 (m, 2 H), 2.46-2.55 (m, 1 H), 2.23-2.35 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.70-1.86 (m, 4 H)
【０５７１】
実施例１０１：４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２２５ａ)
【化２８２】



化合物225a

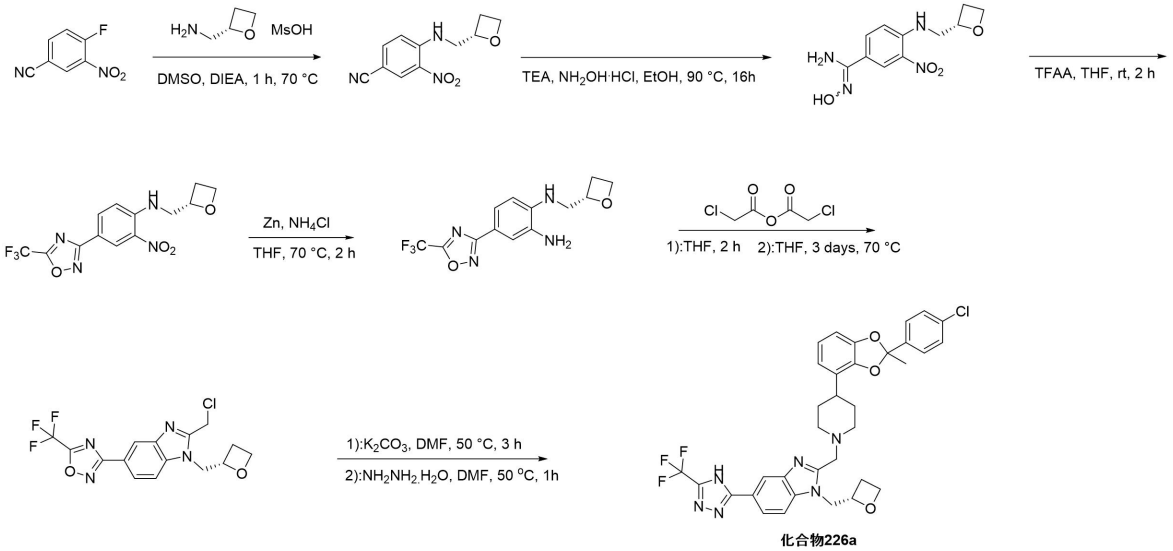
(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１０２mg、０.２７mmol)、４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(１００mg)およびK_2CO_3(１１３mg、０.８１mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。次いで、$NH_2NH_2・H_2O$(６８mg、１.３６mmol)を反応物に加えた。反応物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２２５ａ(５５.２４mg、３０％収率)を白色固体として得た。
MS計算値: 665.2; MS実測値: 666.7 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 6.70-6.80 (m,

3 H), 5.17-5.25 (m, 1 H), 4.83-4.88 (m, 1 H), 4.69-4.76 (m, 1 H), 4.43-4.51 (m, 1 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 2.92-3.05 (m, 2 H), 2.62-2.74 (m, 2 H), 2.47-2.54 (m, 1 H), 2.21-2.32 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.70-1.83 (m, 4 H)

【０５７２】

実施例１０２：２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２２６ａ)

【化２８３】



化合物226a

工程Ａ：(Ｓ)－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル

４－フルオロ－３－ニトロベンゾニトリル(５ｇ、３０.１ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンＭｓＯＨ塩(６.０６ｇ、３３.１ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(６０ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(１１.６ｇ、９０.３ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で１時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(２００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝３：１)で精製して、(Ｓ)－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(４.９ｇ、７０％)を橙色固体として得た。

ＭＳ計算値：２３３.１；ＭＳ実測値：２３４.１[Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５７３】

工程Ｂ：(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンズイミドアミド

(Ｓ)－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンゾニトリル(１ｇ、４.３ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１０ｍＬ)溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(１.８ｇ、２.８ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１.７３ｇ、１７.１ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を９０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンズイミドアミド(８４０ｍｇ、７３.４％収率)を赤色固体として得た。

ＭＳ計算値：２６６.１；ＭＳ実測値：２６７.１[Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５７４】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)アニリン

(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－ニトロ－４－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ベンズイミドアミド(３００mg、１.１３mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液にＴＦＡＡ(９４５ｇ、４.５mmol)を室温で加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、ＮａＨＣＯ$_3$溶液(５０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝５：１)で精製して、(Ｓ)－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)アニリン(３００mg、７７.３％収率)を黄色固体として得た。
MS計算値: 344.1; MS実測値: 345.1 [M+H]$^+$

【０５７５】

工程Ｄ：(Ｓ)－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ベンゼン－１,２－ジアミン

(Ｓ)－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)アニリン(３００mg、０.８７mmol)のＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ(１０mL／１ml)溶液にＺｎ(１.８ｇ、２７.５mmol)およびＮＨ$_4$Ｃｌ(２.９ｇ、５５.０mmol)を室温で加えた。反応物を７０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、(Ｓ)－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ベンゼン－１,２－ジアミン(２３０mg、８５％収率)を黄色固体として得た。MS計算値: 314.1; MS実測値: 315.1 [M+H]$^+$

【０５７６】

工程Ｅ：(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ベンゼン－１,２－ジアミン(２３０mg、０.７３mmol)のＴＨＦ(６mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(１３７mg、０.８０mmol)を室温で加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を７０℃で３日間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝２：１)で精製して、(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１２０mg、３４％収率)を黄色固体として得た。
MS計算値: 372.1; MS実測値: 373.1 [M+H]$^+$

【０５７７】

工程Ｆ：２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２２６ａ)

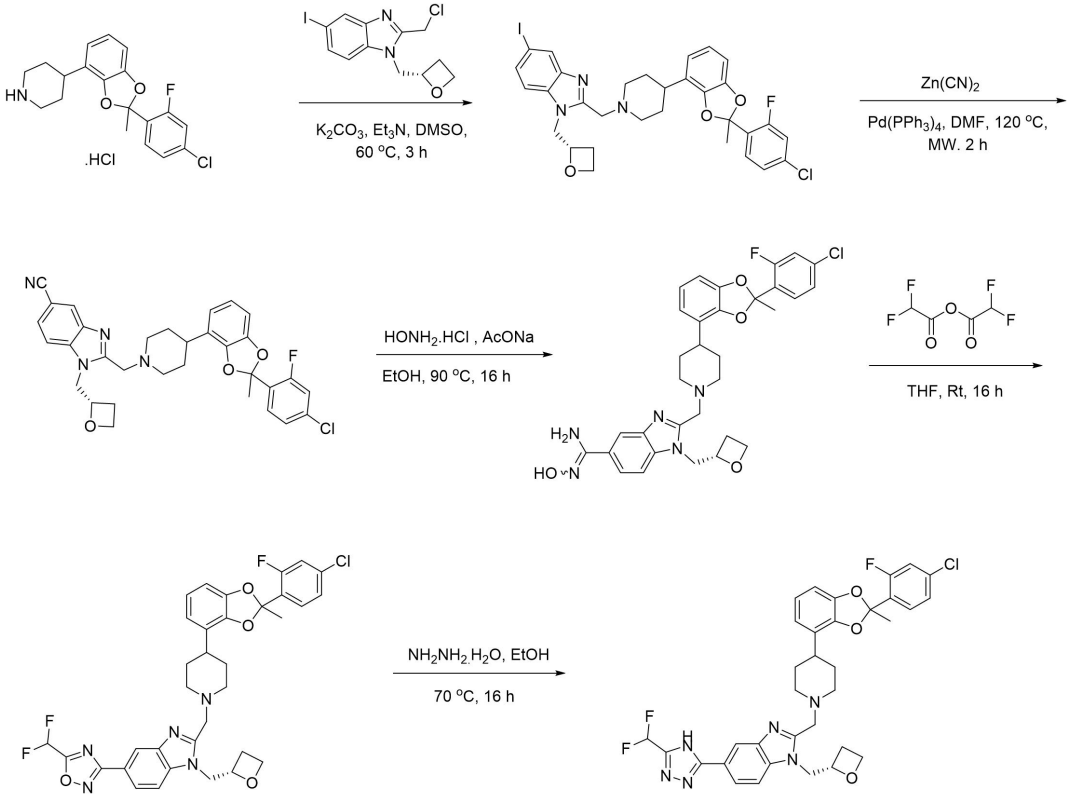
(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(４０mg、０.１mmol)、４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－１ｌ２－ピペリジン(６０mg、０.１６mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(４４mg、０.３mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を５０℃で３時間撹拌した。次いで、ＮＨ$_2$ＮＨ$_2$・Ｈ$_2$Ｏ(５４mg、１.０mmol)を反応物に加えた。反応物を５０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２２６ａ(１０mg、１６％収率)を白色固体として得た。
MS計算値: 664.2; MS実測値: 665.7 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 7.91 (dd, J=8.8 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.48-7.61 (m, 5 H), 6.72-6.78 (m, 3 H), 5.11-5.18 (m, 1 H), 4.67-4.72 (m, 1 H), 4.55-4.60 (m, 1 H), 4.39-4.50 (m, 2 H), 3.91 (d, J=13

.2 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J=14.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 3.01-3.04 (m, 1 H), 2.89-2.92 (m, 1 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 2.33-2.45 (m, 1 H), 2.10-2.29 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.68-1.82 (m, 4 H)

【０５７８】

実施例１０３：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２２７ａ)

【化２８４】



化合物227a

工程Ａ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(６００ｍｇ、１.５６ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(８ｍＬ)溶液にＥｔ$_3$Ｎ(４７３.６ｍｇ、４.６８ｍｍｏｌ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(６４５.８ｍｇ、６.４８ｍｍｏｌ)中の混合物を、室温で１０分間撹拌した。次いで、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－ヨード－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５３０ｍｇ、１.５６ｍｍｏｌ)を加え、混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を冷水(４０ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×２)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(６５０ｍｇ、収率：６１.９％)を褐色油状物として得た。

ＭＳ計算値: ６７３.１; ＭＳ実測値: ６７４.０ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５７９】

工程Ｂ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(８０mg、０.１２mmol)、$Zn(CN)_2$(４２mg、０.３６mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(１４mg、０.０１mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を、１２０℃でＡｒ下に、マイクロ波を用いて２時間撹拌した。混合物を濾過し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(５０mg、収率：７３.５％)を黄色油状物として得た。

ＭＳ計算値: ５７２.２; ＭＳ実測値: ５７３.１ $[M+H]^+$

【０５８０】

工程Ｃ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(５０mg、０.０８７４mmol)、$NH_2OH.HCl$(６１mg、０.８７４mmol)および$NaOAc$(８６mg、１.０４８８mmol)のＥｔＯＨ(５mL)中の混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水(３０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(３０mL×２)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(５３mg)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６０５.２; ＭＳ実測値: ６０６.１ $[M+H]^+$

【０５８１】

工程Ｄ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(５３mg)のＴＨＦ(３mL)溶液に２,２－ジフルオロ酢酸無水物(７６mg、０.４３７mmol)のＴＨＦ(１mL)溶液を０℃で滴下した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水(３０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(３０mL×２)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３２mg、収率：５４.９％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６６５.２; ＭＳ実測値: ６６６.２ $[M+H]^+$

【０５８２】

工程Ｅ：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２２７ａ)

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３２mg、０.０４８mmol)およびＮＨ$_2$ＮＨ$_2$.Ｈ$_2$Ｏ(０.３mL)のＥｔＯＨ(２mL)中の混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２２７ａ(８.２mg、収率：２５.６％)を白色固体として得た。

MS計算値: 664.2; MS実測値: 665.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d$_4$) 8.28 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.90 - 6.65 (m, 4 H), 5.35 - 5.22 (m, 1 H), 4.78 - 4.68 (m, 2 H), 4.66 - 4.59 (m, 1 H), 4.51 - 4.45 (m, 1 H), 4.05 - 4.01 (m, 1 H), 3.92 - 3.85 (m, 1 H), 3.14 - 3.06 (m, 1 H), 2.97 - 2.90 (m, 1 H), 2.88 - 2.78 (m, 1 H), 2.75 - 2.63 (m, 1 H), 2.60 - 2.50 (m, 1 H), 2.38 - 2.23 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.96 - 1.75 (m, 4 H)

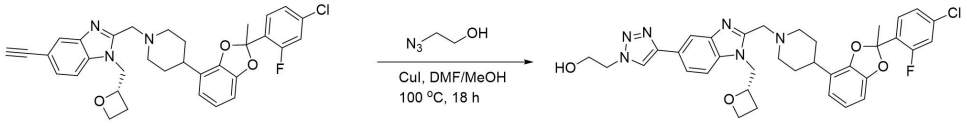
^{19}FNMR -112.35, -112.44, -118.25

【０５８３】

実施例１０４：２－{４－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル}エタン－１－オール(化合物２２８ａ)

【化２８５】





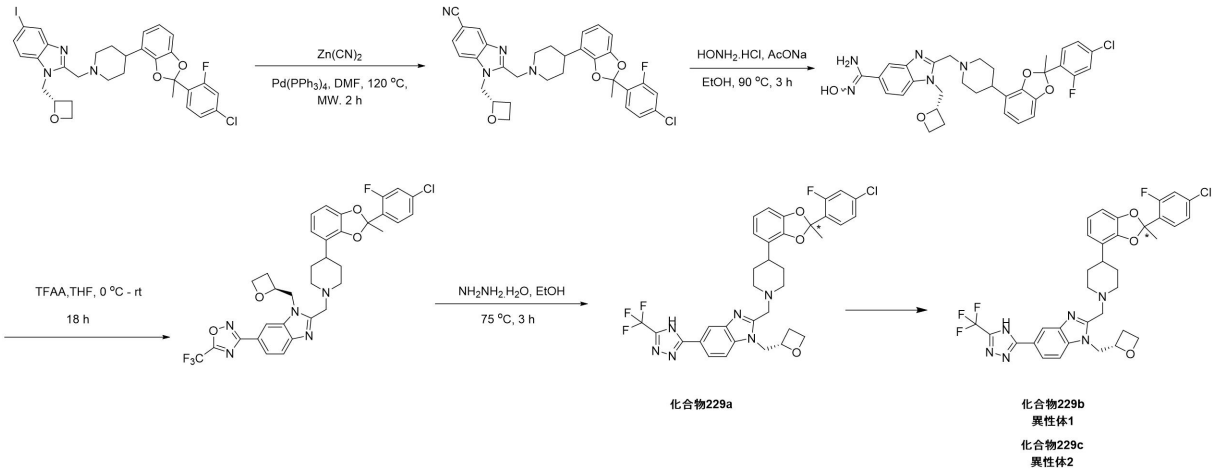
化合物228a

工程Ａ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－((トリメチルシリル)エチニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

エチニルトリメチルシラン(７６mg、０.７８０mmol)、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_2$Ｃｌ$_2$(２６mg、０.０２３mmol)、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１５０mg、０.２２３mmol)およびＣｕＩ(４.４mg、０.０２３mmol)のＥｔ$_3$Ｎ／ＤＭＦ(ｖ：ｖ＝１：１、８.０mL)中の混合物を、室温で１８時間、Ａｒ雰囲気下に撹拌した。反応混合物を塩水(５０mL)で希釈し、ＥＡ(１５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１０mL)で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣を分

取ＴＬＣで精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－((トリメチルシリル)エチニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(８０mg、５５.８％)を黄色油状物として得た。
MS計算値: 643.2; MS実測値: 644.1 [M+H]+
【０５８４】
工程Ｂ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－エチニル－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール
ＴＢＡＦ(０.２５mL、０.２４８mmol、１NのＴＨＦ)および２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－((トリメチルシリル)エチニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(８０mg、０.１２４mmol)のＴＨＦ(３.０mL)中の混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－エチニル－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(８５mg)を粗製褐色油状物として得た。
MS計算値: 571.2; MS実測値: 572.1 [M+H]+
【０５８５】
工程Ｃ：２－{４－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル}エタン－１－オール(化合物２２８ａ)
２－アジドエタノール(３９mg、０.４４４mmol)、ＣｕＩ(２.８mg、０.０１５mmol)、ＭｅＯＨ(１.０mL)、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－エチニル－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(８５mg)のＤＭＦ(４.０ml)の混合物を１００℃で１８時間、Ａｒ雰囲気下に撹拌した。冷却後、固体を濾過した。濾液を直接分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２２８ａ(１４.２mg、１５.０％)を白色固体として得た。
MS計算値: 658.2; MS実測値: 659.1 [M+H]+
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.19 (dt, J = 11.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.75 - 6.57 (m, 3 H), 5.18 (s, 1 H), 4.72 - 4.69 (m, 1 H), 4.61 - 4.50 (m, 2 H), 4.46 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.42 - 4.30 (m, 1 H), 4.17 - 3.95 (m, 2 H), 3.90 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.75 - 2.62 (m, 2 H), 2.57 - 2.38 (m, 3 H), 1.93 - 1.73 (m, 9 H)
【０５８６】
実施例１０５：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２２９ａ)；(異性体１：化合物２２９ｂ；異性体２：化合物２２９ｃ)

【化２８６】



工程Ａ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル

$Zn(CN)_2$(３３０mg、２.８０８mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(１０７mg、０.０９４mmol)および２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－ヨード－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(６３０mg、０.９３６mmol)のＤＭＦ(１０ml)中の混合物を、１２０℃で２時間、Ａｒ雰囲気下にマイクロ波照射を用いて撹拌した。冷却後、反応混合物を直接ＲＦＣで精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(３３０mg、収率：６１.６％)を白色固体として得た。

MS計算値: ５７２.２; MS実測値: ５７３.１ $[M+H]^+$

【０５８７】

工程Ｂ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド

ＡｃＯＮａ(４１２mg、５.０２８mmol)、$NH_2OH.HCl$(２９１mg、４.１９４mmol)および２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(２４０mg、０.４１９mmol)のＥｔＯＨ(４.０ml)中の混合物を、９０℃で３時間、封管中で加熱した。冷却後、混合物をH_2O(２０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×１０mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(２１０mg、収率：７０.９％)を白色固体として得た。

MS計算値: ６０５.２; MS実測値: ６０６.１ $[M+H]^+$

【０５８８】

工程Ｃ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

撹拌中の２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(１４５mg)の乾燥ＴＨＦ(１０mL)溶液にＴＦＡＡ(２５２mg、１.２０１mmol)のＴＨＦ(２.０ml)溶液を０℃で滴下した。最終反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$(３０mL)で希釈し、ＥＡ(３×１０mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(９０mg、粗製)を粗製黄色固体として得た。

MS計算値: 683.2; MS実測値: 684.1 [M+H]+

【０５８９】

<u>工程Ｄ：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２２９ａ)</u>

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３５.０mg、０.０５１２mmol)のエタノール(４mL)中の混合物にヒドラジン水和物(９８％H_2O溶液)(２６.０mg、０.５１２mmol)を加えた。得られた混合物を７５℃で３時間撹拌した。反応混合物をH_2O(５mL)で希釈し、混合溶媒(ＤＣＭ：CH_3OH＝１０：１)(１０mL×３)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％NH_4HCO_3の水およびアセトニトリル溶液)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾールを白色固体として得た(２５.８mg、７４％収率)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 15.20 (br.s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.81 (m, 2H), 6.73 - 6.77 (m, 1H), 5.06 - 5.20 (m, 1H), 4.73 - 4.83 (m, 1H), 4.60 - 4.70 (m, 1H), 4.36 - 4.53 (m, 2H), 3.72 - 4.04 (m, 2H), 2.85 - 3.10 (m, 2H), 2.60 - 2.79 (m, 2H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 2.12 - 2.34 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 - 2.00 (m, 1H), 1.70 - 1.82 (m, 3H)

MS計算値: 682.2; MS実測値: 683.2 $[M+H]^+$

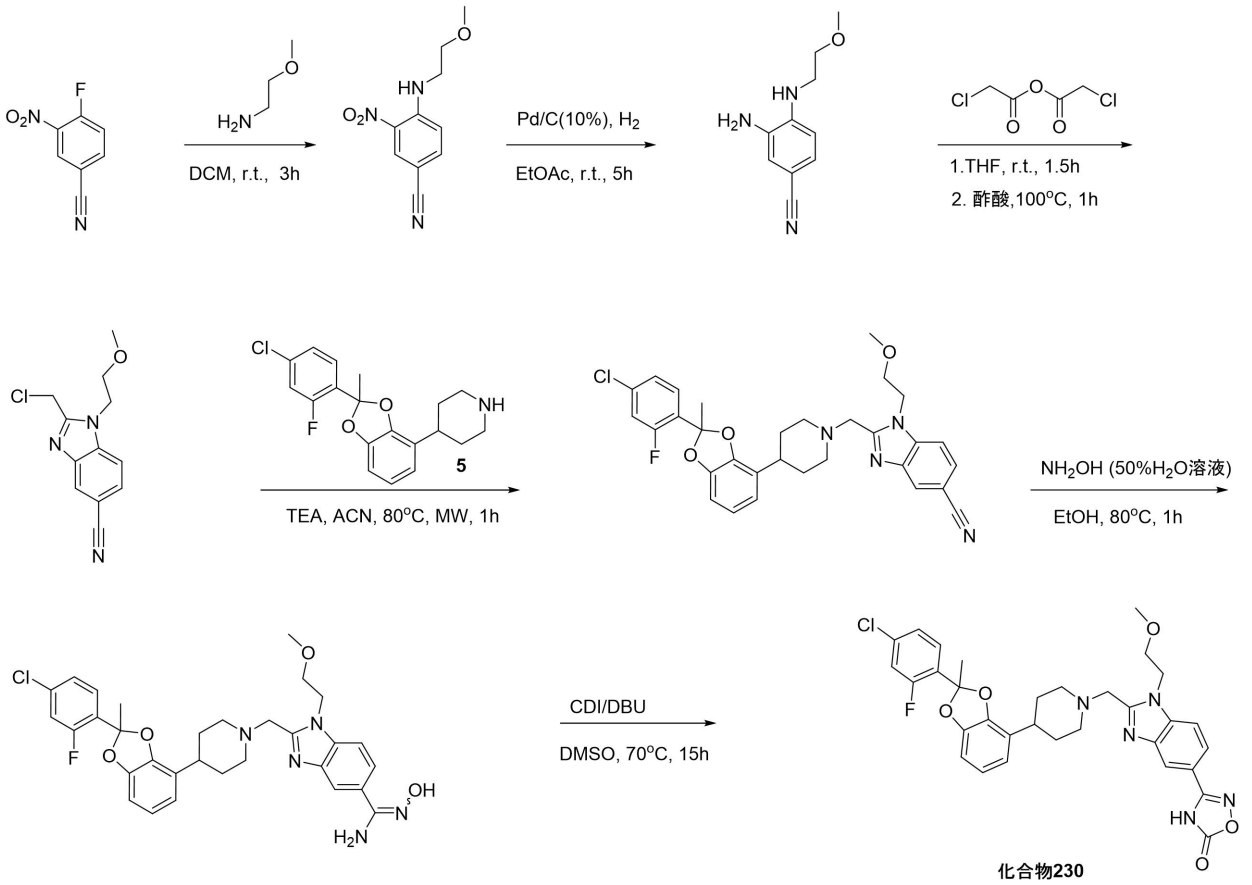
【０５９０】

<u>工程Ｅ：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２２９ｂ異性体１；化合物２２９ｃ、異性体２)</u>

２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾールをＳＦＣ(カラム：DAICELCHIRALPAK@IA、２５０×２５mm、１０mm；システム：島津LC-20AP；移動相Ａ：ｎ－ヘキサン、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ(＋０.１％７.０mmol／ＬアンモニアのＭｅＯＨ溶液)、Ａ：Ｂ

＝８０：２０；流速：３０mL／分；注入：５mL；サイクル時間：２５分)で分離して、化合物２２９ｂおよび化合物２２９ｃを得た。
化合物２２９ｂ(８.０６mg、収率：９.７％)：白色固体。
ＳＦＣ条件：カラム：DAICELCHIRALPAK@IA、２５０×４.６mm、５mm；システム：島津LC-20AP；移動相Ａ：ｎ－ヘキサン、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ(＋０.２％ＤＥＡ)、Ａ：Ｂ＝６０：４０；流速：１mL／分；注入：１mL；サイクル時間：３０分。Ｒｔ＝５.９８５分。
MS計算値: 682.2; MS実測値: 683.0 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1 H), 6.79 - 6.68 (m, 3 H), 5.33 - 5.27 (m, 1 H), 4.89 - 4.83 (m, 1 H), 4.71 (dd, J=15.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.65 - 4.59 (m, 1 H), 4.51 -4.45 (m, 1 H), 4.01 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.10 - 3.03 (m, 1 H), 2.96 - 2.91 (m, 1 H), 2.84 - 2.77 (m, 1 H), 2.72 - 2.65 (m, 1 H), 2.59 - 2.50 (m, 1 H), 2.35 - 2.20 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.98 - 1.85 (m, 2 H), 1.83 - 1.76 (m, 2 H)
19F-NMR(400 MHz, MeOD):δ:-65.35, -112.42
化合物２２９ｃ(９.４６mg、収率：１１.５％)：白色固体。
ＳＦＣ条件：カラム：DAICELCHIRALPAK@IA、２５０×４.６mm、５mm；システム：島津LC-20AP；移動相Ａ：ｎ－ヘキサン、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ(＋０.２％ＤＥＡ)、Ａ：Ｂ＝６０：４０；流速：１mL／分；注入：１mL；サイクル時間：３０分。Ｒｔ＝６.６３２分。
MS計算値: 682.2; MS実測値: 683.0 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.79 - 6.68 (m, 3 H), 5.32 - 5.25 (m, 1 H), 4.89 - 4.83 (m, 1 H), 4.72 (dd, J = 15.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.66 - 4.60 (m, 1 H), 4.50 - 4.45 (m, 1 H), 4.00 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.09 - 3.03 (m, 1 H), 2.97 - 2.90 (m, 1 H), 2.84 - 2.77 (m, 1 H), 2.74 - 2.66 (m, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 2 H), 2.36 - 2.20 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.95 - 1.75 (m, 4 H)
19F-NMR(400 MHz, MeOD):δ:-65.81, -112.35
【０５９１】
実施例１０６：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オン(化合物２３０)

【化２８７】



化合物230

工程Ａ：４－((２－メトキシエチル)アミノ)－３－ニトロベンゾニトリル

４－フルオロ－３－ニトロベンゾニトリル(７００ｍｇ、４.２２ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２１ｍＬ)溶液に２－メトキシエタン－１－アミン(０.７４ｍＬ、８.４３ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１で溶出)で精製して、４－((２－メトキシエチル)アミノ)－３－ニトロベンゾニトリルを黄色固体として得た(９２０ｍｇ、９９％収率)。

ＭＳ計算値: ２２１.１; ＭＳ実測値: ２２２.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５９２】

工程Ｂ：３－アミノ－４－((２－メトキシエチル)アミノ)ベンゾニトリル

４－((２－メトキシエチル)アミノ)－３－ニトロベンゾニトリル(８８０ｍｇ、３.９８ｍｍｏｌ)のＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ)溶液にＰｄ／Ｃ(１０％ｗ／ｗ)(２１２ｍｇ、０.１９９ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で５時間、H_2下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、３－アミノ－４－((２－メトキシエチル)アミノ)ベンゾニトリルを黄色固体として得た(７２０ｍｇ、９５％収率、粗製)。

ＭＳ計算値: １９１.１; ＭＳ実測値: １９２.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

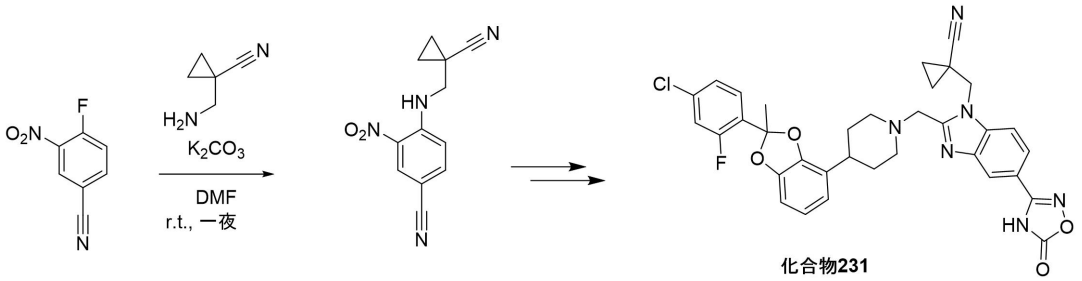
【０５９３】

工程Ｃ：２－(クロロメチル)－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル

３－アミノ－４－((２－メトキシエチル)アミノ)ベンゾニトリル(６５０ｍｇ)のＴＨＦ(１７ｍＬ)溶液に２－クロロ酢酸無水物(７６０ｍｇ、４.４２ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で１.５時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸(１７ｍＬ)に溶解し、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、$NaHCO_3$(水性)でｐＨを８に調節した。次いで、混合物を水(１５ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(３×３０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相を塩水(３０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１で溶出)で精製して、２－(クロロメ

チル)－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリルを白色固体として得た(８５０mg、１００％収率)。
ＭＳ計算値: 249.1; ＭＳ実測値: 250.2 [M+H]+
【０５９４】
工程Ｄ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル
２－(クロロメチル)－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(７２.０mg、０.２８７mmol)および４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(１１０mg、０.２８７mmol)のＡＣＮ(２mL)溶液にＴＥＡ(０.４mL、２.８７mmol)を加えた。混合物を８０℃で１時間、マイクロ波照射下に撹拌した。次いで、混合物を水(５mL)で希釈し、ＤＣＭ(３×１０mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(１０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１で溶出)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリルを明黄色固体として得た(１７０mg、７９％収率)。
ＭＳ計算値: 560.2; ＭＳ実測値: 561.2 [M+H]+
【０５９５】
工程Ｅ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド
２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(１３０mg、０.２３２mmol)のＥｔＯＨ(２mL)溶液にNH_2OH(５０％水溶液)(１５３mg、２.３２mmol)を加えた。混合物を８０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１で溶出)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミドを明黄色固体として得た(１３０mg、９４％収率)。
ＭＳ計算値: 593.2; ＭＳ実測値: 594.2 [M+H]+
【０５９６】
工程Ｆ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オン
２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(１２０mg、０.２０２mmol)のＤＭＳＯ(２mL)溶液に、ＣＤＩ(１６４mg、１.０１mmol)およびＤＢＵ(３１０mg、２.０２mmol)を加えた。混合物を７０℃で１５時間撹拌した。次いで、混合物を水(５mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×１０mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(１０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸水溶液およびアセトニトリル)で精製して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(２－メトキシエチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オン(化合物２３０)を白

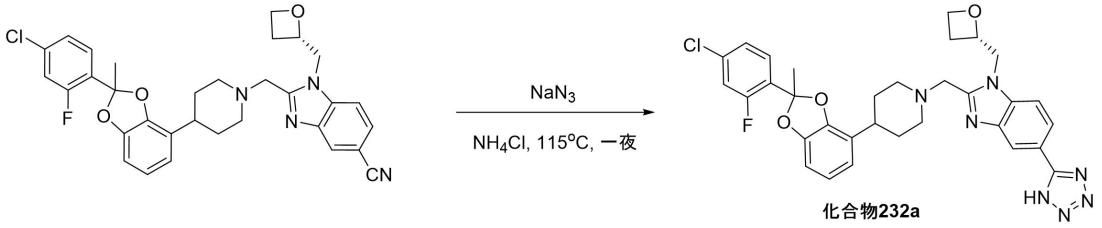
色固体として得た(４９.６mg、４０％収率)。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (br.s, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.81 (m, 3H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.90 (m, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.90 - 3.00 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.16 - 2.29 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.66 - 1.82 (m, 4H)
MS計算値: 619.2; MS実測値: 620.2 [M+H]$^+$
【０５９７】
実施例１０７：１－((２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物２３１)
【化２８８】



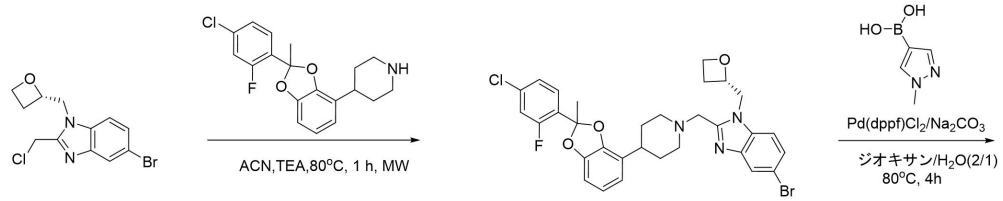
化合物231

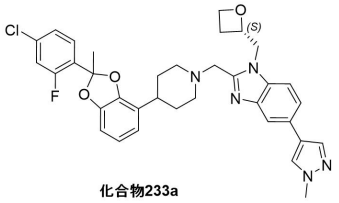
工程Ａ：４－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－３－ニトロベンゾニトリル
４－フルオロ－３－ニトロベンゾニトリル(２８０mg、１.６９mmol)および１－(アミノメチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２２４mg、１.６９mmol)のＤＭＦ(８mL)溶液にK_2CO_3(４６７mg、３.３８mmol)を加えた。混合物を室温で一夜撹拌した。次いで、混合物を水(１５mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×３０mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(３０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１～３／１で溶出)で精製して、４－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－３－ニトロベンゾニトリルを黄色固体として得た(４１０mg、９０％収率)。
MS計算値: 242.1; MS実測値: 243.2 [M+H]$^+$
【０５９８】
工程Ｂ：１－((２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物２３１)
化合物２３１の合成は、工程Ｂにおいて４－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－３－ニトロベンゾニトリルを３－アミノ－４－((２－メトキシエチル)アミノ)ベンゾニトリルの代わりに使用する以外、化合物２３０のものに類似した。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.82 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.97 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.61 - 2.73 (m, 1H), 2.22 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.64 - 1.81 (m, 4H), 1.30 - 1.48 (m, 4H)
MS計算値: 640.2; MS実測値: 641.2 [M+H]$^+$
【０５９９】
実施例１０８：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]

イミダゾール(化合物２３２ａ)
【化２８９】



２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(４０.０ｍｇ、０.０７００ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１.０ｍＬ)中の混合物にＮＨ$_4$Ｃｌ(７.５０ｍｇ、０.１４０ｍｍｏｌ)、ＮａＮ$_3$(９.１０ｍｇ、０.１４０ｍｍｏｌ)を室温で加えた。封管中の混合物を１１５℃で一夜撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ(３ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３ｍＬ×３)で抽出した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸のＨ$_2$ＯおよびＭｅＯＨ溶液)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾールを白色固体として得た(７.００ｍｇ、１６％収率)。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 - 8.25 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.82 (m, 3H), 5.08 - 5.20 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.64 (m, 1H), 4.44 - 4.52 (m, 1H), 4.38 - 4.44 (m, 1H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.74 (m, 2H), 2.41 - 2.48 (m, 1H), 2.15 - 2.33 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.66 - 1.82 (m, 4H)
ＭＳ計算値: 615.2; ＭＳ実測値: 616.2 [M+H]$^+$
【０６００】
実施例１０９：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(化合物２３３ａ)
【化２９０】





工程Ａ：５－ブロモ－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ

)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－５－ブロモ－２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１.７０ｇ、５.３８ｍｍｏｌ)のＡＣＮ(８ｍＬ)中の混合物に４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(１.８７ｇ、５.３８ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(５.４０ｇ、５３.８ｍｍｏｌ)を室温で加えた。混合物を８０℃で１時間、マイクロ波照射下に撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ)で洗浄した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラム(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１～２／１)で精製して、５－ブロモ－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾールを黄色～白色固体として得た(１.７５ｇ、５１％収率)。

ＭＳ計算値: ６２５.１; ＭＳ実測値: ６２６.２ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

【０６０１】

工程Ｂ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(化合物２３３ａ)

５－ブロモ－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１２０ｍｇ、０.１９２ｍｍｏｌ)および(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)ボロン酸(４８.４ｍｇ、０.３８４ｍｍｏｌ)のジオキサン／$Ｈ_{2}Ｏ$(０.８ｍＬ／０.４ｍＬ)溶液に$Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ_{2}$(７.００ｍｇ、０.０１００ｍｍｏｌ)および$Ｎａ_{2}ＣＯ_{3}$(６１.１ｍｇ、０.５７６ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を３回脱気し、$Ｎ_{2}$を再充填し、８０℃で４時間、マイクロ波照射下に撹拌した。減圧下濃縮後、残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸水溶液およびアセトニトリル)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾールを白色固体として得た(４５.０ｍｇ、３７％収率)。

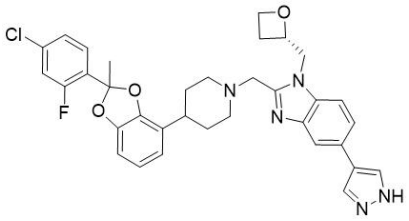
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_{6}) δ 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.62 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.82 (m, 3H), 5.05 - 5.18 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 1H), 4.34 - 4.42 (m, 1H), 3.88 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 2.35 - 2.49 (m, 1H), 2.12 - 2.27 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.68 - 1.81 (m, 4H)

ＭＳ計算値: ６２７.２; ＭＳ実測値: ６２８.２ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

【０６０２】

実施例１１０：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(化合物２３４ａ)

【化２９１】



化合物２３４ａを、化合物２３３ａに類似して、工程Ｂにおいて(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)ボロン酸を出発物質として、Cs_2CO_3を塩基として使用して、１０５℃で２時間、マイクロ波照射下に反応させて合成した。

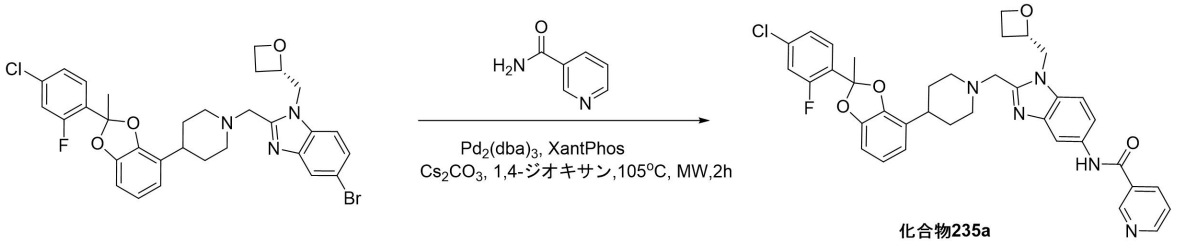
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (br.s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.85 (m, 3H), 5.04 - 5.17 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 15.2, 3.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.52 (m, 1H), 4.30 - 4.42 (m, 1H), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.73 (m, 2H), 2.37 - 2.48 (m, 1H), 2.12 - 2.29 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.63 - 1.82 (m, 4H)

MS計算値: 613.2; MS実測値: 614.2 $[M+H]^+$

【０６０３】

実施例１１１：Ｎ－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)ニコチンアミド(化合物２３５ａ)

【化２９２】

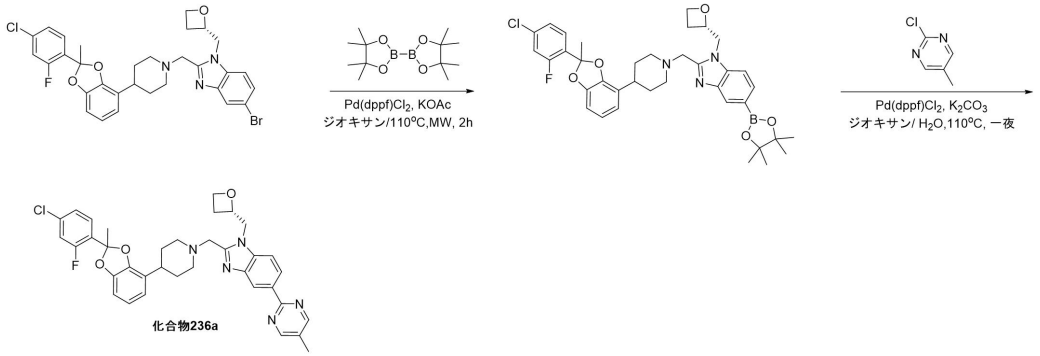


化合物235a

５－ブロモ－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２１６mg、０.３４４mmol)、ニコチンアミド(４２.０mg、０.３４４mmol)、$Pd_2(dba)_3$(３１.０mg、０.０３４４mmol)、XantPhos(３６.０mg、０.０６８８mmol)およびCs_2CO_3(２４３mg、０.７５７mmol)の無水１,４－ジオキサン(３mL)中の混合物を３回脱気し、N_2で再充填した。混合物を１０５℃で２時間、マイクロ波照射下に撹拌した。反応混合物をH_2O(１０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０mL×３)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸水溶液およびアセトニトリル)で精製して、Ｎ－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)ニコチンアミドを白色固体として得た(８１.３mg、３６％収率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 - 8.32 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 1H), 7.40 - 7.54 (m, 2H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 6.73 - 6.80 (m, 1H), 6.62 - 6.72 (m, 2H), 5.18 - 5.29 (m, 1H),

4.52 - 4.80 (m, 3H), 4.34 - 4.46 (m, 1H), 3.90 - 4.05 (m, 2H), 2.95 - 3.08 (m, 2H), 2.66 - 2.79 (m, 2H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.25 - 2.40 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.74 - 1.94 (m, 4H)
MS計算値: 667.2; MS実測値: 668.2 [M+H]+
【０６０４】
実施例１１２：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチルピリミジン－２－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(化合物２３６ａ)
【化２９３】



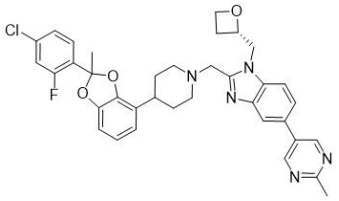
工程Ａ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール
５－ブロモ－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５０.０mg、０.０８００mmol)の１,４－ジオキサン(１.５mL)中の混合物に４,４,４’,４’,５,５,５’,５’－オクタメチル－２,２’－ビ(１,３,２－ジオキサボロラン)(４１.０mg、０.１６０mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(７.００mg、８.００μmol)およびＫＯＡｃ(２４.０mg、０.２４０mmol)を加えた。混合物を３回脱気し、Ｎ$_2$で再充填した。次いで、混合物を１１０℃で２時間、マイクロ波照射下に撹拌した。反応混合物を次工程で直接使用した。
MS計算値: 673.3; MS実測値: 674.2 [M+H]+
【０６０５】
工程Ｂ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチルピリミジン－２－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール
工程Ａの溶液に、２－クロロ－５－メチルピリミジン(１１.０mg、８０.０μmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(７.００mg、８.００μmol)、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$(３３.０mg、０.２４０mmol)および水(０.５００mL)を加えた。混合物を３回脱気し、Ｎ$_2$で再充填した。反応物を１１０℃で一夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１)および分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸水溶液およびアセトニトリル)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチルピリミジン－２－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５.００mg、２工程で１０％収率)を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.70 - 6.82 (m, 3H), 5.10 - 5.20 (m, 1H), 4.75 (d

d, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.52 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H0), 2.60 - 2.76 (m, 2H), 2.42 - 2.50 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.14 - 2.32 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.68 - 1.81 (m, 4H)
MS計算値: 639.2; MS実測値: 640.2 [M+H]$^+$

【0606】

実施例113：2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(化合物237a)

【化294】



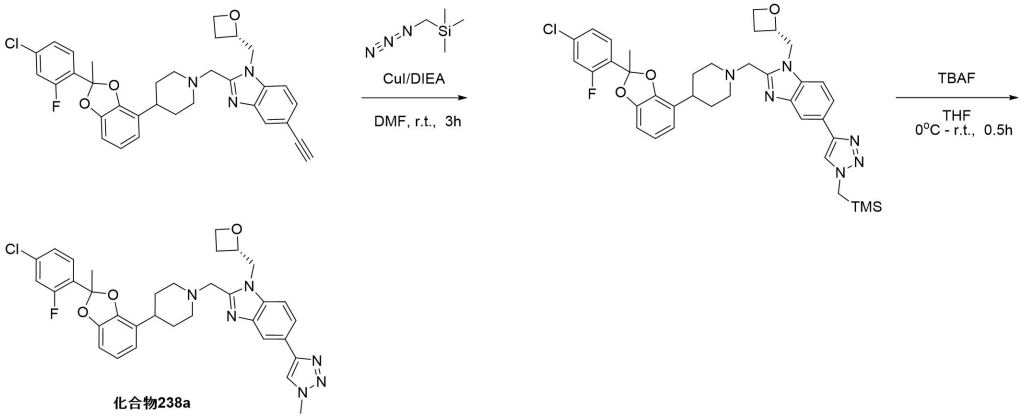
化合物237aを、5-クロロ-2-メチルピリミジンを2-クロロ-5-メチルピリミジンの代わりに使用して、化合物236aの経路に従い合成した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 2H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.67 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.85 (m, 3H), 5.10 - 5.18 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 4.34 - 4.54 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.60 - 2.76 (m, 5H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 2.13 - 2.30 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.61 - 1.86 (m, 4H)
MS計算値: 639.2; MS実測値: 640.2 [M+H]$^+$

【0607】

実施例114：2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(化合物238a)

【化295】



化合物238a

工程A：2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-5-(1-((トリメチルシリル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]

ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－エチニル－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２１０ｍｇ、０.３６８ｍｍｏｌ)およびＣｕＩ(７.００ｍｇ、０.０３７０ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液に(アジドメチル)トリメチルシラン(１４２ｍｇ、１.１０ｍｍｏｌ)およびＤＩＥＡ(０.０６ｍＬ、０.３６８ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×２０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相を塩水(２０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１で溶出)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(１－((トリメチルシリル)メチル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾールを明黄色油状物として得た(１８５ｍｇ、７２％収率)。

ＭＳ計算値: ７００.３; ＭＳ実測値: ７０１.３ $[M+H]^+$

【０６０８】

<u>工程Ｂ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(１－メチル－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール</u>

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(１－((トリメチルシリル)メチル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１３０ｍｇ、０.１８６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１ｍＬ)溶液にＴＢＡＦ(ＴＨＦ中１Ｍ)(０.２２ｍＬ、０.２２３ｍｍｏｌ)を０℃で加えた。混合物を室温で０.５時間撹拌した。反応混合物を水(５ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×１０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相を塩水(１０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸水溶液およびアセトニトリル)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(１－メチル－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾールを白色固体として得た(１１９ｍｇ、８８％収率)。

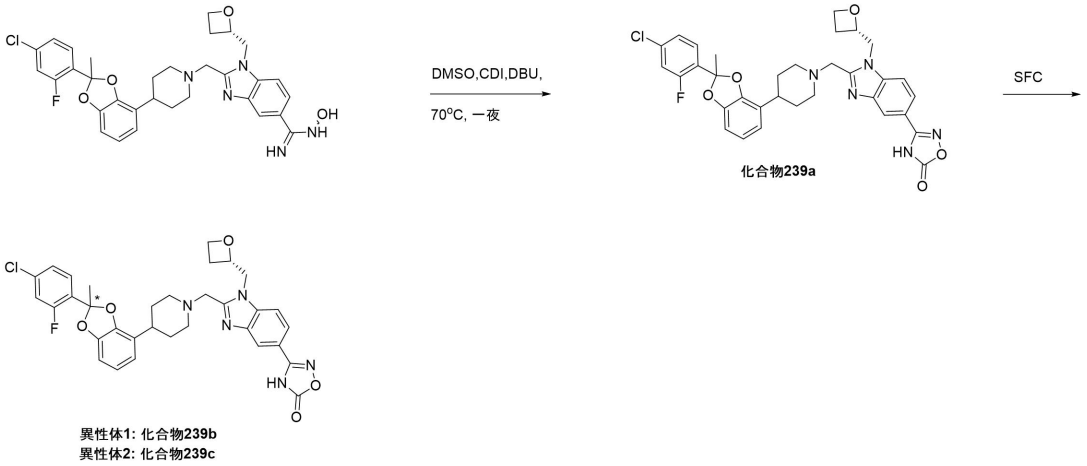
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 2H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.83 (m, 3H), 5.07 - 5.18 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 15.2, 3.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.52 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.59 - 2.75 (m, 2H), 2.38 - 2.52 (m, 1H), 2.12 - 2.30 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.63 - 1.83 (m, 4H)

ＭＳ計算値: ６２８.２; ＭＳ実測値: ６２９.３ $[M+H]^+$

【０６０９】

実施例１１５：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オン(化合物２３９ａ)；(単一異性体１：化合物２３９ｂ；単一異性体２：化合物２３９ｃ)

【化２９６】



工程Ａ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オン(化合物２３９ａ)

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(１５０mg、０.２４７mmol)のＤＭＳＯ(６mL)中の混合物にＣＤＩ(８０.０mg、０.４９５mmol)およびＤＢＵ(９３.７mg、０.６１７mmol)を室温で加えた。混合物を７０℃で一夜撹拌した。混合物をＨＣＯＯＨでｐＨ＝４～５に調節し、次いでH_2Oを加えた。混合物を濾過した。フィルターケーキをＤＣＭで溶解し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ギ酸のH_2OおよびＭｅＯＨ溶液)で精製して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オンを白色固体として得た(５３.０mg、３４％収率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.64 (br.s, 1H), 8.04 (br.s, 1H), 7.60 - 7.75 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 1H), 7.03 - 7.19 (m, 2H), 6.63 - 6.79 (m, 2H), 6.58 (br.s, 1H), 5.20 - 5.30 (m, 1H), 4.26 - 4.92(m, 4H), 3.73 - 4.11 (m, 1H), 3.26 - 3.67 (m, 1H), 2.39 - 2.85 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.35 - 1.96 (m, 7H)

MS計算値: 631.2; MS実測値: 632.2 $[M+H]^+$

【０６１０】

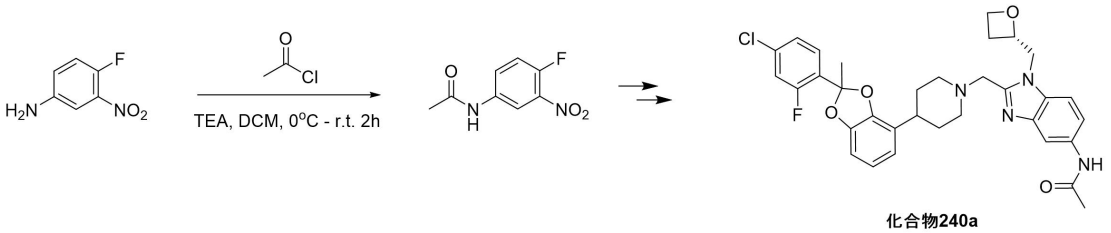
工程Ｂ：異性体１：化合物２３９ｂ；異性体２：化合物２３９ｃ

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オン(化合物２３９ａ)(１１３mg、０.２４７mmol)をＳＦＣ(カラム：Chiralpak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd、２５０×３０mm Ｉ.Ｄ.、５μm；移動相Ａ：超臨界CO_2、移動相Ｂ：ＩＰＡ(０.１％NH_3H_2O)、５０ml／分でＡ：Ｂ＝６０：４０；カラム温度：３８℃；ノズル圧：１００バール；波長：２５４nm)で分離して、２個の化合物を得た。異性体１：化合物２３９ｂ(３４.５mg、白色固体)、異性体２：化合物２３９ｃ(４１.２mg、白色固体)。

異性体１：化合物２３９ｂ：

ＳＦＣ方法：カラム：ＡＤ－Ｈ；カラムサイズ：０.４６cm Ｉ.Ｄ.×１５cm Ｌ；移動相：CO_2：ＩＰＡ(０.１％ＤＥＡ)＝６０：４０；流速：２.５mL；ＵＶ：２５４nM；

１０分。Ｒｔ：５.４２２分。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (br.s, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.82 (m, 3H), 5.09 - 5.14 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 15.2, 2.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.50 (m, 1H), 4.36 - 4.43 (m, 1H), 3.96 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.73 (m, 2H), 2.38 - 2.45 (m, 1H), 2.15 - 2.30 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.66 - 1.81 (m, 4H)
MS計算値: 631.2; MS実測値: 631.8 [M+H]$^+$
異性体２：化合物２３９ｃ：
ＳＦＣ方法：カラム：ＡＤ－Ｈ；カラムサイズ：０.４６cm　Ｉ.Ｄ.×１５cm　Ｌ；移動相：CO_2：ＩＰＡ(０.１％ＤＥＡ)＝６０：４０；流速：２.５mL；ＵＶ：２５４nM；１０分。ＳＦＣＲｔ：６.２３７分。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (br.s, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.82 (m, 3H), 5.12 - 5.20 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 15.2, 2.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.49 (m, 2H), 3.95 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.74 (m, 2H), 2.40 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.30 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.67 - 1.80 (m, 4H)
MS計算値: 631.2; MS実測値: 631.8 [M+H]$^+$
【０６１１】
実施例１１６：Ｎ－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセトアミド(化合物２４０ａ)
【化２９７】

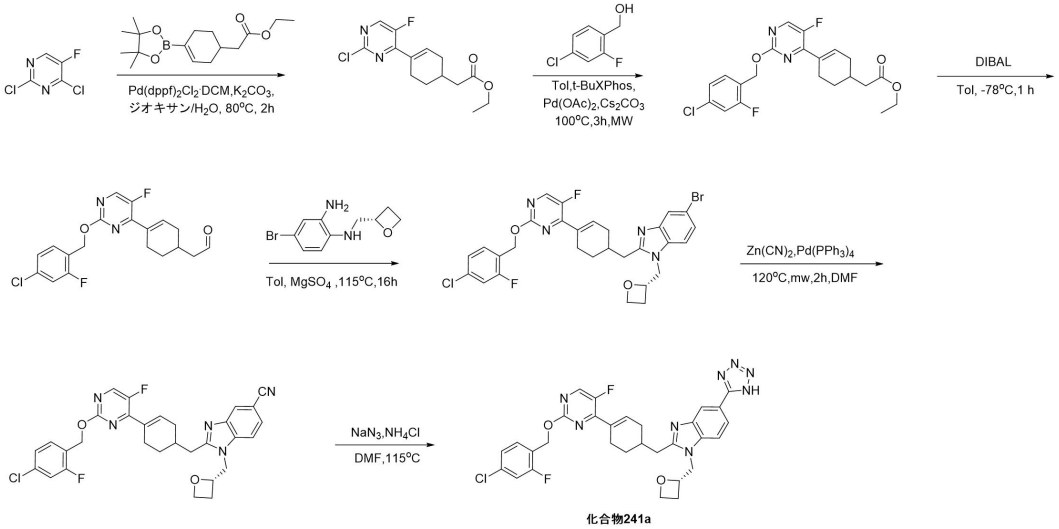


化合物240a

工程Ａ：Ｎ－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)アセトアミド
４－フルオロ－３－ニトロアニリン(５００mg、３.２０mmol)およびＴＥＡ(３９０mg、３.８４mmol)のＤＣＭ(５mL)溶液に塩化アセチル(２５１mg、３.２０mmol)を０℃で加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。反応物をＤＣＭ(１０mL)で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液(５mL)、水(５mL)、塩水(５mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ。有機層を濃縮して、Ｎ－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)アセトアミドを黄色固体として得た(６５０mg、１００％収率超、粗製)を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。
MS計算値: 198.0; MS実測値: 199.2 [M+H]$^+$
【０６１２】
工程Ｂ：Ｎ－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)アセトアミド(化合物２４０ａ)
化合物２４０ａを、Ｎ－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)アセトアミドおよび(Ｓ)

－オキセタン－２－イルメタンアミン４－メチルベンゼンスルホネートを出発物質として使用して、化合物２３０の工程Ａ～工程Ｄの経路に従い合成した。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 6.71 - 6.79 (m, 2H), 6.72 - 6.76 (m, 1H), 5.06 - 5.13 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.55 (m, 1H), 4.44 - 4.47 (m, 1H), 4.35 - 4.39 (m, 1H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 2.12 - 2.25 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.66 - 1.79 (m, 4H)
MS計算値: 604.2; MS実測値: 605.2 [M+H]$^+$

【０６１３】
実施例１１７：２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(化合物２４１ａ)
【化２９８】



化合物241a

工程Ａ：エチル２－(４－(２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセテート

２,４－ジクロロ－５－フルオロピリミジン(８００mg、４.７９mmol)のジオキサン／H_2O(１２.５mL／１.５mL)中の混合物にエチル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)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセテート(１.５５ｇ、５.２７mmol)、K_2CO_3(２.３２ｇ、１６.８mmol)および$Pd(dppf)Cl_2$・ＤＣＭ(５８９mg、０.７２０mmol)を室温で加えた。混合物を８０℃で２時間、N_2下に撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをＤＣＭ(３０mL)で洗浄した。濾液をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５：１)で精製して、エチル２－(４－(２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセテートを無色油状物として得た(１.３０ｇ、９０％収率)。
MS計算値: 298.1; MS実測値: 299.0 [M+H]$^+$

【０６１４】
工程Ｂ：エチル２－(４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセテート

エチル２－(４－(２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセテート(１.５０ｇ、５.００mmol)、(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メタノール(９６３mg、６.００mmol)、t-BuXPhos(４２５mg、１.００mm

ol)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(１１２ｍｇ、０.５００ｍｍｏｌ)およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(４.１０ｇ、１２.５ｍｍｏｌ)の無水トルエン(１２ｍＬ)中の混合物を１００℃で、Ｎ$_2$雰囲気下、マイクロ波照射を用いて３時間撹拌した。混合物にＨ$_2$Ｏ(２０ｍＬ)を加え、ＥｔＯＡｃ(４０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１５／１)で精製して、エチル２－(４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセテートを黄色固体として得た(１.２９ｇ、６１％収率)。

ＭＳ計算値: ４２２.１; ＭＳ実測値: ４２３.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０６１５】

工程Ｃ：２－(４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセトアルデヒド

エチル２－(４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセテート(４４５ｍｇ、１.０５ｍｍｏｌ)の無水トルエン(２０ｍＬ)溶液にＤＩＢＡＬ-Ｈ(ＴＨＦ中１Ｍ)(１.５８ｍＬ、１.５８ｍｍｏｌ)を－７８℃で滴下した。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。混合物にＴＨＦ(３０ｍＬ)およびＨ$_2$Ｏ(３０ｍＬ)を加えた。混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１)で精製して、２－(４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセトアルデヒドを黄色固体として得た(２８７ｍｇ、７２％収率)。

ＭＳ計算値: ３７８.１; ＭＳ実測値: ３７９.０ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０６１６】

工程Ｄ：５－ブロモ－２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

２－(４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)アセトアルデヒド(４１３ｍｇ、１.０９ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－４－ブロモ－Ｎ^1－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(３３６ｍｇ、１.３０ｍｍｏｌ)、ＭｇＳＯ$_4$(６５６ｍｇ、５.４５ｍｍｏｌ)の無水トルエン(８ｍＬ)中の混合物を１１５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ＝１０／１／１)で精製して、５－ブロモ－２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾールを黄色固体として得た(３１８ｍｇ、４８％収率)。

ＭＳ計算値: ６１４.１; ＭＳ実測値: ６１５.０ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０６１７】

工程Ｅ：２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル

５－ブロモ－２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(３１８ｍｇ、０.５１７ｍｍｏｌ)、Ｚｎ(ＣＮ)$_2$(６０７ｍｇ、５.１７ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(２３９ｍｇ、０.２０７ｍｍｏｌ)の無水ＤＭＦ(４ｍＬ)中の混合物をＮ$_2$でバブリングした。得られた混合物を１２０℃で、マイクロ波を使用して、２時間撹拌した。混合物をＨ$_2$Ｏ(１０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$の水およびアセトニトリル溶液)で精製して、２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－

５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－((（Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリルを白色固体として得た(２７６ｍｇ、４９％収率)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.97 - 5.06 (m, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 4.41 - 4.58 (m, 2H), 4.23 - 4.38 (m, 1H), 2.91 - 3.09 (m, 2H), 2.50 - 2.80 (m, 3H), 2.25 - 2.49 (m, 3H), 2.09 - 2.21 (m, 1H), 1.92 - 2.04 (m, 1H), 1.41 - 1.58 (m, 1H)

MS計算値: 561.2; MS実測値: 562.2 [M+H]$^+$

【０６１８】

工程Ｆ：２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(化合物２４１ａ)

２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(６５.０ｍｇ、０.１１５ｍｍｏｌ)、NaN_3(１５.０ｍｇ、０.２３０ｍｍｏｌ)、NH_4Cl(１３.０ｍｇ、０.２３０ｍｍｏｌ)の無水ＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物を１１５℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O(５ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ＨＣＯＯＨの水およびアセトニトリル溶液)で精製して、２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾールを白色固体として得た(１０.０ｍｇ、１３％収率)。

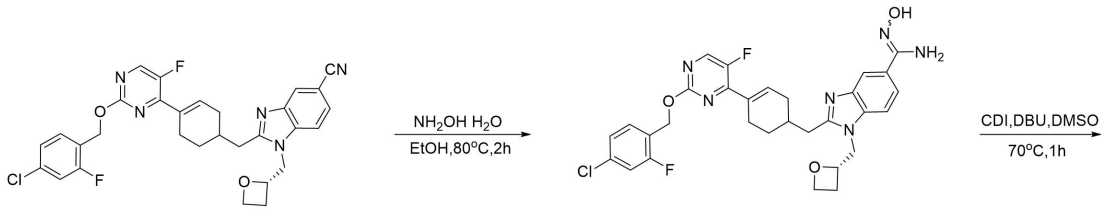
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.00 - 5.10 (m, 1H), 4.52 - 4.65 (m, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 2H), 4.28 - 4.40 (m, 1H), 2.93 - 3.05 (m, 3H), 2.56 - 2.75 (m, 3H), 2.30 - 2.44 (m, 2H), 2.09 - 2.22 (m, 1H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 1.40 - 1.60(m, 1H)

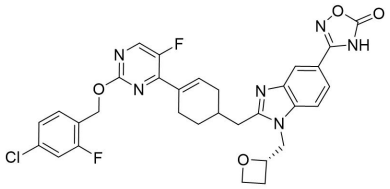
MS計算値: 604.2; MS実測値: 605.2 [M+H]$^+$

【０６１９】

実施例１１８：３－(２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オン(化合物２４２ａ)

【化２９９】





化合物242a

工程Ａ：２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド

２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニトリル(１１０mg、０.１９６mmol)のエタノール(４mL)溶液にヒドロキシルアミン(５０％H_2O溶液)(１３２mg、１.９６mmol)を加えた。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＤＣＭ：CH_3OH＝１５：１)で精製して、２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(４７.０mg、４０％収率)を得た。

MS計算値: 594.2; MS実測値: 595.1 $[M+H]^+$

【０６２０】

工程Ｂ：３－(２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オン(化合物２４２ａ)

２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(４７.０mg、０.０７９０mmol)の無水ＤＭＳＯ(４mL)中の混合物にＣＤＩ(１２８mg、０.７９０mmol)およびＤＢＵ(１２０mg、０.７９０mmol)を加えた。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O(５mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１０mL×３)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ＨＣＯＯＨの水およびアセトニトリル溶液)で精製して、３－(２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－４－イル)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オンを白色固体として得た(１３.４mg、２８％収率)。

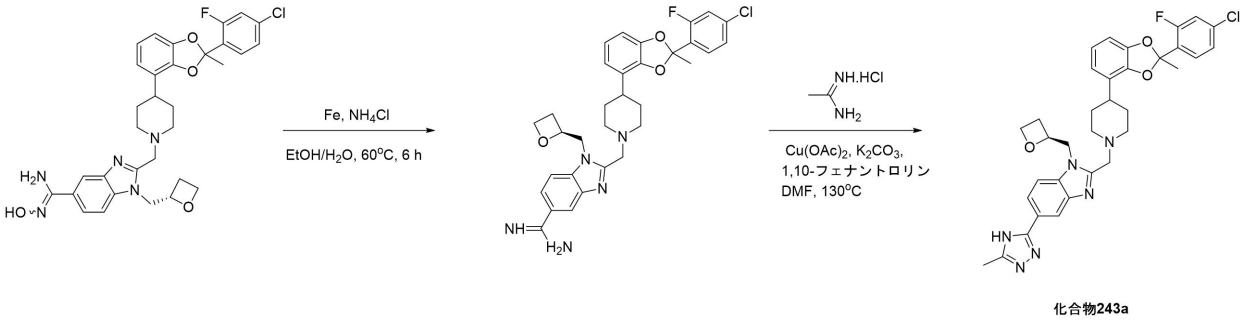
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.9

8 - 5.08 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 2H), 4.27 - 4.36 (m, 1H), 2.93 - 3.03 (m, 2H), 2.54 - 2.73 (m, 3H), 2.30 - 2.45 (m, 3H), 2.06 - 2.23 (m, 1H), 1.93 - 2.06 (m, 1H), 1.43 - 1.58 (m, 1H)
MS計算値: 620.2; MS実測値: 621.2 [M+H]$^+$

【０６２１】

実施例１１９：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２４３ａ)

【化３００】



化合物243a

工程Ａ：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－カルボキシミドアミド

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(４００mg、０.６６mmol)、鉄粉(３７０mg、６.６２mmol)、塩化アンモニウム(３６０mg、６.６２mmol)のＨ$_2$Ｏ(１.２mL)およびエタノール(５mL)中の混合物を６０℃で６時間撹拌した。室温に冷却後、混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－カルボキシミドアミド(１８０mg、収率：４６.３％)を白色固体として得た。
MS計算値: 589.2; MS実測値: 590.3 [M+H]$^+$

【０６２２】

工程Ｂ：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２４３ａ)

２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－カルボキシミドアミド(４２mg、０.０６mmol)、アセトイミドアミド塩酸塩(１２mg、０.１２mmol)、Ｃｕ(ＯＡｃ)$_2$(５mg、０.０２mmol)、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$(６７mg、０.４８mmol)および１,１０－フェナントロリン(２mg、０.０１mmol)のＤＭＦ(２ml)中の混合物を１３０℃でＮ$_2$下に８時間撹拌し、次いで、さらに２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－カルボキシミドアミド(４２mg、０.０６mmol)を加え、反応物を１３０℃でＮ$_2$下にさらに８時間撹拌し、続いて３回目の２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェ

ニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－カルボキシミドアミド(４２mg、０.０６mmol)を加えた。混合物を１３０℃でＮ$_2$下にさらに３２時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を濾過し、フィルターケーキをＤＣＭで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２４３ａ(１.０２mg、収率：０.７％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６２８.２; ＭＳ実測値: ６２９.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

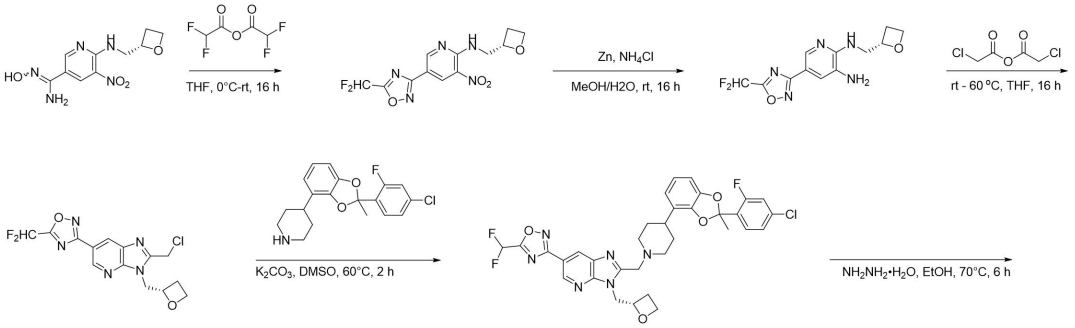
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＭｅＯＤ):８.２６ (ｓ, １ Ｈ), ７.９４ (ｄ, Ｊ = ８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.７５ - ７.７０ (ｍ, １ Ｈ), ７.６１ - ７.５４ (ｍ, １ Ｈ), ７.３０ - ７.２４ (ｍ, １ Ｈ), ７.２１ (ｄ, Ｊ = ８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.７９ - ６.６８ (ｍ, ３ Ｈ), ５.３５ - ５.２５ (ｍ, ２ Ｈ), ４.７６ - ４.６０ (ｍ, ２ Ｈ), ４.５２ - ４.４５ (ｍ, １ Ｈ), ４.０２ - ３.８５ (ｍ, ２ Ｈ), ３.０９ - ３.０３ (ｍ, １ Ｈ), ２.９５ - ２.９０ (ｍ, １ Ｈ), ２.８８ - ２.７５ (ｍ, １ Ｈ), ２.７４ - ２.６０ (ｍ, １ Ｈ), ２.６０ - ２.５０ (ｍ, １Ｈ), ２.４８ (ｓ, ３ Ｈ), ２.３６ - ２.２０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.０３ (ｓ, ３ Ｈ), １.９８ - １.７５ (ｍ, ４ Ｈ)

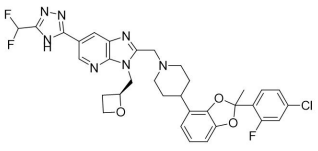
^{19}ＦＮＭＲ:-１１２.３４, -１１２.４１

【０６２３】

実施例１２０：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({６－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物２４４ａ)

【化３０１】





化合物244a

工程Ａ：(Ｓ)－５－(５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン

(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチンイミドアミド(２００mg、０.７４９mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に２,２－ジフルオロ酢酸無水物(６５２mg、３.７４５mmol)のＴＨＦ(２mL)溶液を０℃で滴下した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水(５０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×５０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－５－(５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(１００mg、収率：４０.８％)を黄色油状物として得た。

ＭＳ計算値: ３２７.１; ＭＳ実測値: ３２８.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０６２４】

工程Ｂ：(Ｓ)－５－(５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン

(Ｓ)－５－(５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(１００mg、０.３０６mmol)および亜鉛末(１９９mg、３.０６mmol)の塩化アンモニウム水溶液(５mL)およびメタノール(５mL)中の混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を冷水(３０mL)に注加し、ＤＣＭ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、(Ｓ)－５－(５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン(９０mg)を黄色油状物として得た。

MS計算値: 297.1; MS実測値: 298.1 [M+H]$^+$

【０６２５】

工程Ｃ：(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－５－(５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン(９０mg、０.３０３mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(５７mg、０.３３３mmol)を０℃で加えた。混合物を室温で２時間および６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水(３０mL)に注加し、ＤＣＭ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２０mg、収率：１８.６％)を黄色固体として得た。

MS計算値: 355.1; MS実測値: 356.1 [M+H]$^+$

【０６２６】

工程Ｄ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２０mg、０.０５６mmol)、４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(２２mg)およびK_2CO_3(２３mg、０.１６８mmol)のＤＭＳＯ(３mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物をカラムクロマトグラフィーで精製して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１５mg、収率：４０％)を白色固体として得た。

MS計算値: 666.2; MS実測値: 667.2 [M+H]$^+$

【０６２７】

工程Ｅ：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({６－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物２４４ａ)

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１５mg、０.０２２５mmol)およびNH_2N

$H_2.H_2O$(０．２ｍＬ)のＥｔＯＨ(１ｍＬ)中の混合物を７０℃で６時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２４４ａ(１．５ｍｇ、収率：１０％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 665.2; ＭＳ実測値: 666.2 $[M+H]^+$

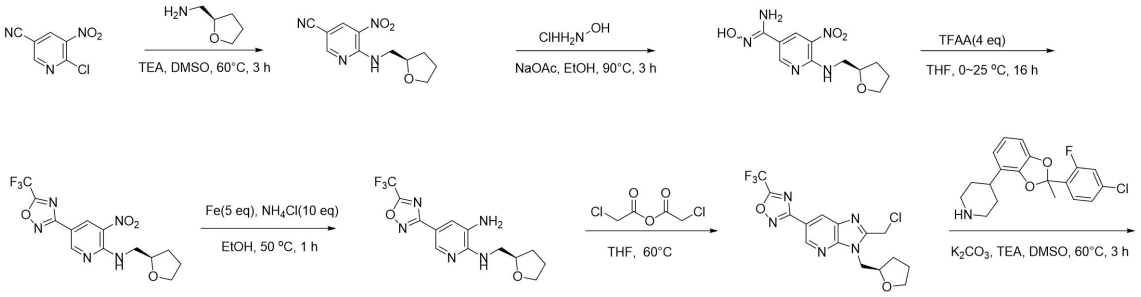
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.80 - 6.58 (m, 4 H), 5.27 - 5.21 (m, 3 H), 4.56 - 4.32 (m, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 2.97 - 2.91 (m, 2 H), 2.72 - 2.55 (m, 2 H), 2.50 - 2.45 (m, 1 H), 2.27 - 2.17 (m, 2 H), 1.93 (s, 3 H), 1.87 - 1.77 (m, 2 H), 1.75 - 1.65 (m, 2 H)

^{19}FNMR -112.37, -112.38, -114.85

【０６２８】

実施例１２１：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１，３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｒ)－オキソラン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２４５ａ)

【化３０２】



化合物245a

工程Ａ：(Ｒ)－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチノニトリル

６－クロロ－５－ニトロニコチノニトリル(７．０ｇ、３１．８ｍｍｏｌ)、(Ｒ)－(テトラヒドロフラン－２－イル)メタンアミン(５．８ｇ、３１．８ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(６６４ｍｇ、６．５７ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(６ｍＬ)中の混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応物をＥＡで希釈し、$NaHCO_3$水溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝５／１)で精製して、(Ｒ)－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチノニトリル(５３０ｍｇ、９７．７％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: 248.1; ＭＳ実測値: 249.1 $[M+H]^+$

【０６２９】

工程Ｂ：(Ｒ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチンイミドアミド

(Ｒ)－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチノニトリル(５３０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(１．４７ｇ、２１．４ｍｍｏｌ)およびＮａＯＡｃ(２．１１ｇ、２５．７ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１５ｍＬ)中の混合物を９０℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１～５０／１)で精製して、(Ｒ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニ

トロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチンイミドアミド(５９５mg、７７.４％収率)を橙色固体として得た。
MS計算値: 281.1; MS実測値: 282.1 [M+H]+
【０６３０】
工程Ｃ：(Ｒ)－３－ニトロ－Ｎ－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン
(Ｒ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチンイミドアミド(５９５mg、１.６６mmol)のＴＨＦ(８０mL)溶液にトリフルオロ酢酸無水物(１.７４ｇ、８.２９mmol)のＴＨＦ(２mL)溶液を、Ａｒ下に０℃で滴下した。反応物をＲＴで１６時間撹拌した。反応完了後、反応物をＥＡで希釈し、$NaHCO_3$水溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝３／１)で精製して、(Ｒ)－３－ニトロ－Ｎ－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン(５９７mg、７８.８％収率)を黄色固体として得た。
MS計算値: 359.1; MS実測値: 360.0 [M+H]+
【０６３１】
工程Ｄ：(Ｒ)－Ｎ２－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン
(Ｒ)－３－ニトロ－Ｎ－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン(２００mg、０.５６mmol)およびNH_4Cl(３００mg、５.６mmol)のＥｔＯＨ／H_2O(４mL／２mL)溶液を０℃で１５分間撹拌し、次いでＦｅ(１５６mg、２.７８mmol)を加え、混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｒ)－Ｎ２－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン(９２mg、５０％収率)を橙色固体として得た。
MS計算値: 329.1; MS実測値: 330.1 [M+H]+
【０６３２】
工程Ｅ：(Ｒ)－３－(２－(クロロメチル)－３－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール
(Ｒ)－Ｎ２－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン(９２mg、０.２８mmol)のＴＨＦ(６mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(５１mg、０.３０mmol)をＲＴで滴下し、混合物をＲＴで１時間撹拌した。次いで、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。２－クロロ酢酸無水物(５１mg、０.３０mmol)のＴＨＦ(１mL)溶液を滴下し、混合物を６０℃でさらに１６時間撹拌した。反応物をＥＡで希釈し、$NaHCO_3$水溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、分取ＴＬＣ(ＰＥ：ＥＡ＝４：１)で精製して、(Ｒ)－３－(２－(クロロメチル)－３－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(７０mg、６４.３％収率)を橙色油状物として得た。
MS計算値: 387.1; MS実測値: 388.0 [M+H]+
【０６３３】
工程Ｆ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール
４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキ

ソール－４－イル)ピペリジン(６９mg)およびＴＥＡ(５５mg、０.５４mmol)のＤＭＳＯ(５mL)溶液にK_2CO_3(７５mg、０.５４mmol)および(Ｒ)－３－(２－(クロロメチル)－３－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(７０mg、０.１８mmol)を加え、混合物を６０℃で３時間撹拌した。冷却後、反応物をＥＡで希釈し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、分取ＴＬＣ(ＰＥ：ＥＡ＝１／１)で精製して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３７mg、２９％収率)を橙色油状物として得た。

ＭＳ計算値: ６９８.２; ＭＳ実測値: ６９９.３ $[M+H]^+$

【０６３４】

工程Ｇ：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｒ)－オキソラン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２４５ａ)

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３７mg、０.０５３mmol)のＥｔＯＨ(３mL)溶液にNH_2NH_2一水和物(０.５mL)を加え、混合物を７０℃で１.５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ(０.１％NH_3H_2O)で精製して、化合物２４５ａ(１５.０９mg、収率：５１.６％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６９７.２; ＭＳ実測値: ６９８.４ $[M+H]^+$

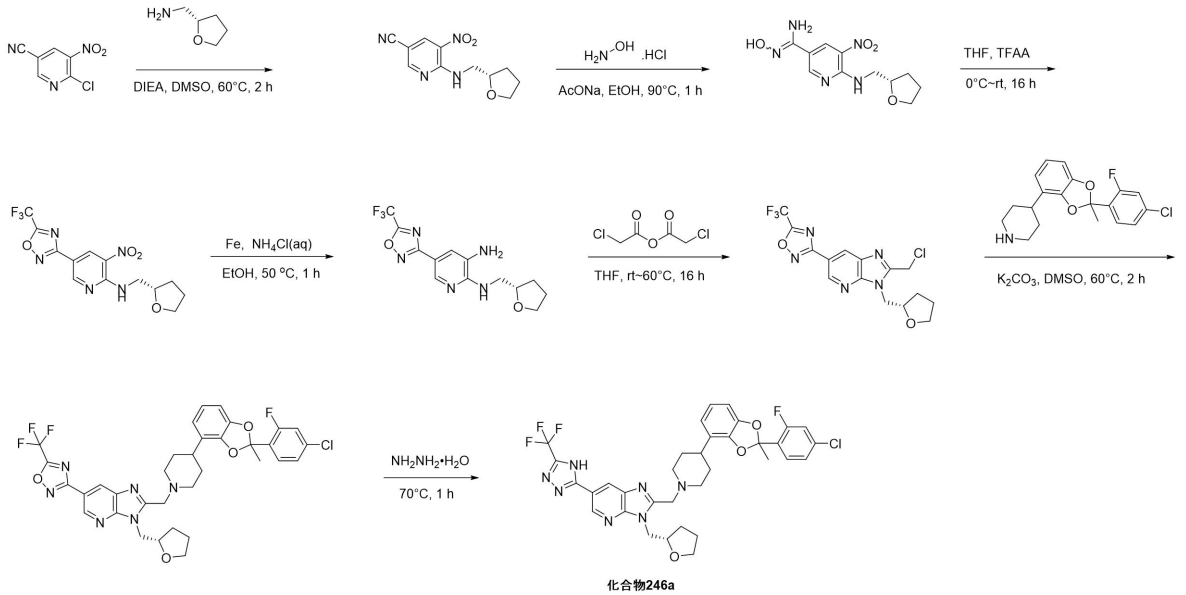
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.05(dd, J_1 = 0.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 10.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.79 - 6.68 (m, 3 H), 4.79 - 4.64 (m, 2 H), 4.52 - 4.46 (m, 1 H), 4.15 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.95 - 3.89 (m, 2 H), 3.76 - 3.71 (m, 1 H), 3.13 - 3.04 (m, 1 H), 3.03 - 2.96 (m, 1 H), 2.78 - 2.67 (m, 1 H), 2.41 - 2.25 (m, 2 H), 2.20 - 2.08 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.98 - 1.75 (m, 7 H)

^{19}F-NMR:δ -66.34, -112.34

【０６３５】

実施例１２２：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキソラン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２４６ａ)

【化３０３】



工程Ａ：(Ｓ)－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチノニトリル

６－クロロ－５－ニトロニコチノニトリル(２５０ｍｇ、１.３７ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－(テトラヒドロフラン－２－イル)メタンアミン(１５１.８ｍｇ、１.５０ｍｍｏｌ)およびＤＩＰＥＡ(１.７６ｇ、１３.６６ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(５ｍＬ)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を冷水(２０ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×３０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチノニトリル(３２０ｍｇ、収率：８３.４％)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: ２４８.１; ＭＳ実測値: ２４９.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０６３６】

工程Ｂ：(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチンイミドアミド

(Ｓ)－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチノニトリル(３２０ｍｇ、１.２９ｍｍｏｌ)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(８９０.３ｍｇ、１２.９０ｍｍｏｌ)およびＮａＯＡｃ(１.２７ｇ、１５.４８ｍｍｏｌ)のエタノール(５ｍＬ)中の混合物を９０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチンイミドアミド(３００ｍｇ、収率：８２.７％)を黄色油状物として得た。

ＭＳ計算値: ２８１.１; ＭＳ実測値: ２８２.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０６３７】

工程Ｃ：(Ｓ)－３－ニトロ－Ｎ－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン

(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチンイミドアミド(３００ｍｇ、０.９７ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液にトリフルオロ酢酸無水物(１.０２ｇ、４.８７ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２ｍＬ)溶液を０℃で滴下した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水(２０ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×３０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－５－(５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(２６０ｍｇ、収率：７４.３％)を黄色固体として得た。

MS計算値: 359.1; MS実測値: 360.0 [M+H]+

【0638】

工程D：(S)－N2－((テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－5－(5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール－3－イル)ピリジン－2,3－ジアミン

(S)－5－(5－(ジフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール－3－イル)－3－ニトロ－N－(オキセタン－2－イルメチル)ピリジン－2－アミン(260mg、0.72mmol)および鉄粉(202.8mg、3.62mmol)、塩化アンモニウム(391.1mg、7.24mmol)のH_2O(2mL)およびエタノール(4mL)中の混合物を50℃で1時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(S)－N2－((テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－5－(5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール－3－イル)ピリジン－2,3－ジアミン(80mg、収率：33.6%)を黄色固体として得た。

MS計算値: 329.1; MS実測値: 330.1 [M+H]+

【0639】

工程E：(S)－3－(2－(クロロメチル)－3－((テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－6－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール

(S)－N2－((テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－5－(5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール－3－イル)ピリジン－2,3－ジアミン(80mg、0.24mmol)のTHF(10mL)溶液に2－クロロ酢酸無水物(41.6mg、0.24mmol)を室温で加え、室温で30分間撹拌し、次いで60℃で16時間撹拌した。反応混合物を冷水(10mL)に注加し、DCM(2×20mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(S)－3－(2－(クロロメチル)－3－((テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－6－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール(60mg、収率：63.8%)を黄色固体として得た。

MS計算値: 387.1; MS実測値: 388.0 [M+H]+

【0640】

工程F：3－(2－((4－(2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－6－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール

(S)－3－(2－(クロロメチル)－3－((テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－6－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール(60mg、0.16mmol)、4－(2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン(59.2mg)およびK_2CO_3(64.2mg、0.47mmol)のDMSO(3mL)中の混合物を60℃で2時間撹拌した。混合物をカラムクロマトグラフィーで精製して、3－(2－((4－(2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－6－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール(50mg、収率：46.3%)を白色固体として得た。

MS計算値: 698.2; MS実測値: 699.3 [M+H]+

【0641】

工程G：4－[2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチル－2H－1,3－ベンゾジオキソール－4－イル]－1－[(3－{[(2S)－オキソラン－2－イル]メチル}－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン(化合物246a)

3－(2－((4－(2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][

１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５０ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ)およびＮＨ$_2$ＮＨ$_2$.Ｈ$_2$Ｏ(０.５ｍＬ)のＥｔＯＨ(１ｍｌ)中の混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２４６ａ(１７.９５ｍｇ、収率：３６.０％)を白色固体として得た。

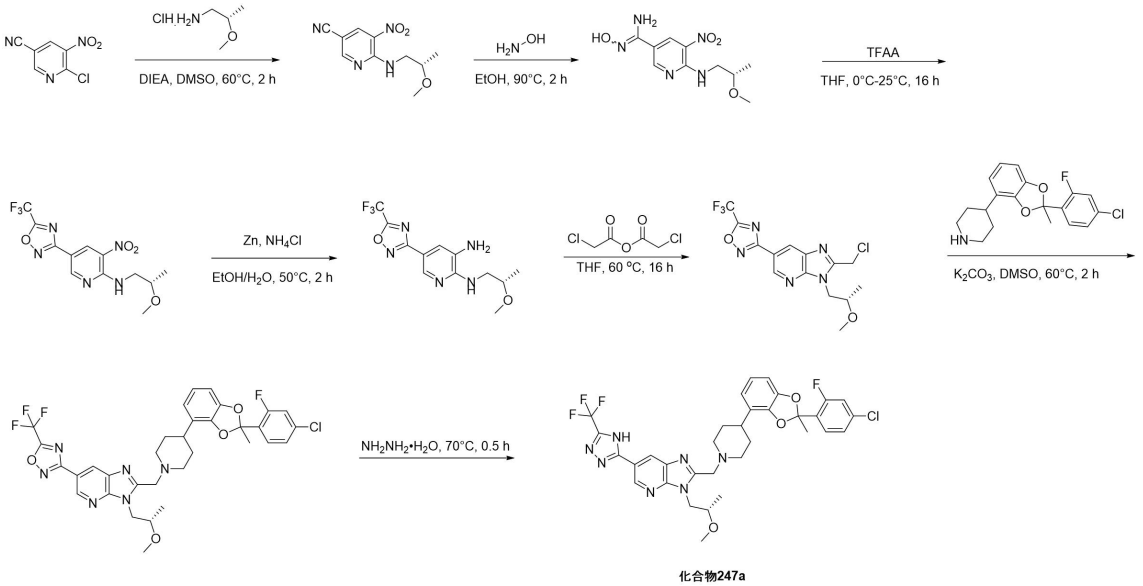
ＭＳ計算値: 697.2; ＭＳ実測値: 698.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD):9.09 - 9.06 (m, 1 H), 8.61 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.17 (m, 2 H), 6.79 - 6.67 (m, 3 H), 4.76 - 4.61 (m, 2 H), 4.51 - 4.43 (m, 1 H), 4.11 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.94 - 3.87 (m, 2 H), 3.77 - 3.70 (m, 1 H), 3.07 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 2.98 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 2.74 - 2.64 (m, 1 H), 2.39 - 2.24 (m, 2 H), 2.17 - 2.09 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.97 - 1.86 (m, 4 H), 1.86 - 1.76 (m, 3 H)

【０６４２】

実施例１２３：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキソラン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２４７ａ)

【化３０４】



化合物247a

<u>工程Ａ：(Ｓ)－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル</u>

６－クロロ－５－ニトロニコチノニトリル(３００ｍｇ、１.６４ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－２－メトキシプロパン－１－アミン塩酸塩(２２７ｍｇ、１.８０ｍｍｏｌ)およびＤＩＰＥＡ(２.１ｇ、１６.３９ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(２０ｍＬ)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を冷水(５０ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×５０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル(２９０ｍｇ、収率：７４.６％)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: 236.1; ＭＳ実測値: 237.1 [M+H]$^+$

【０６４３】

<u>工程Ｂ：(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)－５－ニトロニコチンイミドアミド</u>

(Ｓ)－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル(２９０ｍｇ、１.２３ｍｍｏｌ)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(８４８ｍｇ、１２.２９ｍｍｏｌ)およびＮａＯＡｃ(１.２１ｇ、１４.７５ｍｍｏｌ)のエタノール(５ｍＬ)中の混合物を９０℃で２時間撹

拌した。混合物を冷水(５０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×５０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)－５－ニトロニコチンイミドアミド(２６０mg、収率：７３.０％)を黄色油状物として得た。
ＭＳ計算値: 269.1; ＭＳ実測値: 270.1 [M+H]+
【０６４４】
工程Ｃ：(Ｓ)－Ｎ－(２－メトキシプロピル)－３－ニトロ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ｐ　ｙｒｉｄｉｎ－２－アミン
(Ｓ)－Ｎ’－ヒドロキシ－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)－５－ニトロニコチンイミドアミド(２６０mg、０.９７mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液にトリフルオロ酢酸無水物(１.０１ｇ、４.８３mmol)のＴＨＦ(２mL)溶液を０℃で滴下した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水(５０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×５０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－Ｎ－(２－メトキシプロピル)－３－ニトロ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン(２１０mg、収率：６２.７％)を黄色油状物として得た。
ＭＳ計算値: 347.1; ＭＳ実測値: 348.1 [M+H]+
【０６４５】
工程Ｄ：(Ｓ)－Ｎ２－(２－メトキシプロピル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン
(Ｓ)－Ｎ－(２－メトキシプロピル)－３－ニトロ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン(２１０mg、０.６０５mmol)および亜鉛末(３９３mg、６.０５２mmol)の塩化アンモニウム水溶液(５mL)およびＥｔＯＨ(５mL)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。混合物を冷水(３０mL)に注加し、ＤＣＭ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－Ｎ２－(２－メトキシプロピル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン(１２５mg、収率：６５.２％)を黄色固体として得た。
ＭＳ計算値: 317.1; ＭＳ実測値: 318.2 [M+H]+
【０６４６】
工程Ｅ：(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール
(Ｓ)－Ｎ２－(２－メトキシプロピル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン(１２５mg、０.３９４mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(７３mg、０.４２６mmol)を０℃で加えた。混合物を室温で２時間および６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水(３０mL)に注加し、ＤＣＭ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５５mg、収率：３７.２％)を黄色固体として得た。
ＭＳ計算値: 375.1; ＭＳ実測値: 376.0 [M+H]+
【０６４７】
工程Ｆ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５５mg、０.０８０mmol)、４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(３１mg)およびK_2CO_3(３３mg、０.２４１mmol)のＤＭＳＯ(５mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物をカラムクロマトグラフィーで精製して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２５mg、収率：２４.９％)を白色固体として得た。

MS計算値: 686.2; MS実測値: 687.3 $[M+H]^+$

【０６４８】

工程Ｇ：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキソラン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物２４７ａ)

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２５mg、０.０３６mmol)および$NH_2NH_2.H_2O$(０.２mL)のＥｔＯＨ(１.５ml)中の混合物を７０℃で０.５時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２４７ａ(３.２mg、収率：１２.８％)を白色固体として得た。

MS計算値: 685.2; MS実測値: 686.2 $[M+H]^+$

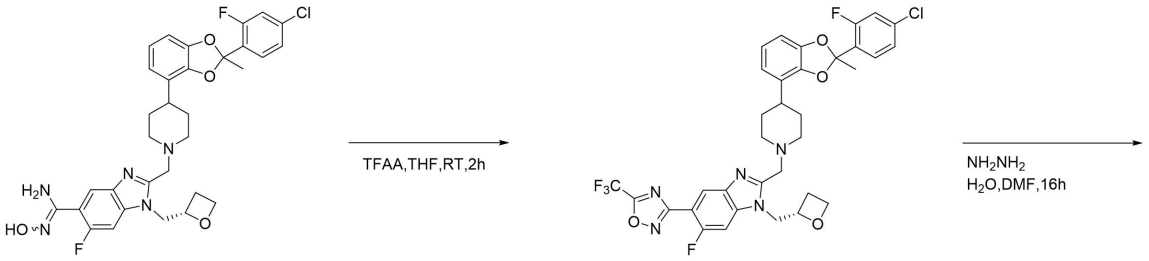
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD):9.06 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.60-7.55 (m, 1 H), 7.29 - 7.26 (m, 1 H), 7.24-7.18 (m, 1 H), 6.79 - 6.68 (m, 3 H), 4.71 - 4.65 (m, 1 H), 4.60 - 4.53 (m, 1 H), 4.15 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.01 - 3.92 (m, 1 H), 3.84 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.21 (d, J = 3.2 Hz, 3 H), 3.17 - 3.08 (m, 1 H), 2.99 - 2.95 (m, 1 H), 2.74 - 2.67 (m, 1 H), 2.40 - 2.26 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 2.00 - 1.70 (m, 4 H), 1.30 - 1.24 (m, 3 H)

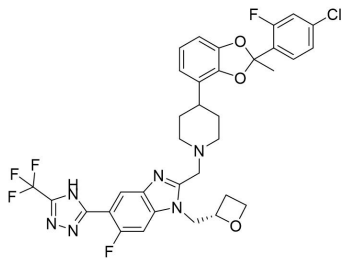
19F-NMR:-65.89, -112.30, -112.31

【０６４９】

実施例１２４：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－フルオロ－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２４８ａ)

【化３０５】





化合物248a

工程Ａ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(５０mg、０.０８mmol)およびトリフルオロ酢酸無水物(５０mg、０.２４mmol)のＴＨＦ(３ml)中の混合物をＲＴで２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０ml)で希釈し、H_2O(１０ml×３)で洗浄し、重炭酸ナトリウム溶液でｐＨ＝７に調節した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２５mg、収率：５０％)を得た。

ＭＳ計算値: ７０１.２; ＭＳ実測値: ７０２.２ $[M+H]^+$

【０６５０】

工程Ｂ：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－フルオロ－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２４８ａ)

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２５mg)およびヒドラジン水和物(２１mg、０.４２mmol)のＤＭＦ(２ml)中の混合物をＲＴで１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－フルオロ－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(１.０４mg、収率：１％)を白色固体として得た。

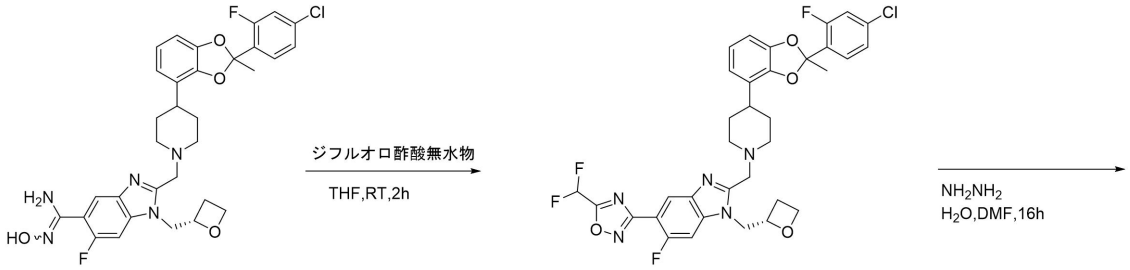
ＭＳ計算値: ７００.２; ＭＳ実測値: ７０１.３ $[M+H]^+$

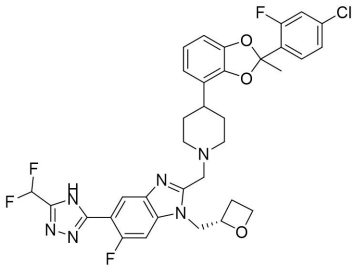
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (d, 1 H), 7.77 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.31-7.35 (m, 1 H)), 6.72-6.81 (m, 3 H), 5.08-5.19 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 4.58-4.65 (m, 1 H), 4.40-4.52 (m, 2 H), 3.95 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.97-3.05 (m, 1 H), 2.84-2.90 (m, 1 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 2.40-2.55 (m, 1 H), 2.13-2.31 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.68-1.81 (m, 4 H)

【０６５１】

実施例１２５：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－６－フルオロ－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２４９ａ)

【化３０６】





化合物249a

工程Ａ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－Ｎ’－ヒドロキシ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボキシミドアミド(９０mg、０.１４mmol)およびジフルオロ酢酸無水物(７４mg、０.４３mmol)のＴＨＦ(３ml)中の混合物をＲＴで２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０ml)で希釈し、H_2O(１０ml×３)で洗浄し、重炭酸ナトリウム溶液でｐＨ＝７に調節した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５０mg、収率：５４％)を得た。

MS計算値: 683.2; MS実測値: 684.2 $[M+H]^+$

【０６５２】

工程Ｂ：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－６－フルオロ－１－{[(２Ｓ)

－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２４９ａ)

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－フルオロ－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５０mg)およびヒドラジン水和物(３９mg、０.７８mmol)のＤＭＦ(２ml)中の混合物をＲＴで１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－６－フルオロ－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(１.０４mg、収率：１％)を白色固体として得た。

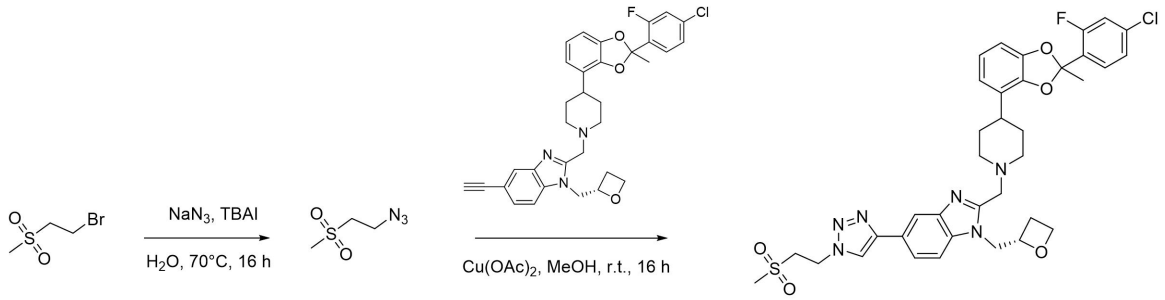
MS計算値: 682.2; MS実測値: 683.3 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.73 (s, 1 H), 8.27 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 7.56-7.63 (m, 2 H)), 7.35 (dd, J=8.4 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=53.6 Hz, 2 H), 6.80-6.86 (m, 1 H), 6.73-6.79 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 4.73-4.85 (m, 3 H), 4.57-4.65 (m, 1 H), 4.47-4.55 (m, 1 H), 4.36-4.43 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 2 H), 3.22-3.32 (m, 1 H), 2.89-3.05 (m, 1 H), 2.65-2.78 (m, 1 H), 2.30-2.40 (m, 1 H), 1.96-2.14 (m, 8 H)

【０６５３】

実施例１２６：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[１－(２－メタンスルホニルエチル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５０ａ)

【化３０７】



化合物250a

工程Ａ：１－アジド－２－(メチルスルホニル)エタン

１－ブロモ－２－(メチルスルホニル)エタン(４００mg、２.１５mmol)のH_2O(５mL)溶液にNaN_3(４１９mg、６.４５mmol)およびＴＢＡＩ(８０mg、０.２１５mmol)を加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、１－アジド－２－(メチルスルホニル)エタン(１８０mg、５６％収率)を黄色油状物として得た。

【０６５４】

工程Ｂ：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[１－(２－メタンスルホニルエチル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５０ａ)

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－エチニル－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１００mg)のＭｅＯＨ(

１ｍＬ)溶液に１－アジド－２－(メチルスルホニル)エタン(２６ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ)およびＣｕ(ＯＡｃ)$_2$・Ｈ$_2$Ｏ(３.５ｍｇ、０.０１７ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[１－(２－メタンスルホニルエチル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(３.７８ｍｇ、３％収率)を白色固体として得た。

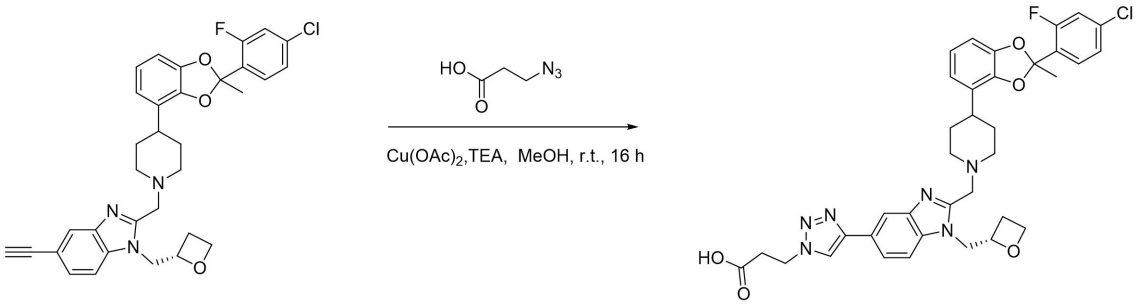
ＭＳ計算値: ７２０.２; ＭＳ実測値: ７２１.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-ｄ$_6$): ８.６７ (ｓ, １ Ｈ), ８.１７ (ｓ, １ Ｈ), ７.８３ (ｓ, ２ Ｈ), ７.５４-７.６４ (ｍ, ２ Ｈ), ７.３５ (ｄｄ, Ｊ=８.４, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.８５-６.８８ (ｍ, ２ Ｈ), ６.７３-６.８０ (ｍ, １ Ｈ), ５.０３-５.１０ (ｍ, １ Ｈ), ４.８７ (ｔ, Ｊ=６.８ Ｈｚ, ２ Ｈ), ４.７３-４.７９ (ｍ, ２ Ｈ), ４.５７-４.６４ (ｍ, １ Ｈ), ４.４８-４.５３ (ｍ, １ Ｈ), ４.３０-４.３９ (ｍ, １ Ｈ), ３.８８ (ｔ, Ｊ=６.８ Ｈｚ, ２ Ｈ), ３.７０-３.８１ (ｍ, ２ Ｈ), ３.２４-３.３２ (ｍ, ２ Ｈ), ３.０３ (ｓ, ３ Ｈ), ２.９５-３.０４ (ｍ, １ Ｈ), ２.６５-２.７６ (ｍ, １ Ｈ), ２.３０-２.３９ (ｍ, １ Ｈ), １.９５-２.１６ (ｍ, ８ Ｈ)

【０６５５】

実施例１２７：３－{４－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル}プロパン酸(化合物２５１ａ)

【化３０８】



化合物251a

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－エチニル－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(５０ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(１ｍＬ)溶液に３－アジドプロパン酸(１０ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ)、Ｃｕ(ＯＡｃ)$_2$・Ｈ$_2$Ｏ(１.７ｍｇ、０.００８ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(２６.５ｍｇ、０.２４ｍｍｏｌ)を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、３－{４－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イル}プロパン酸(１１.９４ｍｇ、１９％収率)を白色固体として得た。

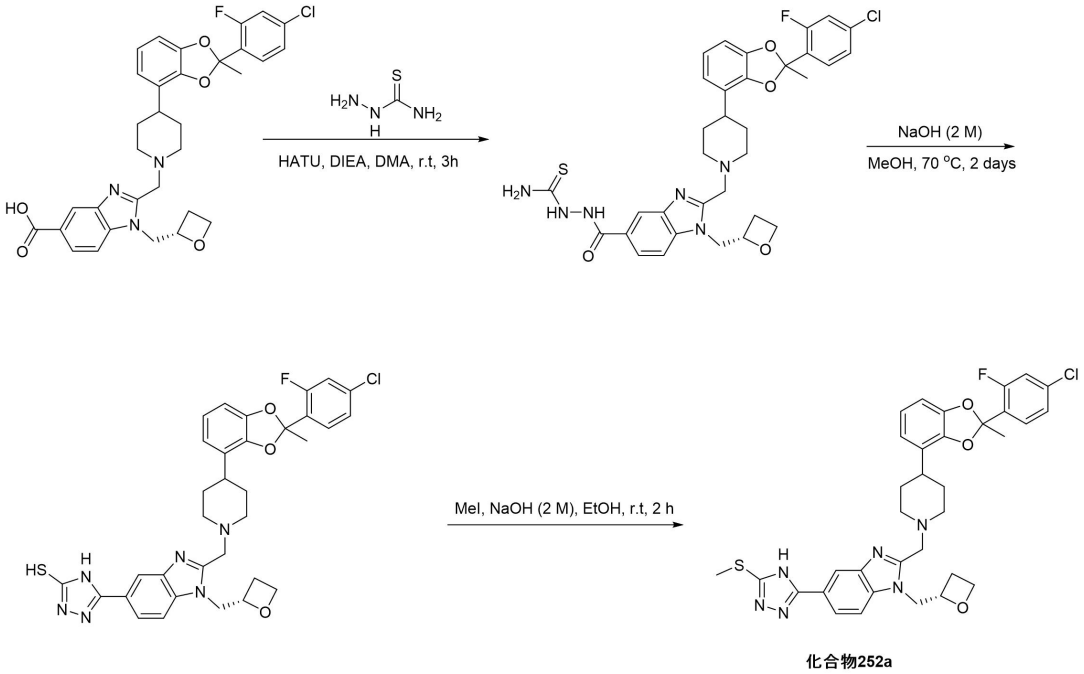
ＭＳ計算値: ６８６.２; ＭＳ実測値: ６８７.４[Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-ｄ$_6$): ８.６１ (ｓ, １ Ｈ), ８.１７ (ｓ, １ Ｈ), ７.８０-７.８８ (ｍ, ２ Ｈ), ７.５５-７.６４ (ｍ, ２ Ｈ), ７.３５ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.８４-６.８９ (ｍ, ２ Ｈ), ６.７３-６.８０ (ｍ, １ Ｈ), ５.０２-５.０９ (ｍ, １ Ｈ), ４.７１-４.８６ (ｍ, ３ Ｈ), ４.５８-４.６４ (ｍ, ３ Ｈ), ４.４８-４.５３ (ｍ, １ Ｈ), ４.３３-４.４０ (ｍ, １ Ｈ), ３.７２-３.８０ (ｍ, ２ Ｈ), ３.３０-３.４０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.９５-３.０５ (ｍ, ３ Ｈ), ２.６８-２.７６ (ｍ, １ Ｈ), ２.３１-２.４２ (ｍ, １ Ｈ), １.９５-２.２０ (ｍ, ７ Ｈ)

【０６５６】

実施例１２８：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(メチルスルファニル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５２ａ)

【化３０９】



化合物252a

工程Ａ：２－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニル)ヒドラジン－１－カルボチオアミド

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボン酸(２３０ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)のＤＭＡ(５ｍＬ)溶液にヒドラジンカルボチオアミド(９１ｍｇ、０.７８ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１５１ｍｇ、１.１７ｍｍｏｌ)およびＨＡＴＵ(１９３ｍｇ、０.５１ｍｍｏｌ)を加えた。反応物をｒｔで３時間撹拌した。反応完了後、水(１５ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(２０ｍＬ×２)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(２０ｍＬ)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、２－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニル)ヒドラジン－１－カルボチオアミド(２４０ｍｇ、９３％収率)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値：６６４.２；ＭＳ実測値：６６５.３ $[M+H]^+$

【０６５７】

工程Ｂ：５－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－チオール

２－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニル)ヒドラジン－

１－カルボチオアミド(２４０ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(６.０ｍＬ)溶液に２Ｍ　ＮａＯＨ(２.０ｍＬ)を加え、反応物を７０℃で２日間撹拌した。反応完了後、水(１０ｍＬ)で反応停止させ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ(２０：１、２０ｍＬ×２)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、５－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－チオール(１８０ｍｇ、７７％収率)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６４６.２; ＭＳ実測値: ６４７.３ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０６５８】

<u>工程Ｃ：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(メチルスルファニル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５２ａ)</u>

５－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－チオール(１３０ｍｇ、０.２０ｍｍｏｌ)の２Ｍ　ＮａＯＨ(１.５ｍＬ)溶液にＭｅＩ(２８.６ｍｇ、０.２０ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１.５ｍＬ)溶液を加え、反応物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(メチルスルファニル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(２７.２１ｍｇ、収率：２０％)を白色固体として得た。

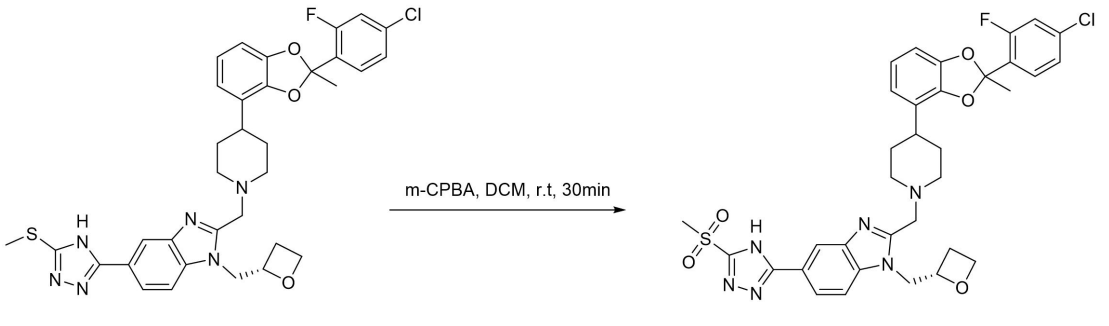
ＭＳ計算値: ６６０.２; ＭＳ実測値: ６６１.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ８.１７ (ｄ, Ｊ=１.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.８４-７.８７ (ｍ, １ Ｈ), ７.７５ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５２-７.６０ (ｍ, ２ Ｈ), ７.３３ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.７２-６.８１ (ｍ, ３ Ｈ), ５.１０-５.１８ (ｍ, １ Ｈ), ４.７２-４.８０ (ｍ, １ Ｈ), ４.５８-４.６５ (ｍ, １ Ｈ), ４.３８-４.５１ (ｍ, ２ Ｈ), ３.９５ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.７８ (ｄ, Ｊ=１３.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ２.９８-３.０３ (ｍ, １ Ｈ), ２.８５-２.９２ (ｍ, １ Ｈ), ２.６３-２.７３ (ｍ, ２ Ｈ), ２.６１ (ｓ, ３ Ｈ), ２.４１-２.５１ (ｍ, １ Ｈ), ２.１２-２.３０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.０２ (ｓ, ３ Ｈ), １.６８-１.８１ (ｍ, ４ Ｈ)

【０６５９】

実施例１２９：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メタンスルホニル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５３ａ)

【化３１０】



化合物253a

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]

ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(メチルチオ)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２３ｍｇ、０.０３５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２.０ｍＬ)溶液にｍ－ＣＰＢＡ(７.８ｍｇ、０.０４５ｍｍｏｌ)を加え、反応物をｒｔで３０分間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水(１０ｍＬ)で反応停止させ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ(２０：１、２０ｍＬ×２)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メタンスルホニル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(１０.１０ｍｇ、収率：４２％)を白色固体として得た。

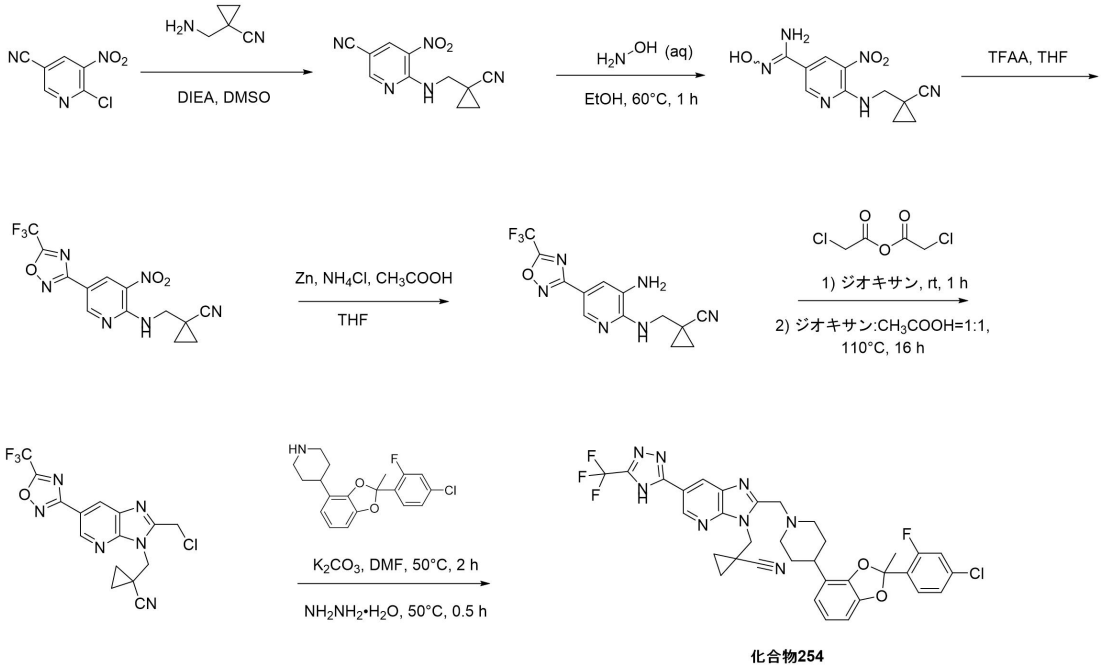
ＭＳ計算値: 692.2; ＭＳ実測値: 693.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1 H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.51-7.58 (m, 2 H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.75-6.80 (m, 2 H), 6.68-6.71 (m, 1 H), 5.04-5.15 (m, 2 H), 4.88-4.99 (m, 3 H), 4.44-4.51 (m, 1 H), 4.31-4.38 (m, 1 H), 3.64-3.76 (m, 2 H), 3.35-3.47 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.83-2.92 (m, 1 H), 2.62-2.72 (m, 1 H), 2.27-2.46 (m, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.63-1.74 (m, 2 H)

【０６６０】

実施例１３０：１－{[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物２５４)

【化３１１】



化合物254

工程Ａ：６－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル

６－クロロ－５－ニトロニコチノニトリル(３００ｍｇ、１.６ｍｍｏｌ)および１－(アミノメチル)シクロプロパン－１－カルボニトリルＨＣｌ塩(２４０ｍｇ、１.８ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(５ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(６３３ｍｇ、４.８ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を７０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾

燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝３：１)で精製して、６－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル(４００mg、１００％収率)を橙色固体として得た。
MS計算値: 243.1; MS実測値: 244.1 [M+H]+
【０６６１】
工程Ｂ：６－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロニコチンイミドアミド
６－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル(２００mg、0.8mmol)のＥｔＯＨ(９mL)溶液にヒドロキシルアミン(１０８.６mg、１.６mmol、５０％水溶液)を加えた。反応物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、水(３０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、６－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロニコチンイミドアミド(２４０mg、粗製)を黄色固体として得た。
MS計算値: 276.1; MS実測値: 277.1 [M+H]+
【０６６２】
工程Ｃ：１－(((３－ニトロ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル
６－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－Ｎ’－ヒドロキシ－５－ニトロニコチンイミドアミド(２４０mg、0.87mmol)のＴＨＦ(３mL)溶液にＴＦＡＡ(７３０mg、３.４８mmol)を室温で加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、$NaHCO_3$水溶液(５０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１００mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝５：１)で精製して、１－(((３－ニトロ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２４０mg、６６％収率)を黄色固体として得た。
MS計算値: 354.1; MS実測値: 355.1 [M+H]+
【０６６３】
工程Ｄ：１－(((３－アミノ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル
１－(((３－ニトロ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２００mg、0.56mmol)のＴＨＦ／CH_3COOH(３mL／１mL)溶液にＺｎ(１８３.６mg、2.82mmol)およびNH_4Cl(３０２mg、5.6mmol)を加えた。反応物を７０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、１－(((３－アミノ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(１６０mg、８７％収率)を黄色固体として得た。
MS計算値: 324.1; MS実測値: 325.1 [M+H]+
【０６６４】
工程Ｅ：１－((２－(クロロメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－３－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル
１－(((３－アミノ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(１

６０ｍｇ、０.５ｍｍｏｌ)のジオキサン(２ｍＬ)溶液に２－クロロ酢酸無水物(１００ｍｇ、０.６ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。次いで、CH_3COOH(２ｍＬ)を加え、反応物を１１０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝２：１)で精製して、１－((２－(クロロメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－３－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(１５０ｍｇ、８０％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: ３８２.１; ＭＳ実測値: ３８３.０ $[M+H]^+$

【０６６５】

工程Ｆ：１－{[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物２５４)

１－((２－(クロロメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－３－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(５０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)、４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(６０ｍｇ)およびK_2CO_3(５４ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。次いで、$NH_2NH_2 \cdot H_2O$(３２.７ｍｇ、０.６５ｍｍｏｌ)を反応物に加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、１－{[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(２.０３ｍｇ、２％収率)を白色固体として得た。

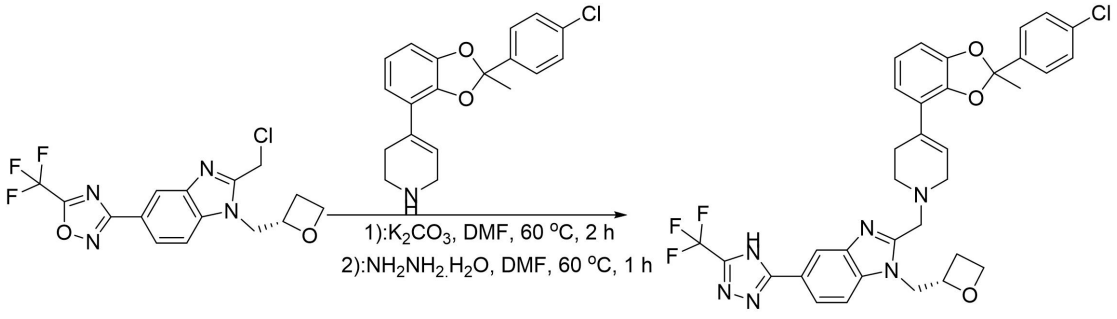
ＭＳ計算値: ６９２.２; ＭＳ実測値: ６９３.４ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 15.44 (brs, 1 H), 9.02 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.52-7.59 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 6.74-6.82 (m, 3 H), 4.76 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 2.97-3.02 (m, 2 H), 2.65-2.72 (m, 1 H), 2.24-2.33 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.70-1.86 (m, 4 H), 1.51-1.55 (m, 2 H), 1.37-1.42 (m, 2 H)

【０６６６】

実施例１３１：２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５５ａ)

【化３１２】



化合物255a

(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(７２ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)、４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(７０ｍｇ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(８０ｍｇ、０.５７ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。次いで、ＮＨ$_2$ＮＨ$_2$・Ｈ$_2$Ｏ(４８ｍｇ、０.９５ｍｍｏｌ)を反応混合物に加えた。混合物を６０℃でさらに１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(１２.５７ｍｇ、１０％収率)を黄色固体として得た。

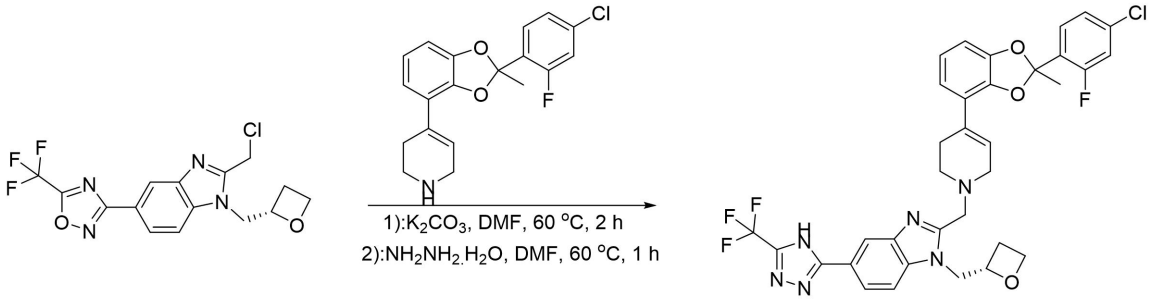
ＭＳ計算値: 662.2; ＭＳ実測値: 663.4 [M+H]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d$_6$): 8.43 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J=8.8 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.57-7.60 (m, 2 H), 7.38-7.41 (m, 2 H), 6.81-6.92 (m, 3 H), 6.44-6.48 (m, 1 H), 5.18-5.24 (m, 1H), 4.90 (s, 2 H), 4.73-4.81 (m, 1 H), 4.60-4.69 (m, 2 H), 4.36-4.45 (m, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 3.68-3.80 (m, 2 H), 2.95-3.03 (m, 2 H), 2.75-2.83 (m, 1 H), 2.45-2.54 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H)

【０６６７】

実施例１３２：２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５６ａ)

【化３１３】



化合物256a

(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１００ｍｇ、０.２７ｍｍｏｌ)、４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(１１３ｍｇ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(１１１ｍｇ、０.８０ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。次いで、ＮＨ$_2$ＮＨ$_2$・Ｈ$_2$Ｏ(４８ｍｇ、０.９５ｍｍｏｌ)を反応物に加えた。反応物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(４４.０９ｍｇ、２４％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値: 680.2; ＭＳ実測値: 681.4 [M+H]$^+$

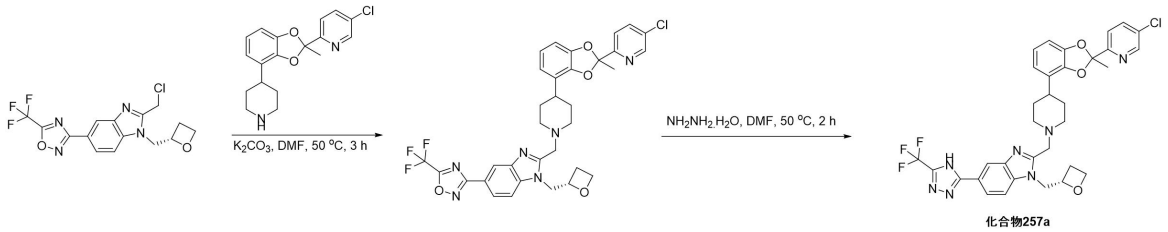
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d$_6$): 8.28 (s, 1 H), 7.93 (dd, J=8.4 Hz, J=1.2 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.52-7.59 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 6.81-6.88 (m, 3H), 6.37-6.40 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1

H), 4.73-4.81 (m, 1 H), 4.60-4.65 (m, 1 H), 4.44-4.50 (m, 1 H), 4.35-4.44 (m, 1 H), 4.06 (dd, J=13.2 Hz, J=6.4 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J=13.2 Hz, J=5.6 Hz, 1 H), 3.16-3.24 (m, 2 H), 2.72-2.80 (m, 2 H), 2.60-2.72 (m, 1 H), 2.38-2.55 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H)

【０６６８】

実施例１３３：２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５７ａ)

【化３１４】



化合物257a

工程Ａ：３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(４０mg、０.１mmol)、５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン(４２mg)およびK_2CO_3(４２mg、０.３mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を５０℃で３時間撹拌した。反応完了後、水(３０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６０mg、８４％収率)を黄色固体として得た。

ＭＳ計算値：６６６.２；ＭＳ実測値：６６７.３ $[M+H]^+$

【０６６９】

工程Ｂ：２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５７ａ)

３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６０mg、０.０９mmol)のＤＭＦ(２mL)溶液に$NH_2NH_2 \cdot H_2O$(０.５mL)を加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(２１mg、３５％収率)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値：６６５.２；ＭＳ実測値：６６６.５ $[M+H]^+$

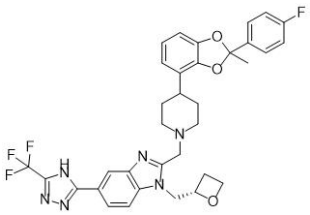
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H),

7.98-8.04 (m, 1 H), 7.91 (dd, J=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.74-6.82 (m, 3 H), 5.09-5.16 (m, 1 H), 4.65-4.71 (m, 1 H), 4.53-4.60 (m, 1 H), 4.35-4.50 (m, 2 H), 3.90 (dd, J=13.2 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J=13.6 Hz, 3.6 Hz, 1 H), 2.99-3.03 (m, 1 H), 2.85-2.91 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 2 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.10-2.29 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.81 (m, 4 H)

【０６７０】

実施例１３４：２－({４－[２－(４－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５８ａ)

【化３１５】



化合物２５８ａの合成は、４－(２－(４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンを５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンの代わりに使用した以外、化合物２５７ａに類似した。化合物２５８ａ：(２０.２２mg、２１％収率)白色固体。

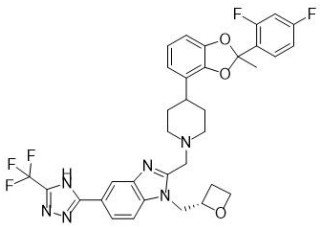
MS計算値: 648.2; MS実測値:649.2[M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.24 (s, 1 H), 7.92 (dd, J=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.76-7.80 (m, 1 H), 7.59-7.64 (m, 2 H), 7.21-7.29 (m, 2 H), 6.70-6.79 (m, 3 H), 5.10-5.17 (m, 1 H), 4.71-4.80 (m, 1 H), 4.59-4.65 (m, 1 H), 4.37-4.50 (m, 2 H), 3.95 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.79 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.00-3.04 (m, 1 H), 2.85-2.92 (m, 1 H), 2.61-2.75 (m, 2 H), 2.40-2.50 (m, 1 H), 2.15-2.30 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.69-1.82 (m, 4 H)

【０６７１】

実施例１３５：２－({４－[２－(２,４－ジフルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２５９ａ)

【化３１６】



化合物２５９ａの合成は、４－(２－(２,４－ジフルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンを５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンの代わりに使用した以外、化合物２５７ａに類似した。化合物２５９ａ：(７.７６mg、１１％収率)白色固体。

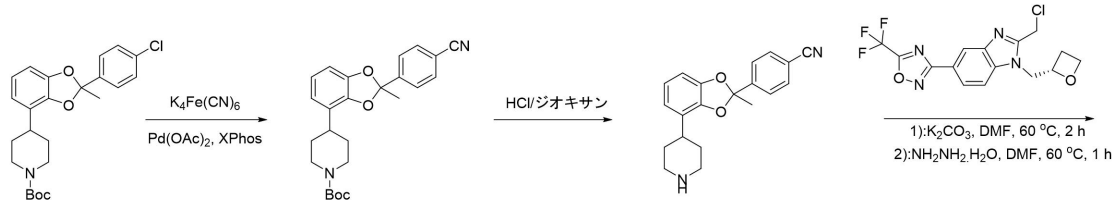
MS計算値: 666.2; MS実測値:667.2[M+H]$^+$

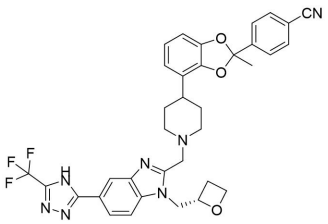
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1 H), 7.90-7.95 (m, 1 H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.57-7.64 (m, 1 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 7.09-7.14 (m, 1 H), 6.72-6.80 (m, 3 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 4.73-4.82 (m, 1 H), 4.60-4.67 (m, 1 H), 4.37-4.51 (m, 2 H), 3.95 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.79 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.04 (m, 1 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 2.40-2.50 (m, 1 H), 2.14-2.33 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.68-1.86 (m, 4 H)

【０６７２】

実施例１３６：４－(２－メチル－４－{１－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物２６０ａ)

【化３１７】





化合物260a

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－シアノフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３００mg、０.７mmol)、$K_4Fe(CN)_6$(１４８mg、０.３５mmol)、$Pd(OAc)_2$(１５.７mg、０.０７mmol)、XPhos(６６.６mg、０.１４mmol)およびK_2CO_3(２４mg、０.１８mmol)のジオキサン／H_2O(１.５mL／１.５mL)中の混合物をＡｒで脱気した。反応物を１２０℃で１０時間、M.W.下に撹拌した。反応完了後、水(３０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝５：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－シアノフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３００mg、粗製)を無色油状物として得た。

MS計算値: 420.2; MS実測値: 321.1 $[M-100+H]^+$

【０６７３】

工程Ｂ：４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－シアノフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(６０mg、０.１４mmol)のジオキサン(１mL)溶液にＨＣｌ／ジオキサン(４Ｍ、３mL)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮して、４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(３８mg、粗製)を黄色固体として得た。

MS計算値: 320.2; MS実測値: 321.4 [M+H]+

【0674】

工程C：4－(2－メチル－4－{1－[(1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－5－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－1H－1,3－ベンゾジアゾール－2－イル)メチル]ピペリジン－4－イル}－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル)ベンゾニトリル(化合物260a)

(S)－3－(2－(クロロメチル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)1,2,4－オキサジアゾール(40mg、0.2mmol),4－(2－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－2－イル)ベンゾニトリル(38mg)およびK_2CO_3(44mg、0.6mmol)のDMF(1mL)中の混合物を60℃で2時間撹拌した。次いで、NH_2NH_2・H_2O(26mg、1.0mmol)を加えた。反応物を60℃で1時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取HPLCで精製して、4－(2－メチル－4－{1－[(1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－5－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－1H－1,3－ベンゾジアゾール－2－イル)メチル]ピペリジン－4－イル}－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル)ベンゾニトリル(5.93mg、7%収率)を白色固体として得た。

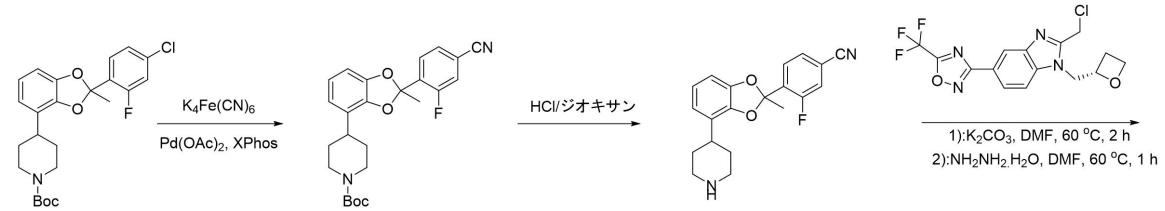
MS計算値: 655.2; MS実測値: 656.4 [M+H]+

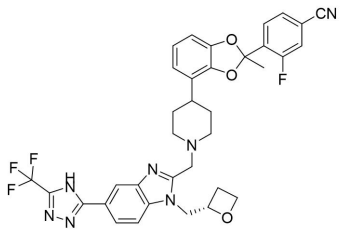
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.26 (s, 1 H), 7.89-7.94 (m, 3 H), 7.75-7.83 (m, 3 H), 6.72-6.80 (m, 3 H), 5.10-5.20 (m, 1 H), 4.72 (dd, J=7.2 Hz, J=3.2 Hz, 1 H), 4.60-4.69 (m, 1 H), 4.38-4.51 (m, 2 H), 3.96 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.80 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.06 (m, 1 H), 2.84-2.93 (m, 1 H), 2.63-2.74 (m, 2 H), 2.40-2.52 (m, 1 H), 2.15-2.32 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 1.68-1.83 (m, 4 H)

【0675】

実施例137：3－フルオロ－4－(2－メチル－4－{1－[(1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－5－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－1H－1,3－ベンゾジアゾール－2－イル)メチル]ピペリジン－4－イル}－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル)ベンゾニトリル(化合物261a)

【化318】





化合物261a

工程A：tert－ブチル4－(2－(4－シアノ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－カルボキシラート

tert－ブチル4－(2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－カルボキシラート(300mg、0.67mmol)、$K_4Fe(CN)_6$(142mg、0.34mmol)および$Pd(OAc)_2$(15m

g、０.０７mmol)、XPhos(６４mg、０.１４mmol)およびK_2CO_3(９３mg、０.６７mmol)のジオキサン／H_2O(３mL／０.３mL)中の混合物をＡｒで脱気した。反応物を１２０℃で３時間M.W.下に撹拌した。反応完了後、水(３０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝５：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－シアノ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３００mg、粗製)を無色油状物として得た。

MS計算値: 438.2; MS実測値: 383.1 $[M-56+H]^+$

【０６７６】

工程Ｂ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－シアノ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(６０mg、０.１４mmol)のジオキサン(２mL)溶液にＨＣｌ／ジオキサン(４Ｍ、２mL)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(４０mg、粗製)を黄色固体として得た。

MS計算値: 338.1; MS実測値: 339.1 $[M+H]^+$

【０６７７】

工程Ｃ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物２６１ａ)

(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)１,２,４－オキサジアゾール(４０mg、０.１mmol)、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(４０mg)およびK_2CO_3(４５mg、０.３mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。次いで、$NH_2NH_2・H_2O$(３３mg、０.５mmol)を反応物に加えた。反応物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(２.２５mg、３％収率)を白色固体として得た。

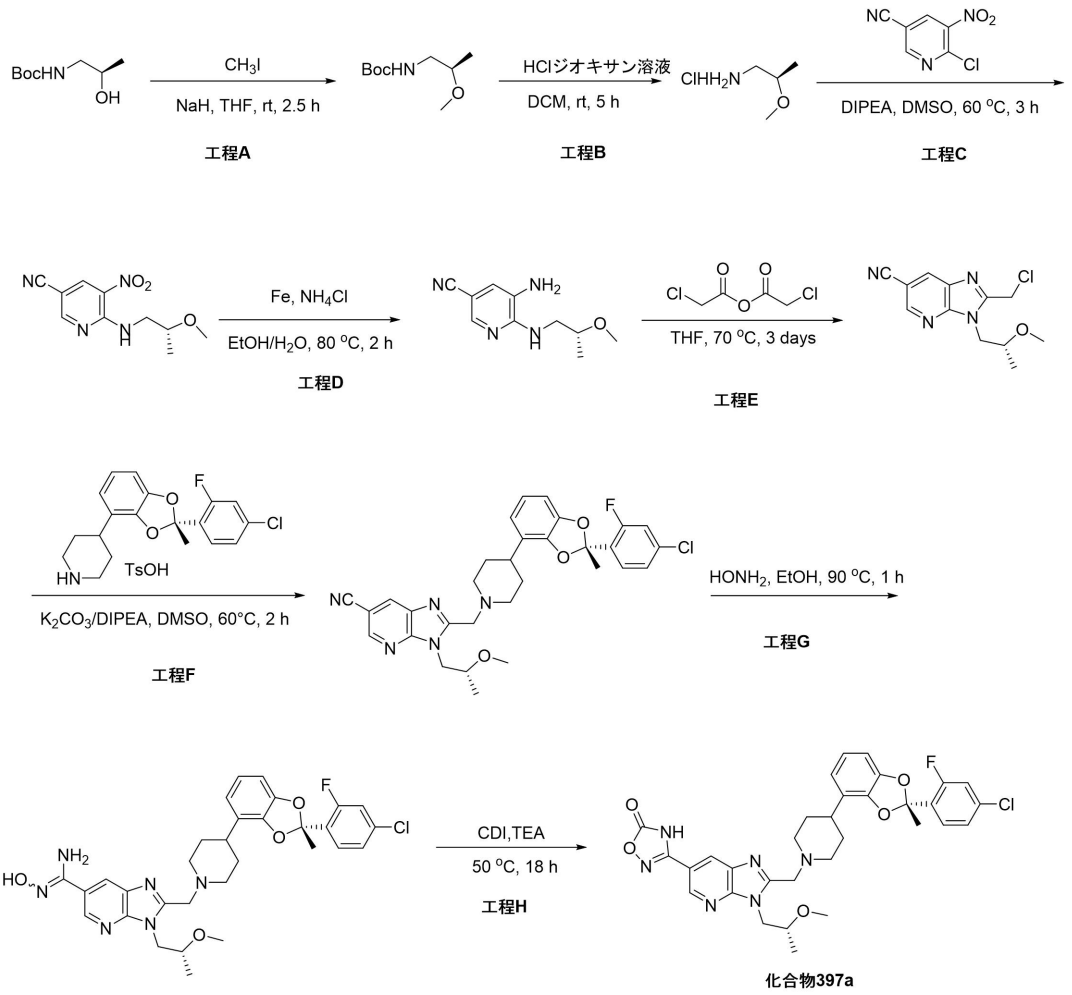
MS計算値: 673.2; MS実測値: 674.3 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 15.19 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 7.91-7.94 (m, 1 H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.71-7.76 (m, 2 H), 6.73-6.83 (m, 3 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 4.75-4.82 (m, 1 H), 4.60-4.68 (m, 1 H), 4.37-4.50 (m, 2 H), 3.92-3.98 (m, 1 H), 3.75-3.85 (m, 1 H), 2.90-3.07 (m, 1 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 2.65-2.75 (m, 2 H), 2.40-2.50 (m, 1 H), 2.15-2.30 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.70-1.82 (m, 4 H)

【０６７８】

実施例１３８：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３９７ａ)

【化３１９】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｒ)－(２－メトキシプロピル)カルバメート

撹拌中のｔｅｒｔ－ブチル(Ｒ)－(２－ヒドロキシプロピル)カルバメート(４.０ｇ、２２.８ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５０ｍＬ)溶液にＮａＨ(１.１ｇ、６０％ｗ／ｗ、２７.５ｍｍｏｌ)を少しずつ室温で加えた。反応混合物を室温で０.５時間撹拌した。上記混合物にCH_3I(３.６ｇ、２５.１ｍｍｏｌ)を滴下した。最終反応混合物を室温で２.５時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl(１００ｍＬ)を加えて反応停止させ、ＥＡ(３５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｒ)－(２－メトキシプロピル)カルバメート(３.２ｇ、収率：７４％)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.88 (brs, 1 H), 3.43 - 3.28 (m, 5 H), 3.04 - 2.98 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.10 (d, J = 5.2 Hz, 3 H)

【０６７９】

工程Ｂ：(Ｒ)－２－メトキシプロパン－１－アミン塩酸塩

ＨＣｌのジオキサン(１０ｍＬ、４Ｍ)およびｔｅｒｔ－ブチル(Ｒ)－(２－メトキシプロピル)カルバメート(３.１ｇ、１６.５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１０ｍｌ)中の混合物を室温で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、(Ｒ)－２－メトキシプロパン－１－アミン塩酸塩(１.９ｇ、収率：９４％)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.14 (s, 3 H), 3.61 - 3.54 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.88 (dd, J = 13.6, 3.2 Hz, 1 H), 2.69 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1 H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)

【０６８０】

工程Ｃ：(Ｒ)－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル

撹拌中の(Ｒ)－２－メトキシプロパン－１－アミン塩酸塩(３６９mg)およびＤＩＰＥＡ(３.０mL)のＤＭＳＯ(６.０ml)中の混合物に６－クロロ－５－ニトロニコチノニトリル(４５０mg、２.４mmol)を室温で加えた。反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。冷却後、混合物をH_2O(１００mL)で希釈し、ＥＡ(３５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２５mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮して、(Ｒ)－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル(４１５mg、粗製)を粗製黄色固体として得た。MS計算値: 236.1; MS実測値: 237.2 $[M+H]^+$

【０６８１】

工程Ｄ：(Ｒ)－５－アミノ－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)ニコチノニトリル

(Ｒ)－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル(４１０mg)、Ｆｅ(４８７mg、８.７mmol)および飽和NH_4Cl水溶液(５.０mL)のＥｔＯＨ(１０mL)中の混合物を８０℃で２時間撹拌した。冷却後、混合物をH_2O(１００mL)で希釈し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１(２５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(Ｒ)－５－アミノ－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)ニコチノニトリル(２５０mg、収率：７０％)を黄色固体として得た。MS計算値: 206.1; MS実測値: 207.0 $[M+H]^+$

【０６８２】

工程Ｅ：(Ｒ)－２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル

撹拌中の(Ｒ)－５－アミノ－６－((２－メトキシプロピル)アミノ)ニコチノニトリル(２５０mg、１.２mmol)のＴＨＦ(６.０mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(２７６mg、１.３mmol)の無水ＴＨＦ(２mL)溶液を室温で滴下した。反応混合物を７０℃で１８時間撹拌した。室温に冷却後、さらに２－クロロ酢酸無水物(２７６mg、１.３mmol)の無水ＴＨＦ(２mL)溶液を滴下した。反応混合物を７０℃でさらに５４時間撹拌した。冷却後、混合物をH_2O(１００mL)で希釈し、ＥＡ(３５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、(Ｒ)－２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(２６３mg、８２％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 264.1; MS実測値: 265.1 $[M+H]^+$

【０６８３】

工程Ｆ：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル

撹拌中の(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－４－メチルベンゼンスルホネート(３１５mg、０.６mmol)、ＤＩＰＥＡ(２.０mL)およびK_2CO_3(１６７mg、１.２mmol)のＤＭＳＯ(５.０mL)中の混合物に(Ｒ)－２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１６０mg、０.６mmol)を室温で加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。冷却後、混合物をH_2O(１００mL)で希釈し、ＥＡ(３５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２５mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(２１３mg、６１％)を白色固体として得た。MS計算値: 575.2; MS実測値: 576.2 $[M+H]^+$

【０６８４】

工程Ｇ：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カル

ボキシミドアミド

ヒドロキシルアミン(１２０mg、３.６mmol、５０％w／wのH_2O溶液)および２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(２１０mg、０.３６mmol)のＥｔＯＨ(４.０mL)中の混合物を９０℃で１時間、封管中で撹拌した。冷却後、反応混合物を減圧下に濃縮して、２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(２３２mg、粗製)を粗製白色固体として得た。MS計算値: 608.2; MS実測値: 609.3 $[M+H]^+$

【０６８５】

工程Ｈ：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３９７ａ)

ＣＤＩ(８０mg、０.５mmol)および２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(７５mg)のＴＨＦ(５.０mL)中の混合物を５０℃で１８時間撹拌した。冷却後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％NH_4HCO_3)で精製して、３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３９７ａ)(４３mg、５６％)を白色固体として得た。

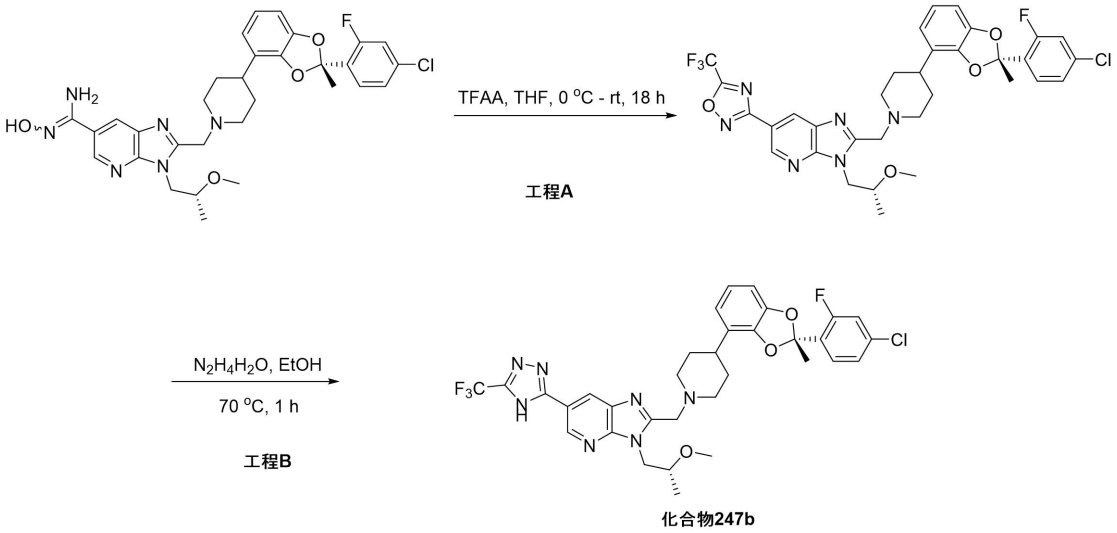
MS計算値: 634.2; MS実測値: 635.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.80 - 6.67 (m, 3 H), 4.67 - 4.51 (m, 2 H), 4.29 - 4.22 (m, 1 H), 4.05 - 3.88 (m, 2 H), 3.27 - 3.10 (m, 5 H), 2.82 - 2.70 (m, 1 H), 2.59 - 2.40 (m, 2 H), 2.10 - 1.80 (m, 7 H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -112.29

【０６８６】

実施例１３９：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物２４７ｂ)

【化３２０】



工程Ａ：３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

撹拌中の２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１２０mg、０.２mmol)のＴＨＦ(６.０mL)溶液にＴＦＡＡ(２０７mg、１.０mmol)のＴＨＦ(２.０mL)溶液を０℃で滴下した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$(７５mL)を加えて反応停止させ、ＥＡ(３０mL×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、減圧下に濃縮して、３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１５０mg、粗製)を粗製白色固体として得た。ＭＳ計算値：６８６.２；ＭＳ実測値：６８７.３ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０６８７】

工程Ｂ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物２４７ｂ)

Ｎ$_2$Ｈ$_4$Ｈ$_2$Ｏ(０.２mL)および３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１５０mg、粗製)のＥｔＯＨ(１.５mL)中の混合物を７０℃で１時間撹拌した。冷却後、反応混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物２４７ｂ)(６６mg、４４％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値：６８５.２；ＭＳ実測値：６８６.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

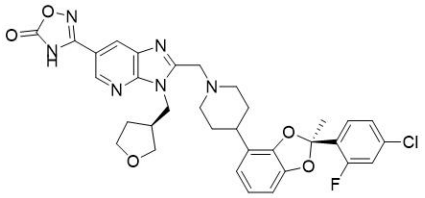
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 ＭＨz, ＭｅＯＤ): δ 9.09 (d, Ｊ = 2.0 Ｈz, 1 Ｈ), 8.72 (d, Ｊ = 1.6 Ｈz, 1 Ｈ), 7.63 (t, Ｊ = 8.4 Ｈz, 1 Ｈ), 7.30 (dd, Ｊ = 10.8, 2.0 Ｈz, 1 Ｈ), 7.2

3 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 6.90 - 6.78 (m, 3 H), 4.97 - 4.88 (m, 2 H), 4.64 (dd, J = 15.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.34 (dd, J = 14.8, 8.8 Hz, 1 H), 4.10 - 3.90 (m, 2 H), 3.84 - 3.75 (m, 1 H), 3.53 - 3.40 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.19 - 3.08 (m, 1 H), 2.40 - 2.25 (m, 2 H), 2.23 - 2.10 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.75, -112.21

【０６８８】

実施例１４０：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(３Ｓ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３９８ａ)

【化３２１】



化合物398a

(Ｓ)－５－ニトロ－６－(((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)アミノ)ニコチノニトリルから出発して、３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(３Ｓ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３９８ａ)(１８mg、３２％)を、化合物３９７ａに類似する方法で、白色固体として得た。

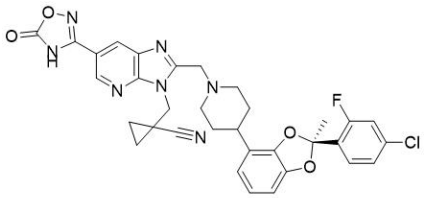
MS計算値: 646.2; MS実測値: 647.3 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.77 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.73 - 6.67 (m, 2 H), 4.54 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.05 - 3.95 (m, 3 H), 3.80 - 3.73 (m, 3 H), 3.35 - 3.19 (m, 1 H), 3.14 - 3.05 (m, 2 H), 2.79 - 2.68 (m, 1 H), 2.44 - 2.35 (m, 2 H), 2.09 - 1.77 (m, 9 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -112.30

【０６８９】

実施例１４１：１－{[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物３３４ａ)

【化３２２】



化合物334a

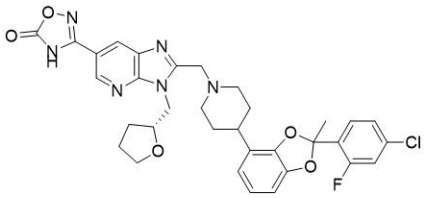
６－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリルから出発して、１－{[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－

６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物３３４ａ)(１２mg)を、化合物３９７ａに類似する方法で、白色固体として得た。
MS計算値: 641.2; MS実測値: 642.5 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.80 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.4 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 6.72-6.82 (m, 3 H), 4.74 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 2.96-3.04 (m, 2 H), 2.63-2.77 (m, 1 H), 2.22-2.35 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.70-1.87 (m, 4 H), 1.47-1.53 (m, 2 H), 1.37-1.43 (m, 2 H). 19F-NMR (377 MHz): -110.77

【０６９０】

実施例１４２：３－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｒ)－オキソラン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３９９ａ)

【化３２３】



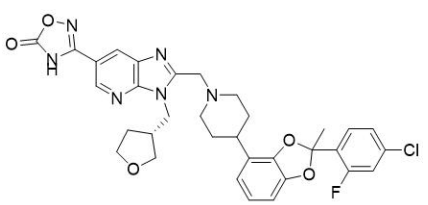
化合物399a

(Ｒ)－５－ニトロ－６－((テトラヒドロフラン－２－イル)メチル)アミノ)ニコチノニトリルから出発して、３－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｒ)－オキソラン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３９９ａ)(３５mg)を、化合物３９７ａに類似する方法で、白色固体として得た。
MS計算値: 646.2; MS実測値: 647.3 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 1.6, 10.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.80 - 6.76 (m, 1 H), 6.75 - 6.69 (m, 2 H), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.50 - 4.40 (m, 1 H), 4.24 (dd, J = 1.6, 14.0 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.94 - 3.88 (m, 1 H), 3.78 - 3.70 (m, 1 H), 3.28 - 3.20 (m, 1 H), 3.20 - 3.10 (m, 1 H), 2.82 - 2.74 (m, 1 H), 2.60 - 2.42 (m, 2 H), 2.20 - 2.09 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 2.02 - 1.70 (m, 7 H). 19F-NMR (377 MHz): -112.31

【０６９１】

実施例１４３：３－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(３Ｒ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４００ａ)

【化３２４】



化合物400a

(Ｒ)－(テトラヒドロフラン－３－イル)メタンアミンから出発して、３－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(３Ｒ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４００ａ)(９.５ｍｇ)を、化合物３９７ａに類似する方法で、白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６４６.２; ＭＳ実測値: ６４７.３ $[M+H]^+$

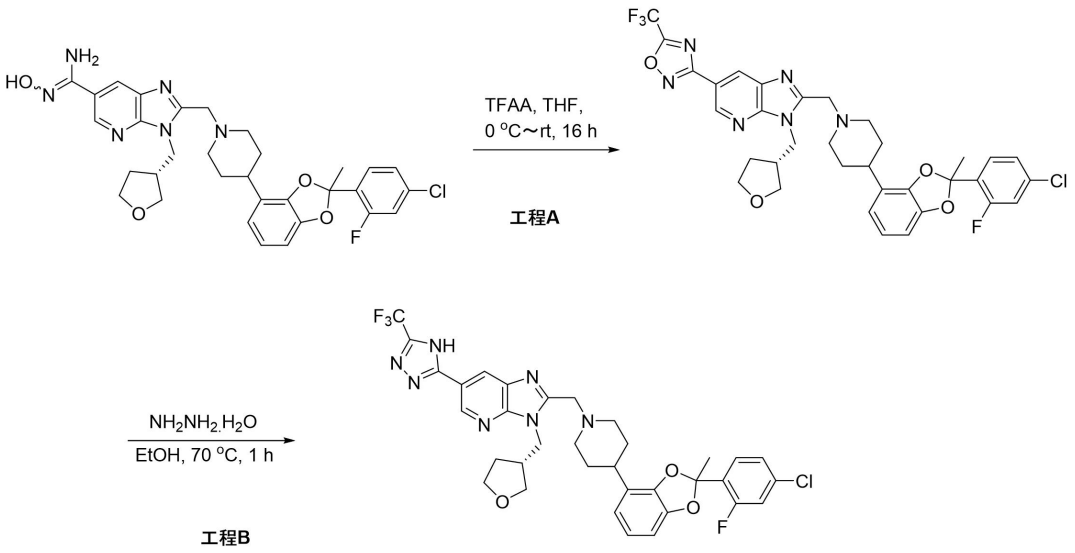
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＭｅＯＤ): δ ８.８４ (ｄ, Ｊ = ２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.３９ (ｄ, Ｊ = １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５７ (ｔ, Ｊ = ８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.２７ (ｄｄ, Ｊ = １０.８ Ｈｚ, Ｊ =８.８ Ｈｚ, １ Ｈ) ７.２０ (ｄｄ, Ｊ = ８.４ Ｈｚ, Ｊ = ６.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.７９ - ６.６７ (ｍ, ３ Ｈ), ４.６５ - ４.５０ (ｍ, ４ Ｈ), ４.０３ - ３.９５ (ｍ, ２ Ｈ), ３.８１ - ３.７２ (ｍ, ２ Ｈ), ３.１５ - ３.０５ (ｍ, ２ Ｈ), ２.７８ - ２.６５ (ｍ, １ Ｈ), ２.４５ - ２.３５ (ｍ, ２ Ｈ), ２.１０ - １.７８ (ｍ, １０ Ｈ).

^{19}Ｆ-ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ): -１１２.２９, -１１２.３０

【０６９２】

実施例１４４：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(３Ｒ)－オキソラン－３－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４０１ａ)

【化３２５】



化合物401a

<u>工程Ａ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール</u>

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６５ｍｇ、０.１０ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(６.０ｍＬ)中の混合物に、０℃でＴＦＡＡ(１１０ｍｇ、０.５２ｍｍｏｌ)を加え、１０分間撹拌した。次いで、混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(１００ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(２５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(４３ｍｇ、収率：５９％)の粗製生

成物を黄色油状物として得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。MS計算値: 698.2; MS実測値: 699.2 [M+H]+

【0693】

工程B：4－[2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチル－2H－1,3－ベンゾジオキソール－4－イル]－1－[(3－{[(3R)－オキソラン－3－イル]メチル}－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン(化合物401a)

3－(2－((4－(2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((R)－テトラヒドロフラン－3－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－6－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール(43mg)のEtOH(4.0mL)中の混合物に室温でNH2NH2.H2O(0.5mL)を加え、混合物を70℃で1時間撹拌した。冷却後、混合物を濾過し、分取HPLC(0.1％NH4HCO3)で精製して、4－[2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチル－2H－1,3－ベンゾジオキソール－4－イル]－1－[(3－{[(3R)－オキソラン－3－イル]メチル}－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン(化合物401a)(27mg、収率：64％)を白色固体として得た。

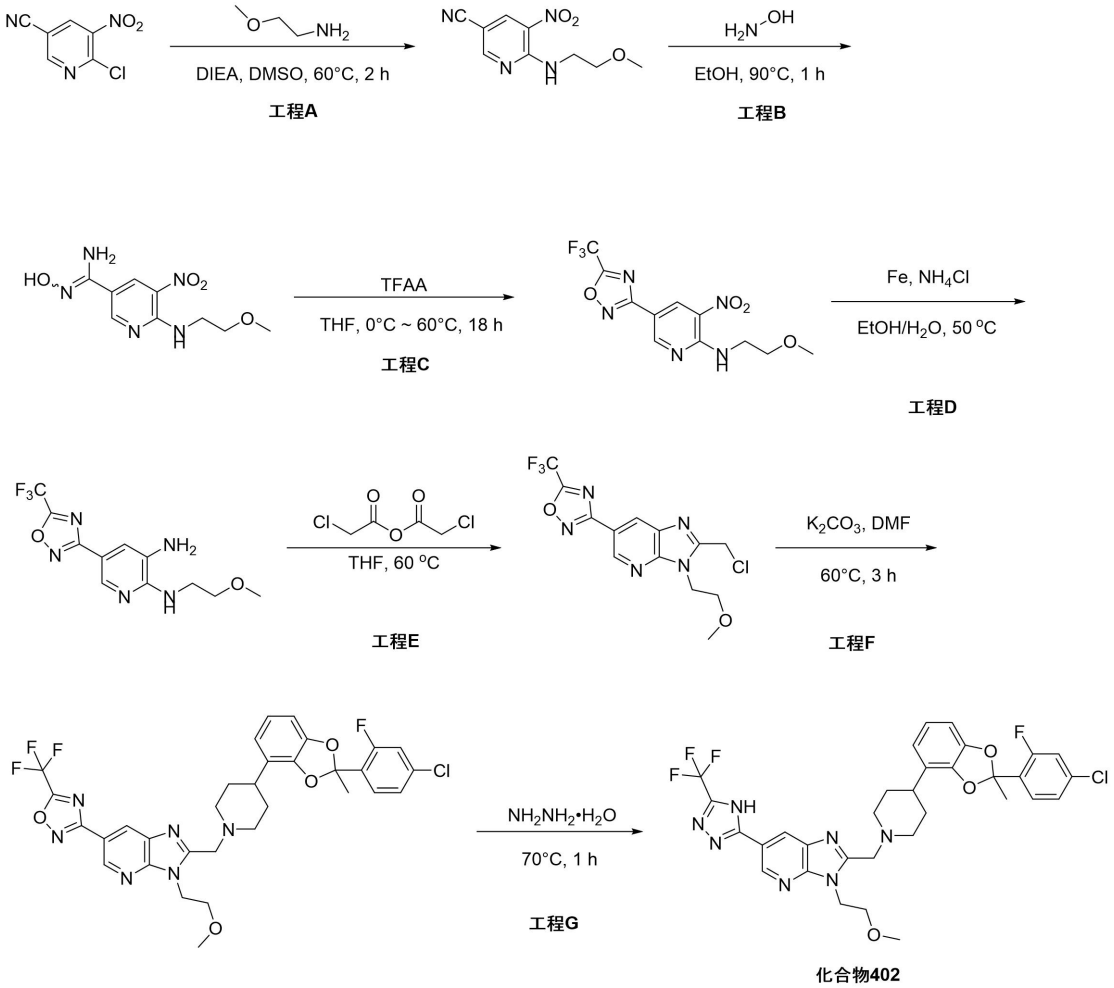
MS計算値: 697.2; MS実測値: 698.4 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 10.8 Hz, J =8.8 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J = 8.4 Hz, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.79 - 6.68 (m, 3 H), 4.55 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.05 - 3.93 (m, 3 H), 3.81 - 3.74 (m, 3 H), 3.12 - 3.00 (m, 2 H), 2.81 - 2.66 (m, 1 H), 2.40 - 2.30 (m, 2 H), 2.10 - 1.78 (m, 10 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.66, -112.30, -112.31

【0694】

実施例145：4－[2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチル－2H－1,3－ベンゾジオキソール－4－イル]－1－{[3－(2－メトキシエチル)－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル]メチル}ピペリジン(化合物402)

【化３２６】



工程Ａ：６－((２－メトキシエチル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル

６－クロロ－５－ニトロニコチノニトリル(３００mg、１.６mmol)、２－メトキシエタナミン(１４８mg、２.０mmol)のＤＭＳＯ(５mL)中の混合物にＤＩＥＡ(２.１ｇ、１６.３９mmol)を加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を冷水(１５mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(３×１５mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、６－((２－メトキシエチル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル(３００mg、収率：８２%)を黄色固体として得た。MS計算値: 222.1; MS実測値: 223.0 $[M+H]^+$

【０６９５】

工程Ｂ：Ｎ’－ヒドロキシ－６－((２－メトキシエチル)アミノ)－５－ニトロニコチンイミドアミド

ヒドロキシルアミン(１８６mg、１３.５mmol、５０%ｗ／ｗのＨ$_2$Ｏ溶液)および６－((２－メトキシエチル)アミノ)－５－ニトロニコチノニトリル(３００mg、１.３５mmol)のＥｔＯＨ(３.０mL)中の混合物を９０℃で１時間撹拌した。冷却後、混合物を減圧下に濃縮して、Ｎ’－ヒドロキシ－６－((２－メトキシエチル)アミノ)－５－ニトロニコチンイミドアミド(３２０mg、粗製)を粗製白色固体として得た。MS計算値: 255.1; MS実測値: 256.1 $[M+H]^+$

【０６９６】

工程Ｃ：Ｎ－(２－メトキシエチル)－３－ニトロ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン

撹拌中のＮ’－ヒドロキシ－６－((２－メトキシエチル)アミノ)－５－ニトロニコチンイミドアミド(３２０mg)のＴＨＦ(１０.０mL)溶液にＴＦＡＡ(１.３ｇ、６.３mmol)のＴＨＦ(２.０mL)溶液を０℃で滴下した。最終反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反

応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液(７５mL)で反応停止させ、ＥＡ(３０mL×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、減圧下に濃縮して、Ｎ－(２－メトキシエチル)－３－ニトロ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン(２１０mg、収率：５０％)を白色固体として得た。MS計算値: 333.1; MS実測値: 334.1 [M+H]$^+$

【０６９７】

工程Ｄ：Ｎ２－(２－メトキシエチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン

Ｎ－(２－メトキシエチル)－３－ニトロ－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２－アミン(１８０mg)のＥｔＯＨ(８mL)およびＨ$_2$Ｏ(２mL)溶液にＦｅ(１５１mg、２.７mmol)およびＮＨ$_4$Ｃｌ(２８６mg、５.４mmol)を加えた。混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を冷水(３０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ２－(２－メトキシエチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン(１１０mg、収率：６７％)を白色固体として得た。MS計算値: 303.1; MS実測値: 304.1 [M+H]$^+$

【０６９８】

工程Ｅ：３－(２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシエチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

Ｎ２－(２－メトキシエチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)ピリジン－２,３－ジアミン(１１０mg、０.３６mmol)のＴＨＦ(５mL)中の混合物に２－クロロ酢酸無水物(６２mg、０.３６mmol)を０℃で加えた。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。次いで、さらに２－クロロ酢酸無水物(６２mg、０.３６mmol)を加え、さらに１６時間撹拌した。混合物を冷水(２０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、３－(２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシエチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６０mg、収率：４６％)を黄色固体として得た。MS計算値: 361.1; MS実測値: 362.1 [M+H]$^+$

【０６９９】

工程Ｆ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(２－メトキシエチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

３－(２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシエチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６０mg、０.１７mmol)、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$(６９mg、０.５０mmol)およびＴＥＡ(５０mg、０.４９８mmol)のＤＭＦ(５mL)溶液を室温で１０分間撹拌した。２－(クロロメチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(６４mg、０.１７mmol)を加え、反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を冷水(２０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×２０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(２－メトキシエチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２５mg、収率：２２％)を無色油状物として得た。MS計算値: 672.2; MS実測値: 673.2 [M+H]$^+$

【０７００】

工程Ｇ：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[３－(２－メトキシエチル)－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物４０２)

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(２－メトキシエチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２５mg、０.０３７mmol)および$NH_2NH_2.H_2O$(０.２mL)のＥｔＯＨ(２ml)中の混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[３－(２－メトキシエチル)－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物４０２)(１４mg、収率：５６％)を白色固体として得た。

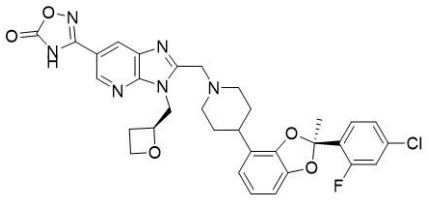
MS計算値: 671.2; MS実測値: 672.3 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.60 - 7.52 (m, 2 H), 7.35 - 7.30 (m, 1 H), 6.81 - 6.70 (m, 3 H), 4.65(t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2 H), 3.82 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.00 - 2.93 (m, 2 H), 2.72 - 2.60 (m, 1 H), 2.30 - 2.20 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.80 - 1.70 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.58, -110.78

【０７０１】

実施例１４６：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物２６２ａ)

【化３２７】



化合物262a

(Ｓ)－５－ニトロ－６－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ニコチノニトリルから出発して、３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物２６２ａ)(２８mg)を、化合物３９７ａに類似する方法で、白色固体として得た。

MS計算値:632.2; MS実測値:633.2 $[M+H]^+$

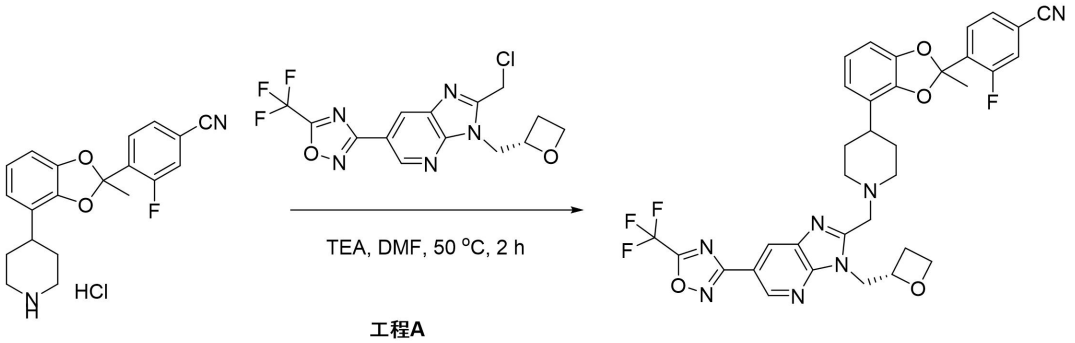
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.59 - 7.51 (m, 2 H), 7.35 - 7.30 (m, 1 H), 6.82 - 6.71 (m, 3 H), 5.22 - 5.15 (m, 1 H), 4.89 - 4.81 (m, 1 H), 4.76 - 4.69 (m, 1 H), 4.51 - 4.40 (m, 1 H), 4.39 - 4.31 (m, 1 H), 4.03 - 3.90 (m, 2 H), 3.05 - 2.90 (m, 2 H), 2.73 - 2.62 (m, 2 H), 2.53 - 2.40 (m, 1 H), 2.34 - 2.20 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.85 - 1.70 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.79

【０７０２】

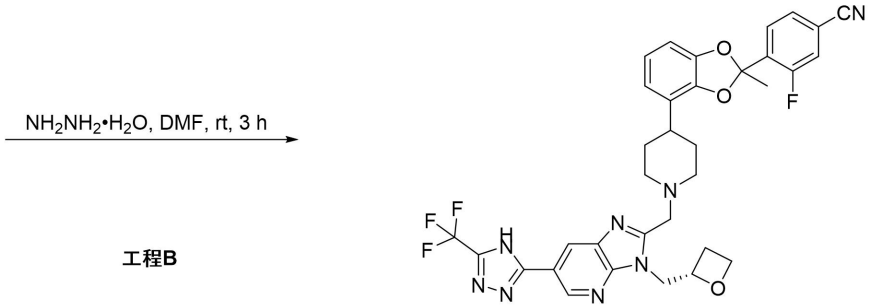
実施例１４７：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール

－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物４０３ａ)

【化３２８】



工程A



工程B

化合物403a

工程Ａ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル

(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６５ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリルＨＣｌ塩(５０ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１１０ｍｇ、１.１ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、溶媒を減圧下除去した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(６０ｍｇ、６６％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：６７５.２；ＭＳ実測値：６７６.２ $[M+H]^+$

【０７０３】

工程Ｂ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物４０３ａ)

３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(６０ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)溶液に$NH_2NH_2・H_2O$(２２ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を室温で３時

間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物４０３ａ)(１３mg、２３％収率)を白色固体として得た。

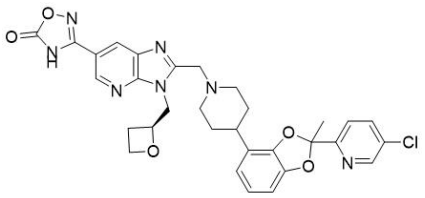
MS計算値: 674.2; MS実測値: 675.6 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 7.70-7.76 (m, 2 H), 6.75-6.89 (m, 3 H), 5.17-5.25 (m, 1 H), 4.86 (dd, J=14.8 Hz, J=6.4 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J=14.4 Hz, J=4.0 Hz, 1 H), 4.45-4.52 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 2.92-3.03 (m, 2 H), 2.63-2.77 (m, 2 H), 2.50-2.58 (m, 1 H), 2.20-2.33 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.70-1.85 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.36, -111.08

【０７０４】

実施例１４８：３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３３２ａ)

【化３２９】



化合物332a

５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＨＣｌ塩から出発して、３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３３２ａ)(３１mg)を、化合物３９７ａに類似する方法で、白色固体として得た。

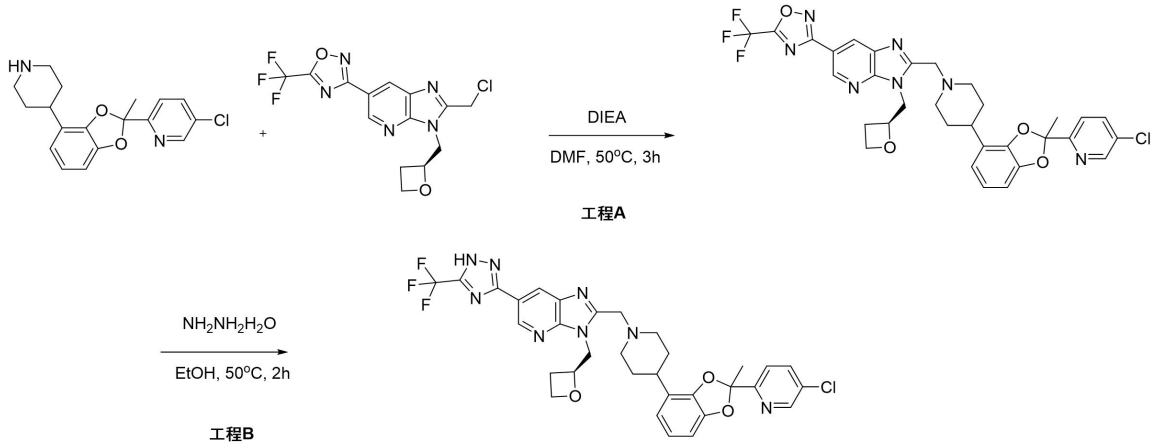
MS計算値: 615.2; MS実測値: 616.4 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ8.89 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J=8.8 Hz, J=2.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.84-6.90 (m, 2 H), 6.73-6.80 (m, 1 H), 5.08-5.16 (m, 1 H), 4.77-4.95 (m, 3 H), 4.64-4.71 (m, 1 H), 4.46-4.52 (m, 1 H), 4.25-4.32 (m, 1 H), 3.65-3.85 (m, 2 H), 3.23-3.40 (m, 2 H), 2.90-3.03 (m, 1 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.29-2.40 (m, 1 H), 1.95-2.18 (m, 7 H)

【０７０５】

実施例１４９Ａ：５－クロロ－２－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物３３３ａ)；異性体１(化合物３３３ｂ)および異性体２(化合物３３３ｃ)

【化３３０】



化合物333a

工程Ａ：３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン(４４ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(５２ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物を室温で１０分間撹拌した。混合物に(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)を加え、５０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ)で希釈し、$Ｈ_２Ｏ$(１０ｍＬ×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(７０ｍｇ、収率：７７％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ６６７.２; ＭＳ実測値: ６６８.３[Ｍ+Ｈ]$^+$

【０７０６】

工程Ｂ：５－クロロ－２－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物３３３ａ)

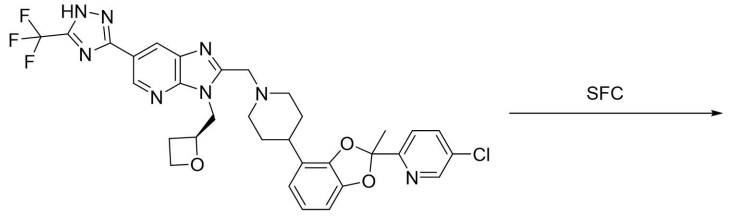
３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(７０ｍｇ、０.１０ｍｍｏｌ)および$ＮＨ_２ＮＨ_２$・$Ｈ_２Ｏ$(１５ｍｇ、０.３０ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１ｍＬ)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで直接精製して、５－クロロ－２－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物３３３ａ)(１５ｍｇ、収率：２２％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: ６６６.２; ＭＳ実測値: ６６７.４ [Ｍ+Ｈ]$^+$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-$ｄ_６$): δ ８.９９ (ｄ, Ｊ=１.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.７２ (ｄ, Ｊ=２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.５９ (ｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.９９-８.０２ (ｍ, １ Ｈ), ７.６０ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ,

1 H), 6.73-6.85 (m, 3 H), 5.16-5.23 (m, 1 H), 4.80-4.88 (m, 1 H), 4.69-4.74 (m, 1 H), 4.43-4.50 (m, 1 H), 4.34-4.40 (m, 1 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 2.93-3.04 (m, 2 H), 2.62-2.73 (m, 2 H), 2.44-2.55 (m, 1 H), 2.20-2.33 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.83 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.65

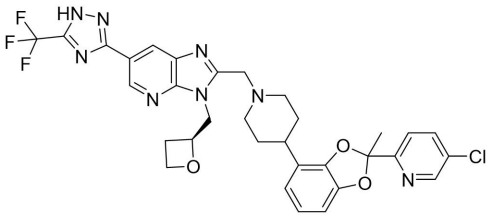
【０７０７】

実施例１４９Ｂおよび実施例１４９Ｃ：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(異性体１：化合物３３３ｂ；異性体２：化合物３３３ｃ)

【化３３１】

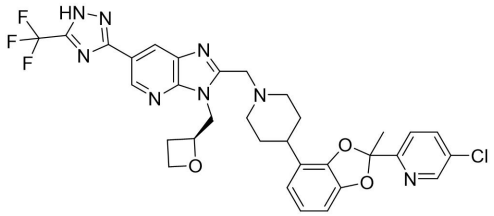


化合物333a



異性体1

化合物333b



異性体2

化合物333c

化合物３３３ａ(１６０ｍｇ、０.２４ｍｍｏｌ)の生成物を直接ＳＦＣ(カラム：DAICELC hiralcel(登録商標)OJ、２５０×２５ｍｍ　１０μｍ；移動相Ａ：超臨界CO_2、移動相Ｂ：ＭＥＯＨ(＋０.１％７.０ｍｏｌ／ｌアンモニアのＭＥＯＨ溶液)、Ａ：Ｂ＝８０：２０；流速：８０ｍＬ／分、背圧：１００バール；サイクル時間：１.２分)で精製して、化合物３３３ｂ(１９ｍｇ、収率：１２％)および化合物３３３ｃ(３０ｍｇ、収率：１９％)を白色固体として得た。

ＳＦＣ分析方法：

カラム：DAICEL Chiralpak(登録商標)OJ、１００×３.０ｍｍ　３μｍ；移動相Ａ：超臨界CO_2、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ(０.１％ＤＥＡ),；流速：１.５ｍＬ／分、背圧：１８００ｐｓｉ；ランタイム：４分

化合物３３３ｂ：

T_R＝２.９８７分。

MS計算値: 666.2; MS実測値: 667.5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.74-6.83 (m, 3 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 4.80-4.88 (m, 1 H), 4.68-4.75 (m, 1 H), 4.43-4.50 (m, 1 H), 4.33-4.40 (m, 1 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 2.90-3.05 (m, 2 H), 2.60-2.73 (m, 2 H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.82 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.63

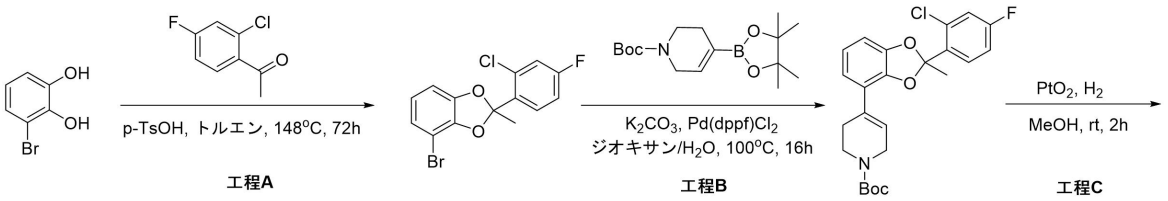
化合物３３３ｃ：

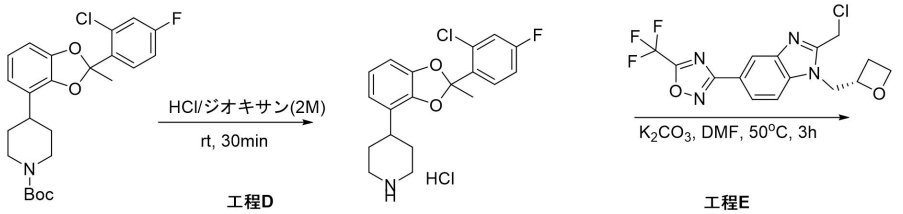
T_R＝２.９９７分。
MS計算値: ６６６.２; MS実測値: ６６７.１ [M+H]$^+$
^{1}H NMR (４００ MHz, DMSO-d_6): δ ８.９９ (d, J=１.６ Hz, １ H), ８.７２ (d, J=２.４ Hz, １ H), ８.６０ (d, J=１.６ Hz, １ H), ８.００ (dd, J=８.４, ２.４ Hz, １ H), ７.６０ (d, J=８.４ Hz, １ H), ６.７４-６.８３ (m, ３ H), ５.１６-５.２４ (m, １ H), ４.８０-４.９０ (m, １ H), ４.６９-４.７６ (m, １ H), ４.４２-４.５０ (m, １ H), ４.３５-４.４０ (m, １ H), ３.９２-４.０５ (m, ２ H), ２.９２-３.０４ (m, ２ H), ２.６０-２.７４ (m, ２ H), ２.４２-２.５１ (m, １H), ２.２０-２.３３ (m, ２ H), ２.０１ (s, ３ H), １.７２-１.８２ (m, ４ H). ^{19}F-NMR (３７７ MHz): -６３.７０

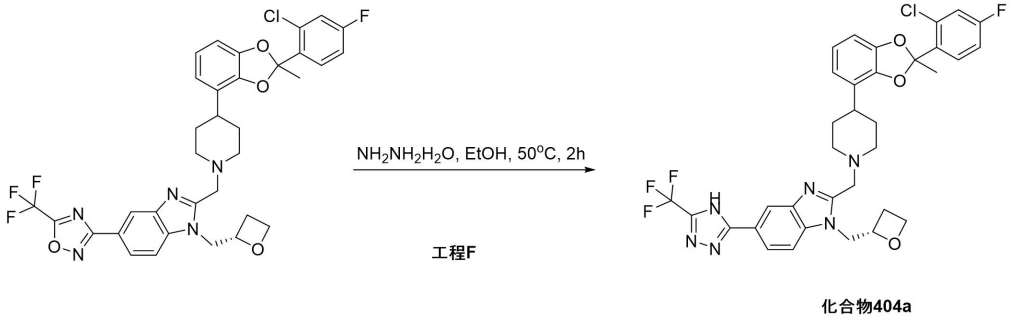
【０７０８】

実施例１５０：２－({４－[２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０４ａ)

【化３３２】







工程Ａ：４－ブロモ－２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール

３－ブロモベンゼン－１,２－ジオール(５.０ｇ、２６.４mmol)、１－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)エタン－１－オン(５.０ｇ、２９.１mmol)およびｐ－ＴｓＯＨ(２５１mg、１.３mmol)のトルエン(５０mL)中の混合物を１４８℃で７２時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：１００％)で精製して、４－ブロモ－２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール(３.８ｇ、収率：４２％)を無色油状物として得た。
^{1}H NMR (４００ MHz, DMSO-d_6): ７.７５ (dd, J=８.８ Hz, ６.４ Hz, １ H), ７.５８ (dd, J=８.８ Hz, J=２.４ Hz, １ H), ７.２８-７.３５ (m, １ H), ７.０６ (d, J=８.０ Hz, １ H),

6.99 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.80-6.86 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H)

【０７０９】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート

４－ブロモ－２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール(１.８ｇ、５.２４mmol)および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－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.９ｇ、６.３mmol)、K_2CO_3(２.２ｇ、１５.７mmol)および$Pd(dppf)Cl_2$(１９２mg、０.２６mmol)のジオキサン／H_2O(１６mL／４mL)中の混合物を１００℃でN_2(１atm)下に１６時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２５０mL)で希釈し、H_2O(５０mL×２)および塩水(５０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝２０／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(２.１ｇ、収率：９１％)を白色固体として得た。MS計算値: 445.2; MS実測値: 346.2[M+H-Boc]$^+$

【０７１０】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.５ｇ、３.７mmol)およびPtO_2(１５０mg、０.６６mmol)のＭｅＯＨ(１５mL)中の混合物をＲＴでH_2(１atm)下に２時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１.５ｇ、粗製)を白色固体として得た。MS計算値: 447.2; MS実測値: 348.1 [M+H-Boc]$^+$

【０７１１】

工程Ｄ：４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１２０mg)のＨＣｌ／ジオキサン(２Ｍ、２mL)中の混合物をｒｔで３０分間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮して、４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン塩化水素(１０３mg、粗製)を白色固体として得た。MS計算値:347.1; MS実測値:348.2 [M+H]$^+$

【０７１２】

工程Ｅ：３－(２－((４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン塩化水素(４７mg)およびK_2CO_3(５４mg、０.３９mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を室温で１０分間撹拌した。混合物に(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５０mg、０.１３mmol)を加え、５０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０ml)で希釈し、H_2O(１０ml×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、３－

(２－((４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２１ｍｇ、収率：２３％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値:６８３.２; ＭＳ実測値:６８４.４ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

【０７１３】

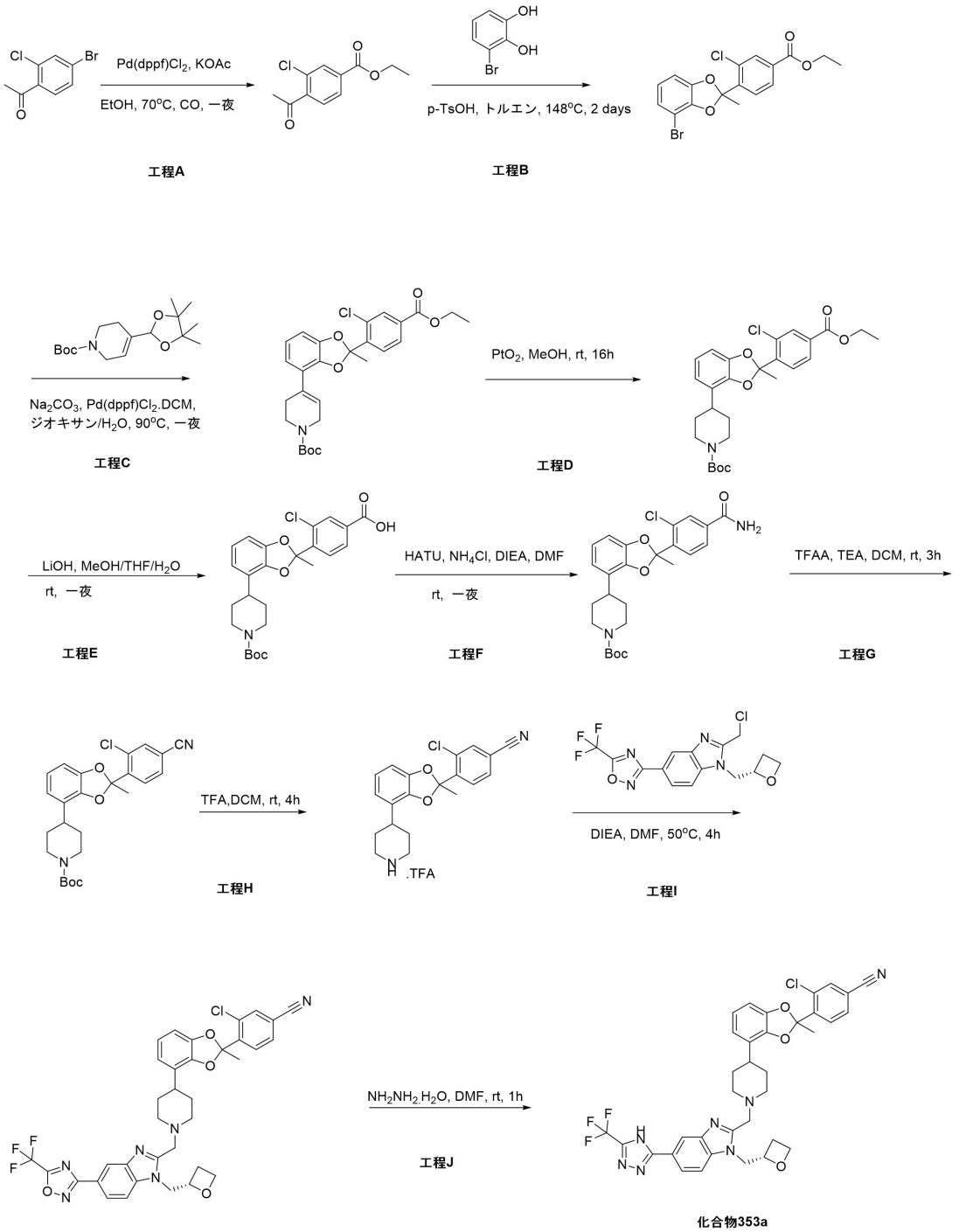
工程Ｆ：２－({４－[２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０４ａ)

３－(２－((４－(２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２１ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ)および$NH_2NH_2 \cdot H_2O$(４.５ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１ｍＬ)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(２－クロロ－４－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０４ａ)(８ｍｇ、収率：３９％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: ６８２.２; ＭＳ実測値: ６８３.４ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ８.１６ (ｓ, １ Ｈ), ７.９２ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.７５ (ｄｄ, Ｊ=８.８ Ｈｚ, ６.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５７-７.６３ (ｍ, １ Ｈ), ７.５４ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, ２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.２４-７.３０ (ｍ, １ Ｈ), ６.７２-６.８１ (ｍ, ３ Ｈ), ５.０８-５.１７ (ｍ, １ Ｈ), ４.６９-４.７７ (ｍ, １ Ｈ), ４.５６-４.６３ (ｍ, １ Ｈ), ４.３８-４.５０ (ｍ, ２ Ｈ), ３.８９-３.９６ (ｍ, １ Ｈ), ３.７３-３.８０ (ｍ, １ Ｈ), ２.９７-３.０５ (ｍ, １ Ｈ), ２.８５-２.９３ (ｍ, １ Ｈ), ２.５７-２.７５ (ｍ, ２ Ｈ), ２.４０-２.５３ (ｍ, １ Ｈ), ２.１０-２.３０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.０８ (ｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, ３ Ｈ), １.６９-１.８６ (ｍ, ４ Ｈ). ^{19}Ｆ-ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ): -６０.９９, -１１０.６７, -１１０.７０

【０７１４】

実施例１５１：３－クロロ－４－(２－メチル－４－{１－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物３５３ａ)

【化３３３】



工程Ａ：エチル４－アセチル－３－クロロベンゾエート

１－(４－ブロモ－２－クロロフェニル)エタン－１－オン(５.０ｇ、２１ｍｍｏｌ)、ＫＯＡｃ(４.２ｇ、４３ｍｍｏｌ)およびＰｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(７３２ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１００ｍＬ)中の混合物を７０℃でＣＯ下に一夜撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５００ｍＬ)で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ(３００ｍＬ)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１０)で精製して、エチル４－アセチル－３－クロロベンゾエート(４.５ｇ、収率：９５％)を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-ｄ$_6$): δ ７.９６-７.９９ (ｍ, ２ Ｈ), ７.８２ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ４.３５ (ｑ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, ２ Ｈ), ２.６１ (ｓ, ３ Ｈ)), １.３４ (ｔ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, ３ Ｈ)

【０７１５】

工程Ｂ：エチル４－(４－ブロモ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル

)－３－クロロベンゾエート

エチル４－アセチル－３－クロロベンゾエート(２.０ｇ、８.８mmol)、３－ブロモベンゼン－１,２－ジオール(１.７ｇ、８.８mmol)およびｐ－ＴｓＯＨ(３４４mg、１.８mmol)のトルエン(２０ml)中の混合物を１４８℃で２日間撹拌した。反応物を濃縮し、カラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／３０)で精製して、エチル４－(４－ブロモ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－クロロベンゾエート(９３０mg、収率：２６％)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06-8.09 (m, 1 H), 7.89-7.94 (m, 1 H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J=8.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 6.75-6.78 (m, 1 H), 6.66-6.72 (m, 1 H), 4.34-4.41 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H)), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3 H)

【０７１６】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－(エトキシカルボニル)フェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート

エチル４－(４－ブロモ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－クロロベンゾエート(１.０ｇ、２.５mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３－ジオキソラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(９３４mg、３.０mmol)、Na_2CO_3(７９５mg、７.５mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2・ＤＣＭ(１０２mg、０.１３mmol)、H_2O(２mL)のジオキサン(２０mL)中の混合物を９０℃で一夜、N_2雰囲気下に撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１００mL)で希釈し、H_2O(６０mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／２０)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－(エトキシカルボニル)フェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.１ｇ、収率：８８％)を得た。MS計算値: 499.2; MS実測値: 522.2 $[M+Na]^+$

【０７１７】

工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－(エトキシカルボニル)フェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－(エトキシカルボニル)フェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.１ｇ、２.２mmol)、PtO_2(１００mg、０.４４mmol)のＭｅＯＨ(２０ml)中の混合物を室温でH_2下に１６時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／２０)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－(エトキシカルボニル)フェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(８２０mg、収率：７４％)を得た。MS計算値: 501.2; MS実測値: 402.1 $[M-Boc+H]^+$

【０７１８】

工程Ｅ：４－(４－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－クロロ安息香酸

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－(エトキシカルボニル)フェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(８２０mg、１.６mmol)、ＬｉＯＨ・H_2O(１３７mg、３.２mmol)、ＴＨＦ(５mL)、H_2O(５mL)のＭｅＯＨ(１０ml)中の混合物を室温で一夜撹拌した。反応完了後、混合物を水(３０mL)で希釈し、ｐＨ値を１Ｎ　ＨＣｌで６に調節し、次いでＥＡ(１００mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、４－(４－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペリジン－４－イル)－２

－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－クロロ安息香酸(７２０ｍｇ、収率：９５％)を得た。ＭＳ計算値：４７３.２；ＭＳ実測値：４９６.１［Ｍ+Ｎａ］$^{+}$

【０７１９】

工程Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－カルバモイル－２－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

４－(４－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－クロロ安息香酸(７２０ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)、NH_4Cl(８１４ｍｇ、１５.２ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(１.１ｇ、３.０ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(３.９ｇ、３０.３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２０ｍｌ)中の混合物を室温で一夜撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１００ｍｌ)で希釈し、H_2O(８０ｍｌ×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝２／３)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－カルバモイル－２－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(５５０ｍｇ、収率：７６％)を得た。ＭＳ計算値：４７２.２；ＭＳ実測値：４９５.１［Ｍ+Ｎａ］$^{+}$

【０７２０】

工程Ｇ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－シアノフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－カルバモイル－２－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(５５０ｍｇ、１.２ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(２１０ｍｇ、２.４ｍｍｏｌ)、トリフルオロ酢酸無水物(３２０ｍｇ、１.８ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１０ｍｌ)中の混合物をｒｔで３時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０ｍＬ)で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１０)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－シアノフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３６９ｍｇ、収率：６７％)を得た。ＭＳ計算値：４５４.２；ＭＳ実測値：３５５.１［Ｍ-Ｂｏｃ+Ｈ］$^{+}$

【０７２１】

工程Ｈ：３－クロロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル・ＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(２－クロロ－４－シアノフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１２２ｍｇ、０.２７ｍｍｏｌ)およびＴＦＡ(１ｍＬ)のＤＣＭ(４ｍＬ)中の混合物をｒｔで４時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮して、３－クロロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリルＴＦＡ塩(２０１ｍｇ、粗製)を得た。ＭＳ計算値：３５４.１；ＭＳ実測値：３５５.１［Ｍ+Ｈ］$^{+}$

【０７２２】

工程Ｉ：３－クロロ－４－(２－メチル－４－(１－((１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル

３－クロロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル・ＴＦＡ塩(２０１ｍｇ、粗製)、(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１００ｍｇ、０.２７ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１７４ｍｇ、１.３５ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)中の混合物を５０℃で４時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０ｍＬ)で希釈し、H_2O(１０ｍＬ×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝３／１)で精製して、３－クロロ－４－(２－

メチル－４－(１－((１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(１２０ｍｇ、収率：６４％)を得た。ＭＳ計算値：６９０.２；ＭＳ実測値：６９１.２ $[M+H]^+$

【０７２３】

<u>工程Ｊ：３－クロロ－４－(２－メチル－４－{１－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物３５３ａ)</u>

３－クロロ－４－(２－メチル－４－(１－((１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(７０ｍｇ、０.１０ｍｍｏｌ)およびヒドラジン水和物(６ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。混合物をＥＡ(２０ｍＬ)で希釈し、H_2O(１０ｍＬ×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、３－クロロ－４－(２－メチル－４－{１－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物３５３ａ)(４ｍｇ、収率：６％)を白色固体として得た。

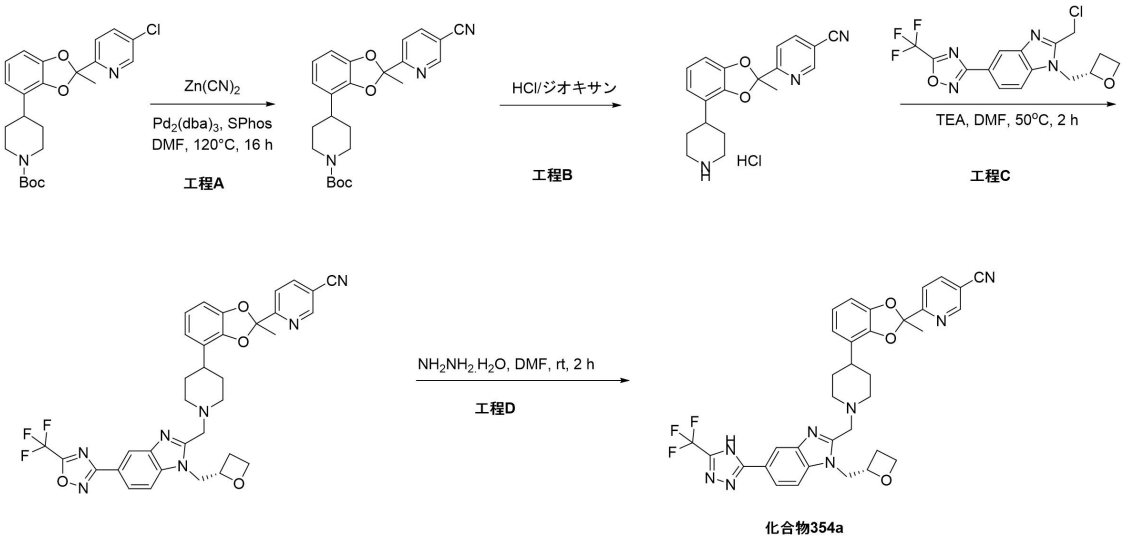
ＭＳ計算値：６８９.２；ＭＳ実測値：６９０.４ $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (s. 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.82-7.95 (m, 4 H), 6.73-6.86 (m, 3 H), 5.08-5.20 (m. 1 H), 4.76-4.85 (m. 1 H), 4.62-4.70 (m, 1 H), 4.38-4.53 (m. 2 H), 3.92-4.01 (m, 1 H), 3.78-3.84 (m, 1 H), 2.98-3.07 (m. 1 H), 2.85-2.92 (m. 1 H), 2.60-2.78 (m. 2 H), 2.40-2.52 (m, 1 H), 2.12-2.35 (m. 2 H), 2.11 (d, J=2.4 Hz, 3 H), 1.68-1.87 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.77

【０７２４】

実施例１５２：６－(２－メチル－４－{１－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン－３－カルボニトリル(化合物３５４ａ)

【化３３４】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－シアノピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３００mg、０.７mmol)、Ｚｎ(ＣＮ)$_2$(８１mg、１.４mmol)、Ｐｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$(３２mg、０.０７mmol)およびＳＰｈｏｓ(１５mg、０.０７mmol)のＤＭＦ(３mL)中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$を充填した。反応物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、水(３０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝３：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－シアノピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２００mg、６８％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：421.2；ＭＳ実測値：322.1 [M-100+H]$^+$

【０７２５】

工程Ｂ：６－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ニコチノニトリルＨＣｌ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－シアノピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２００mg、０.５０mmol)のジオキサン(２mL)溶液にＨＣｌ／ジオキサン(４Ｍ、２mL)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮して、６－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ニコチノニトリルＨＣｌ塩(１３０mg、粗製)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：321.2；ＭＳ実測値：322.1 [M+H]$^+$

【０７２６】

工程Ｃ：６－(２－メチル－４－(１－((１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ニコチノニトリル

(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１１２mg、０.３mmol)および６－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ニコチノニトリルＨＣｌ塩(１００mg)およびＴＥＡ(９１mg、０.９mmol)のＤＭＦ(３mL)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(３０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、６－(２－メチル－４－(１－((１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ニコチノニトリル(２３０mg、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：657.2；ＭＳ実測値：658.3 [M+H]$^+$

【０７２７】

工程Ｄ：６－(２－メチル－４－{１－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン－３－カルボニトリル(化合物３５４ａ)

６－(２－メチル－４－(１－((１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ニコチノニトリル(５０mg、０.０７mmol)のＤＭＦ(１mL)溶液にＮＨ$_2$ＮＨ$_2$・Ｈ$_2$Ｏ(７.６mg、０.１４mmol)を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応

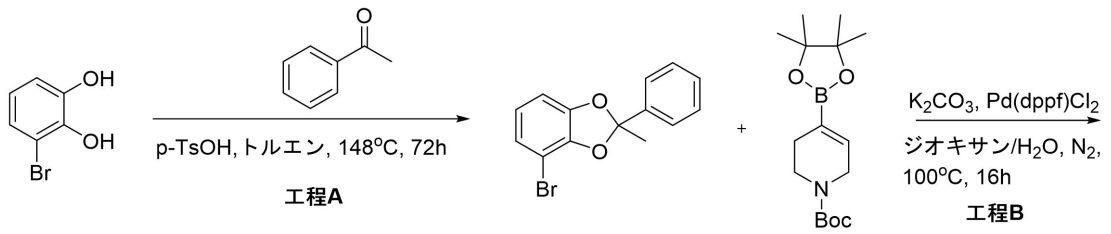
完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで直接精製して、６－(２－メチル－４－{１－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン－３－カルボニトリル化合物３５４ａ(５.８４ｍｇ、１２％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 656.2; ＭＳ実測値: 657.5 [M+H]$^+$

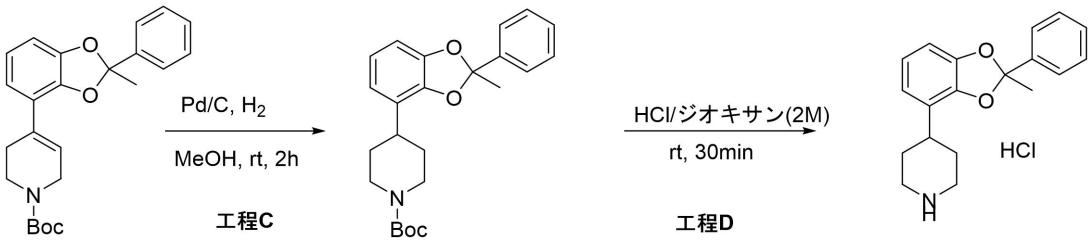
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.42 (dd, J=8.0 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J=8.8 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.80-7.83 (m, 1 H), 6.88 (d, J=4.4 Hz, 2 H), 6.75-6.82 (m, 1 H), 5.02-5.11 (m, 1 H), 4.75-4.85 (m, 1 H), 4.60-4.68 (m, 1 H), 4.47-4.53 (m, 1 H), 4.32-4.39 (m, 1 H), 3.70-3.82 (m, 2 H), 3.27-3.40 (m, 2 H), 2.85-3.10 (m, 1 H), 2.65-2.78 (m, 1 H), 2.53-2.58 (m, 1 H), 2.30-2.40 (m, 1 H), 1.98-2.15 (m, 8 H)

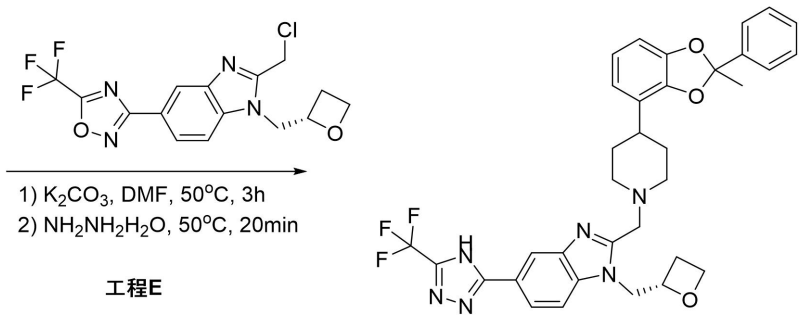
【０７２８】

実施例１５３：２－{[４－(２－メチル－２－フェニル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル]メチル}－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０５ａ)

【化３３５】







化合物405a

<u>工程Ａ：４－ブロモ－２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール</u>

３－ブロモベンゼン－１,２－ジオール(５.０ｇ、２６.４mmol)およびアセトフェノン(３.５ｇ、２９.１mmol)、ｐ－ＴｓＯＨ(２５１mg、１.３mmol)のトルエン(５０mL)中の混合物を１４８℃で７２時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ＝１００％)で精製して、４－ブロモ－２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール(６５０mg、収率：８％)を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.57-7.61 (m, 2 H), 7.40-7.52 (m, 3 H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.80 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 2.04 (s, 3 H)

【０７２９】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート

４－ブロモ－２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール(６５０mg、２.３mmol)および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－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(８２８mg、２.６８mmol)、K_2CO_3(９２３mg、６.７mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(８２mg、０.１１mmol)のジオキサン／H_2O(７mL／３mL)中の混合物を１００℃でN_2(１atm)下に１６時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝２５：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(７６０mg、収率：８６％)を黄色油状物として得た。MS計算値:393.2; MS実測値:338.1[M+H-56]$^+$

【０７３０】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(７６０mg、１.９３mmol)およびＰｄ／Ｃ(７６mg、炭素上１０％、約５５％水で湿潤)のＭｅＯＨ(８mL)中の混合物をＲＴでH_2(１atm)下に２時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(７００mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値:395.2; MS実測値:340.1[M+H-56]$^+$

【０７３１】

工程Ｄ：４－(２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(５３mg、粗製)のＨＣｌ／ジオキサン(２Ｍ、２mL)中の混合物をＲＴで３０分間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮して、４－(２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン塩酸塩(４３mg、粗製)を白色固体として得た。MS計算値:295.2; MS実測値:296.3[M+H]$^+$

【０７３２】

工程Ｅ：２－{[４－(２－メチル－２－フェニル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル]メチル}－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０５ａ)

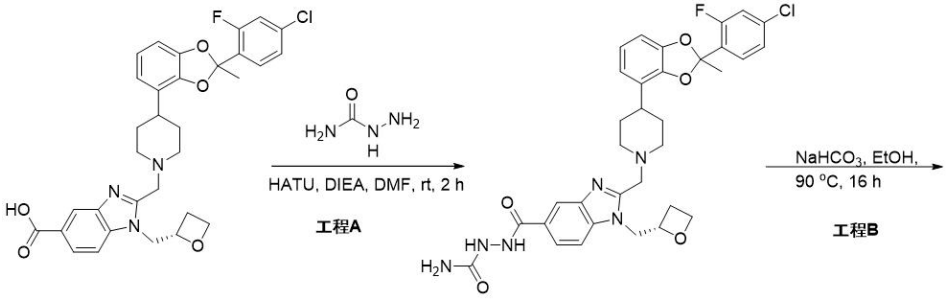
４－(２－メチル－２－フェニルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン塩酸塩(４３mg、０.１３mmol)およびK_2CO_3(５４mg、０.３９mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を室温で１０分間撹拌した。(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－イル)－５－(トリフ

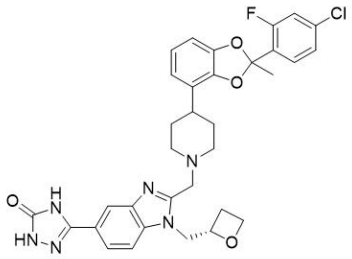
ルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５０mg、０.１３mmol)を加え、混合物を５０℃で３時間撹拌した。混合物に$NH_2NH_2・H_2O$(０.０２ml、０.３９mmol)を加え、５０℃で２０分間撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで直接精製して、２－{[４－(２－メチル－２－フェニル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル]メチル}－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０５ａ)(１２mg、収率：１５%)を白色固体として得た。
MS計算値:630.3; MS実測値:631.4 $[M+H]^+$
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (s, 1 H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.56-7.60 (m, 2 H), 7.35-7.45 (m, 3 H), 6.70-6.78 (m, 3 H), 5.10-5.20 (m, 1 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 4.57-4.64 (m, 1 H), 4.38-4.51 (m, 2 H), 3.94 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.99-3.07 (m, 1 H), 2.85-2.93 (m, 1 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 2.40-2.53 (m, 1 H), 2.14-2.31 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.68-1.83 (m, 4 H)

【０７３３】

実施例１５４：３－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－４,５－ジヒドロ－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－オン(化合物３５５ａ)

【化３３６】





化合物355a

工程Ａ：２－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニル)ヒドラジン－１－カルボキサミド

ヒドラジンカルボキサミド(８６.３５mg、１.１mmol)のＤＭＦ(２mL)溶液にＤＩＥＡ(１５５mg、１.１mmol)、ＨＡＴＵ(２００mg、０.５５mmol)および２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボン酸(２５０mg、０.４２mmol)を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、水(３０mL)で反応停止させ、ＤＣＭ(３０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(３０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、２－(２－((４－(２－(４－クロロ－２

－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニル)ヒドラジン－１－カルボキサミド(２３０mg、収率：７３％)を白色固体として得た。MS計算値: 648.2; MS実測値: 649.3 $[M+H]^+$

【０７３４】

工程Ｂ：３－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－４,５－ジヒドロ－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－オン(化合物３５５ａ)

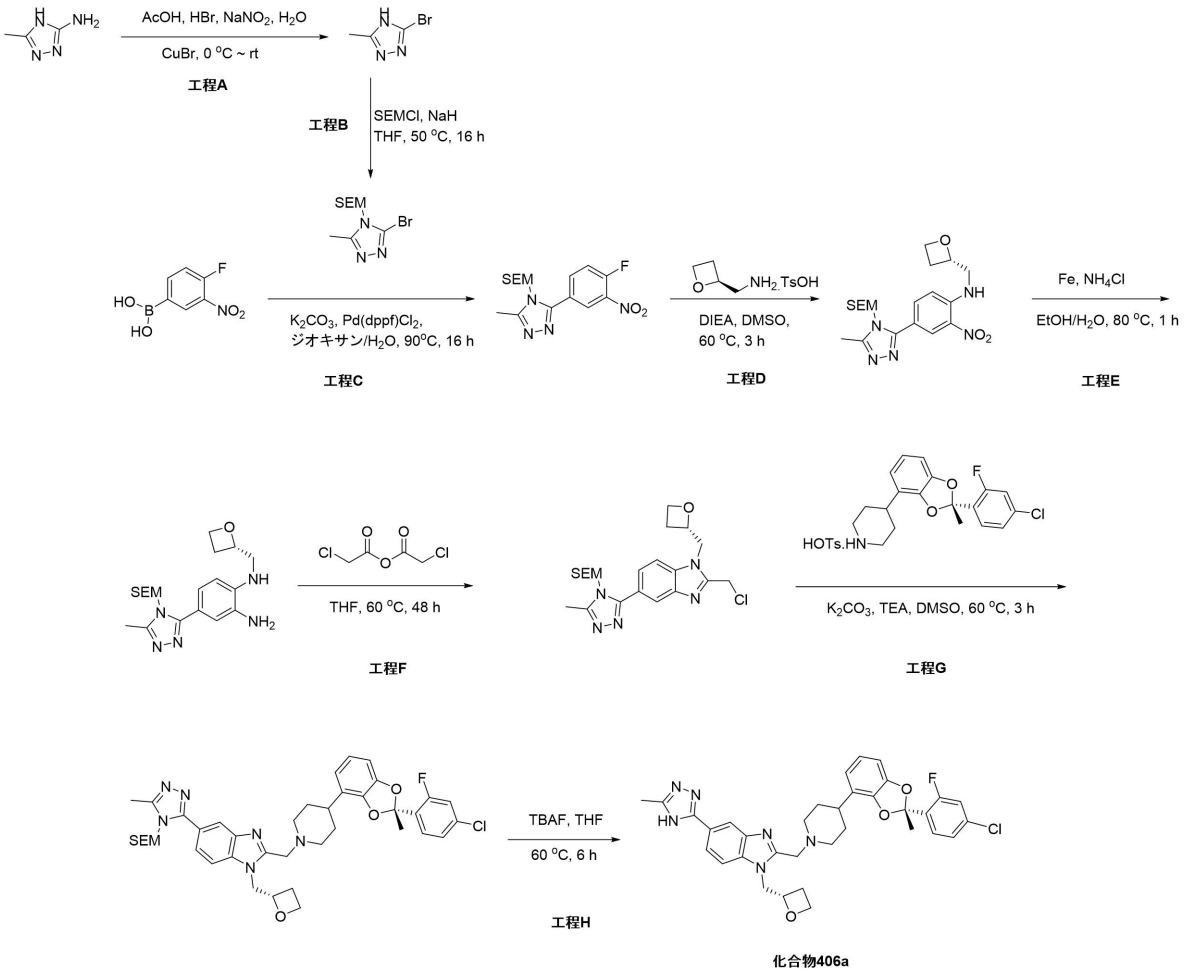
２－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－５－カルボニル)ヒドラジン－１－カルボキサミド(１５０mg、０.２３mmol)、$NaHCO_3$(８５mg、１.０１mmol)のＥｔＯＨ(２mL)およびH_2O(０.５mL)中の混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水(１０mL)で希釈し、ｐＨ値を濃ＨＣｌで６に調節し、ＥＡ(２０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、３－[２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－５－イル]－４,５－ジヒドロ－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－オン(化合物３５５ａ)(０.８６mg、収率：０.６％)を白色固体として得た。MS計算値:630.2; MS実測値: 631.3 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30-8.50 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7.52-7.68 (m, 3 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 6.70-6.80 (m, 3 H), 5.10-5.20 (m, 1 H), 4.69-4.77 (m, 1 H), 4.55-4.65 (m, 1 H), 4.40-4.52 (m, 2 H), 3.94 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.97-3.05 (m, 1 H), 2.83-2.91 (m, 1 H), 2.65-2.74 (m, 3 H), 2.10-2.30 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.69-1.80 (m, 4 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -110.83

【０７３５】

実施例１５５：２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０６ａ)

【化３３７】



<u>工程Ａ：３－ブロモ－５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール</u>

５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－アミン(２０.０ｇ、２０５mmol)のＡｃＯＨ(１３０mL)溶液にＨＢｒ(４０％水溶液、７０mL)、$NaNO_2$(１３.０ｇ、９４.２mmol)のH_2O(４０mL)溶液を０℃で加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌し、ＣｕＢｒ(５０ｇ、３４０mmol)のＨＢｒ(４０％水溶液、９０mL)溶液を溶液に０℃で滴下した。反応混合物をｒｔで１時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$水溶液で反応停止させ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、３－ブロモ－５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(２.４ｇ)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：１６１.０；ＭＳ実測値：１６２.１ $[M+H]^+$

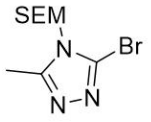
【０７３６】

<u>工程Ｂ：３－ブロモ－５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール</u>

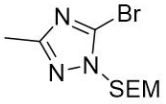
ＳＥＭＣｌ(４.９ｇ、２９.５mmol)の乾燥ＴＨＦ(１５０mL)溶液にＮａＨ(１.２ｇ、６０％純度、２９.５mmol)を室温で加え、混合物を５０℃で３０分間撹拌し、３－ブロモ－５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(２.４ｇ)を加え、混合物を５０℃でさらに１６時間撹拌した。混合物を水で反応停止させ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物３－ブロモ－５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(１.２ｇ)を淡黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：２９１.０；ＭＳ実測値：２９２.１ $[M+H]^+$

注：生成物は次の３構造の混合物である。その後の反応にｂを代表として選択した：

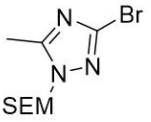
【化３３８】



b



b-1



b-2

【０７３７】

工程Ｃ：３－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)－５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール

(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)ボロン酸(５００mg、２.７mmol)および３－ブロモ－５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(７８６mg、２.７mmol)のジオキサン(８mL)およびH_2O(２mL)中の混合物にK_2CO_3(１.４９ｇ、１０.８mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(１９８mg、０.２７mmol)を加えた。反応混合物を９０℃でN_2下に１６時間撹拌した。混合物を冷水(５０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×５０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、３－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)－５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(６００mg、収率：６３％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 352.1; MS実測値: 353.1 $[M+H]^+$

【０７３８】

工程Ｄ：(Ｓ)－４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン

３－(４－フルオロ－３－ニトロフェニル)－５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(６００mg、１.７mmol)、(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミン４－メチルベンゼンスルホネート(４８６mg、１.９mmol)のＤＭＳＯ(８mL)中の混合物にＤＩＥＡ(２.２ｇ、１７mmol)を加えた。反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を冷水(３０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(６００mg、収率：８４％)を黄色固体として得た。MS計算値: 419.2; MS実測値: 420.2 $[M+H]^+$

【０７３９】

工程Ｅ：(Ｓ)－４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン

(Ｓ)－４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(６００mg、１.４mmol)のＥｔＯＨ(１０mL)およびH_2O(３mL)溶液にＦｅ(４０１mg、７.２mmol)およびNH_4Cl(７７３mg、１４mmol)を加えた。混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、冷水(３０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、(Ｓ)－４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(３５０mg、粗製)を褐色油状物として得た。MS計算値: 389.2; MS実測値: 390.3 $[M+H]^+$

【０７４０】

工程Ｆ：(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)

エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ１－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(３５０mg、粗製)のＴＨＦ(１０mL)中の混合物に２－クロロ酢酸無水物(６３０mg、９.５mmol)を０℃で加えた。反応混合物を６０℃で４８時間撹拌した。混合物を冷水(２０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２００mg、収率：５０％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ４４７.２; ＭＳ実測値: ４４８.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０７４１】

工程Ｇ：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン４－メチルベンゼンスルホネート(２３３mg、０.４５mmol)、K_2CO_3(１８５mg、１.３mmol)およびＴＥＡ(１３６mg、１.３mmol)のＤＭＳＯ(５mL)溶液に室温で１０分間撹拌した。(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２００mg、０.４５mmol)を加え、反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を冷水(２０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×２０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２００mg、収率：５９％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: ７５８.３; ＭＳ実測値: ７５９.３ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０７４２】

工程Ｈ：２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０６ａ)

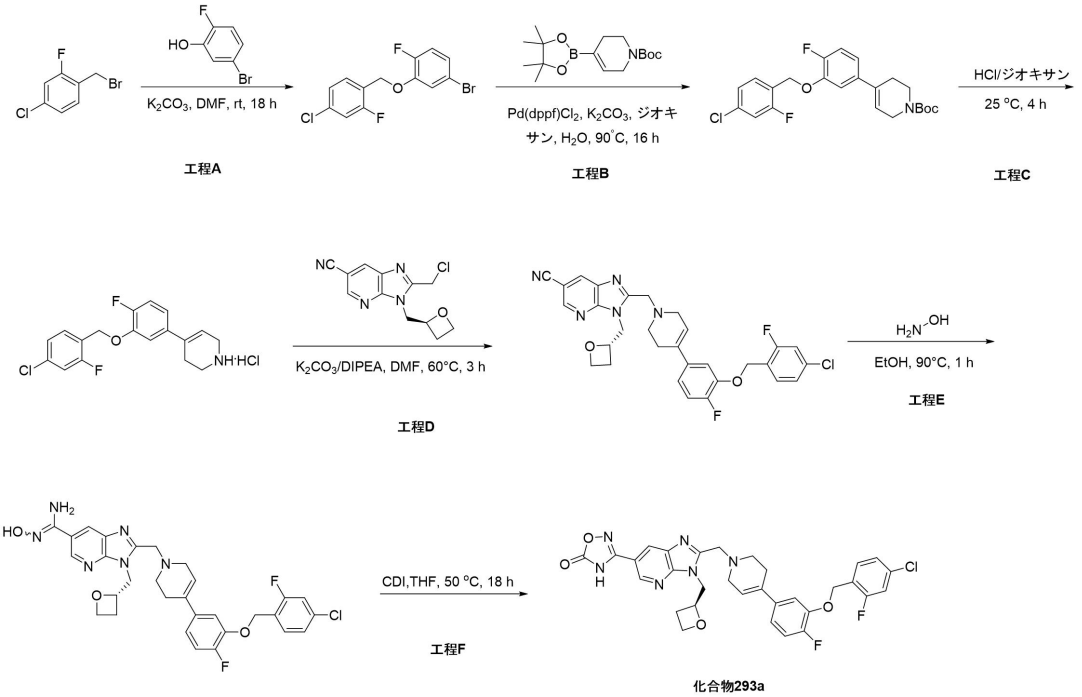
２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１２０mg、１５.８mmol)のＴＢＡＦ／ＴＨＦ溶液(１０mL)中の混合物を６０℃で６時間撹拌した。反応混合物を冷水(２０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×２０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０６ａ)(３６mg、収率：３７％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ６２８.２; ＭＳ実測値: ６２９.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.22 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.8 Hz, 11.20 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 6.8 Hz, 8.40 Hz , 1 H), 6.72 - 6.60 (m, 3 H), 5.21 - 5.15 (m, 1 H), 4.72 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.62 - 4.53 (m, 2 H), 4.41 - 4.35 (m, 1 H), 4.26 - 4.12 (m, 2 H), 3.32 - 3.25 (m, 1 H), 2.80 - 2.55 (m, 4 H), 2.50 - 2.38 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.00 - 1.78 (m, 8 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -112.28

【０７４３】

実施例１５６：３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物２９３ａ)

【化３３９】



工程Ａ：４－ブロモ－２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１－フルオロベンゼン

１－(ブロモメチル)－４－クロロ－２－フルオロベンゼン(５.０ｇ、２２.６ｍｍｏｌ)、５－ブロモ－２－フルオロフェノール(５.２ｇ、２７.１ｍｍｏｌ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(６.２ｇ、４５.１ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(６０ｍＬ)中の混合物を室温で１８時間撹拌した。固体を濾取し、ＥＡ(５×２０ｍＬ)で洗浄した。濾過物をＨ$_2$Ｏ(６００ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(７５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１００ｍＬ)で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、４－ブロモ－２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１－フルオロベンゼン(５.４ｇ、粗製)を粗製白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.21 - 7.11 (m, 3 H), 7.10 - 7.04 (m, 1 H), 7.00 - 6.92 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -115.82, -135.15

【０７４４】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート

４－ブロモ－２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１－フルオロベンゼン(５.３ｇ、１６.０ｍｍｏｌ、粗製)、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)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(５.９ｇ、１９.２mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(１.２ｇ、１.６mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(４.４ｇ、３２.０mmol)のＨ$_2$Ｏ／ジオキサン(８０mL、１／３)中の混合物を９０℃で１６時間撹拌した。冷却後、混合物を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(４.３ｇ、収率：６２％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 435.1; ＭＳ実測値: 421.1 [M-56+H+ACN]$^+$, 380.1 [M-56+H]$^+$

【０７４５】

工程Ｃ：４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１００mg、０.２３mmol)のＨＣｌ／ジオキサン(５.０ml)中の混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン塩酸塩(１１０mg、粗製)を粗製白色固体として得た。ＭＳ計算値: 335.1; ＭＳ実測値: 336.0 [M+H]$^+$

【０７４６】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル

撹拌中の４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン塩酸塩(１１０mg、粗製)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(６３mg、０.４６mmol)のＤＩＰＥＡ／ＤＭＦ(４.０mL、１／３)中の混合物に(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(６０mg、０.２３mmol)を室温で加えた。反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。冷却後、混合物をＨ$_2$Ｏ(８０mL)で希釈し、ＥＡ(１５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２５mL)で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(５５mg、収率：４３％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 561.2; ＭＳ実測値: 562.1 [M+H]$^+$

【０７４７】

工程Ｅ：(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

ヒドロキシルアミン(６４mg、０.９８mmol、５０％ｗ／ｗのＨ$_2$Ｏ溶液)および(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(５５mg、０.０９８mmol)のＥｔＯＨ(３.０ml)中の混合物を９０℃で１時間、封管中で撹拌した。冷却後、反応混合物を直接減圧下に濃縮して、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０mg、粗製)を粗製黄色固体として得た。ＭＳ計算値: 594.2; ＭＳ実測値: 595.2 [M+H]$^+$

【０７４８】

工程Ｆ：３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フ

ルオロフェニル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物２９３ａ)

ＣＤＩ(２２mg、０.１３mmol)および(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(２０mg、粗製)のＴＨＦ(４.０ml)中の混合物を５０℃で１８時間撹拌した。冷却後、混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物２９３ａ)(５.２mg、２４％)を白色固体として得た。

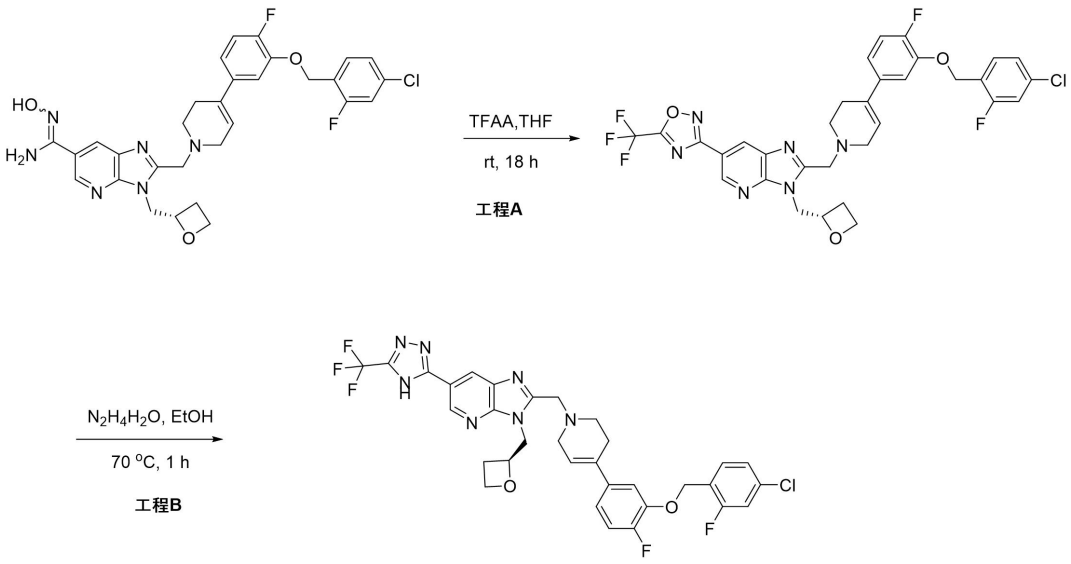
MS計算値: 620.2; MS実測値: 621.2 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.26 - 7.17 (m, 3 H), 7.09 - 7.01 (m, 2 H), 6.10 - 6.05 (m, 1 H), 5.31 - 5.24 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.98 - 4.90 (m, 1 H), 4.79 (dd, J = 14.4, 3.2 Hz, 1 H), 4.62 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1 H), 4.44 - 4.39 (m, 1 H), 4.26 - 4.17 (m, 2 H), 3.36 - 3.30 (m, 2 H), 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.80 - 2.70 (m, 1 H), 2.61 - 2.49 (m, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -117.53, -137.69

【０７４９】

実施例１５７：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物２９４ａ)

【化３４０】



化合物294a

工程Ａ：(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

撹拌中の(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロ

キシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(２６０mg、０.４４mmol)のＴＨＦ(５.０mL)溶液にＴＦＡＡ(４６０mg、２.２mmol)のＴＨＦ(１.０mL)溶液を０℃で滴下した。最終反応混合物を室温で１８時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(８０mL)で希釈し、ＥＡ(１５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１８０mg、収率：６１％)を白色固体として得た。MS計算値: 672.2; MS実測値: 673.1 $[M+H]^+$

【０７５０】

工程Ｂ：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物２９４ａ)

$N_2H_4H_2O$(１.０mL)および(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１８０mg、０.２７mmol)のＥｔＯＨ(３.０mL)中の混合物を７０℃で１時間撹拌した。冷却後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ)で精製して、４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物２９４ａ)(５２mg、２９％)を白色固体として得た。

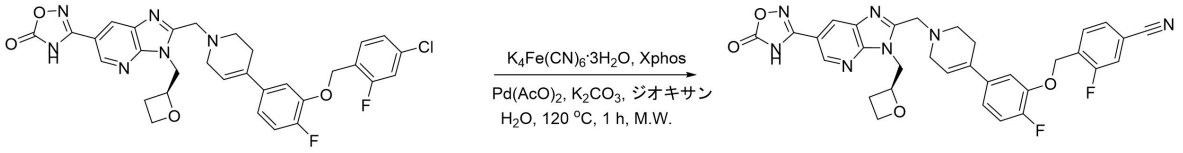
MS計算値: 671.2; MS実測値: 672.5 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.25 - 7.17 (m, 3 H), 7.05 - 7.00 (m, 2 H), 6.10 - 6.05 (m, 1 H), 5.33 - 5.27 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.99 - 4.94 (m, 1 H), 4.80 (dd, J = 14.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.62 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1 H), 4.47 - 4.41 (m, 1 H), 4.21 - 4.12 (m, 2 H), 3.31 - 3.26 (m, 2 H), 2.87 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.79 - 2.73 (m, 1 H), 2.57 - 2.50 (m, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.55, -117.54, -137.82

【０７５１】

実施例１５８：３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物２９５ａ)

【化３４１】



化合物295a

$Pd(OAc)_2$(１.９mg、０.００９mmol)、$K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$(３７mg、０.０９mmol)、K_2CO_3(３７mg、０.２７mmol)、X-Phos(８.５mg、０.０１８mmol)、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フル

オロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジンホルメート(５５mg、０.０９mmol)のＨ$_2$Ｏ／ジオキサン(１.８mL、１／５)中の混合物を１２０℃で１時間、Ａｒ雰囲気下に照射しながら撹拌した。冷却後、混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物２９５ａ)(３.４mg、６.２％)を白色固体として得た。

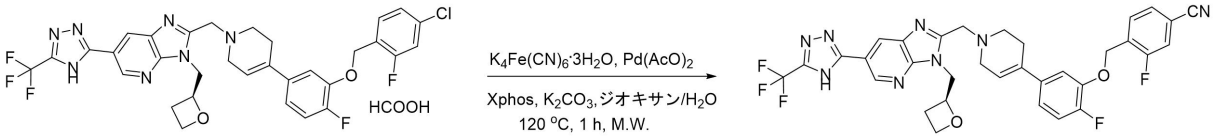
MS計算値: 611.2; MS実測値: 612.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.64 - 7.58 (m, 2 H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.10 - 7.00 (m, 2 H), 6.11 - 6.05 (m, 1 H), 5.40 - 5.25 (m, 3 H), 4.94 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 1 H), 4.78 (dd, J = 14.4, 3.2 Hz, 1 H), 4.64 - 4.58 (m, 1 H), 4.44 - 4.38 (m, 1 H), 4.27 - 4.17 (m, 2 H), 3.37 - 3.30 (m, 2 H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.80 - 2.70 (m, 1 H), 2.62 - 2.49 (m, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -117.23, -137.78

【０７５２】

実施例１５９：３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物２９６ａ)

【化３４２】



化合物296a

Ｋ$_4$Ｆｅ(ＣＮ)$_6$・３Ｈ$_2$Ｏ(２５mg、０.０６mmol)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(１.３mg、０.００６mmol)、X-Phos(５.７mg、０.０１２mmol)、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$(２８mg、０.１８mmol)、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジンホルメート(４０mg、０.０６mmol)のＨ$_2$Ｏ／ジオキサン(１.２mL、１／５)中の混合物を１２０℃で１時間、Ａｒ雰囲気下に照射しながら撹拌した。冷却後、混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物２９６ａ)(１.０mg、２.５％)を白色固体として得た。

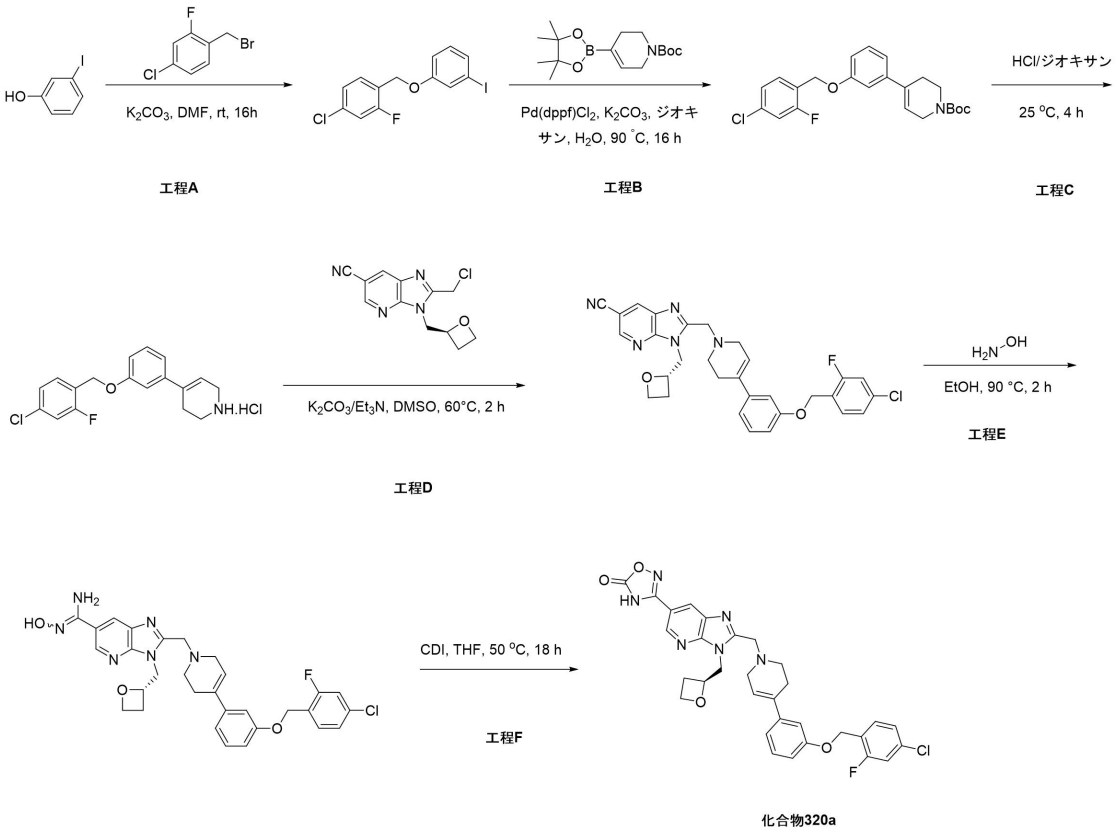
MS計算値: 662.2; MS実測値: 663.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.08 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.63 - 7.57 (m, 2 H), 7.24 - 7.20 (m, 1 H), 7.09 - 7.02 (m, 2 H), 6.10 - 6.07 (m, 1 H), 5.31 - 5.28 (m, 3 H), 4.64 - 4.55 (m, 3 H), 4.47 - 4.39 (m, 1 H), 4.14 - 4.11 (m, 2 H), 3.30 - 3.24 (m, 2 H), 2.85 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.79 - 2.71 (m, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -64.53, -117.19, -138.09

【０７５３】

実施例１６０：３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３２０ａ)

【化３４３】



工程Ａ：４－クロロ－２－フルオロ－１－((３－ヨードフェノキシ)メチル)ベンゼン

３－ヨードフェノール(４.５ｇ、２０.４ｍｍｏｌ)、１－(ブロモメチル)－４－クロロ－２－フルオロベンゼン(４.５ｇ、２０.４ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(８.５ｇ、６１.４ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(８０ｍＬ)中の混合物を室温で１６時間撹拌した。固体を濾取し、ＥＡ(５×２０ｍＬ)で洗浄した。濾過物をH_2O(６００ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(３×７５ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１００ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、４－クロロ－２－フルオロ－１－((３－ヨードフェノキシ)メチル)ベンゼン(４.５ｇ、収率：６２％)を黄色油状物として得た。

【０７５４】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシレート

４－クロロ－２－フルオロ－１－((３－ヨードフェノキシ)メチル)ベンゼン(４.０ｇ、１１.０ｍｍｏｌ)、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)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(３.４ｇ、１１.０ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(８０９ｍｇ、１.１ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(４.６ｇ、３３.１ｍｍｏｌ)のH_2O／ジオキサン(８０ｍＬ、１／３)中の混合物を９０℃で１６時間撹拌した。冷却後、混合物を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(２.６ｇ、収率：５６％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：417.2；ＭＳ実測値：362.1 $[M-56+H]^+$, 318.1 $[M-100+H]^+$

【０７５５】

工程Ｃ：４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン塩酸塩

４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.６ｇ、３.８ｍｍｏｌ)のＨＣｌ／ジオキサン(２０.０ｍＬ、４Ｍ)中の混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン塩酸塩(１.１ｇ、粗製)を粗製白色固体として得た。ＭＳ計算値：３１７.１；ＭＳ実測値：３１８.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０７５６】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル

撹拌中の４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン塩酸塩(２００ｍｇ、０.７６ｍｍｏｌ、粗製)およびK_2CO_3(３１６ｍｇ、２.３ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(２３１ｍｇ、２.３ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(５.０ｍＬ)中の混合物に(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(２６９ｍｇ、０.７６ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。冷却後、混合物をH_2O(８０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２５ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１９０ｍｇ、収率：４６％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：５４３.２；ＭＳ実測値：５４４.３ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０７５７】

工程Ｅ：(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

ヒドロキシルアミン(２３０ｍｇ、３.５ｍｍｏｌ、５０％ｗ／ｗのH_2O溶液)および(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１９０ｍｇ、０.３５ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(５.０ｍｌ)中の混合物を９０℃で２時間、封管中で撹拌した。冷却後、反応混合物を直接減圧下に濃縮して、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(２１０ｍｇ、粗製)を粗製黄色固体として得た。ＭＳ計算値：５７６.２；ＭＳ実測値：５７７.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０７５８】

工程Ｆ：３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３２０ａ)

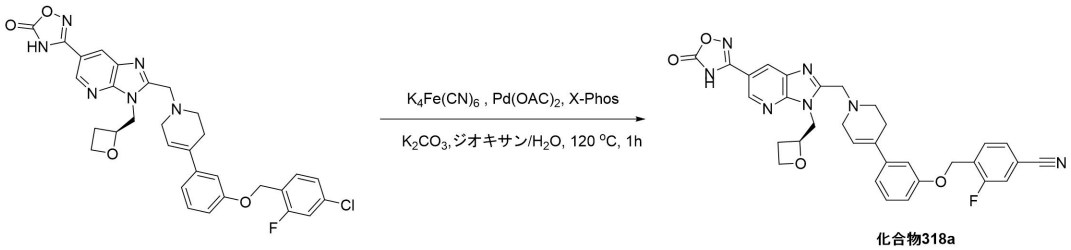
ＣＤＩ(８４ｍｇ、０.５２ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０ｍｇ、粗製)のＴＨＦ(５.０ｍｌ)中の混合物を５０℃で１８時間撹拌した。冷却後、混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１,２,３,６－テトラ

ヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３２０ａ)(１８ｍｇ、２９％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 602.2; ＭＳ実測値: 603.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.78 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.47 (m, 1 H), 7.35-7.32 (m, 1 H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.94-6.88 (m, 1 H), 6.19 (br.s, 1 H), 5.20-5.10 (m, 3 H), 4.87-4.78 (m, 1 H), 4.72-4.67 (m, 1 H), 4.50-4.42 (m, 1 H), 4.39-4.32 (m, 1 H), 4.13-4.00 (m, 2 H), 3.26-3.18 (m, 3 H), 2.78 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.71-2.60 (m, 1 H), 2.49-2.40 (m, 2 H). 19F-NMR (377 MHz): -115.14

【０７５９】

実施例１６１：３－フルオロ－４－[(３－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３１８ａ)

【化３４４】



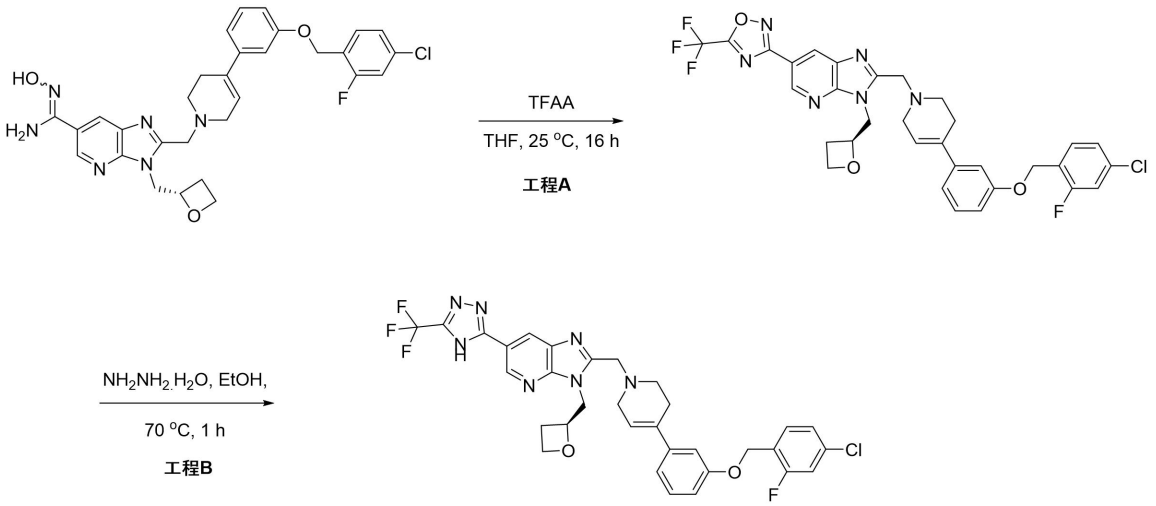
化合物318a

Ｐｄ(ＯＡｃ)2(０.６ｍｇ、０.００３ｍｍｏｌ)、Ｋ4Ｆｅ(ＣＮ)6・３Ｈ2Ｏ(１１ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ)、Ｋ2ＣＯ3(１１ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ)、X-Phos(２.４ｍｇ、０.００５ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５(４Ｈ)－オン(１６ｍｇ、０.０４ｍｍｏｌ)のＨ2Ｏ／ジオキサン(１.２ｍｌ、１／５)中の混合物を１２０℃で１時間、Ａｒ雰囲気下に照射しながら撹拌した。冷却後、混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－[(３－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３１８ａ)(１.７ｍｇ、１１％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 593.2; ＭＳ実測値: 594.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.75 (m, 1 H), 8.36 - 8.32 (m, 1 H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.53 - 7.48 (m, 2 H), 7.20 - 7.12 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.00 - 6.95 (m, 2 H), 6.82 - 6.78 (m, 1 H), 6.03 (br.s, 1 H), 5.25 - 5.15 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.88 - 4.81 (m, 1 H), 4.75 - 4.65 (m, 1 H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1 H), 4.20 - 4.10 (m, 2 H), 3.28 (br.s, 2 H), 2.90-2.83 (m, 2 H), 2.71 - 2.60 (m, 1 H), 2.58 - 2.50 (m, 2 H), 2.49 - 2.38 (m, 1 H). 19F-NMR (377 MHz): -114.45

【０７６０】

実施例１６２：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物３１９ａ)

【化３４５】



化合物319a

工程Ａ：(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

撹拌中の(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０ｍg)のＴＨＦ(５.０ｍL)溶液にＴＦＡＡ(１０９ｍg、０.５２ｍmol)のＴＨＦ(２.０ｍL)溶液を０℃で滴下した。最終反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$(７５ｍL)で反応停止させ、ＥＡ(３０ｍL×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、減圧下に濃縮して、(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６５ｍg、粗製)を粗製白色固体として得た。MS計算値: 654.2; MS実測値: 655.2 [M+H]$^+$

【０７６１】

工程Ｂ：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物３１９ａ)

Ｎ$_2$Ｈ$_4$Ｈ$_2$Ｏ(２５ｍg、０.５０ｍmol)および(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－５,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６５ｍg、粗製)のＥｔＯＨ(２ｍL)中の混合物を７０℃で１時間撹拌した。冷却後、反応混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物３１９ａ)(５.９ｍg、９％)を白色固体として得た。

MS計算値: 653.2; MS実測値: 654.2 [M+H]$^+$

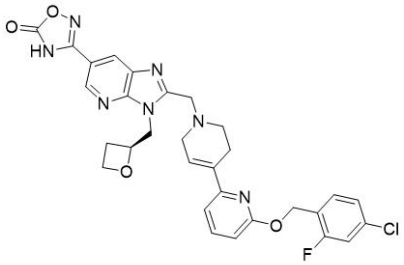
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.28 - 7.20 (m, 3 H), 7.07 - 7.00 (m,

2 H), 6.90 - 6.83 (m, 1 H), 6.12 (br.s, 1 H), 5.35 - 5.25 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.01 - 4.93 (m, 1 H), 4.68 - 4.59 (m, 2 H), 4.46 - 4.40 (m, 1 H), 4.21 - 4.10 (m, 2 H), 2.91 - 2.85 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.83 - 2.73 (m, 1 H), 2.62 - 2.50 (m, 3 H). (2Hは3.20-3.40でMeODピークと重複). ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.57, -117.79, -117.80, -117.81

【０７６２】

実施例１６３：３－[２－({６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３２４ａ)

【化３４６】



化合物324a

６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－２,４’－ビピリジン塩酸塩および(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリルから出発して、３－[２－({６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３２４ａ)(９.７ｍｇ)を、化合物３９７ａに類似する方法で、白色固体として得た。

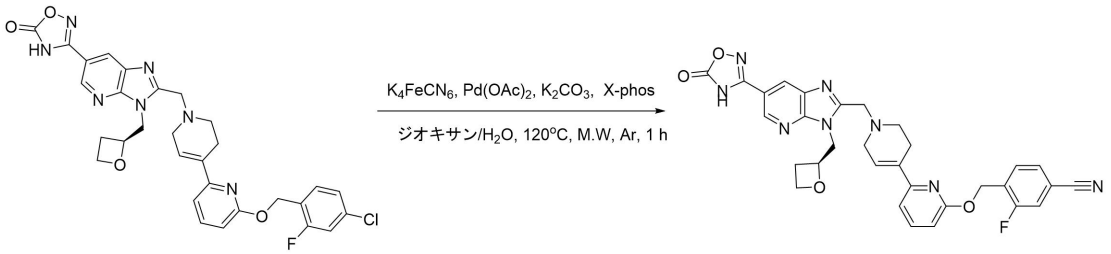
MS計算値:603.2; MS実測値:604.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 1.6 Hz, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.79 - 6.70 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.19 - 5.10 (m, 1 H), 4.83 - 4.77 (m, 1 H), 4.71 - 4.65 (m, 1 H), 4.50 - 4.43 (m, 1 H), 4.40 - 4.31 (m, 1 H), 4.11 - 4.00 (m, 2 H), 3.28 (br.s, 2 H), 2.77 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.70 - 2.60 (m, 1 H), 2.58 - 2.50 (m, 2 H), 2.50 - 2.40 (m, 1 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -115.25

【０７６３】

実施例１６４：３－フルオロ－４－[({１’－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－６－イル}オキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３２２ａ)

【化３４７】



化合物322a

３－[２－({６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(４０mg、０.０６６mmol)、$K_4Fe(CN)_6$(２８mg、０.０６６mmol)、$Pd(OAc)_2$(１.５mg、０.００６６mmol)、Xphos(６.３mg、０.０１３mmol)およびK_2CO_3(２７mg、０.２０mmol)の１,４－ジオキサン／H_2O(１mL／０.２mL)中の混合物を１２０℃でM.W.を用い、Ａｒ下に１時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－[({１’－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－６－イル}オキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３２２ａ)(７.５mg、収率：１９％)を白色固体として得た。

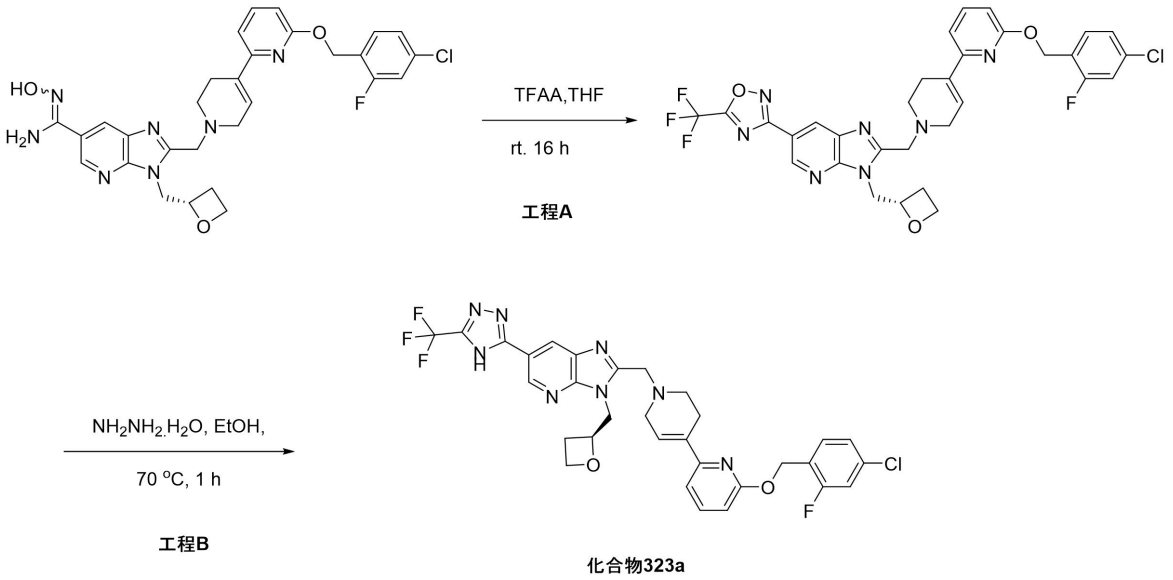
MS計算値:594.2; MS実測値:595.2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.59 - 7.50 (m, 2 H), 7.49 - 7.42 (m, 2 H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.58 (br.s, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 5.20 - 5.12 (m, 1 H), 4.85 - 4.73 (m, 1 H), 4.69 - 4.62 (m, 1 H), 4.54 - 4.48 (m, 1 H), 4.35 - 4.25 (m, 1 H), 4.18 - 4.08 (m, 2 H), 3.28 (br.s, 2 H), 2.84 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.70 - 2.60 (m, 1 H), 2.60 - 2.50 (m, 2 H), 2.48 - 2.36 (m, 1 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -117.44

【０７６４】

実施例１６５：６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－１’－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－２,４’－ビピリジン(化合物３２３ａ)

【化３４８】



工程Ａ：(Ｓ)－３－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５３ｍg)のＴＨＦ(５ｍL)溶液にＴＦＡＡ(９６ｍg、０.４６ｍmol)のＴＨＦ(１ｍL)溶液を０℃で滴下した。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、(Ｓ)－３－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３０ｍg、収率：５０％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 655.2; ＭＳ実測値: 656.2 [M+H]$^+$

【０７６５】

工程Ｂ：６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－１’－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－２,４’－ビピリジン(化合物３２３ａ)

(Ｓ)－３－(２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３０ｍg、０.０４６ｍmol)およびヒドラジン水和物(６滴)のＥｔＯＨ(３ｍL)中の混合物を７０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－１’－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－２,４’－ビピリジン(化合物３２３ａ)(１１ｍg、収率：３８％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値:654.2; ＭＳ実測値:655.2 [M+H]$^+$

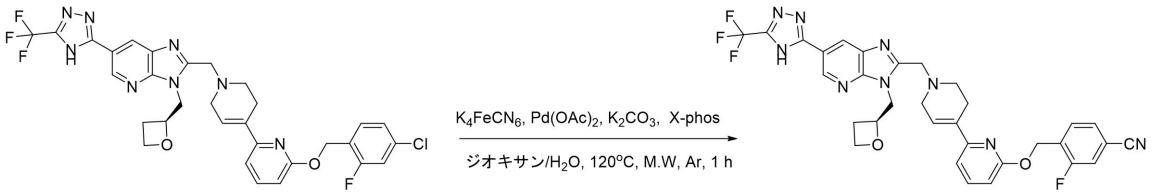
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.16 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.72 (br.s, 1 H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.

42 (s, 2 H), 5.35 - 5.25 (m, 1 H), 4.99 - 4.92 (m, 1 H), 4.82 - 4.76 (m, 1 H), 4.65 - 4.58 (m, 1 H), 4.48 - 4.40 (m, 1 H), 4.25 - 4.12 (m, 2 H), 3.35 (br.s, 2 H), 2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.82 - 2.70 (m, 1 H), 2.70 - 2.63 (m, 2 H), 2.60 - 2.49 (m, 1 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.59, -117.70

【０７６６】

実施例１６６：３－フルオロ－４－[({１’－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－６－イル}オキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３２１ａ)

【化３４９】



化合物321a

(Ｓ)－２－((６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(６０mg、０.０９２mmol)、$K_4Fe(CN)_6$(３９mg、０.０９２mmol)、$Pd(OAc)_2$(２mg、０.００９２mmol)、Xphos(９mg、０.０１８mmol)およびK_2CO_3(３８mg、０.２８mmol)の１,４－ジオキサン／H_2O(１mL／０.２mL)中の混合物を１２０℃でM.W.を用い、Ａｒ下に１時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－[({１’－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－６－イル}オキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３２１ａ)(１０mg、収率：１８％)を白色固体として得た。

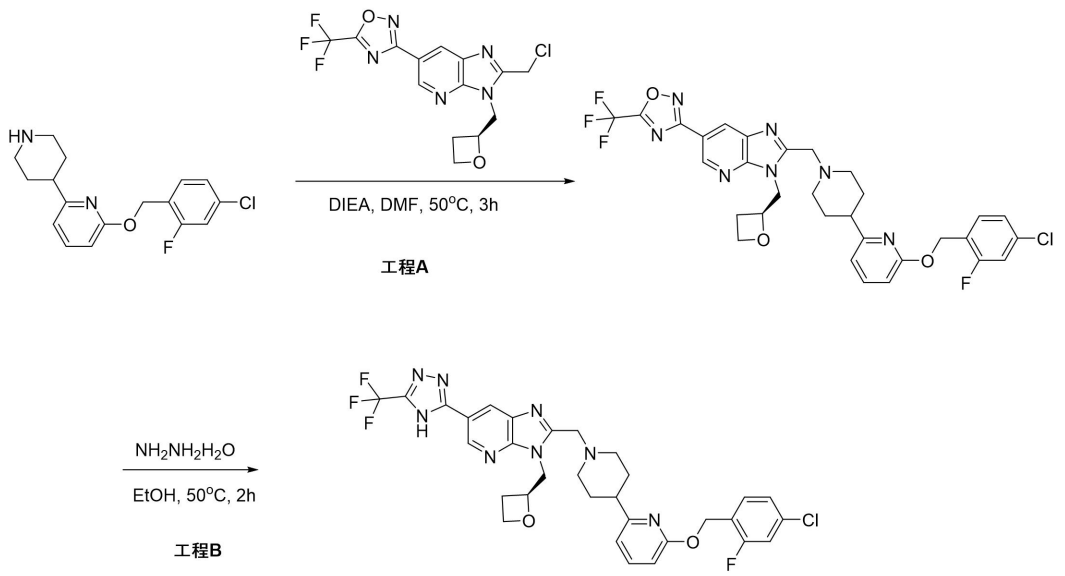
MS計算値:645.2; MS実測値:646.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.70 - 7.60 (m, 2 H), 7.55 (t, J = 11.6 Hz, 2 H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.68 (br.s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.33 - 5.23 (m, 1 H), 4.97 - 4.73 (m, 4 H), 4.64 - 4.58 (m, 1 H), 4.46 - 4.38 (m, 1 H), 4.25 - 4.13 (m, 2 H), 2.91 - 2.84 (m, 2 H), 2.83 - 2.73 (m, 1 H), 2.64 - 2.58 (m, 2 H), 2.57 - 2.48 (m, 1 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.10, -117.45

【０７６７】

実施例１６７：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物３２７ａ)

【化３５０】



化合物327a

工程Ａ：(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン塩酸塩(４６ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－３－(２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(５０ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物を５０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６８ｍｇ、収率：７７％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値：６５７.２；ＭＳ実測値：６５８.４[Ｍ+Ｈ]$^+$

【０７６８】

工程Ｂ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物３２７ａ)

(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６８ｍｇ、０.１０ｍｍｏｌ)およびNH_2NH_2・H_2O(１６ｍｇ、０.３０ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１ｍＬ)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで直接精製して、(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール化合物３２７ａ(２６ｍｇ、収率：３９％)を白色固体として得た。

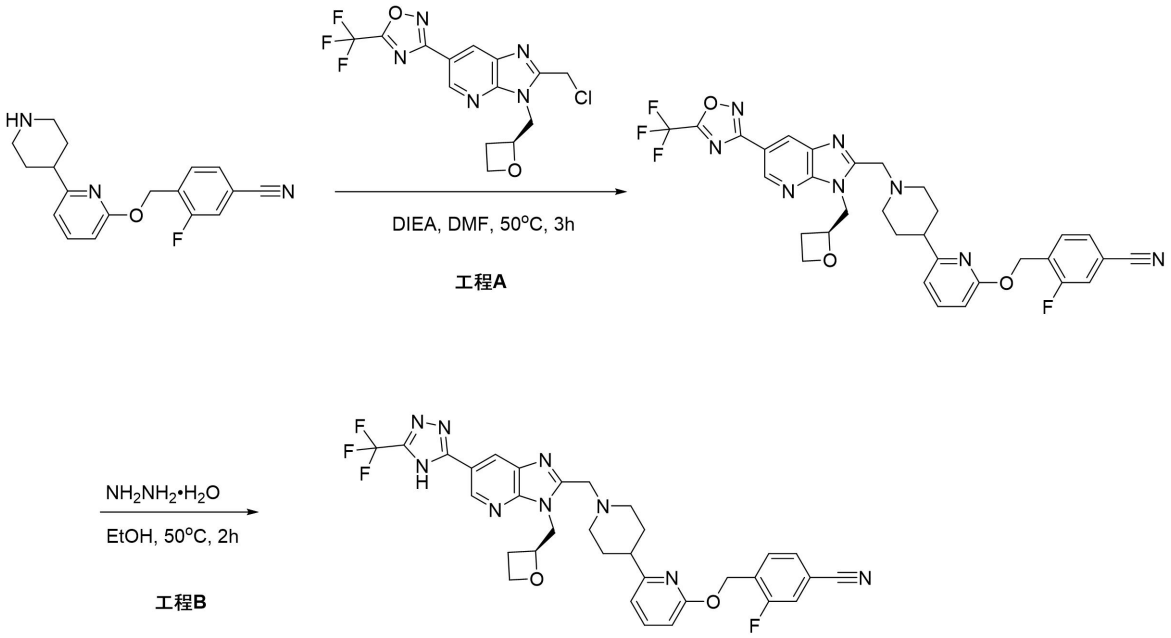
ＭＳ計算値：６５６.２；ＭＳ実測値：６５７.３[Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=8.0 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.18-5.25 (m, 1 H), 4.81-4.89 (m, 1 H), 4.70-4.76 (m, 1 H), 4.46-4.52 (m, 1 H), 4.36-4.43 (m, 1 H), 3.89-4.00 (m, 2 H), 2.90-3.05 (m, 2 H), 2.55-2.75 (m, 2 H), 2.46-2.55 (m, 1 H), 2.18-2.32 (m, 2 H), 1.67-1.85 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -62.34, -115.21

【0769】

実施例168：3－フルオロ－4－{[(6－{1－[(3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン－4－イル}ピリジン－2－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物325a)

【化351】



化合物325a

<u>工程A：(S)－3－フルオロ－4－(((6－(1－((3－(オキセタン－2－イルメチル)－6－(5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール－3－イル)－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)ピリジン－2－イル)オキシ)メチル)ベンゾニトリル</u>

3－フルオロ－4－(((6－(ピペリジン－4－イル)ピリジン－2－イル)オキシ)メチル)ベンゾニトリル(45mg)およびDIEA(50mg、0.39mmol)のDMF(1mL)中の混合物を室温で10分間撹拌した。混合物に(S)－3－(2－(クロロメチル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール(50mg、0.13mmol)を加え、50℃で3時間撹拌した。反応完了後、混合物をEA(20mL)で希釈し、H_2O(10ml×3)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE／EA＝1／1)で精製して、(S)－3－フルオロ－4－(((6－(1－((3－(オキセタン－2－イルメチル)－6－(5－(トリフルオロメチル)－1,2,4－オキサジアゾール－3－イル)－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)ピリジン－2－イル)オキシ)メチル)ベンゾニトリル(70mg、収率：75%)を黄色固体として得た。MS計算値:648.2; MS実測値:649.6 [M+H]$^+$

【０７７０】

工程Ｂ：３－フルオロ－４－{[(６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物３２５ａ)

(Ｓ)－３－フルオロ－４－(((６－(１－((３－(オキセタン－２－イルメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ピリジン－２－イル)オキシ)メチル)ベンゾニトリル(７０mg、０.１０mmol)およびＮＨ$_2$ＮＨ$_2$・Ｈ$_2$Ｏ(１６mg、０.３１mmol)のＥｔＯＨ(１mL)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－{[(６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物３２５ａ)(９.１mg、収率：１３％)を白色固体として得た。

MS計算値: 647.2; MS実測値: 648.4 $[M+H]^+$

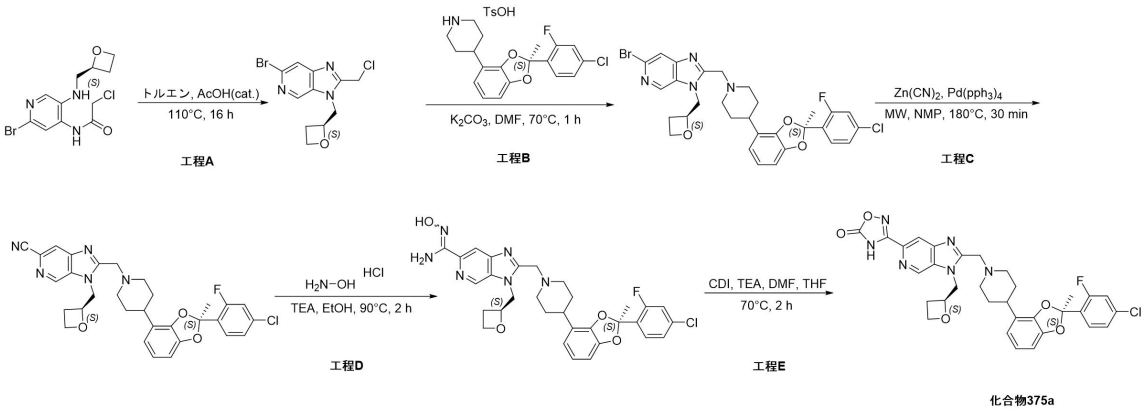
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.62-7.73 (m, 3 H), 6.89 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 5.18-5.25 (m, 1 H), 4.84-4.90 (m, 1 H), 4.70-4.77 (m, 1 H), 4.47-4.52 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 3.91-4.01 (m, 2 H), 2.89-3.01 (m, 2 H), 2.66-2.75 (m, 1 H), 2.56-2.65 (m, 1 H), 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.19-2.32 (m, 2 H), 1.64-1.82 (m, 4 H).

^{19}F-NMR (377 MHz): -63.61, -115.51

【０７７１】

実施例１６９：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３７５ａ)

【化３５２】



工程Ａ：(Ｓ)－６－ブロモ－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン

(Ｓ)－Ｎ－(２－ブロモ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－４－イル)－２－クロロアセトアミド(１.５ｇ、４.５mmol)のトルエン(２０mL)およびＡｃＯＨ(０.２mL)中の混合物を１１０℃で１６時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液(１mL)で反応停止させ、水(１０mL)で希釈した。有機層を分離し、減圧下に蒸発させて、(Ｓ)－６－ブロモ－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(１.１ｇ、８５％純度、６５％収

率)を褐色固体として得た。粗製生成物を精製することなく次工程で直接使用した。MS計算値: 315.0; MS実測値: 316.0 [M+H]+

【0772】

工程B：6－ブロモ－2－((4－((S)－2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン

(S)－4－(2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン4－メチルベンゼンスルホネート(1.64g)のDMF(15mL)溶液にK_2CO_3(1.31g、9.5mmol)を加えた。5分後、(S)－6－ブロモ－2－(クロロメチル)－3－(オキセタン－2－イルメチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン(1.0g、3.2mmol)を加えた。得られた混合物を70℃で1時間加熱した。水で反応停止させ、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに適用し、DCM：MeOH＝20：1で溶出して、6－ブロモ－2－((4－((S)－2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン(1.5g、77%収率)を褐色固体として得た。MS計算値: 626.1; MS実測値: 627.1 [M+H]+

【0773】

工程C：2－((4－((S)－2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル

6－ブロモ－2－((4－((S)－2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン(470mg、0.75mmol)のNMP(8mL)溶液に$Zn(CN)_2$(53mg、0.45mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(130mg、0.11mmol)を加えた。反応混合物を30分間、180℃でマイクロ波放射により照射した。水で反応停止させ、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに適用し、DCM：MeOH＝25：1で溶出して、2－((4－((S)－2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル(380mg、80%純度、70%収率)を褐色油状物として得た。MS計算値: 573.2; MS実測値: 574.2 [M+H]+

【0774】

工程D：2－((4－((S)－2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－N’－ヒドロキシ－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボキシミドアミド

ヒドロキシルアミン塩酸塩(49mg、0.70mmol)のEtOH(6mL)溶液にTEA(106mg、1.0mmol)を加えた。数分後、2－((4－((S)－2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル(200mg、0.35mmol)を加えた。得られた混合物を90℃で2時間加熱した。反応物を室温に冷却した。固体を濾過により集め、乾燥させて、2－((4－((S)－2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－N’－ヒドロキシ－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボキシミドアミド(150mg)を白色固体として得た。MS計算値: 606.2; MS実測値: 607.2 [M+H]+

【０７７５】

工程Ｅ：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３７５ａ)

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(４０mg)のＤＭＦ(１mL)およびＴＨＦ(１mL)溶液にＣＤＩ(２１mg、０.１３mmol)およびＴＥＡ(２０mg、０.２０mmol)を加えた。溶液を７０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３７５ａ)(５.２mg、収率：１２％)を白色固体として得た。

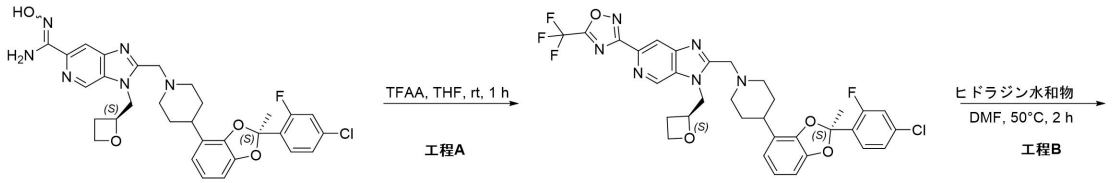
ＭＳ計算値: ６３２.２; ＭＳ実測値: ６３３.３ $[M+H]^+$

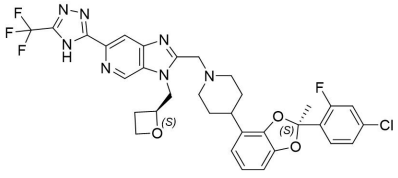
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.70-6.80 (m, 3 H), 5.13-5.20 (m, 1 H), 4.87-4.93 (m, 1 H), 4.70-4.77 (m, 1 H), 4.45-4.53 (m, 1 H), 4.38-4.44 (m, 1 H), 4.01 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.07 (m, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.60-2.77 (m, 2 H), 2.41-2.53 (m, 1 H), 2.15-2.35 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.65-1.83 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.78

【０７７６】

実施例１７０：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物３６６ａ)

【化３５３】





化合物366a

工程Ａ：３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][

１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５０mg)のＴＨＦ(１.５mL)溶液にＴＦＡＡ(６９mg、０.３３mmol)を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。反応物を重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止させ、酢酸エチル(２０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６２mg、８０％純度、８８％収率)を褐色固体として得た。MS計算値: 684.2; MS実測値: 685.3 $[M+H]^+$

【０７７７】

工程Ｂ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物３６６ａ)

３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６０mg、０.０８７mmol)のＤＭＦ(１.５mL)溶液にヒドラジン水和物(１８mg、０.３５mmol)を加えた。溶液を５０℃で２時間撹拌した。反応溶液を濾過膜を通して濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物３６６ａ)(８.４mg、収率：１４％)を白色固体として得た。

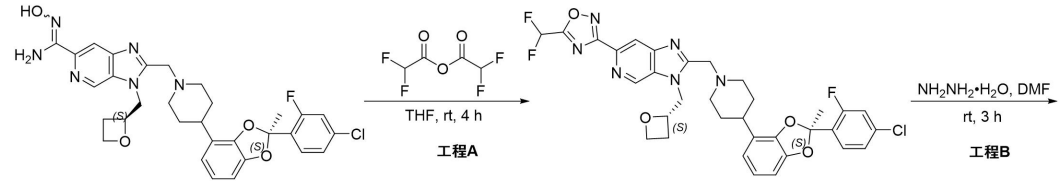
MS計算値: 683.2; MS実測値: 684.4 $[M+H]^+$

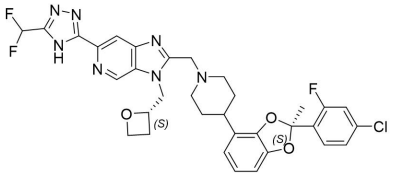
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.73-6.82 (m, 3 H), 5.15-5.22 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 1 H), 4.73-4.80 (m, 1 H), 4.48-4.53 (m, 1 H), 4.40-4.47 (m, 1 H), 4.02 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.08 (m, 1 H), 2.87-2.91 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 2 H), 2.43-2.51 (m, 1 H), 2.18-2.34 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.68-1.82 (m, 4 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -63.68, -110.79

【０７７８】

実施例１７１：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({６－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物３６０ａ)

【化３５４】





化合物360a

工程Ａ：３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０mg)のＴＨＦ(２mL)溶液に２,２－ジフルオロ酢酸無水物(６９mg、０.４０mmol)を加えた。溶液を室温で４時間撹拌した。反応物を重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止させ、酢酸エチル(２０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２５：１)で精製して、３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３０mg、４５％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：６６６.２；ＭＳ実測値：６６７.２ $[M+H]^+$

【０７７９】

工程Ｂ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({６－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物３６０ａ)

３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(ジフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３０mg、０.０４５mmol)のＤＭＦ(１.５mL)溶液にヒドラジン水和物(９.０mg、０.１８mmol)を加えた。溶液を室温で３時間撹拌した。反応溶液を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({６－[５－(ジフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物３６０ａ)(６.６mg、収率：２２％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値：６６５.２；ＭＳ実測値：６６６.４ $[M+H]^+$

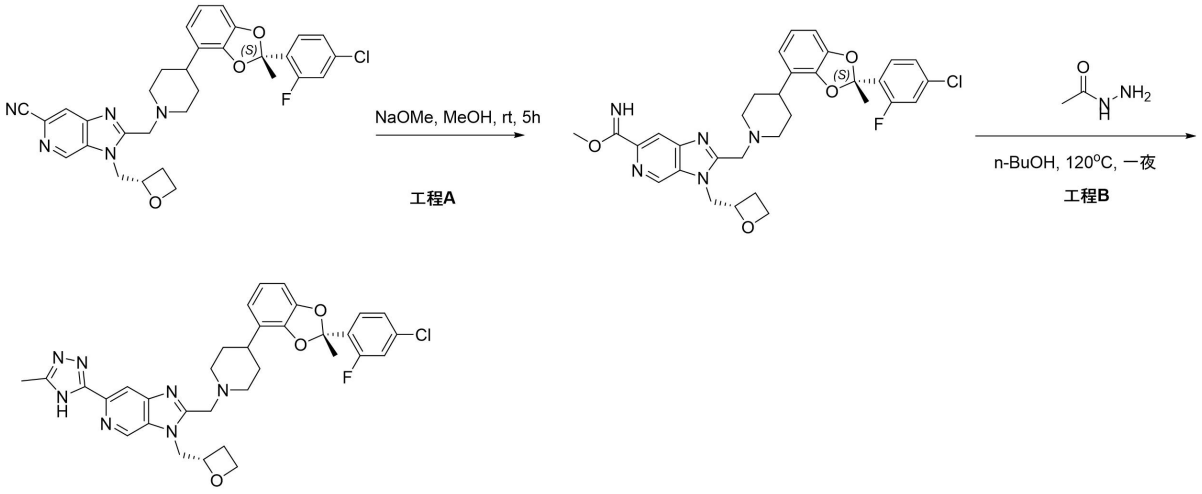
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1 H), 8.27 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.90-7.27 (m, 1 H), 6.72-6.81 (m, 3 H), 5.15-5.22 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 1 H), 4.72-4.79

(m, 1 H), 4.47-4.53 (m, 1 H), 4.39-4.47 (m, 1 H), 4.01 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.00-3.15 (m, 1 H), 2.85-2.92 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 2 H), 2.43-2.51 (m, 1 H), 2.17-2.35 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.65-1.83 (m, 4 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -110.78, -115.73

【０７８０】

実施例１７２：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８９ａ)

【化３５５】



化合物289a

工程Ａ：メチル２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(５０ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ)、ＭｅＯＮａ(４７ｍｇ、０.９ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(２ｍＬ)中の混合物を室温で５時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／２０)で精製して、メチル２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(２１ｍｇ、収率：４２％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ６０５.２; ＭＳ実測値: ６０６.３[Ｍ+Ｈ]$^+$

【０７８１】

工程Ｂ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８９ａ)

メチル２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(２１ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ)およびアセトヒドラジド(５ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(２ｍＬ)中の混合物を１２０℃で一夜撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチ

ル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８９ａ)(３.０ｍｇ、収率：１３％)を白色固体として得た。

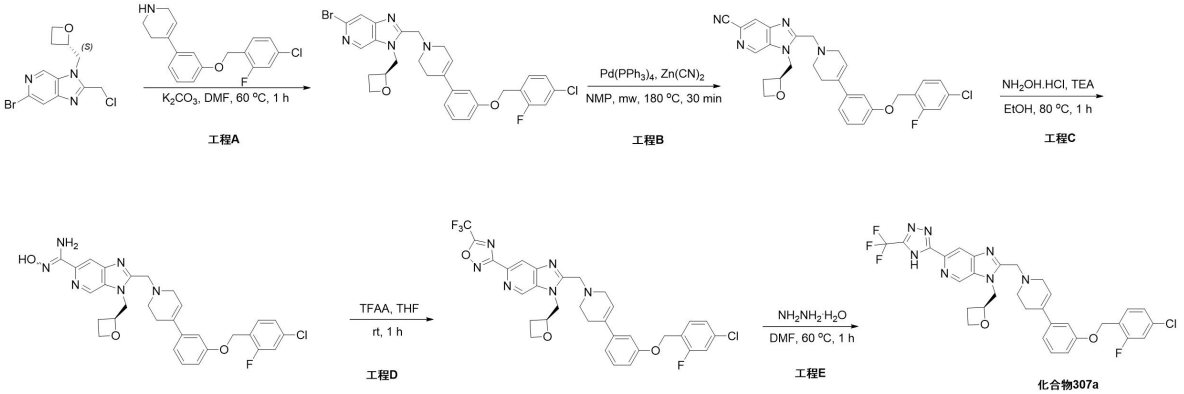
ＭＳ計算値: 629.2; ＭＳ実測値: 630.4 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.72-6.80 (m, 3 H), 5.13-5.20 (m, 1 H), 4.82-4.91 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 4.38-4.53 (m, 2 H), 3.99 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.07 (m, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.60-2.79 (m, 2 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.15-2.40 (m, 5 H), 2.03 (s, 3 H), 1.67-1.81 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.79

【０７８２】

実施例１７３：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物３０７ａ)

【化３５６】



工程Ａ：(Ｓ)－６－ブロモ－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン

(Ｓ)－６－ブロモ－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(５００ｍｇ、１.６ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(８.０ｍＬ)溶液にK_2CO_3(６５９ｍｇ、４.８ｍｍｏｌ)および４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(１.０３ｇ、２.３８ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を６０℃で１時間加熱した。水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１)で精製して、(Ｓ)－６－ブロモ－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(６００ｍｇ、６３％収率)を黄色油状物として得た。

ＭＳ計算値: 596.1; ＭＳ実測値: 597.1 [M+H]$^+$

【０７８３】

工程Ｂ：(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－６－ブロモ－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(５５０ｍｇ、０.９２ｍｍｏｌ)のＮＭＰ(６.０ｍＬ)中の混合物に$Zn(CN)_2$(６５ｍｇ、０.５５ｍｍｏｌ)および$Pd(PPh_3)_4$(１

６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ)を加えた。反応混合物を３０分間、１８０℃でマイクロ波放射により照射した。水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１８０ｍｇ、３６％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：５４３.２；ＭＳ実測値：５４４.１ $[M+H]^+$

【０７８４】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１８０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(４.０ｍＬ)溶液にＴＥＡ(１３３ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ)およびNH_2OH・ＨＣｌ(４６ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、５０重量％水溶液)を加えた。得られた混合物を８０℃で１時間加熱した。反応物を室温に冷却した。水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１７０ｍｇ、８９％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：５７６.２；ＭＳ実測値：５７７.１ $[M+H]^+$

【０７８５】

工程Ｄ：(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１１０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(３.０ｍＬ)溶液にＴＦＡＡ(１２０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。反応物を重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ)で精製して、(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(９０ｍｇ、７２％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：６５４.２；ＭＳ実測値：６５５.２ $[M+H]^+$

【０７８６】

工程Ｅ：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物３０７ａ)

(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(９０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２.０ｍＬ)溶液にヒドラジン

水和物(１８ｍｇ、０.５５ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応溶液を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡのH_2O溶液、ＡＣＮ)で精製して、４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物３０７ａ)(４.４３ｍｇ、４.９％収率)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６５３.２; ＭＳ実測値: ６５４.３ $[M+H]^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ９.１４ (ｓ, １ Ｈ), ８.２８ (ｓ, １ Ｈ), ７.５９ (ｔ, Ｊ= ８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.４７-７.５１ (ｍ, １ Ｈ), ７.３０-７.３５ (ｍ, １ Ｈ), ７.２６ (ｔ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.００-７.０８ (ｍ, ２ Ｈ), ６.８９-６.９３ (ｍ, １ Ｈ), ６.１６-６.２１ (ｍ, １ Ｈ), ５.０８-５.１７ (ｍ, ３ Ｈ), ４.８５-４.９５ (ｍ, １ Ｈ), ４.７０-４.７８ (ｍ, １ Ｈ), ４.４５-４.５５ (ｍ, １ Ｈ), ４.３７-４.４３ (ｍ, １ Ｈ), ４.１１ (ｄ, Ｊ=１４.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.９８ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.１７-３.２２ (ｍ, ２ Ｈ), ２.６７-２.８０ (ｍ, ４ Ｈ), ２.３０-２.５２ (ｍ, ２ Ｈ). ^{19}Ｆ-ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ): -６３.３０, -６３.３３, -６３.３７, -１１５.１４

【０７８７】

実施例１７４：３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３０８ａ)

【化３５７】



化合物308a

(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(３０ｍｇ)のジオキサン(３.０ｍＬ)溶液にＴＥＡ(２１ｍｇ、０.２１ｍｍｏｌ)およびＣＤＩ(１７ｍｇ、０.１０４ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡのH_2O溶液、ＡＣＮ)で精製して、３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３０８ａ)(５.９ｍｇ、収率：１９％)を白色固体として得た。

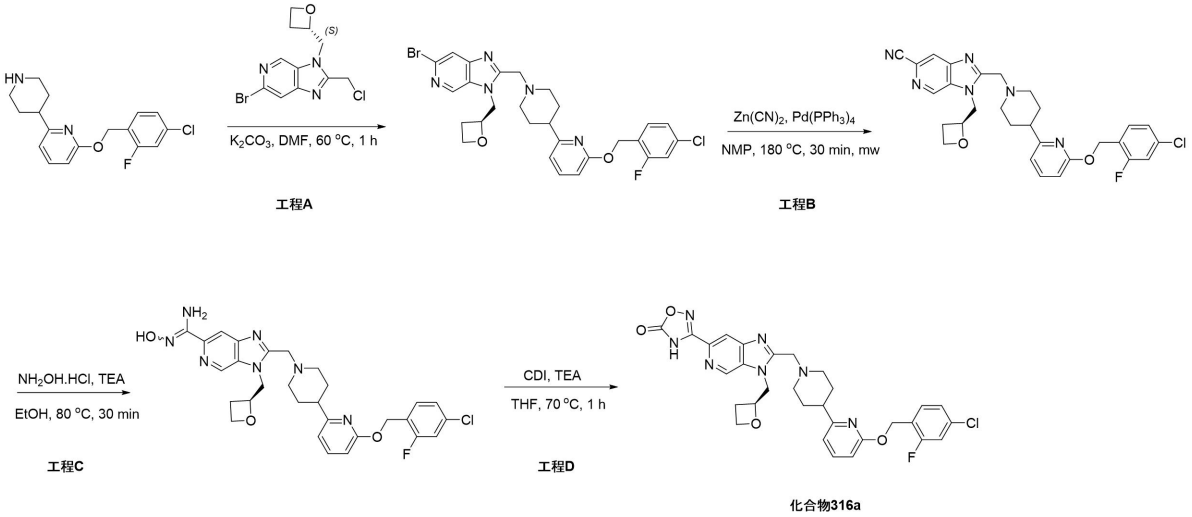
ＭＳ計算値: ６０２.２; ＭＳ実測値: ６０３.２ $[M+H]^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ９.１３ (ｓ, １ Ｈ), ８.１６ (ｓ, １ Ｈ), ７.５９ (ｔ, Ｊ= ８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.４７-７.５１ (ｍ, １ Ｈ), ７.３０-７.３５ (ｍ, １ Ｈ), ７.２６ (ｔ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.０１-７.０６ (ｍ, ２ Ｈ), ６.８９-６.９３ (ｍ, １ Ｈ), ６.１７-６.２０ (ｍ, １ Ｈ), ５.０８-５.１８ (ｍ, ３ Ｈ), ４.８７-４.９３ (ｍ, １ Ｈ), ４.７０-４.７６ (ｍ, １ Ｈ), ４.４３-４.５２ (ｍ, １ Ｈ), ４.３６-４.４２ (ｍ, １ Ｈ), ４.１０ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.９８ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.１７-３.２４ (ｍ, ２ Ｈ), ２.３３-２.７９ (ｍ, ６ Ｈ). ^{19}Ｆ-ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ): -１１５.１４

【０７８８】

実施例１７５：３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,

４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３１６ａ)
【化３５８】



工程Ａ：(Ｓ)－６－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン

２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(６４０mg、ＴＦＡ塩)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(６５７mg、４.８mmol)のＤＭＦ(５mL)溶液を室温で２分間撹拌した。次いで、(Ｓ)－６－ブロモ－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(５００mg、１.６mmol.)を加えた。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。Ｈ$_2$Ｏで反応停止させた後、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１)で精製して、(Ｓ)－６－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(７９０mg、６６％収率)を褐色固体として得た。MS計算値: 599.1; MS実測値: 600.1 [M+H]$^+$

【０７８９】

工程Ｂ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－６－ブロモ－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(７００mg、１.１７mmol)およびＺｎ(ＣＮ)$_2$(８２.３mg、０.７mmol)のＮＭＰ(１５mL)溶液にＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(２０２mg、０.１８mmol)を加えた。反応物を１８０℃で３０分間、マイクロ波下に撹拌した。反応完了後、残渣をＨ$_2$Ｏで反応停止させ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１４０mg、２２％収率)を黄色油状物として得た。MS計算値: 546.2; MS実測値: 547.2 [M+H]$^+$

【０７９０】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１３０mg、０.２４mmol)およびＴＥＡ(１２０mg、１.２mmol)のＥｔＯＨ(２mL)中の混合物をNH_2OH・ＨＣｌ(４９.６mg、０.７１mmol)に加えた。反応物を８０℃で３０分間撹拌した。反応完了後、H_2Oで反応停止させ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(８０mg、５８％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 579.2; MS実測値: 580.2 $[M+H]^+$

【０７９１】

工程Ｄ：３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３１６ａ)

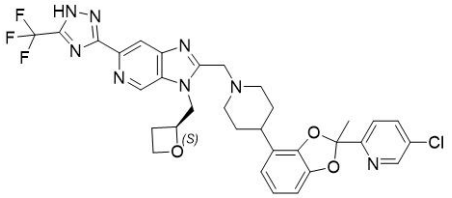
(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５０mg)およびＴＥＡ(３５mg、０.３５mmol)のＴＨＦ(２mL)溶液をＣＤＩ(４２mg、０.２６mmol)に加えた。反応物を７０℃で１時間撹拌した。反応物を分取ＨＰＬＣで直接精製して、３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３１６ａ)(１.２５mg、収率：２％)を白色固体として得た。MS計算値: 605.2; MS実測値: 606.4 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.70 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.49 (dd J=10.0 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1H), 6.90-6.97 (m, 1 H) 6.75 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 2 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 4.45-4.55 (m, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 3.60-3.90 (m, 1 H), 2.80-3.00 (m, 1 H), 2.65-2.80 (m, 1 H), 2.33-2.50 (m, 3 H), 1.95-2.15 (m, 4 H), 0.80-1.29 (m, 2 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -115.21

【０７９２】

実施例１７６：５－クロロ－２－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物３４４ａ)

【化３５９】



化合物344a

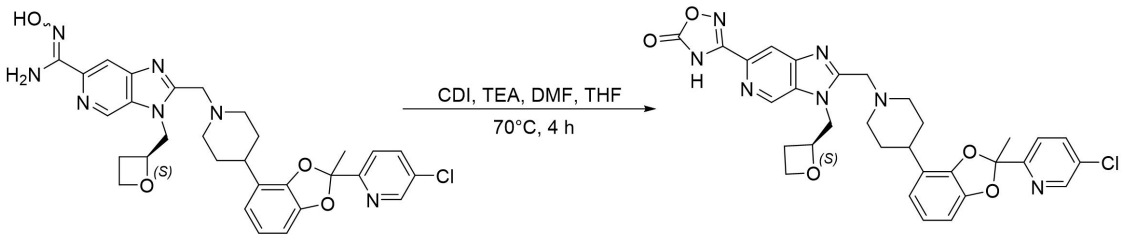
５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンから出発して、５－クロロ－２－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ

－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物３４４ａ)(２１mg)化合物３０７ａと類似の方法で、白色固体として得た。
MS計算値: 666.2; MS実測値: 667.4 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.15 (s, 1 H), 8.70-8.73 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.01 (dt, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=8.8 Hz, 3.6 Hz, 1 H), 6.72-6.82 (m, 3 H), 5.13-5.21 (m, 1 H), 4.87-4.95 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 4.39-4.52 (m, 2 H), 4.01 (dd, J=14.0 Hz, 3.6 Hz, 1 H), 3.84 (dd, J=13.6 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 3.02-3.08 (m, 1 H), 2.84-2.90 (m, 1 H), 2.60-2.79 (m, 2 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.15-2.33 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.68-1.83 (m, 4 H).19F-NMR (377 MHz): -63.61

【０７９３】

実施例１７７：３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３４３ａ)

【化３６０】



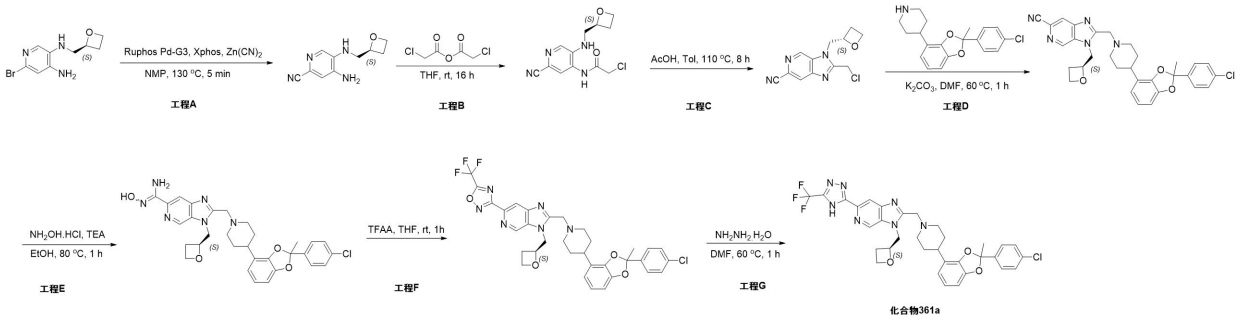
化合物343a

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(４０mg)のＤＭＦ(１mL)およびＴＨＦ(１mL)溶液にＣＤＩ(１７mg、０.１０mmol)およびＴＥＡ(２１mg、０.２０mmol)を加えた。溶液を７０℃で４時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３４３ａ)(１１mg、収率：２７％)を白色固体として得た。
MS計算値: 615.2; MS実測値: 616.3 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.29 (s, 1 H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.02 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.80-6.90 (m, 2 H), 6.73-6.80 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 4.70-4.97 (m, 4 H), 4.47-4.55 (m, 1 H), 4.37-4.45 (m, 1 H), 3.60-3.75 (m, 2 H), 3.10-3.34 (m, 2 H), 2.88-3.01 (m, 1 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 2.30-2.41 (m, 1 H), 1.90-2.18 (m, 7 H)

【０７９４】

実施例１７８：４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物３６１ａ)

【化３６１】



工程Ａ：(Ｓ)－４－アミノ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピコリノニトリル

(Ｓ)－６－ブロモ－Ｎ３－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－３,４－ジアミン(３００mg、１.２mmol)、Ruphos Pd-G3(１９５mg、０.２３mmol)、X-phos(１１２mg、０.２３mmol)およびＺｎ(ＣＮ)$_2$(１.６４ｇ、１４.０mmol)のＮＭＰ(６.０mL)中の混合物を１３０℃で５分間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、ＥＡ(５０mL)／塩水(５０mL)で希釈した。有機層を減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、(Ｓ)－４－アミノ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピコリノニトリル(２６０mg、粗製)を無色油状物として得た。MS計算値: 204.1; MS実測値: 205.2[M+H]$^+$

【０７９５】

工程Ｂ：(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(２－シアノ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－４－イル)アセトアミド

(Ｓ)－４－アミノ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピコリノニトリル(２６０mg、粗製)および２－クロロ酢酸無水物(２３８mg、１.４mmol)のＴＨＦ(３.０mL)中の混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を直接カラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／３)で精製して、(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(２－シアノ－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－４－イル)アセトアミド(２００mg、５６％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 280.1; MS実測値: 281.1 [M+H]$^+$

【０７９６】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１８０mg、０.６４mmol)のトルエン(５.０mL)およびＡｃＯＨ(０.２mL)中の混合物を１１０℃で８時間加熱した。反応物を室温に冷却後、ＮａＨＣＯ$_3$(飽和)(４.０mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１)で精製して、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１１０mg、６５％収率)を黄色固体として得た。MS計算値: 262.2; MS実測値: 263.1 [M+H]$^+$

【０７９７】

工程Ｄ：２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１１０mg、０.４２mmol)のＤＭＦ(３.０mL)溶液にＫ$_2$ＣＯ$_3$(１７４mg、１.２６mmol)および４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(２０３mg、０.４６mmol)を加えた。得られた混合物を６０℃で１時間加熱した。水で反応停止させ、酢酸エチル

で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１８０ｍｇ、７７％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 555.2; MS実測値: 556.2 $[M+H]^+$

【０７９８】

工程Ｅ：２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１５０ｍｇ、０.２７ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(４.０ｍＬ)溶液にＴＥＡ(２１８ｍｇ、２.１６ｍｍｏｌ)およびNH_2OH・ＨＣｌ(３７ｍｇ、０.５４ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を８０℃で１時間加熱した。反応物を室温に冷却した。水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１９０ｍｇ、約１００％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 588.2; MS実測値: 589.3 $[M+H]^+$

【０７９９】

工程Ｆ：３－(２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１００ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(３.０ｍＬ)溶液にＴＦＡＡ(１０７ｍｇ、０.５１ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ)で精製して、３－(２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(８０ｍｇ、７１％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 666.2; MS実測値: 667.1 $[M+H]^+$

【０８００】

工程Ｇ：４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物３６１ａ)

３－(２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(８０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２.０ｍＬ)溶液にヒドラジン水和物(１２ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応溶液を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＨＣＯＯＨ)で精製して、４－[２－(４－クロロフ

ェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物３６１ａ)(１７mg、２１％収率)を白色固体として得た。

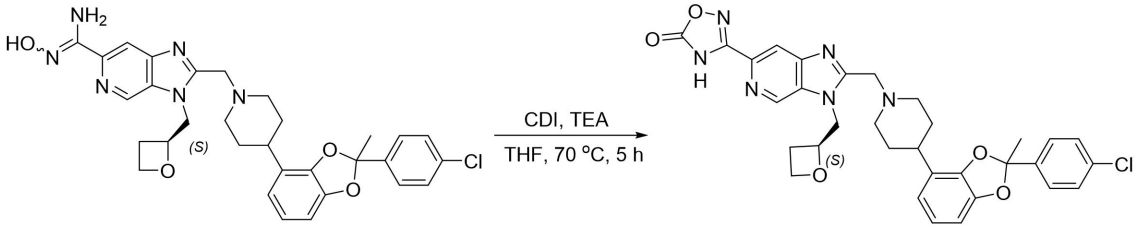
MS計算値: 665.2; MS実測値: 666.3 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1 H), 8.28 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.57-7.61 (m, 2 H), 7.47-7.51 (m, 2 H), 6.70-6.80 (m, 3 H), 5.15-5.23 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 1 H), 4.72-4.79 (m, 1 H), 4.39-4.53 (m, 2 H), 3.98-4.06 (m, 1 H), 3.80-3.90 (m, 1 H), 3.00-3.08 (m, 1 H), 2.85-2.92 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 2 H), 2.45-2.51 (m, 1 H), 2.17-2.35(m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 1.72-1.82 (m, 4 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -63.62

【０８０１】

実施例１７９：３－[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３４７ａ)

【化３６２】



化合物347a

２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(９０mg)のＴＨＦ(３.０mL)溶液にＴＥＡ(６９mg、０.６８mmol)およびＣＤＩ(５５mg、０.３４mmol)を加えた。溶液を７０℃で５時間撹拌した。反応混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＴＦＡ)で精製して、３－[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３４７ａ)(１２mg、収率：１３％)を白色固体として得た。

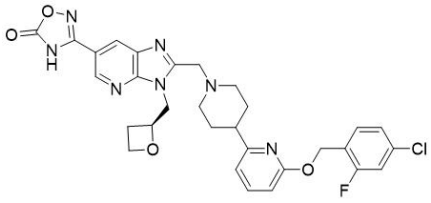
MS計算値: 614.2; MS実測値: 615.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.30 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.60-7.64 (m, 2 H), 7.48-7.53 (m, 2 H), 6.80-6.86 (m, 2 H), 6.70-6.80 (m, 1 H), 5.08-5.15 (m, 1 H), 4.88-4.98 (m, 1 H), 4.74-4.80 (m, 1 H), 4.48-4.55 (m, 1 H), 4.37-4.43 (m, 1 H), 3.40-3.80 (m, 6 H), 2.89-3.03 (m, 1 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 2.30-2.42 (m, 1 H), 1.93-2.20 (m, 7 H)

【０８０２】

実施例１８０：３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３２８ａ)

【化３６３】



化合物328a

３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３２８ａ)(１１ｍｇ)を白色固体として得た。

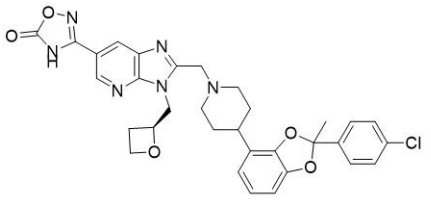
ＭＳ計算値: 605.2; ＭＳ実測値: 606.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=8.0 Hz, J=7.6 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=9.6 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.17-5.23 (m, 1 H), 4.82-4.90 (m, 1 H), 4.69-4.78 (m, 1 H), 4.45-4.52 (m, 1 H), 4.33-4.40 (m, 1 H), 3.92-4.03 (m, 2 H), 2.90-3.02 (m, 2 H), 2.57-2.73 (m, 2 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.20-2.34 (m, 2 H), 1.69-1.86 (m, 4 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -115.22

【０８０３】

実施例１８１：３－[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３３０ａ)

【化３６４】



化合物330a

３－[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３３０ａ)(６.４ｍｇ、収率：１２％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 614.2; ＭＳ実測値: 615.2 [M+H]$^+$

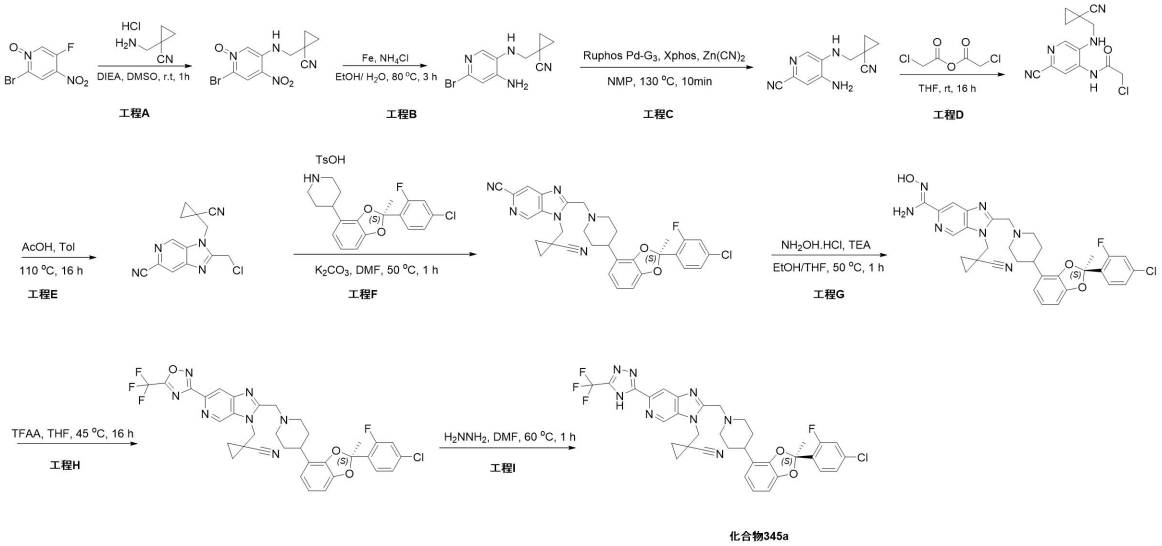
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.78 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 6.70-6.80 (m, 3 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 4.79-4.88 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 4.44-4.50 (m, 1 H), 4.32-4.41 (m, 1 H), 3.95-4.05 (m, 2 H), 2.92-3.08 (m, 2 H), 2.60-2.74 (m, 2 H), 2.26-2.51 (m, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 1.70-1.85 (m, 4 H)

【０８０４】

実施例１８２：１－{[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３

Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物３４５ａ)

【化３６５】



化合物345a

工程Ａ：２－ブロモ－５－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－４－ニトロピリジン１－オキシド

２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロピリジン１－オキシド(１.６ｇ、６.７８mmol)、１－(アミノメチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル塩酸塩(８９０mg、６.７８mmol)およびＤＩＥＡ(２.６ｇ、２０.３４mmol)のＤＭＳＯ(２０mL)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０mL×３)で希釈し、H_2O(２０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１)で精製して、２－ブロモ－５－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－４－ニトロピリジン１－オキシド(２.１ｇ、収率：９０％)を黄色固体として得た。MS計算値: 312.0; MS実測値: 313.0 $[M+H]^+$

【０８０５】

工程Ｂ：１－(((４－アミノ－６－ブロモピリジン－３－イル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル

２－ブロモ－５－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－４－ニトロピリジン１－オキシド(２.０ｇ、６.４１mmol)、Ｆｅ(１.８ｇ、３２.０５mmol)およびNH_4Cl(３.４３ｇ、６４.１０mmol)のＥｔＯＨ(２０mL)およびH_2O(３mL)中の混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物をＤＣＭ(８０mL×３)で希釈し、H_2O(４０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝２／１)で精製して、１－(((４－アミノ－６－ブロモピリジン－３－イル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(１.３５ｇ、収率：７９％)を黄色固体として得た。MS計算値: 266.0; MS実測値: 267.0 $[M+H]^+$

【０８０６】

工程Ｃ：４－アミノ－５－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)ピコリノニトリル

１－(((４－アミノ－６－ブロモピリジン－３－イル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(１.２ｇ、４.５１mmol)、$Zn(CN)_2$(１.５９ｇ、１３.５３mmol)、Ruphos Pd G3(３７７mg、０.４５mmol)およびXphos(４３０mg、０.９０mmol)のＮＭＰ(１５mL)中の混合物を１３０℃で１０分間、N_2下に撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０mL×４)で希釈し、H_2O(２０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフ

ィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１)で精製して、４－アミノ－５－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)ピコリノニトリル(９５０mg、収率：１００％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 213.1; MS実測値: 214.0 [M+H]$^+$

【０８０７】

工程Ｄ：２－クロロ－Ｎ－(２－シアノ－５－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)ピリジン－４－イル)アセトアミド

４－アミノ－５－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)ピコリノニトリル(９５０mg、4.46mmol)および２－クロロ酢酸無水物(９１５mg、5.35mmol)のＴＨＦ(１０ml)中の混合物をｒｔで１６時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０ml×３)で希釈し、H_2O(１０ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１)で精製して、２－クロロ－Ｎ－(２－シアノ－５－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)ピリジン－４－イル)アセトアミド(１.１ｇ、収率：８５％)を得た。MS計算値: 289.1; MS実測値: 290.0 [M+H]$^+$

【０８０８】

工程Ｅ：２－(クロロメチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

２－クロロ－Ｎ－(２－シアノ－５－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)ピリジン－４－イル)アセトアミド(１.１ｇ、3.81mmol)のトルエン(１０mL)中の混合物にＡｃＯＨ(１mL)を加えた。得られた混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝２／１)で精製して、２－(クロロメチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(４８０mg、収率：４４％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 271.1; MS実測値: 290.1 [M+H+18]$^+$

【０８０９】

工程Ｆ：(Ｓ)－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

２－(クロロメチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(４３０mg、1.59mmol)および(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンＴｓＯＨ塩(９０７.６０mg、１.７５mmol)、K_2CO_3(６５８.２６mg、4.77mmol)のＤＭＦ(１０mL)中の混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０mL×３)で希釈し、H_2O(１０mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／４)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８７０mg、収率：９４％)を褐色油状物として得た。MS計算値: 582.2; MS実測値: 583.5 [M+H]$^+$

【０８１０】

工程Ｇ：(Ｓ)－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

(Ｓ)－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(４００mg、0.68mmol)および$NH_2OH \cdot HCl$(２８６mg、4.12mmol)のＥｔＯＨ／

ＴＨＦ(２mL／２mL)中の混合物にＴＥＡ(２７８mg、２.７５mmol)を加え、５０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を濃縮して、(Ｓ)－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(３６０mg、粗製、収率：８１％)を白色固体として得た。MS計算値: 615.2; MS実測値: 616.3 $[M+H]^+$

【０８１１】

工程Ｈ：(Ｓ)－１－((２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－３－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル

(Ｓ)－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(２００mg)およびＴＦＡＡ(１３６mg、０.６５mmol)のＴＨＦ(５mL)中の混合物を４５℃で１６時間撹拌した。反応完了後、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－１－((２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－３－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２２０mg、収率：８８％)を白色固体として得た。MS計算値: 693.2; MS実測値: 694.2 $[M+H]^+$

【０８１２】

工程Ｉ：１－{[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物３４５ａ)

(Ｓ)－１－((２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－３－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(１００mg、０.１４mmol)およびN_2H_4・H_2O(９.２mg、０.１９mmol)のＤＭＦ(１.５mL)中の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(ＦＡ)で精製して、１－{[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物３４５ａ)(４９mg、収率：４９％)を得た。

MS計算値: 692.2; MS実測値: 693.2 $[M+H]^+$

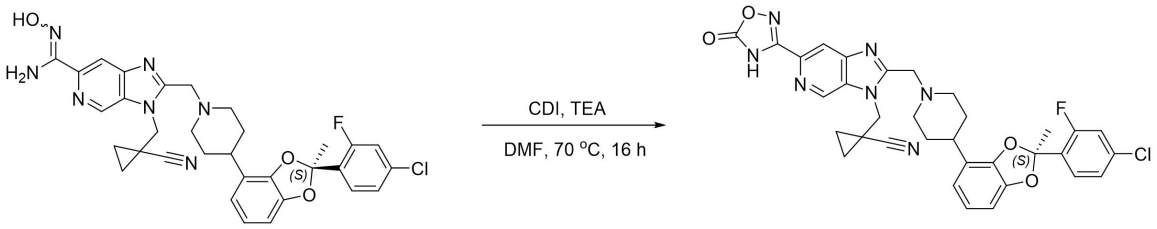
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.79-6.80 (m, 2 H), 6.71-6.82 (m, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 2.95-3.03 (m, 2 H), 2.62-2.71 (m, 1 H), 2.22-2.30 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.70-1.83 (m, 4 H), 1.44-1.52 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.76

【０８１３】

実施例１８３：１－{[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３

Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物３４６ａ)

【化３６６】



化合物346a

(Ｓ)－２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((１－シアノシクロプロピル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５０mg)のＤＭＦ(１.５mL)溶液にＴＥＡ(２４mg、０.２４mmol)およびＣＤＩ(１９mg、０.１２mmol)を加えた。得られた混合物を７０℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、１－{[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－３－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物３４６ａ)(２５mg、収率：４９％)を白色固体として得た。

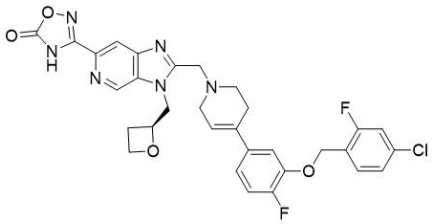
MS計算値: 641.2; MS実測値: 642.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.27 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.70-6.80 (m, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 2.95-3.03 (m, 2 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 2.20-2.30 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.70-1.82 (m, 4 H), 1.43-1.50 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.75

【０８１４】

実施例１８４：３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物２９９ａ)

【化３６７】



化合物299a

４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジンから出発して、３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物２９９ａ)(４.７mg)を白色固体として得た。

MS計算値: 620.2; MS実測値: 621.3 [M+H]+

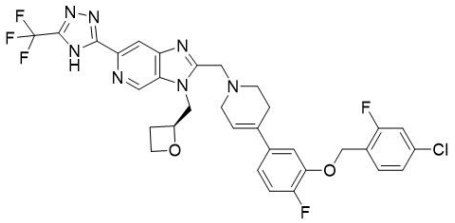
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1 H), 7.55-7.65 (m, 1 H), 7.50

(d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.29-7.38 (m, 3 H), 7.13-7.22 (m, 1 H), 6.98-7.05 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.05-5.15 (m, 1 H), 4.86-4.95 (m, 1 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 4.35-4.55 (m, 3 H), 4.12 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.99 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 2.73-2.83 (m, 3 H), 2.65-2.73 (m, 2 H), 2.39-2.51 (m, 2 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -114.95, -136.47

【０８１５】

実施例１８５：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物２９７ａ)

【化３６８】



化合物297a

４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン(化合物２９７ａ)(１９mg)を白色固体として得た。

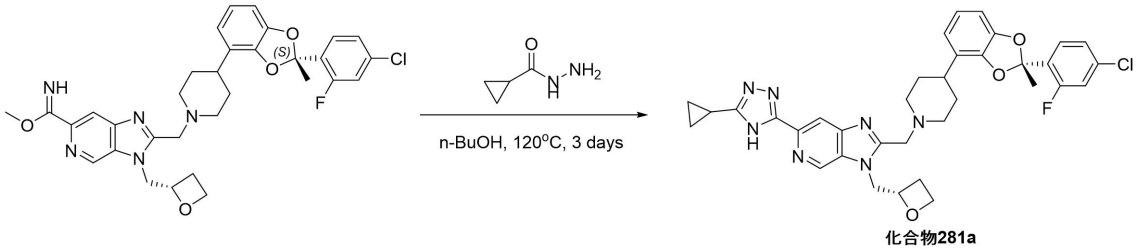
MS計算値: 671.2; MS実測値: 672.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 15.43 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 7.15-7.23 (m, 1 H), 7.01-7.05 (m, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.08-5.19 (m, 1 H), 4.87-4.97 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 4.38-4.52 (m, 3 H), 4.07-4.20 (m, 1 H), 3.95-4.05 (m, 1 H), 3.16-3.29 (m, 2 H), 2.65-2.85 (m, 3 H), 2.30-2.50 (m, 2 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.72, -114.96, -136.57

【０８１６】

実施例１８６：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８１ａ)

【化３６９】



化合物281a

メチル２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(２３mg、０.０４mmol)およびシクロプロパンカルボヒドラジド(７.６mg、０.０

８ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１５ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(２ｍＬ)中の混合物を１２０℃で３日間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８１ａ)(５.４ｍｇ、収率：２１％)を白色固体として得た。

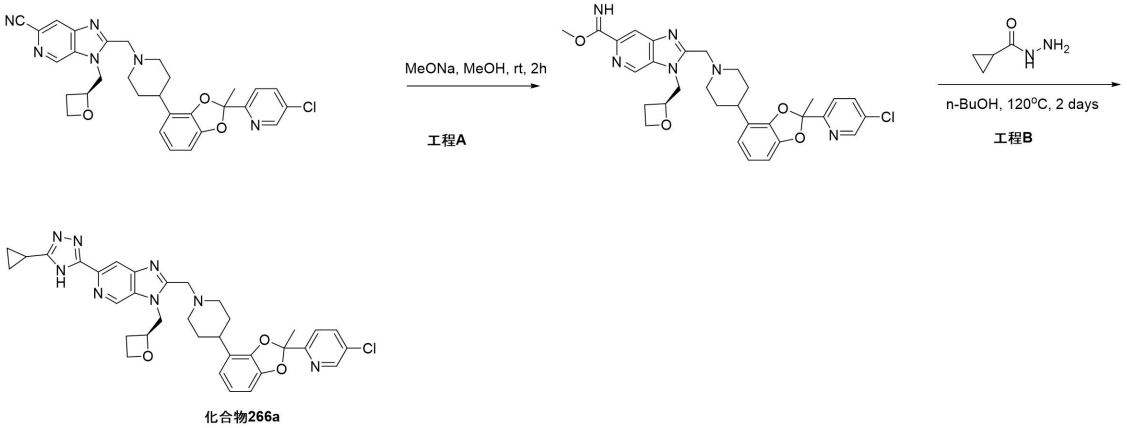
ＭＳ計算値: 655.2; ＭＳ実測値: 656.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.54-7.67 (m, 2 H), 7.35 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=4.4 Hz, 2 H), 6.73-6.80 (m, 1 H), 5.05-5.15 (m, 1 H), 4.70-4.95 (m, 4 H), 4.49-4.56 (m, 1 H), 4.37-4.43 (m, 1 H), 3.68-3.80 (m, 1 H), 3.25-3.40 (m, 1 H), 2.90-3.05 (m, 1 H), 2.65-2.82 (m, 1 H), 2.50-2.61 (m, 1 H), 2.33-2.45 (m, 2 H), 1.90-2.19 (m, 8 H), 0.88-1.02 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.51

【０８１７】

実施例１８７：５－クロロ－２－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物２６６ａ)

【化３７０】



化合物266a

工程Ａ：メチル２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(７７ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)、ＭｅＯＮａ(７５ｍｇ、１.３８ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(２ｍＬ)中の混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１／２０)で精製して、メチル２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(７６ｍｇ、収率：９４％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 588.2; ＭＳ実測値: 589.2$[M+H]^+$

【０８１８】

工程Ｂ：５－クロロ－２－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物２６６ａ)

メチル２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(７６ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)、シクロプロパンカルボヒドラジド(２６ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(５０ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(２ｍＬ)中の混合物を１２０℃で２日間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、残渣分取ＨＰＬＣで精製して、５－クロロ－２－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物２６６ａ)(３８ｍｇ、収率：４７％)を白色固体として得た。

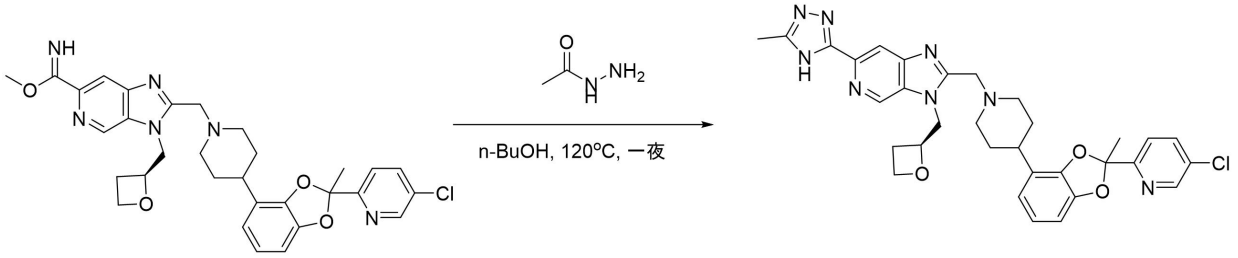
ＭＳ計算値: 638.2; ＭＳ実測値: 639.4 [M+H]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ 9.22 (d, J=0.4 Ｈｚ, 1 Ｈ), 8.74 (dd, J=2.4 Ｈｚ, J=0.4 Ｈｚ, 1 Ｈ), 8.28 (d, J=0.8 Ｈｚ, 1 Ｈ), 8.03 (dd, J=8.4 Ｈｚ, 2.4 Ｈｚ, 1 Ｈ), 7.65 (dd, J=8.4 Ｈｚ, J=0.8 Ｈｚ, 1 Ｈ), 6.85-6.90 (m, 2 Ｈ), 6.75-6.80 (m, 1 Ｈ), 5.06-5.14 (m, 1 Ｈ), 4.80-4.94 (m, 3 Ｈ), 4.70-4.77 (m, 1 Ｈ), 4.48-4.54 (m, 1 Ｈ), 4.35-4.44 (m, 1 Ｈ), 3.70-3.80 (m, 2 Ｈ), 3.23-3.40 (m, 2 Ｈ), 2.90-3.03 (m, 1 Ｈ), 2.70-2.80 (m, 1 Ｈ), 2.30-2.43 (m, 1 Ｈ), 1.95-2.20 (m, 8 Ｈ), 0.93-1.00 (m, 4 Ｈ)

【０８１９】

実施例１８８：５－クロロ－２－[２－メチル－４－(１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物２６７ａ)

【化３７１】



化合物**267a**

メチル２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(４０ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ)、アセトヒドラジド(１０ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(４５ｍｇ、０.３５ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(２ｍＬ)中の混合物を１２０℃で一夜撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、５－クロロ－２－[２－メチル－４－(１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物２６７ａ)(２２ｍｇ、収率：５２％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 612.2; ＭＳ実測値: 613.0 [M+H]$^+$

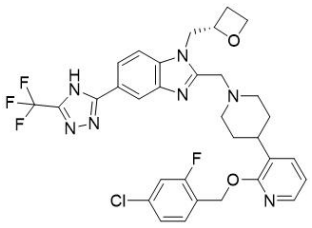
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ 9.24 (s, 1 Ｈ), 8.74 (d, J=2.0 Ｈｚ, 1 Ｈ), 8.33 (s, 1 Ｈ), 8.03 (dd, J=8.4 Ｈｚ, 2.4 Ｈｚ, 1 Ｈ), 7.65 (d, J=8.8 Ｈｚ, 1 Ｈ), 6.85-6.90 (m, 2 Ｈ), 6.75-6.82 (m, 1 Ｈ), 5.06-5.14 (m, 1 Ｈ), 4.80-4.95 (m, 3 Ｈ), 4.72-4.78 (m, 1 Ｈ), 4.48-4.55 (m, 1 Ｈ), 4.36-4.44 (m, 1 Ｈ), 3.70-3.80 (m, 2 Ｈ), 3.25-3.40 (m, 2 Ｈ), 2.90-3.05 (m, 1 Ｈ), 2.70-2.80 (m,

1 H), 2.31-2.42 (m, 4 H), 1.95-2.20 (m, 7 H)

【０８２０】

実施例１８９：２－[(４－{２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－３－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物３９３ａ)

【化３７２】



化合物393a

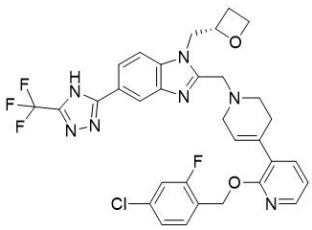
２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－(ピペリジン－４－イル)ピリジンから出発して、２－[(４－{２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－３－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物３９３ａ)(４０mg)を白色固体として得た。MS計算値: 655.2; MS実測値: 656.1 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J=7.2, 4.8 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.06-5.14 (m, 1 H), 4.70-4.79 (m, 1 H), 4.56-4.64 (m, 1 H), 4.46-4.53 (m, 1 H), 4.35-4.42 (m, 1 H), 3.92 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.79 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 2.85-2.93 (m, 1 H), 2.65-2.83 (m, 2 H), 2.35-2.48(m, 1 H), 2.14-2.27 (m, 2 H), 1.70-1.80 (m, 2 H), 1.55-1.70 (m, 2 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -62.81, -115.30

【０８２１】

実施例１９０：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－１’－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－３,４’－ビピリジン(化合物３９０ａ)

【化３７３】



化合物390a

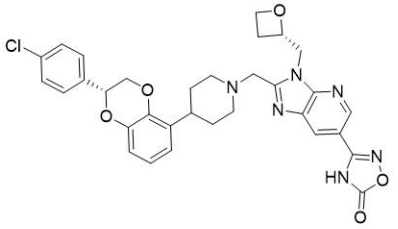
２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－３,４’－ビピリジンから出発して、２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－１’－[(１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル)メチル]－１’,２’,３’,６’－テトラヒドロ－３,４’－ビピリジン(化合物３９０ａ)(１８mg)を白色固体として得た。

MS計算値: 653.2; MS実測値: 654.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ15.16 (brs, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.07 (dd, J=5.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J=7.2, 5.2 Hz, 1 H), 5.92-5.98 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 4.57-4.62 (m, 1 H), 4.40-4.47 (m, 1 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 4.03 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.89 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.10-3.20 (m, 2 H), 2.65-2.75 (m, 2 H), 2.50-2.63 (m, 1 H), 2.40-2.48 (m, 2 H), 2.33-2.40 (m, 1 H). 19F-NMR (377 MHz): -63.70, -115.19

【0822】

実施例191：3－[2－({4－[(2R)－2－(4－クロロフェニル)－2,3－ジヒドロ－1,4－ベンゾジオキシン－5－イル]ピペリジン－1－イル}メチル)－3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－6－イル]－4,5－ジヒドロ－1,2,4－オキサジアゾール－5－オン(化合物407a)

【化374】



化合物407a

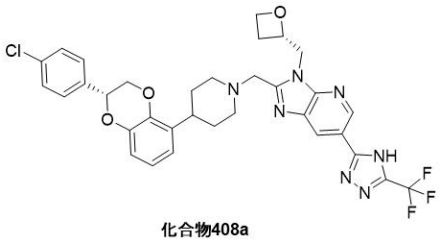
(R)－4－(2－(4－クロロフェニル)－2,3－ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン－5－イル)ピペリジンおよび(S)－2－(クロロメチル)－3－(オキセタン－2－イルメチル)－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－6－カルボニトリルから出発して、3－[2－({4－[(2R)－2－(4－クロロフェニル)－2,3－ジヒドロ－1,4－ベンゾジオキシン－5－イル]ピペリジン－1－イル}メチル)－3－{[(2S)－オキセタン－2－イルメチル}－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－6－イル]－4,5－ジヒドロ－1,2,4－オキサジアゾール－5－オン(化合物407a)(23mg)を得た。

MS計算値: 614.2; MS実測値: 615.4 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.77 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.48-7.53 (m, 4 H), 6.78-6.84 (m, 3 H), 5.22-5.26 (m, 1 H), 5.13-5.22 (m, 1 H), 4.80-4.88 (m, 1 H), 4.69-4.76 (m, 1 H), 4.46-4.53 (m, 2 H), 4.32-4.38 (m, 1 H), 4.02-4.09 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 2.80-3.03 (m, 3 H), 2.65-2.72 (m, 1 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.22-2.33 (m, 2 H), 1.60-1.80 (m, 4 H)

【0823】

実施例192：4－[(2R)－2－(4－クロロフェニル)－2,3－ジヒドロ－1,4－ベンゾジオキシン－5－イル]－1－[(3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン(化合物408a)

【化３７５】



化合物408a

４－[(２Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４０８ａ)(１０mg)を得た。

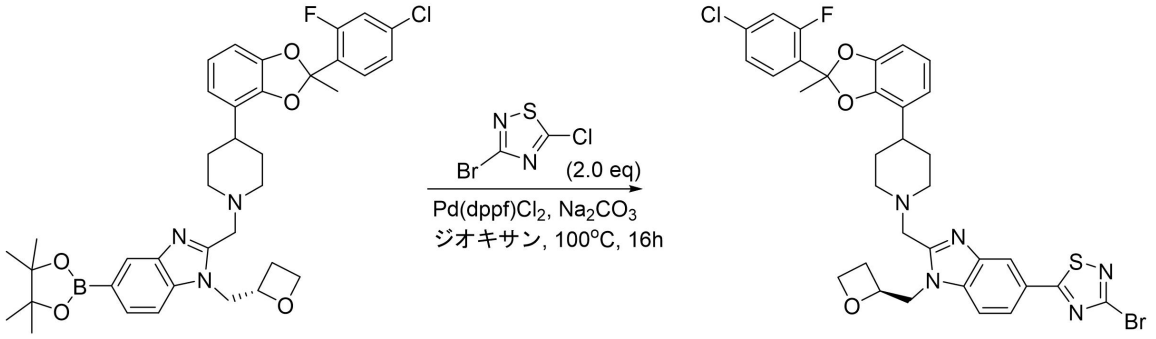
ＭＳ計算値: 665.2; ＭＳ実測値: 666.7 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.40-7.53 (m, 4 H), 6.73-6.88 (m, 3 H), 5.23-5.28 (m, 1 H), 5.13-5.22 (m, 1 H), 4.80-4.90 (m, 1 H), 4.68-4.77 (m, 1 H), 4.47-4.53 (m, 2 H), 4.31-4.39 (m, 1 H), 3.90-4.10 (m, 2 H), 2.63-3.10 (m, 4 H), 2.38-2.51 (m, 2 H), 2.10-2.42 (m, 2 H), 1.60-1.89 (m, 4 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -63.73

【０８２４】

実施例１９３：５－(３－ブロモ－１,２,４－チアジアゾール－５－イル)－２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０９ａ)

【化３７６】



化合物409a

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３－ジオキソラン－２－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(７０４mg、０.１１mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(７３.４mg、０.１０mmol)、３－ブロモ－５－クロロ－１,２,４－チアジアゾール(４１７mg、２.１mmol)およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$(３３３mg、３.１mmol)のジオキサン(１０mL)およびＨ$_2$Ｏ(２mL)中の混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで直接精製して、５－(３－ブロモ－１,２,４－チアジアゾール－５－イル)－２－({４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物４０９ａ)(５.２mg、０.７％収率)を得た。

ＭＳ計算値: 709.1; ＭＳ実測値: 710.1 [M+H]$^+$

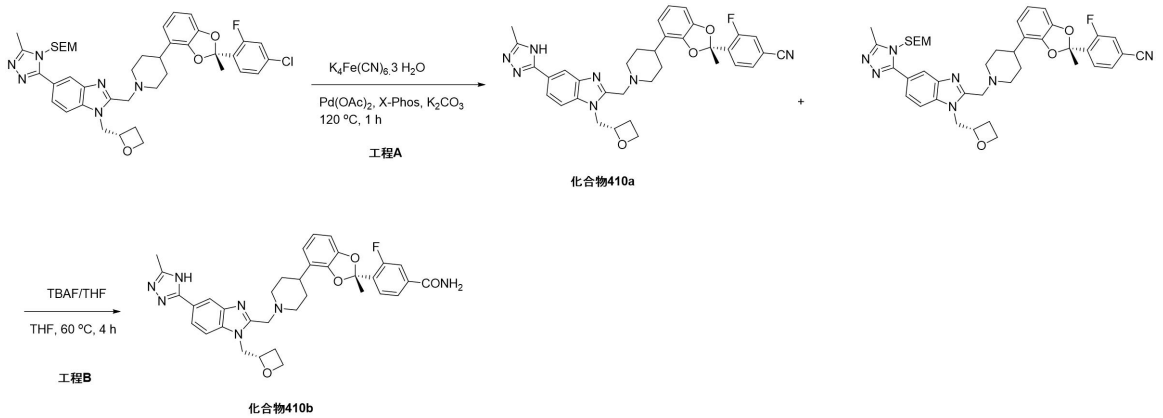
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.29 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.83-7.93 (m, 2 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.72-6.80 (

m, 3 H), 5.10-5.18 (m, 1 H), 4.75-4.82 (m, 1 H), 4.61-4.69 (m, 1 H), 4.38-4.53 (m, 2 H), 3.97 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.81 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.98-3.06 (m, 1 H), 2.85-2.92 (m, 1 H), 2.60-2.76 (m, 2 H), 2.40-2.53 (m, 1 H), 2.12-2.30 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.68-1.80 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.82

【0825】

実施例194Aおよび実施例194B：3－フルオロ－4－[(2S)－2－メチル－4－(1－{[5－(5－メチル－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル)－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－2－イル]メチル}ピペリジン－4－イル)－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル]ベンゾニトリル(化合物410a)および3－フルオロ－4－[(2S)－2－メチル－4－(1－{[5－(5－メチル－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル)－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－2－イル]メチル}ピペリジン－4－イル)－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル]ベンズアミド(化合物410b)

【化377】

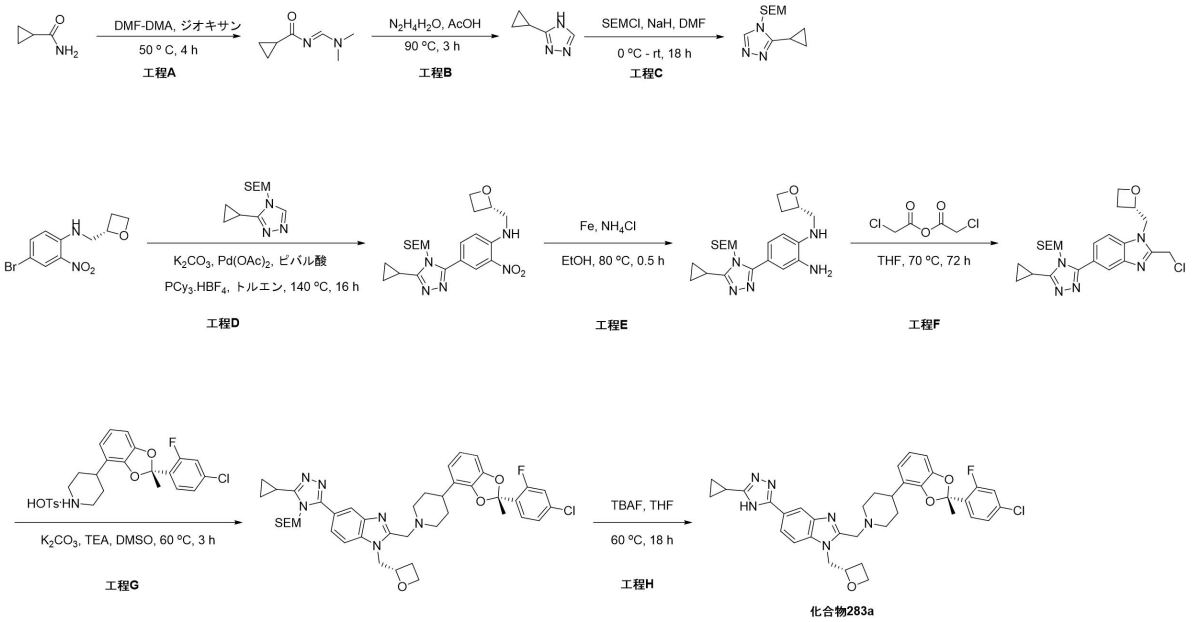


工程A：3－フルオロ－4－((S)－2－メチル－4－(1－((5－(5－メチル－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル)－1－((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－2－イル)ベンゾニトリル(化合物410a)および3－フルオロ－4－((S)－2－メチル－4－(1－((5－(5－メチル－4－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル)－1－((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－2－イル)ベンゾニトリル

2－((4－((S)－2－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－5－(5－メチル－4－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル)－1－((S)－オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール(50mg、0.066mmol)、$K_4Fe(CN)_6・3H_2O$(28mg、0.066mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.48mg、0.00066mmol)、Xphos(6.3mg、0.013mmol)およびK_2CO_3(27mg、0.20mmol)の1,4－ジオキサン／H_2O(1mL／0.2mL)溶液に120℃で、M.W.を用いてAr下に1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(0.1％FA)で精製して、3－フルオロ－4－[(2S)－2－メチル－4－(1－{[5－(5－メチル－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル)－1－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－1H－1,3－ベンゾジアゾール－2－イル]メチル}ピペリジン－4－イル)－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル]ベンゾニトリル(化合物410a)(1.0mg、収率：2.4％)を白色固体として得た。MS計算値:619.3; MS実測値:620.3 $[M+H]^+$および3－フルオロ－4－((S)－2－メチル－4－(1－((5－(5－メチル－4－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－4H－1,2,4－トリアゾール

－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(３０mg、収率：６０％)も黄色固体として得た。
３－フルオロ－４－((Ｓ)－２－メチル－４－(１－((５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル：
MS計算値:749.4; MS実測値:750.2 [M+H]$^+$
３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－(１－{[５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(ＨＣＯＯＨ塩)(化合物４１０ａ)
MS計算値:619.3; MS実測値:620.3 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1 H), 8.26 (br.s, 1 H), 7.95 (br.s, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.82 - 6.69 (m, 3 H), 5.33 - 5.23 (m, 1 H), 4.74 - 4.60 (m, 1 H), 4.57 (br.s, 2 H), 4.52 - 4.40 (m, 1 H), 4.07 - 3.90 (m, 2 H), 3.15 - 3.05 (m, 1 H), 3.02 - 2.95 (m, 1 H), 2.90 - 2.60 (m, 2 H), 2.60 - 2.25 (m, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 2.00 - 1.75 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -112.08
【０８２６】
工程Ｂ：３－フルオロ－４－((Ｓ)－２－メチル－４－(１－((５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(化合物４１０ｂ)
３－フルオロ－４－((Ｓ)－２－メチル－４－(１－((５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(３０mg、０.０４mmol)のＴＨＦ(３mL)溶液に、室温でＴＢＡＦ／ＴＨＦ(１.０Ｍ、３mL)を加えた。混合物を６０℃に温め、４時間撹拌した。混合物を水で洗浄し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を減圧下に濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ)で精製して、３－フルオロ－４－((Ｓ)－２－メチル－４－(１－((５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(化合物４１０ｂ)(２.３mg、収率：９.１％、ＨＣＯＯＨ塩)を黄色固体として得た。
MS計算値:637.3; MS実測値:638.2 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 - 8.35 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.05(s, 1H), 7.88 (d, J = 9.20, 1 H), 7.75 - 7.60 (m, 4 H), 7.55 (s, 1 H), 6.81 - 6.72 (m, 3 H), 5.17 - 5.08 (m, 1 H), 4.79 - 4.70 (m, 1 H), 4.65 - 4.57 (m, 1 H), 4.51 - 4.38 (m, 2 H), 3.96 - 3.73 (m, 2 H), 3.20 - 3.13 (m, 1 H), 3.05 - 2.99 (m, 1 H), 2.91 - 2.84 (m, 1 H), 2.75 - 2.60 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.30 - 2.11 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.82 - 1.50 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -113.31
【０８２７】
実施例１９５：２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２８３ａ)

【化３７８】



<u>工程Ａ：(Ｅ)－Ｎ－((ジメチルアミノ)メチレン)シクロプロパンカルボキサミド</u>

ＤＭＦ－ＤＭＡ(４.９mL、１４.０mmol)およびシクロプロパンカルボキサミド(１.０ｇ、１２.０mmol)のジオキサン(１５mL)中の混合物を５０℃で４時間撹拌した。冷却後、混合物を減圧下に濃縮して、(Ｅ)－Ｎ－((ジメチルアミノ)メチレン)シクロプロパンカルボキサミド(１.６ｇ、粗製)を粗製無色油状物として得た。MS計算値: 140.1; MS実測値: 141.1 [M+H]$^+$

【０８２８】

<u>工程Ｂ：３－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール</u>

(Ｅ)－Ｎ－((ジメチルアミノ)メチレン)シクロプロパンカルボキサミド(１.３ｇ、粗製)および$N_2H_4H_2O$(７８０mg、１２.５mmol)のＡｃＯＨ(５.０ml)中の混合物を９０℃で３時間撹拌した。冷却後、反応混合物を直接カラムクロマトグラフィー(０.１％ＴＦＡ)で精製して、３－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(９３０mg、粗製)を粗製黄色油状物として得た。MS計算値: 109.1; MS実測値: 110.4 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.47 (brs, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 2.18-2.05 (m, 1 H), 1.13 - 1.01 (m, 2 H), 1.00 - 0.88 (m, 2 H)

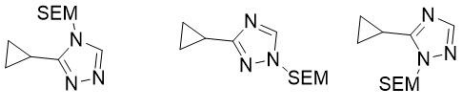
【０８２９】

<u>工程Ｃ：３－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール</u>

撹拌中の３－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(１０.２ｇ、９３.７mmol、粗製)の乾燥ＤＭＦ(１２０mL)溶液にＮａＨ(７.５ｇ、１８７.４mmol、６０％ｗ／ｗ)を０℃で少しずつ加えた。混合物を０℃で２時間撹拌した。上記混合物にＳＥＭ－Ｃｌ(２０.４ｇ、１２１.８mmol)のＤＭＦ(３０ml)溶液を室温で滴下した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl(３００mL)を加えて反応停止させ、ＥＡ(３×８０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(５０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、３－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(５.７ｇ、収率：５０％)を無色油状物として得た。MS計算値: 239.2; MS実測値: 240.2 [M+H]$^+$

生成物は次の３構造の混合物である。その後の反応にｂを代表として選択した：

【化３７９】



【０８３０】

工程Ｄ：(Ｓ)－４－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン

３－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(１.７ｇ、７.１ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(７９ｍｇ、０.３５ｍｍｏｌ)、ＰＣｙ$_3$・ＨＢＦ$_4$(２６０ｍｇ、０.７０６ｍｍｏｌ)、ピバル酸(２３８ｍｇ、２.３ｍｍｏｌ)、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$(２.９ｇ、２１.２ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－４－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(１.０ｇ、３.５ｍｍｏｌ)のトルエン(１２ｍＬ)中の混合物を１４０℃で１６時間、Ａｒ雰囲気下に、封管中、撹拌した。冷却後、混合物を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、(Ｓ)－４－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(２１０ｍｇ、収率：１３％)を緑色油状物として得た。ＭＳ計算値：４４５.２；ＭＳ実測値：４４６.２［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０８３１】

工程Ｅ：(Ｓ)－４－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ^1－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン

Ｆｅ(６０４ｍｇ、９.０ｍｍｏｌ)、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ(２.０ｍＬ)および(Ｓ)－４－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)アニリン(２００ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(６.０ｍｌ)中の混合物を８０℃で０.５時間撹拌した。混合物を濾過し、固体を熱ＥｔＯＨ(５×１.０ｍＬ)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、(Ｓ)－４－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ^1－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(７０ｍｇ、収率：３７％)を橙色固体として得た。ＭＳ計算値：４１５.２；ＭＳ実測値：４１６.２［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０８３２】

工程Ｆ：(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

撹拌中の(Ｓ)－４－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ^1－(オキセタン－２－イルメチル)ベンゼン－１,２－ジアミン(７０ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ)の乾燥ＴＨＦ(８.０ｍＬ)溶液に２－クロロ酢酸無水物(２０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１.０ｍＬ)溶液を０℃で滴下した。混合物を０℃で１０分および室温で１０分、次いで７０℃で１日間撹拌した。さらに２－クロロ酢酸無水物(２０ｍｇ、０.１１８ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１.０ｍＬ)溶液を室温で滴下した。最終反応混合物を７０℃でさらに２日間撹拌した。冷却後、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$(５０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１５ｍＬ×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、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２０ｍｇ、収率：２５％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：４７３.２；ＭＳ実測値：４７４.２［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０８３３】

工程Ｇ：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン４－メチルベンゼンスルホネート(２２mg、０.０４２mmol)、K_2CO_3(１８mg、０.１２７mmol)および(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２０mg、０.０４２mmol)のＤＭＳＯ(２.０ml)およびＴＥＡ(１.０mL)中の混合物を６０℃で３時間撹拌した。冷却後、混合物をH_2O(５０mL)で希釈し、ＥＡ(１５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(３５mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮して、２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(４０mg、粗製)を粗製黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ７８４.３; ＭＳ実測値: ７８５.３ $[M+H]^+$

【０８３４】

工程Ｈ：２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２８３ａ)

ＴＢＡＦ(０.２mL、０.２０mmol、１ＮのＴＨＦ)および２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(４０mg、粗製)のＴＨＦ(２.０mL)中の混合物を６０℃で１８時間撹拌した。冷却後、混合物を減圧下に濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ)で精製して、２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２８３ａ、ＨＣＯＯＨ塩)(２.２mg)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６５４.２; ＭＳ実測値: ６５５.２ [M+H]+

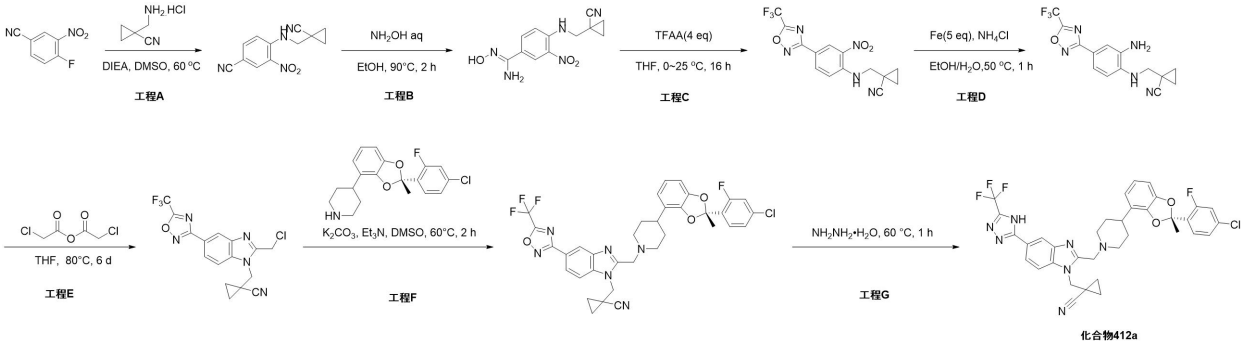
^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.48 (br.s, 1H), 8.26 (br.s, 1 H), 7.98 - 7.86 (m, 1 H), 7.79 - 7.64 (m, 1 H), 7.58 (t, J = 8.0, 1 H), 7.27 (dd, J =10.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 6.80 - 6.68 (m, 3 H), 5.32 - 5.25 (m, 1 H), 4.96 - 4.85 (m, 1 H), 4.74 - 4.57 (m, 1 H), 4.50 - 4.43 (m, 1 H), 4.02 (d, J = 14.0 Hz, 2 H), 3.91 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.15 - 3.04 (m, 1 H), 2.99 - 2.93 (m, 1 H), 2.85 - 2.64 (m, 2 H), 2.59 - 2.49 (m, 1 H), 2.40 - 2.23 (m, 2 H), 2.16 - 1.74 (m, 8 H), 1.19 - 0.93 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -112.34

【０８３５】

実施例１９６：１－{[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(

化合物４１２ａ）

【化３８０】



工程Ａ：４－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－３－ニトロベンゾニトリル

４－フルオロ－３－ニトロベンゾニトリル(２５１ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)および１－(アミノメチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル塩酸塩(２００ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(２.０ｇ、１５.２ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(３０ｍＬ)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を水(５０ｍＬ)に注加し、ＥＡ(３×５０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、４－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－３－ニトロベンゾニトリル(３５０ｍｇ、収率：９６％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ２４２.１; ＭＳ実測値: ２４１.１ [Ｍ+Ｈ]$^-$

【０８３６】

工程Ｂ：４－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－ニトロベンズイミドアミド

４－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－３－ニトロベンゾニトリル(３００ｍｇ、１.２４ｍｍｏｌ)およびNH_2OH水性(４１０ｍｇ、６.２１ｍｍｏｌ、５０重量％水溶液)のＥｔＯＨ(５０ｍＬ)中の混合物を９０℃で２時間撹拌した。混合物を冷水(５０ｍＬ)に注加し、ＥＡ(３×５０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、４－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－ニトロベンズイミドアミド(１８０ｍｇ、収率：５３％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ２７５.１; ＭＳ実測値: ２７６.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０８３７】

工程Ｃ：１－(((２－ニトロ－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル

４－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－ニトロベンズイミドアミド(１８０ｍｇ、０.６６ｍｍｏｌ)およびＴＦＡＡ(６８７ｍｇ、３.３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５０ｍＬ)中の混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで２５℃で１６時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$水性(５０ｍＬ)に注加し、ＥＡ(３×５０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、１－(((２－ニトロ－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(１８０ｍｇ、収率：７８％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ３５３.１; ＭＳ実測値: ３５４.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０８３８】

工程Ｄ：１－(((２－アミノ－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル

１－(((２－ニトロ－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(１５０ｍｇ、０.４２ｍｍｏｌ)、Ｆｅ(１１９ｍｇ、２.１ｍｍｏｌ)およびNH_4Cl(２２７ｍｇ、４.２ｍｍｏｌ)

のＥｔＯＨ(５０ｍＬ)およびH_2O(２５ｍＬ)中の混合物を５０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過および濃縮し、残渣を水(５０ｍＬ)に溶解し、ＥＡ(３×５０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、１－(((２－アミノ－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(６０ｍｇ、収率：４４％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：３２３.１；ＭＳ実測値：３２４.１［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０８３９】

工程Ｅ：１－((２－(クロロメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル

１－(((２－アミノ－４－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(６０ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)および２－クロロ酢酸無水物(３２ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５０ｍＬ)中の混合物を８０℃で２４時間撹拌した。さらに２－クロロ酢酸無水物(３２ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)を加え、混合物を８０℃で５日間撹拌した。混合物を濃縮し、分取ＴＬＣ(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、１－((２－(クロロメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０ｍｇ、収率：２７％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：３８１.１；ＭＳ実測値：３８２.２［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０８４０】

工程Ｆ：(Ｓ)－１－((２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル

(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(２７ｍｇ)、K_2CO_3(２２ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)およびEt_3N(２７ｍｇ、０.２７ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(６ｍＬ)中の混合物を２５℃で０.５時間撹拌した。次いで、１－((２－(クロロメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)を混合物に加え、６０℃で２時間撹拌した。混合物を水(３０ｍＬ)に注加し、ＥＡ(３×３０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、(Ｓ)－１－((２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０ｍｇ、収率：５８％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値：６９２.２；ＭＳ実測値：６９３.４［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０８４１】

工程Ｇ：１－{[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４１２ａ)

(Ｓ)－１－((２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ)および$NH_2NH_2.H_2O$(０.５ｍＬ)のＥｔＯＨ(２ｍＬ)中の混合物を６０℃で１時間、N_2下に撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、１－{[２－({４－[(２Ｓ)－

２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル化合物４１２ａ(２.３ｍｇ、収率：６.６％)を白色固体として得た。

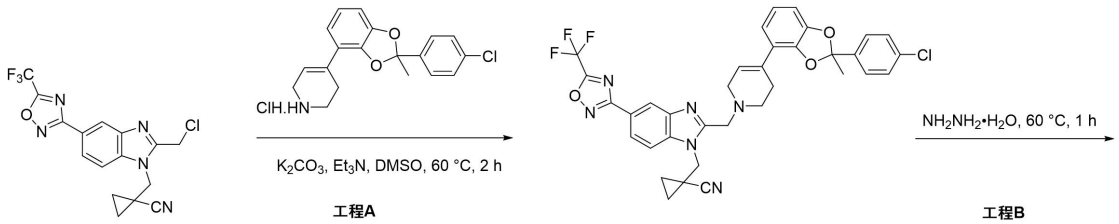
ＭＳ計算値: 691.2; ＭＳ実測値: 692.2 [M+H]$^+$

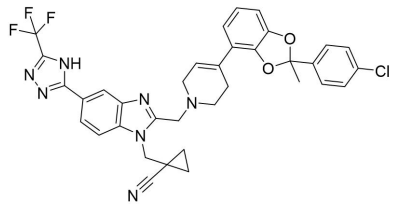
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.33 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 10.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.80 - 6.68 (m, 3 H), 4.85 - 4.78 (m, 1 H), 4.57 (br.s, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.08 - 3.00 (m, 2 H), 2.75 - 2.65 (m, 1 H), 2.38 - 2.28 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.10 - 1.88 (m, 2 H), 1.87 - 1.78 (m, 2 H), 1.49 - 1.45 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.41, -112.33

【０８４２】

実施例１９７：１－{[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４１３)

【化３８１】





化合物413

工程Ａ：１－((２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル

４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン塩酸塩(４３ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(５４ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)およびEt_3N(６６ｍｇ、０.６５ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(６ｍＬ)中の混合物を２５℃で０.５時間撹拌した。１－((２－(クロロメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(５０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)を加え、混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を水(３０ｍＬ)に注加し、ＥＡ(３×３０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、１－((２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)

－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０mg、収率：２３％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: 672.2; ＭＳ実測値: 673.4 [M+H]$^+$

【０８４３】

工程Ｂ：１－{[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４１３)

１－((２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０mg、０.０３mmol)および$NH_2NH_2.H_2O$(０.５mL)のＥｔＯＨ(２mL)中の混合物を６０℃で１時間、N_2下に撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、１－{[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル化合物４１３(２.１mg、収率：１０％、ＦＡ塩)を白色固体として得た。

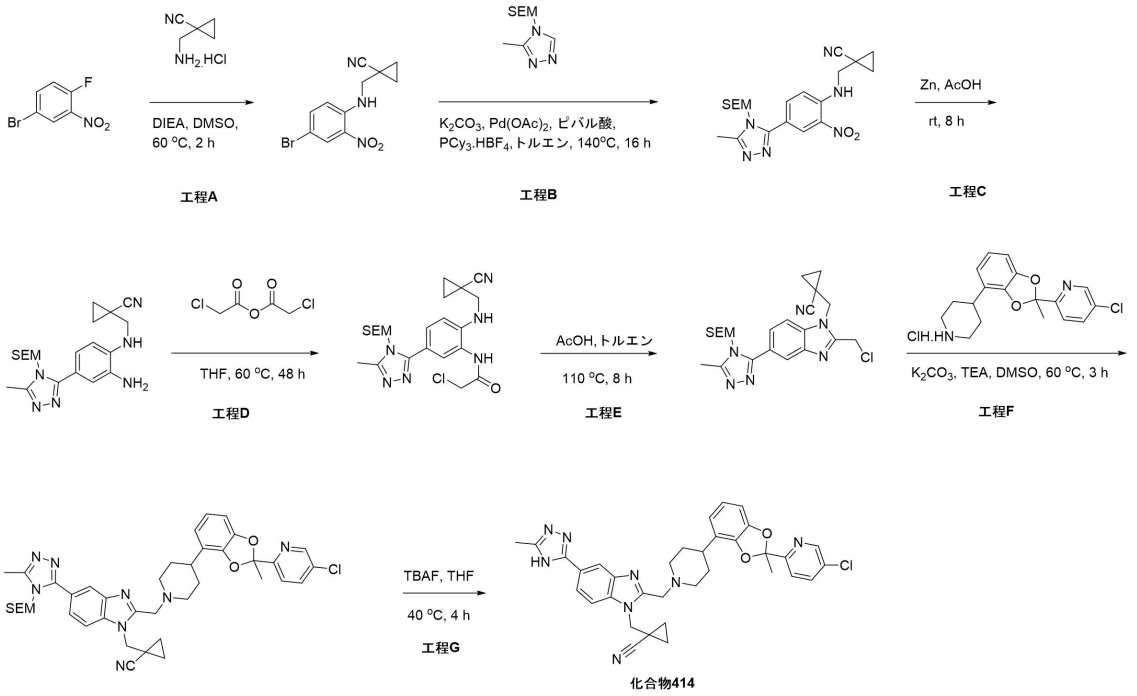
ＭＳ計算値: 671.2; ＭＳ実測値: 672.1 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.42 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.06 - 8.01 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.90 - 7.85 (d, J = 8.40 Hz, 1 H), 7.58 - 7.54 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 7.40 - 7.35 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 6.85 - 6.69 (m, 3 H), 6.38 (s, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 2.88-2.83 (m, 2 H), 2.70-2.54 (m, 2 H), 2.22 - 2.00 (m, 1 H), 1.94 (s, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 1 H), 1.47 - 1.41 (s, 4H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.74

【０８４４】

実施例１９８：１－{[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４１４)

【化３８２】



工程Ａ：１－(((４－ブロモ－２－ニトロフェニル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル

１－(アミノメチル)シクロプロパンカルボニトリル塩酸塩(２００mg、１.５mmol)およびＤＩＥＡ(１.９g、１４.６mmol)のＤＭＳＯ(８mL)中の混合物を室温で１０分間撹拌した。４－ブロモ－１－フルオロ－２－ニトロベンゼン(３２０mg、１.５mmol)を加え、反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を冷水(２０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×２０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、１－(((４－ブロモ－２－ニトロフェニル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(４００mg、収率：９３％)を黄色固体として得た。MS計算値: 295.0; MS実測値: 296.1 [M+H]$^+$

【０８４５】

工程Ｂ：１－(((４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－ニトロフェニル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル

１－(((４－ブロモ－２－ニトロフェニル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(３５０mg、１.２mmol)、３－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(５０５mg、２.４mmol)(この化合物を、位置異性体が観察された類似の化合物２８３ａの製造における工程Ｃに示すのに類似する方法で製造した)、ピバル酸(８０mg、０.７８mmol)、K_2CO_3(９８２mg、７.１mmol)、PCy_3・HBF_4(８７mg、０.２４mmol)および$Pd(OAc)_2$(２７mg、０.１２mmol)のトルエン(６mL)中の混合物を１４０℃で１６時間、N_2下に撹拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、１－(((４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－ニトロフェニル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(１０５mg、収率：２１％)を無色油状物として得た。MS計算値: 428.2; MS実測値: 429.2 [M+H]$^+$

【０８４６】

工程Ｃ：１－(((２－アミノ－４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル

１－(((４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－ニトロフェニル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(８０mg、０.１９mmol)のＡｃＯＨ(６mL)溶液にＺｎ(１２２mg、１.９mmol)を加えた。混合物を室温で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、混合物のｐＨ値を$NaHCO_3$(水性)で７に調節した。混合物を冷水(１０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、１－(((２－アミノ－４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(８０mg、粗製、黄色油状物)を粗製生成物として得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。ＭＳ計算値: ３９８.２; ＭＳ実測値: ３９９.１ $[M+H]^+$

【０８４７】

<u>工程Ｄ：２－クロロ－Ｎ－(２－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)フェニル)アセトアミド</u>

１－(((２－アミノ－４－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(８０mg)および２－クロロ酢酸無水物(１３８mg、０.８１mmol)のＴＨＦ(１０mL)中の混合物を６０℃で４８時間撹拌した。混合物を冷水(１０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、２－クロロ－Ｎ－(２－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)フェニル)アセトアミド(４０mg、収率：４２％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ４７４.２; ＭＳ実測値: ４７５.２ $[M+H]^+$

【０８４８】

<u>工程Ｅ：１－((２－(クロロメチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパンカルボニトリル</u>

２－クロロ－Ｎ－(２－(((１－シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)フェニル)アセトアミド(４０mg、０.０７mmol)のトルエン(５mL)溶液にＡｃＯＨ(０.５mL)を加え、反応混合物を１１０℃で８時間撹拌した。混合物のｐＨ値を$NaHCO_3$(水性)で７に調節した。混合物を冷水(１０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、１－((２－(クロロメチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(３０mg、収率：７８％、褐色油状物)を粗製生成物として得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。ＭＳ計算値: ４５６.２; ＭＳ実測値: ６５７.２ $[M+H]^+$

【０８４９】

<u>工程Ｆ：１－((２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパンカルボニトリル</u>

５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン塩酸塩(２４mg、０.０７mmol)、K_2CO_3(２７mg、０.２０mmol)およびＴＥＡ(２０mg、０.２０mmol)のＤＭＳＯ(５mL)中の混合物を室温で１０分間撹拌した。１－((２－(クロロメチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベン

ゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(１００ｍｇ、０.３５ｍｍｏｌ)を加え、反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を冷水(１０ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、１－((２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(４０ｍｇ、粗製)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ７５０.３; ＭＳ実測値: ７５１.３ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

【０８５０】

工程Ｇ：１－{[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４１４)

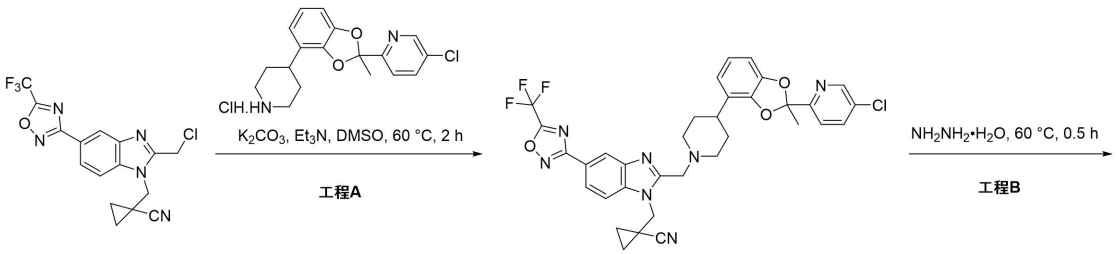
１－((２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(４０ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)およびＴＢＡＦ(５ｍＬ、１ＭのＴＨＦ)のＴＨＦ(１ｍＬ)中の混合物を４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、１－{[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル化合物４１４(３.７ｍｇ、収率：１１％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ６２０.２; ＭＳ実測値: ６２１.２ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

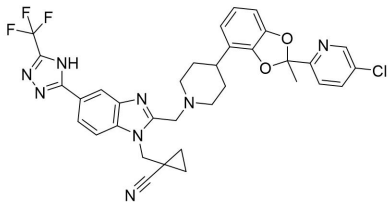
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＭｅＯＤ): δ ８.６３ (ｄ, Ｊ = ２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.４２ (ｄ, Ｊ = ０.８ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.０６ - ８.０４ (ｍ, １ Ｈ), ７.９１ (ｄｄ, J_1 = ２.０ Ｈｚ, J_2 = ８.４ Ｈｚ, ２ Ｈ), ７.７１ (ｄ, Ｊ = ８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.８９ - ６.７８(ｍ, ３ Ｈ), ５.００ (ｂｒ.ｓ, １ Ｈ), ４.６７ (ｓ, ２ Ｈ), ４.０３ - ３.９９ (ｍ, ２ Ｈ), ３.８５ (ｂｒ.ｓ, １ Ｈ), ３.５０ - ３.４２ (ｍ, ２ Ｈ), ３.２０ - ３.０８ (ｍ, １ Ｈ), ２.６７ (ｓ, ３ Ｈ), ２.４２ - ２.２０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.１８ - ２.１０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.０５ (ｓ, ３ Ｈ), １.７０ - １.６０ (ｍ, １ Ｈ), １.５０ - １.３８ (ｍ, ３ Ｈ)

【０８５１】

実施例１９９：１－{[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４１５)

【化３８３】





化合物415

工程Ａ：１－((２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル

５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン塩酸塩(２０mg、０.０６mmol)およびK_2CO_3(２５mg、０.１８mmol)、Et_3N(３０mg、０.３０mmol)のＤＭＳＯ(４mL)中の混合物を２５℃で０.５時間撹拌した。次いで、１－((２－(クロロメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２３mg、０.０６mmol)を加え、混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を水(３０mL)に注加し、ＥＡ(３×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、１－((２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０mg、収率：４９％)を無色油状物として得た。MS計算値: 675.2; MS実測値: 676.3 $[M+H]^+$

【０８５２】

工程Ｂ：１－{[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４１５)

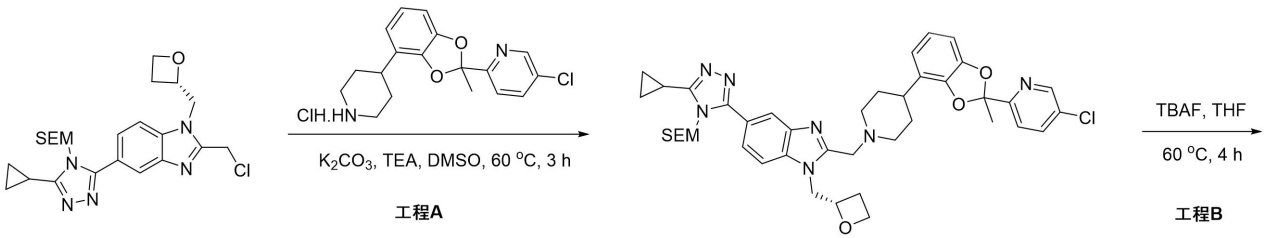
１－((２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０mg、０.０３mmol)および$NH_2NH_2.H_2O$(０.２mL)のＥｔＯＨ(２mL)中の混合物を６０℃で０.５時間、N_2下に撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、１－{[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル化合物４１５(２.０mg、収率：１０％)を白色固体として得た。
MS計算値: 674.2; MS実測値: 675.2 $[M+H]^+$

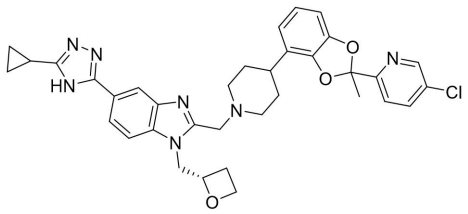
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.99 - 7.94 (m, 1 H), 7.77 (dd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1 H), 7.72 - 7.60 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.70 - 6.58 (m, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.30 - 3.25 (m, 2 H), 2.96 - 2.90 (m, 2 H), 2.68 - 2.60 (m, 1 H), 2.23 - 2.15 (m, 2 H), 2.12 - 2.02 (m, 5 H), 1.93 - 1.80 (m, 2 H), 1.80 - 1.62 (m, 2 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -65.29

【０８５３】

実施例２００：２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２７０ａ)

【化３８４】





化合物270a

工程Ａ：２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン塩酸塩(３４ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(３７ｍｇ、０.２７ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(４６ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(３ｍＬ)中の混合物を室温で１０分間撹拌した。(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(４０ｍｇ、０.０８５ｍｍｏｌ)を加え、反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を冷水(１０ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２３ｍｇ、収率：３５％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：７６７.３；ＭＳ実測値：７６８.３ $[M+H]^+$

【０８５４】

工程Ｂ：２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]

メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２７０ａ)

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(２３ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ)およびＴＢＡＦ／ＴＨＦ(１Ｍ、５ｍＬ)のＴＨＦ(１ｍＬ)中の混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％のＴＦＡ)で精製して、２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール化合物２７０ａ(１.０ｍｇ、収率：５.４％)を黄色固体として得た。

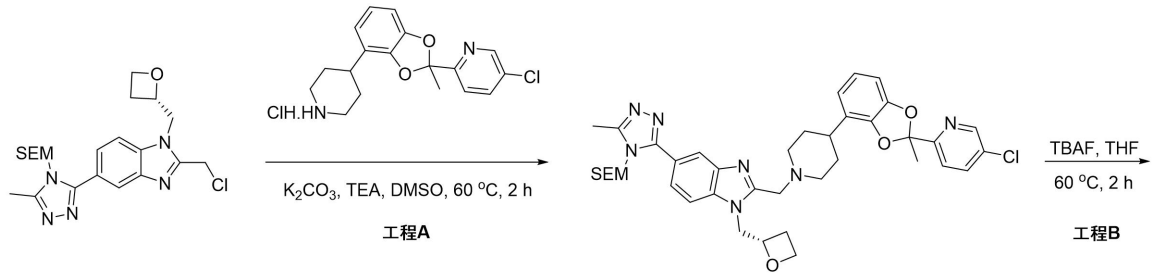
ＭＳ計算値: 637.3; ＭＳ実測値: 638.3 [M+H]$^+$

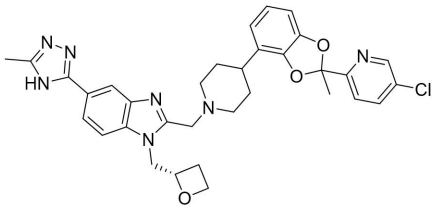
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): 8.63 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J2 = 8.4 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.93 - 6.74 (m, 3 H), 5.30 - 5.19 (m, 1 H), 4.83 - 4.60 (m, 3 H), 4.50 - 4.40 (m, 1 H), 3.91 - 3.84 (m, 2 H), 3.45 - 3.30 (m, 3 H), 3.10 - 2.95 (m, 1 H), 2.85 - 2.75 (m, 1 H), 2.60 - 2.50 (m, 1 H), 2.30 - 2.00 (m, 9 H), 1.18 - 1.07 (m, 4 H)

【０８５５】

実施例２０１：２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２７１ａ)

【化３８５】





化合物271a

工程Ａ：２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール

(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１７ｍｇ、０.０３８ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(１６ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１２ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(２ｍＬ)中の混合物を

ｒｔで１時間撹拌した。５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン塩酸塩(１３ｍｇ、０.０３８ｍｍｏｌ)を加え、混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１４ｍｇ、収率：４９％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値:741.3; ＭＳ実測値:742.3 [M+H]+

【０８５６】

工程Ｂ：２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール(化合物２７１ａ)

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(１４ｍｇ、０.０１９ｍｍｏｌ)のＴＢＡＦ(ＴＨＦ中、１Ｍ)(１.５ｍＬ)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール化合物２７１ａ(２.０ｍｇ、収率：１７％)を白色固体として得た。

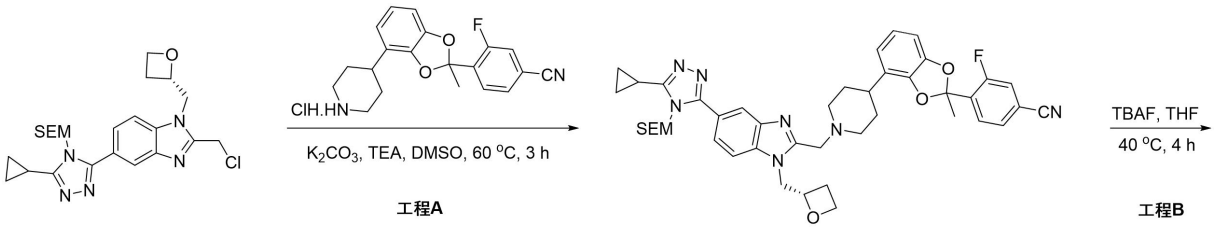
ＭＳ計算値:611.2; ＭＳ実測値:612.3 [M+H]+

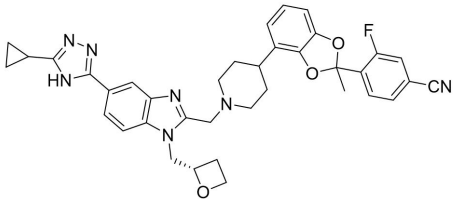
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 8.53 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 2.8 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.85 - 6.63 (m, 3 H), 5.20 - 5.04 (m, 2 H), 4.75 - 4.33 (m, 3 H), 3.82 - 3.73 (m, 2 H), 3.35 - 3.20 (m, 2 H), 3.02 - 2.90 (m, 1 H), 2.80 - 2.66 (m, 1 H), 2.50 - 2.38 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.20 - 1.95 (m, 6 H), 1.94 (s, 3 H)

【０８５７】

実施例２０２：４－[４－(１－{[５－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]－３－フルオロベンゾニトリル(化合物２７７ａ)

【化３８６】





化合物277a

工程Ａ：４－(４－(１－((５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンゾニトリル

３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル塩酸塩(３１ｍｇ、０.０８３ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(２３ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(１.０ｍＬ)および(Ｓ)－２－(クロロメチル)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－(オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール(４３ｍｇ、０.０９１ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(２.０ｍＬ)中の混合物を６０℃で３時間撹拌した。冷却後、混合物をH_2O(７０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２５ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、４－(４－(１－((５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンゾニトリル(２０ｍｇ、３１％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：７７５.４；ＭＳ実測値：７７６.３ $[M+H]^+$

【０８５８】

工程Ｂ：４－[４－(１－{[５－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]－３－フルオロベンゾニトリル(化合物２７７ａ)

ＴＢＡＦ(４ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ)および４－(４－(１－((５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンゾニトリル(２０ｍｇ、０.０２５ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１ｍＬ)中の混合物を４０℃で４０分間撹拌した。ＴＢＡＦ(２ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ)を加え、混合物を４０℃で４時間撹拌した。冷却後、混合物をＥＡで希釈し、H_2Oおよび塩水で洗浄し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＭＦで希釈し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ＴＦＡ、次いで０.１％

ＮＨ３Ｈ$_2$Ｏ)で精製して、４－[４－(１－{[５－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－１－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]－３－フルオロベンゾニトリル化合物２７７ａ(１.１ｍｇ、収率６.８％)を白色固体として得た。

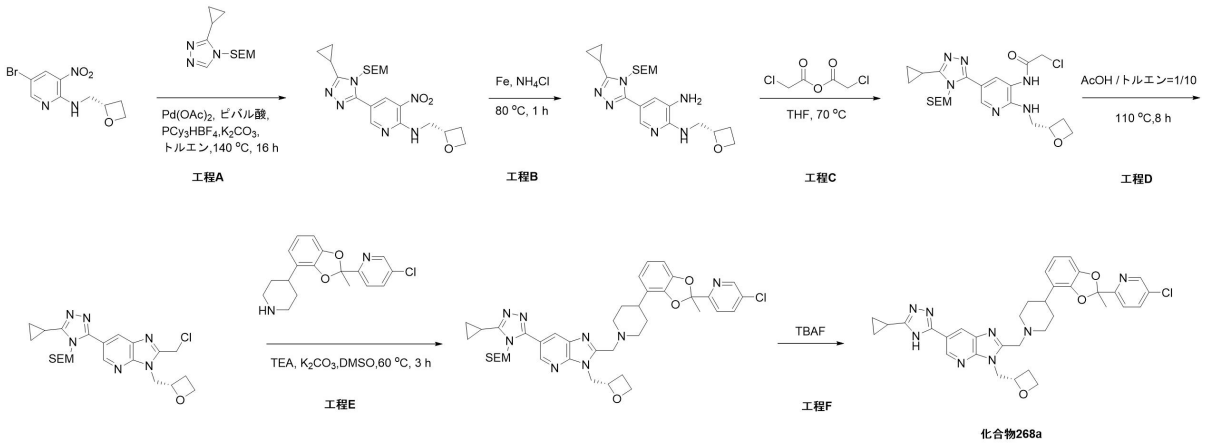
ＭＳ計算値: 645.3; ＭＳ実測値: 646.4 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.28 - 8.21 (m, 1 H), 8.00 - 7.88 (m, 1 H), 7.80 - 7.76 (m, 1 H), 7.76 - 7.68 (m, 1 H), 7.67 - 7.61 (m, 1 H), 7.58 (dd, J1= 1.2 Hz, J2= 8.0 Hz, 1 H), 6.81 - 6.69 (m, 3 H), 5.38 - 5.27 (m, 2 H), 4.75 - 4.68 (m, 1 H), 4.66 - 4.60 (m, 1 H), 4.51 - 4.43 (m, 1 H), 4.03 - 3.98 (m, 1 H), 3.92 - 3.85 (m, 1 H), 3.10 - 3.04 (m, 1 H), 2.98 - 2.90 (m, 1 H), 2.88 - 2.78 (m, 1 H), 2.78 - 2.65 (m, 1 H), 2.60 - 2.50 (m, 1 H), 2.38 - 2.20 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 - 2.00 (m, 1 H), 2.00 - 1.73 (m, 4 H), 1.72 - 1.55 (m, 2 H), 1.15 - 1.07 (m, 2 H). ^{19}F-NMR(377 MHz): -112.08, -112.15

【０８５９】

実施例２０３：５－クロロ－２－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物２６８ａ)

【化３８７】



<u>工程Ａ：(Ｓ)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン</u>

(Ｓ)－５－ブロモ－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(８００ｍｇ、２.８ｍｍｏｌ)、３－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(１.３２ｇ、５.６ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(６３ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ)、ピバル酸(１８７ｍｇ、１.８ｍｍｏｌ)、ＰＣｙ$_3$ ＨＢＦ$_4$(２０６ｍｇ、０.５６ｍｍｏｌ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(２.３ｇ、１６.７ｍｍｏｌ)のトルエン(１０ｍＬ)中の混合物を１４０℃でＡｒ下に１６時間撹拌した。冷却後、混合物を減圧下に濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝４／１)で精製して、(Ｓ)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(１.０ｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 446.2; ＭＳ実測値: 447.2 [M+H]$^+$

【０８６０】

<u>工程Ｂ：(Ｓ)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン</u>

(Ｓ)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(１.０２ｇ、２.２８ｍｍｏｌ)およびＮＨ$_4$Ｃｌ(１.２２ｇ、２２.８ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ(１０ｍＬ／５ｍＬ)中の混合物を８０℃で１０分間撹拌した。Ｆｅ(６３８ｍｇ、１１.４ｍｍｏｌ)を加え、混合物を８０℃で１時間撹拌した。冷却後、混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ(Ｖ／Ｖ＝１０／１)で希釈し、塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下に濃縮して、(Ｓ)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン(９２６ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：４１６.２；ＭＳ実測値：４１７.３［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０８６１】

<u>工程Ｃ：(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－３－イル)アセトアミド</u>

(Ｓ)－５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン(９２６ｍｇ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液に２－クロロ酢酸無水物(１７７ｍｇ、１.０４ｍｍｏｌ)を０℃で滴下し、混合物を７０℃でＡｒ下に１６時間撹拌した。混合物をＥＡで希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液および塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－３－イル)アセトアミド(９０７ｍｇ、粗製)を褐色油状物として得た。ＭＳ計算値：４９２.２；ＭＳ実測値：４９３.２［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０８６２】

<u>工程Ｄ：(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン</u>

(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－３－イル)アセトアミド(９０７ｍｇ)のトルエン(１０ｍＬ)溶液にＡｃＯＨ(１ｍＬ)を加え、混合物を１１０℃で８時間撹拌した。混合物をＥＡで希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液および塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２００／１～５０／１)で精製して、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(１００ｍｇ、収率１１％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：４７４.２；ＭＳ実測値：４７５.２［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０８６３】

<u>工程Ｅ：２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン</u>

５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン(４８ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(３８ｍｇ、０.３８ｍｍｏｌ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(５３ｍｇ、０.３８ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(３ｍＬ)中の混合物をｒｔで１０分間撹拌した。(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(６０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(３ｍＬ)を加え、混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応物をＥＡで希釈し、

H_2Oおよび塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(５８ｍｇ、収率：５９％)を黄色油状物として得た。
ＭＳ計算値: ７６８.３; ＭＳ実測値: ７６９.４ $[M+H]^+$

【０８６４】

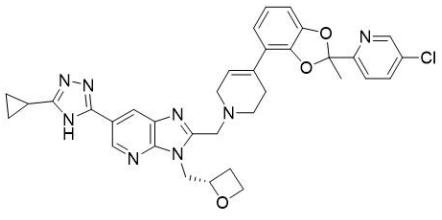
工程Ｆ：５－クロロ－２－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物２６８ａ)

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(５８ｍｇ、０.０７５ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２ｍＬ)溶液にＴＢＡＦ(１.０Ｍ、４ｍＬ)を滴下し、混合物を６０℃で４時間撹拌した。混合物をＥＡで希釈し、H_2Oおよび塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ＴＦＡ)で精製して、５－クロロ－２－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン化合物２６８ａ(６.９ｍｇ、収率１２％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: ６３８.３; ＭＳ実測値: ６３９.３$[M+H]^+$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＭｅＯＤ): δ ９.０９ (ｄ, Ｊ = ２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.６８ (ｄ, Ｊ = ２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.６３ (ｔ, Ｊ = １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.９０ (ｄｄ, Ｊ１= ２.４ Ｈｚ, Ｊ２= ８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６７ (ｄ, Ｊ = ８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.９０ - ６.７５ (ｍ, ３ Ｈ), ５.３０ - ５.２３ (ｍ, １ Ｈ), ４.８９ (ｓ, ２ Ｈ), ４.８１ - ４.７４ (ｍ, １ Ｈ), ４.７２ - ４.６５ (ｍ, ２ Ｈ), ４.４３ - ４.３６ (ｍ, １ Ｈ), ４.００ - ３.８６ (ｍ, ２ Ｈ), ３.４８ - ３.３０ (ｍ, ２ Ｈ), ３.１３ - ３.０２ (ｍ, １ Ｈ), ２.８５ - ２.７５ (ｍ, １ Ｈ), ２.６０ - ２.４８ (ｍ, １ Ｈ), ２.３０ - ２.０８ (ｍ, ５ Ｈ), ２.０４ (ｓ, ３ Ｈ), １.２０ - １.０８ (ｍ, ４ Ｈ)

【０８６５】

実施例２０４：５－クロロ－２－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４１６ａ)

【化３８８】



化合物416a

５－クロロ－２－[２－メチル－４－(１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジンから出発して、５－クロロ－２－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－

２－イル]メチル}－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン化合物４１６ａ(２.５mg)を白色固体として得た。

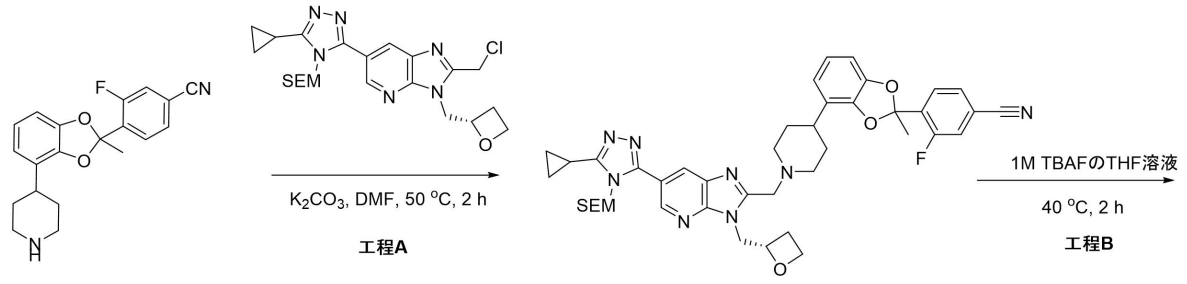
MS計算値: 636.2; MS実測値: 637.3 [M+H]$^+$

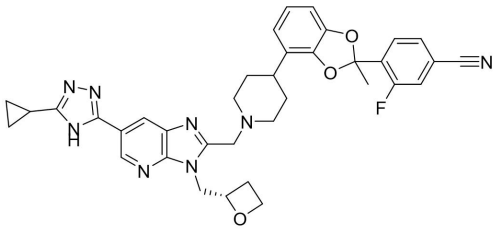
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.62 (m, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 8.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.96 - 6.85 (m, 3 H), 6.44 (br.s, 1 H), 5.28 - 5.20 (m, 2 H), 4.72 - 4.58 (m, 2 H), 4.41 - 4.30 (m, 1 H), 4.21 - 4.14 (m, 2 H), 3.82 - 3.70 (m, 2 H), 3.01 - 2.95 (m, 2 H), 2.82 - 2.70 (m, 1 H), 2.58 - 2.45 (m, 1 H), 2.21 - 2.10 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.65 - 1.55 (m, 1 H), 1.20 - 1.05 (m, 4 H)

【０８６６】

実施例２０５：４－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]－３－フルオロベンゾニトリル(化合物２７６ａ)

【化３８９】





化合物276a

工程Ａ：４－(４－(１－((６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンゾニトリル

３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(ＴＦＡ塩、４３mg)のＤＭＦ(２.０mL)溶液にK_2CO_3(５２mg、０.３８mmol)および(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(５４mg、０.１１mmol)を加えた。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。水(１０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(２０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１)で精製して、４－(４－(１－((６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル

)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンゾニトリル(４０mg)を白色固体として得た。MS計算値: 776.4; MS実測値: 389.4 [M/2+H]+

【０８６７】

工程Ｂ：４－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]－３－フルオロベンゾニトリル(化合物２７６ａ)

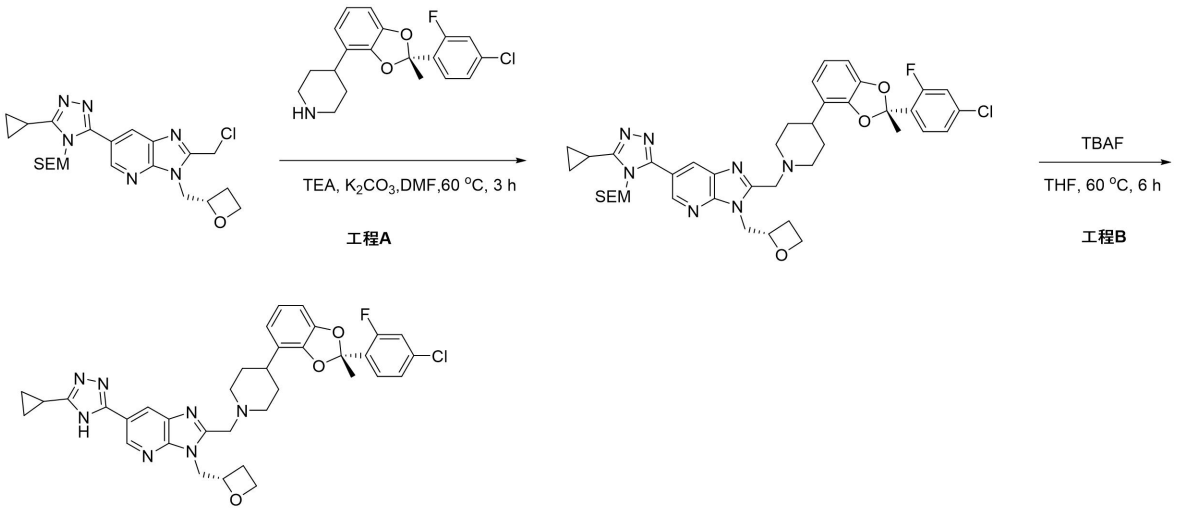
４－(４－(１－((６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンゾニトリル(４０mg、０.０５mmol)の１Ｍ　ＴＢＡＦのＴＨＦ(２.０mL)溶液を４０℃で２時間加熱した。反応混合物を直接分取ＨＰＬＣで精製して、４－[４－(１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]－３－フルオロベンゾニトリル化合物２７６ａ(２.１mg、収率：６.３％)を白色固体として得た。MS計算値: 646.3; MS実測値: 647.4 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.78 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 7.55-7.59 (m, 1 H), 6.70-6.81 (m, 3 H), 5.28-5.38 (m, 1 H), 4.93-5.02 (m, 1 H), 4.54-4.66 (m, 2 H), 4.42-4.50 (m, 1 H), 4.03-4.12 (m, 2 H), 3.02-3.15 (m, 2 H), 2.70-2.84 (m, 2 H), 2.50-2.62 (m, 1 H), 2.32-2.44 (m, 2 H), 2.08-2.20 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 1.76-2.03 (m, 4 H), 1.04-1.20 (m, 4 H). ^{19}F-NMR(377 MHz): -112.10

【０８６８】

実施例２０６：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８２ａ)

【化３９０】



化合物282a

工程Ａ：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,

５－ｂ]ピリジン

（Ｓ）－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンＴｓＯＨ塩(２１９mg、０.４２mmol)、K_2CO_3(１７４mg、１.２６mmol)およびＴＥＡ(１２７mg、１.２６mmol)のＤＭＳＯ(４ml)中の混合物をｒｔで１０分間撹拌し、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(２００mg、０.４２mmol)を加え、混合物を６０℃で３時間撹拌した。冷却後、混合物をＥＡで希釈し、$NaHCO_3$水溶液および塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮し、分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(１４９mg、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ７８５.３; ＭＳ実測値: ７８６.４ $[M+H]^+$

【０８６９】

工程Ｂ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８２ａ)

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－シクロプロピル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(１４９mg、０.１９mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液にＴＢＡＦ(１.９mL、１.９mmol、ＴＨＦ中１Ｍ)をｒｔで滴下し、次いで、混合物を６０℃で４時間撹拌した。ＴＢＡＦ(１mL、ＴＨＦ中１Ｍ)を加え、混合物を６０℃で２時間撹拌した。冷却後、混合物をＥＡで希釈し、H_2Oおよび塩水で洗浄し、減圧下に濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ)で精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－シクロプロピル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン化合物２８２ａ(２.６mg、収率２.１％)を白色固体として得た。

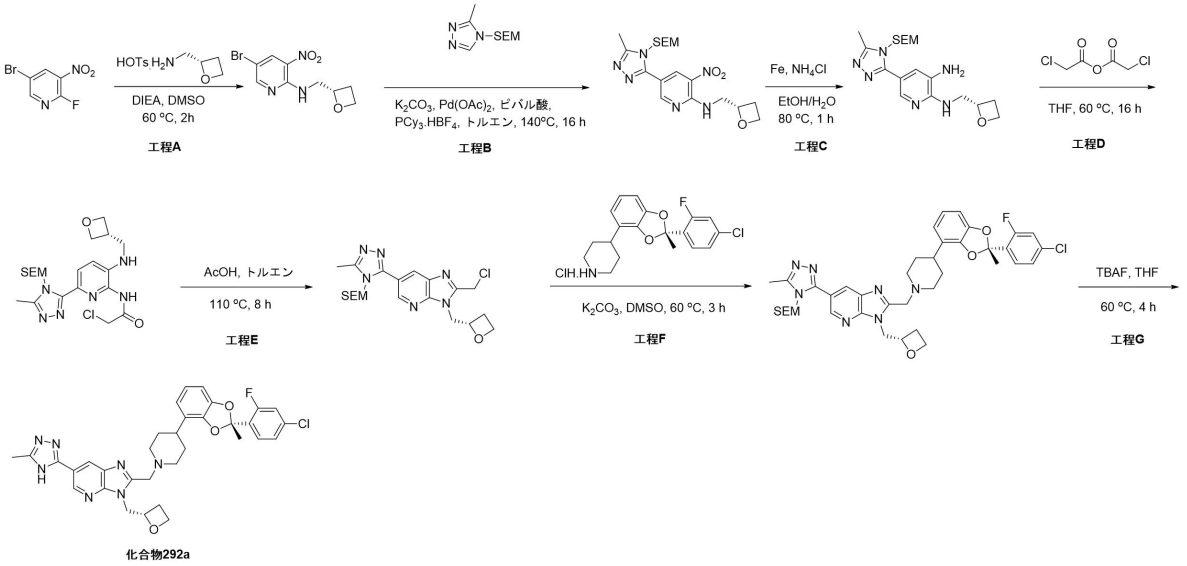
ＭＳ計算値: ６５５.２; ＭＳ実測値: ６５６.２ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.57 - 8.55 (m, 1 H), 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J1= 2.0 Hz, J2= 10.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J1= 1.2 Hz, J2= 8.4 Hz, 1 H), 6.80 - 6.68 (m, 3 H), 5.36 - 5.30 (m, 2 H), 4.66 - 4.59 (m, 2 H), 4.50 - 4.42 (m, 1 H), 4.08 - 3.98 (m, 2 H), 3.10 - 2.98 (m, 2 H), 2.85 - 2.65 (m, 2 H), 2.61 - 2.53 (m, 2 H), 2.39 - 2.28 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 2.00 - 1.89 (m , 2 H), 1.88 - 1.75 (m, 2 H), 1.18 - 1.08 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -112.37

【０８７０】

実施例２０７：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物２９２ａ)

【化３９１】



<u>工程Ａ：(Ｓ)－５－ブロモ－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン</u>

(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミン４－メチルベンゼンスルホネート(５.０ｇ、２２.６mmol)およびＤＩＥＡ(１８.６mL、１１３.１mmol)のＤＭＳＯ(２５mL)中の混合物を室温で１０分間撹拌した。５－ブロモ－２－フルオロ－３－ニトロピリジン(５.９ｇ、２２.６mmol)を加え、反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を冷水(５０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×５０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－５－ブロモ－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(６.０ｇ、収率：９２％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: 287.0; ＭＳ実測値: 288.0 $[M+H]^+$

【０８７１】

<u>工程Ｂ：(Ｓ)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン</u>

(Ｓ)－５－ブロモ－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(８００mg、２.８mmol)、３－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(１.２ｇ、５.６mmol)、ピバル酸(１８８mg、１.８mmol)、K_2CO_3(２.３ｇ、１６.７mmol)、PCy_3・HBF_4(２１０mg、０.５６mmol)および$Pd(OAc)_2$(６３mg、０.２８mmol)のトルエン(１５mL)中の混合物を１４０℃で１６時間、N_2下に撹拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(１００mg、収率：８.５％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: 420.2; ＭＳ実測値: 421.2 $[M+H]^+$

【０８７２】

<u>工程Ｃ：(Ｓ)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン</u>

(Ｓ)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(１００mg、０.２４mmol)のＥｔＯＨ(５mL)およびH_2O(１mL)溶液にNH_4Cl(１３０mg、２.４mmol)およびFe(７０mg、１.１９mmol)を加えた

。混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮して、(Ｓ)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン(１００mg、粗製)を褐色油状物として得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。MS計算値: 390.2; MS実測値: 391.3 [M+H]$^+$

【０８７３】

工程Ｄ：２－クロロ－Ｎ－(５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－((オキセタン－３－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド

(Ｓ)－５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン(９４mg)および２－クロロ酢酸無水物(６５mg、０.１７mmol)のＴＨＦ(１０mL)中の混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を冷水(１０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、２－クロロ－Ｎ－(５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－((オキセタン－３－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(１１１mg、粗製)を褐色油状物として得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。MS計算値: 466.2; MS実測値: 467.2 [M+H]$^+$

【０８７４】

工程Ｅ：(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン

２－クロロ－Ｎ－(５－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－((オキセタン－３－イルメチル)アミノ)フェニル)アセトアミド(１１１mg)のトルエン(１０mL)溶液にＡｃＯＨ(１mL)を加え、反応混合物を１１０℃で８時間撹拌した。混合物のｐＨ値を$NaHCO_3$(水性)で７に調節した。混合物を冷水(１０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(１２０mg、粗製)を無色油状物として得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。MS計算値: 448.2; MS実測値: 449.2 [M+H]$^+$

【０８７５】

工程Ｆ：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン

(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン４－メチルベンゼンスルホネート(４６mg)、K_2CO_3(３７mg、０.２７mmol)およびＴＥＡ(２７mg、０.２７mmol)のＤＭＳＯ(３mL)中の混合物を室温で１０分間撹拌した。(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(４０mg、０.０９mmol)を加え、反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を冷水(１０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３

]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(４０ｍｇ、収率：５９％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: 759.3; ＭＳ実測値: 760.2 $[M+H]^+$

【０８７６】

工程Ｇ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物２９２ａ)

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－((Ｓ)－オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(４０ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)およびＴＢＡＦ(５ｍＬ、１ＭのＴＨＦ)のＴＨＦ(１ｍＬ)中の混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン化合物２９２ａ(２.６ｍｇ、収率：７.９％)を白色固体として得た。

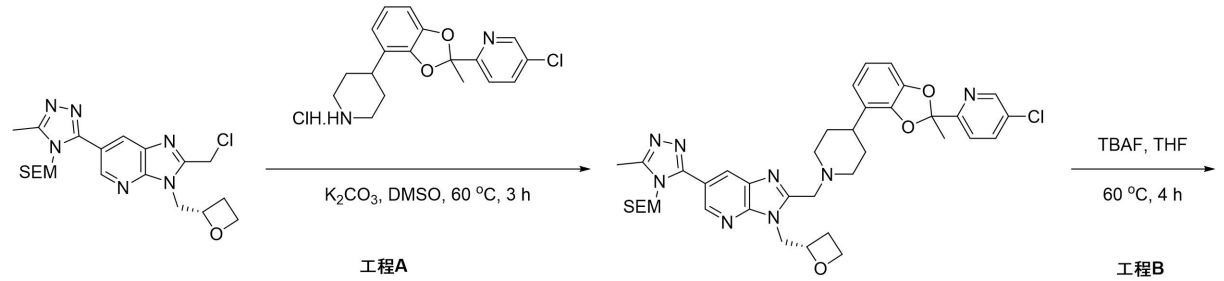
ＭＳ計算値: 629.2; ＭＳ実測値: 630.2 $[M+H]^+$

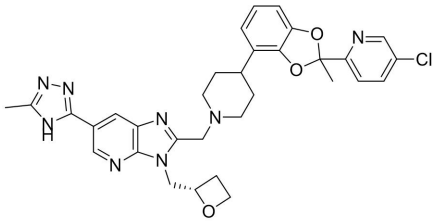
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 10.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1 H), 6.80 - 6.68 (m, 3 H), 5.37 - 5.28 (m, 1 H), 4.68 - 4.53 (m, 3 H), 4.50 - 4.43 (m, 1 H), 4.12 - 4.01 (m, 2 H), 3.15 - 3.00 (m, 2 H), 2.85 - 2.68 (m, 2 H), 2.65 - 2.50 (m, 4 H), 2.45 - 2.32 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.00 - 1.90 (m, 2 H), 1.90 - 1.78 (m, 2 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -112.37

【０８７７】

実施例２０８：５－クロロ－２－[２－メチル－４－(１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物２６９ａ)

【化３９２】





化合物269a

工程Ａ：２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン

５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－２－イル)ピリジン塩酸塩(３４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(３７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(４６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(３ｍＬ)中の混合物を室温で１０分間撹拌した。(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン(４０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ)を加え、反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を冷水(１０ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン(２３ｍｇ、収率：３４％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：７４２．３；ＭＳ実測値：７４３．３ $[M+H]^+$

【０８７８】

工程Ｂ：５－クロロ－２－[２－メチル－４－(１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２Ｈ－１，３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物２６９ａ)

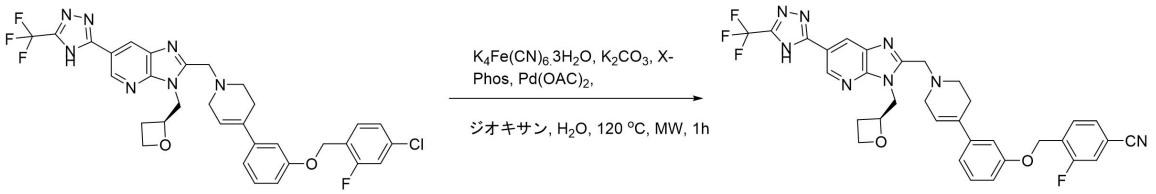
２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－メチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン(２３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ)およびＴＢＡＦ／ＴＨＦ(１Ｍ、５ｍＬ)のＴＨＦ(１ｍＬ)中の混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０．１％のＴＦＡ)で精製して、５－クロロ－２－[２－メチル－４－(１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリ

ジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン化合物２６９ａ(１.６mg、収率：８.５％)を黄色固体として得た。
MS計算値: 612.2; MS実測値: 613.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, MeOD-d4): δ 9.10 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.90 (dd, J1 = 6.0 Hz, J2 = 8.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.88 - 6.75 (m, 3 H), 5.30 - 5.20 (m, 2 H), 4.72 - 4.68 (m, 2 H), 4.45 - 4.35 (m, 1 H), 4.00 - 3.88 (m, 2 H), 3.45 - 3.30 (m, 2 H), 3.18 - 3.00 (m, 2 H), 2.85 - 2.75 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.21 - 2.12 (m, 5 H), 2.11 - 2.00 (m, 4 H)

【０８７９】

実施例２０９：３－フルオロ－４－[(３－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３１７ａ)

【化３９３】



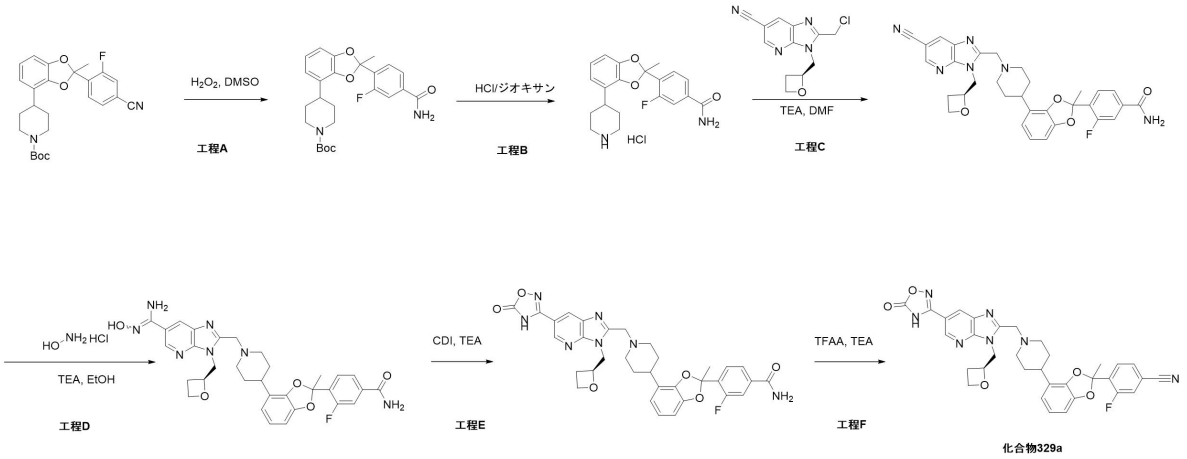
化合物317a

(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)フェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(６０mg、０.０９mmol)、Ｋ4Ｆｅ(ＣＮ)6・３Ｈ2Ｏ(３９mg、０.０９mmol)、X-Phos(９mg、０.０２mmol)、Ｐｄ(ＯＡｃ)2(９２mg、０.０１mmol)およびＫ2ＣＯ3(３８mg、０.２７mmol)のジオキサン(２mL)およびＨ2Ｏ(０.２mL)中の混合物を１２０℃で、マイクロ波中、１時間撹拌した。混合物を濾過および分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－[(３－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル化合物３１７ａ(６.８mg、収率：１１％)を白色固体として得た。
MS計算値: 644.2; MS実測値: 645.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.95 (m , 1 H), 8.52 (m, 1 H), 7.66-7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 - 7.48 (m, 2 H), 7.18 - 7.12 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.00 - 6.94 (m, 2 H), 6.82 - 6.79 (m, 1 H), 6.03 (br.s, 1 H), 5.27 - 5.18 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.91 - 4.83 (m, 2 H), 4.75 - 4.68 (m, 2H), 4.57 - 4.47 (m, 1 H), 4.38 - 4.32 (m, 1 H), 4.14 - 4.02 (m, 2 H), 2.82 - 2.77 (m, 2 H), 2.74 - 2.63 (m, 1 H), 2.52 - 2.40 (m, 3 H). 19F-NMR (377 MHz): -66.63, -117.46

【０８８０】

実施例２１０：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物３２９ａ)

【化３９４】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－カルバモイル－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－シアノ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２００mg、０.４６mmol)およびK_2CO_3(１８９mg、１.４mmol)のＤＭＳＯ(２mL)中の混合物にH_2O_2(０.５ml)を加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(３０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(３０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝５：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－カルバモイル－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３００mg、約１００％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 456.2; MS実測値: 479.6 $[M+Na]^+$

【０８８１】

工程Ｂ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミドＨＣｌ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－カルバモイル－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシレート(３００mg、０.６６mmol)のジオキサン(３mL)溶液にＨＣｌ／ジオキサン(３mL、４Ｎ)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミドＨＣｌ塩(４００mg、粗製)を黄色固体として得た。MS計算値: 356.2; MS実測値: 357.0 $[M+H]^+$

【０８８２】

工程Ｃ：４－(４－(１－((６－シアノ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド

３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミドＨＣｌ塩(１３６mg)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１００mg、０.３８mmol)およびＴＥＡ(１１６mg、１.１５mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(３０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(３０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝２：１)で精製して、４－(４－(１－((６－シアノ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－

フルオロベンズアミド(１８０mg、８１％収率)を黄色固体として得た。MS計算値:582.2; MS実測値: 583.1 [M+H]+

【０８８３】

工程Ｄ：３－フルオロ－４－(４－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

４－(４－(１－((６－シアノ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(１８０mg、０.３１mmol)およびＴＥＡ(９３mg、０.９３mmol)のＥｔＯＨ(３mL)溶液に$NH_2OH \cdot HCl$(４２mg、０.６２mmol)を加えた。反応物を９０℃で１時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、３－フルオロ－４－(４－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(１２０mg、６３％収率、粗製)を黄色固体として得た。MS計算値: 615.3; MS実測値: 616.5 [M+H]+

【０８８４】

工程Ｅ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

３－フルオロ－４－(４－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(１２０mg、粗製)、ＣＤＩ(２４mg、０.１５mmol)およびＴＥＡ(２０mg、０.１９mmol)のジオキサン(２mL)中の混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(５０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(１５０mg、粗製)を黄色固体として得た。MS計算値: 641.2; MS実測値: 642.5 [M+H]+

【０８８５】

工程Ｆ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物３２９ａ)

３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(１５０mg、粗製)およびＴＥＡ(１４７mg、１.４５mmol)のＤＣＭ(５mL)溶液にＴＦＡＡ(２５５mg、１.２１mmol)を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濃縮し、残渣分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－

２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル化合物３２９ａ(５.０ｍｇ、４％収率)を白色固体として得た。

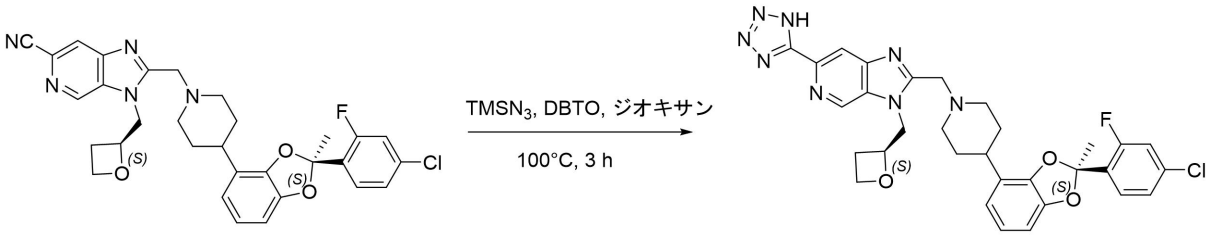
MS計算値: 623.2; MS実測値: 624.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (dd, J=2.0 Hz, J=0.8 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.81 (t, J=8.0, 1 H), 7.64-7.70 (m, 1 H), 7.59 (dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz, 1 H), 6.78-6.90 (m, 3 H), 5.21-5.30 (m, 1 H), 4.65-4.80 (m, 3 H), 4.37-4.45 (m, 1 H), 3.88-4.05 (m, 2 H), 3.35-3.50 (m, 2 H), 3.05-3.15 (m, 1 H), 2.75-2.85 (m, 1 H), 2.48-2.57 (m, 1 H), 2.13-2.30 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H). (一部ピークは溶媒と部分的に重複). ^{19}F-NMR (377 MHz): -111.98

【０８８６】

実施例２１１：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４１７ａ)

【化３９５】



化合物417a

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(５０ｍｇ、０.０８７ｍｍｏｌ)、ＴＭＳＮ$_3$(３０ｍｇ、０.２６１ｍｍｏｌ)およびＤＢＴＯ(４３ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ)のジオキサン(１.５ｍＬ)中の混合物を１００℃で３時間、窒素雰囲気下に加熱した。溶媒を減圧下除去した。粗製物を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン化合物４１７ａ(２２ｍｇ、収率：４２％)を白色固体として得た。

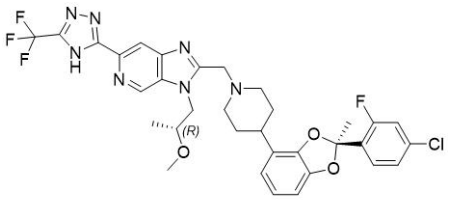
MS計算値: 616.2; MS実測値: 617.1 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.72-6.81 (m, 3 H), 5.15-5.22 (m, 1 H), 4.87-4.96 (m, 1 H), 4.73-4.79 (m, 1 H), 4.47-4.54 (m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 4.02 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.87 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.03-3.08 (m, 1 H), 2.87-2.93 (m, 1 H), 2.62-2.78 (m, 2 H), 2.43-2.51 (m, 1 H), 2.17-2.35 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.69-1.82 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.78

【０８８７】

実施例２１２：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物４１８ａ)

【化３９６】



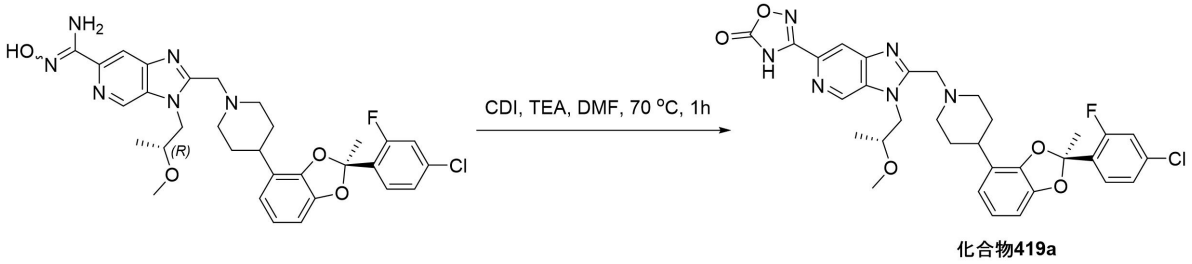
化合物418a

(Ｒ)－２－メトキシプロパン－１－アミン塩酸塩から出発して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン化合物４１８ａ(３７ｍｇ)化合物３４５ａと類似の方法で得た。
MS計算値: 685.2; MS実測値: 686.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.07 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.52-7.59 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.78-6.81 (m, 2 H), 6.71-6.77 (m, 1 H), 4.45-4.60 (m, 2 H), 4.06 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.85-3.95 (m, 1 H), 3.79 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.02-3.11 (m, 4 H), 2.82-2.90 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 2.25-2.35 (m, 1 H), 2.15-2.24 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.70-1.84 (m, 4 H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3 H). 19F-NMR (377 MHz): -63.41, -110.65

【０８８８】

実施例２１３：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４１９ａ)

【化３９７】



化合物419a

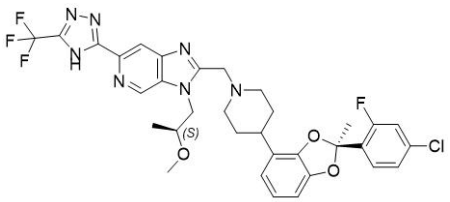
２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０ｍｇ)のＤＭＦ(１.５ｍＬ)溶液にＴＥＡ(３０ｍｇ、０.３０ｍｍｏｌ)およびＣＤＩ(２４ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン化合物４１９ａ(３１ｍｇ、収率：５１％)を白色固体として得た。
MS計算値: 634.2; MS実測値: 635.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.05 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.78-6.81 (m, 2 H), 6.70-6.76 (m, 1 H), 4.43-4.58 (m, 2 H), 4.05 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.83-3.94 (m, 1 H), 3.78 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.02-3.10 (m, 4 H), 2.82-2.88 (m, 1 H), 2.59-2.70

(m, 1 H), 2.25-2.35 (m, 1 H), 2.16-2.24 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.70-1.82 (m, 4 H), 1.21 (d, J=6.0 Hz, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.65

【０８８９】

実施例２１４：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン(化合物４２０ａ)

【化３９８】



化合物420a

(Ｓ)－２－メトキシプロパン－１－アミンＨＣｌ塩から出発して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン化合物４２０ａ(３４mg)を化合物３４５ａと類似の方法で、白色固体として得た。

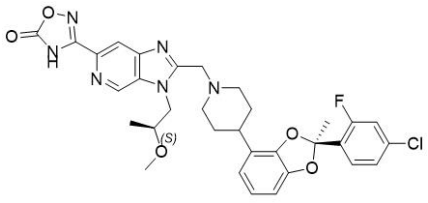
MS計算値: 685.2; MS実測値: 686.3 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.08 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 6.70-6.81 (m, 3 H), 4.45-4.60 (m, 2 H), 4.08 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.87-3.98 (m, 1 H), 3.79 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.04-3.12 (m, 4 H), 2.81-2.88 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 2.15-2.35 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.68-1.90 (m, 4 H), 1.22 (d, J=6.0 Hz, 3 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -63.56, -110.69

【０８９０】

実施例２１５：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４２１ａ)

【化３９９】



化合物421a

３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン化合物４２１ａ(１１mg)を白色固体として得た。

MS計算値: 634.2; MS実測値: 635.3 [M+H]$^+$

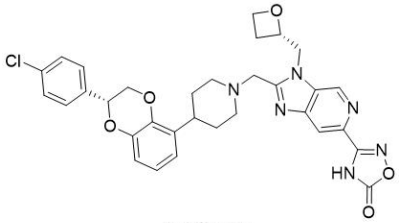
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.06 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.70-6.82 (m, 3 H), 4.45-4.58 (m, 2 H), 4.07 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.87-3.95 (m, 1 H), 3.78 (d, J=14.

0 Hz, 1 H), 3.02-3.11 (m, 4 H), 2.80-2.87 (m, 1 H), 2.58-2.70 (m, 1 H), 2.15-2.33 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.67-1.90 (m, 4 H), 1.21 (d, J=6.0 Hz, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.69

【０８９１】

実施例２１６：３－[２－({４－[(２Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４２２ａ)

【化４００】



化合物422a

(Ｒ)－４－(２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジンから出発して、３－[２－({４－[(２Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン化合物４２２ａ(１７ｍｇ)を白色固体として得た。

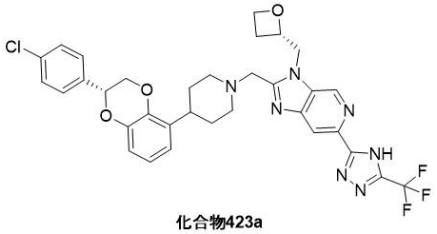
MS計算値: 614.2; MS実測値: 615.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.30 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.51 (s, 4 H), 6.88-6.93 (m, 2 H), 6.77-6.85 (m, 1 H), 5.27-5.30 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 4.80-5.00 (m, 3 H), 4.73-4.80 (m, 1 H), 4.47-4.56 (m, 2 H), 4.37-4.45 (m, 1 H), 4.08-4.17 (m, 1 H), 3.65-3.80 (m, 2 H), 3.21-3.40 (m, 2 H), 3.10-3.22 (m, 1 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 2.30-2.41 (m, 1 H), 1.88-2.10 (m, 4 H)

【０８９２】

実施例２１７：４－[(２Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４２３ａ)

【化４０１】



化合物423a

４－[(２Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン化合物４２３ａ(１８ｍｇ)を白色固体として得た。

MS計算値: 665.2; MS実測値: 666.1 $[M+H]^+$

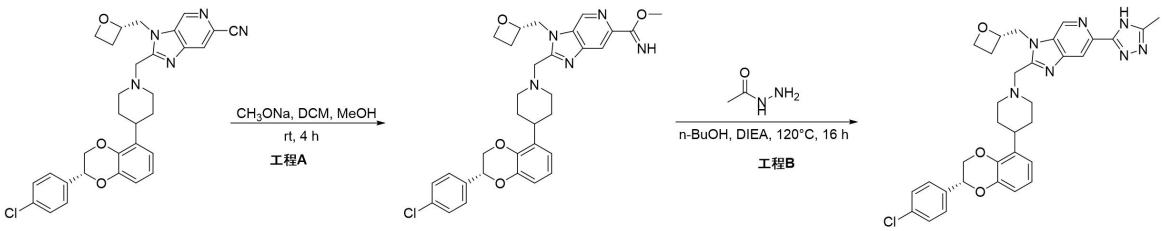
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.47-7.53 (m, 4 H), 6.7-6.85 (m, 3 H), 5.22-5.29 (m, 1 H), 5.15-5.21 (m, 1 H), 4.90-4.99 (m, 1 H), 4.75-4.81 (m, 1 H), 4.40-4.58 (m, 2 H), 4.39-4.58 (m,

1 H), 3.80-4.10 (m, 3 H), 2.97-3.12 (m, 1 H), 2.81-2.98 (m, 2 H), 2.70-2.81 (m, 1 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.11-2.40 (m, 2 H), 1.58-1.83 (m, 4 H)

【０８９３】

実施例２１８：４－[(２Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物４２４ａ)

【化４０２】



化合物424a

工程Ａ：メチル２－((４－((Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート

２－((４－((Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０ｍｇ、０.１４４ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２ｍＬ)溶液およびＭｅＯＨ(２ｍＬ)溶液にナトリウムメタノラート(７８ｍｇ、１.４４ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を室温で４時間撹拌した。水(１０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１０ｍＬ×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１２／１)で精製して、メチル２－((４－((Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(３０ｍｇ、収率：３５％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 587.2; ＭＳ実測値: 588.2 $[M+H]^+$

【０８９４】

工程Ｂ：４－[(２Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物４２４ａ)

メチル２－((４－((Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(３０ｍｇ、０.０５１ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(２ｍＬ)中の混合物にアセトヒドラジド(７.５ｍｇ、０.１０ｍｍｏｌ)およびＤＩＥＡ(１９.７ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を１２０℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｒ)－２－(４－クロロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン化合物４２４ａ(９.７ｍｇ、収率：３１％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 611.2; ＭＳ実測値: 612.3 $[M+H]^+$

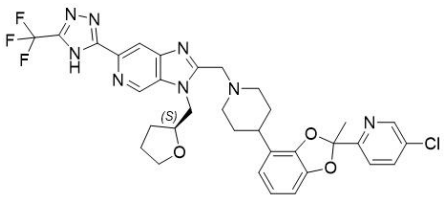
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.24 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.51 (s, 4 H), 6.88-6.92 (m, 2 H), 6.77-6.84 (m, 1 H), 5.27-5.31 (m, 1 H), 5.07-5.14 (m, 1 H), 4.87-4.95 (m, 2 H), 4.72-4.79 (m, 1 H), 4.48-4.56 (m, 2 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 4.08-4.15 (m, 2 H), 3.73-3.79 (m, 2 H), 3.25-3.45 (

m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 1 H), 2.70-2.81 (m, 1 H), 2.32-2.43 (m, 4 H), 1.90-2.12 (m, 4 H)

【０８９５】

実施例２１９：５－クロロ－２－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキソラン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物４２５ａ)

【化４０３】



化合物425a

(Ｓ)－(テトラヒドロフラン－２－イル)メタンアミンから出発して、５－クロロ－２－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキソラン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン化合物４２５ａ(９.３ｍｇ)化合物３４５ａと類似の方法で、白色固体として得た。

MS計算値: 680.2; MS実測値: 681.4 $[M+H]^+$

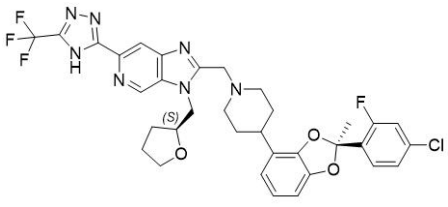
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.10 (s, 1 H), 8.72 (t, J=2.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1 H), 7.98-8.03 (m, 1 H), 7.57-7.62 (m, 1 H), 6.72-6.81 (m, 3 H), 4.60-4.67 (m, 1 H), 4.48-4.57 (m, 1 H), 4.27-4.37 (m, 1 H), 4.00-4.08 (m, 1 H), 3.75-3.88 (m, 2 H), 3.57-3.68 (m, 1 H), 3.00-3.10 (m, 1 H), 2.80-2.87 (m, 1 H), 2.57-2.70 (m, 1 H), 2.25-2.35 (m, 1 H), 2.14-2.25 (m, 1 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 2.00 (d, J= 2.8 Hz, 3 H), 1.63-1.93 (m, 7 H).

^{19}F-NMR (377 MHz): -63.73

【０８９６】

実施例２２０：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキソラン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４２６ａ)

【化４０４】



化合物426a

４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキソラン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン化合物４２６ａ(２５ｍｇ)を得た。

MS計算値: 697.2; MS実測値: 698.3 $[M+H]^+$

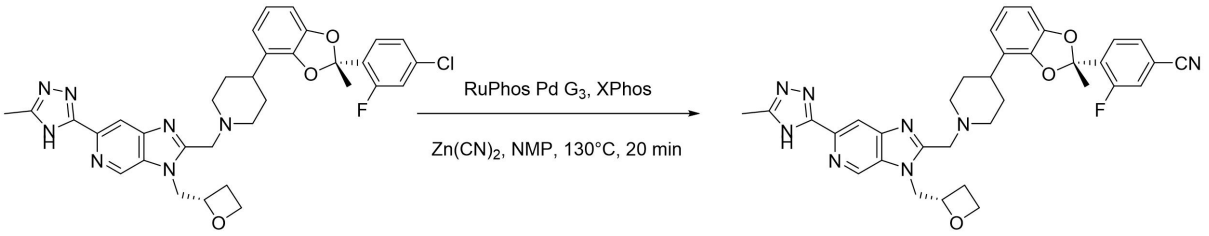
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1 H), 8.28 (s, 1H), 7.52-7.60 (

m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.69-6.81 (m, 3 H), 4.62-4.70 (m, 1 H), 4.50-4.60 (m, 1 H), 4.29-4.38 (m, 1 H), 4.06 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.77-3.90 (m, 2 H), 3.60-3.70 (m, 1 H), 3.03-3.10 (m, 1 H), 2.80-2.89 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 2.25-2.35 (m, 1 H), 2.15-2.25 (m, 1 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.85-1.96 (m, 1 H), 1.75-1.85 (m, 3 H), 1.62-1.75 (m, 3 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -63.73, -110.75

【０８９７】

実施例２２１：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－(１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物２８８ａ)

【化４０５】



化合物288a

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(１０mg、０.０１６mmol)、Ｚｎ(ＣＮ)$_2$(０.５６mg、０.０４８mmol)、Ruphos Pd G3(１.３mg、０.００１６mmol)およびXPhos(０.７６mg、０.００１６mmol)のＮＭＰ(１mL)中の混合物を１３０℃で２０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－(１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル化合物２８８ａ(２.６mg、２５％収率)を白色固体として得た。

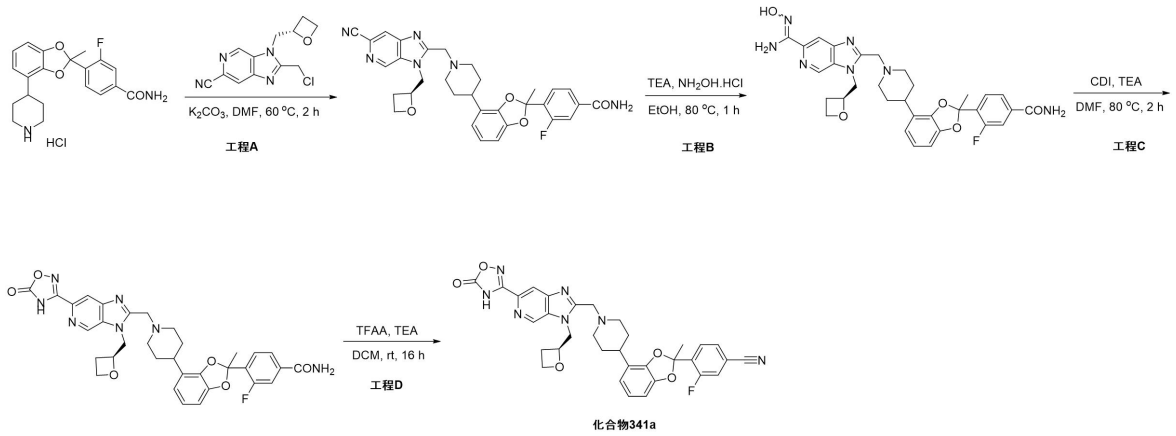
MS計算値: 620.3; MS実測値: 621.5 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.14 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.75-7.85 (m, 1 H), 7.53-7.73 (m, 2 H), 6.70-6.90 (m, 3 H), 5.15-5.30 (m, 2 H), 4.63-4.80 (m, 4 H), 4.40-4.55 (m, 1 H), 3.85-4.18 (m, 2 H), 3.44-3.51 (m, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.09-2.40 (m, 9 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -111.95

【０８９８】

実施例２２２：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物３４１ａ)

【化４０６】



工程Ａ：４－(４－(１－((６－シアノ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド

３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミドＨＣｌ塩(５０mg)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(３０mg、０.１１mmol)およびK_2CO_3(５３mg、０.３８mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１)で精製して、４－(４－(１－((６－シアノ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(２８mg、４２％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値:582.2; ＭＳ実測値: 583.2 $[M+H]^+$

【０８９９】

工程Ｂ：３－フルオロ－４－(４－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

４－(４－(１－((６－シアノ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(２８mg、０.０４８mmol)およびＴＥＡ(１９mg、０.１９mmol)のＥｔＯＨ(２mL)溶液にNH_2OH・ＨＣｌ(６.７mg、０.０９６mmol)を加えた。反応物を８０℃で１時間撹拌した。反応完了後、水(５mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１０mL×３)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製３－フルオロ－４－(４－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(４０mg、１００％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 615.3; ＭＳ実測値: 616.3 $[M+H]^+$

【０９００】

工程Ｃ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

３－フルオロ－４－(４－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)

ベンズアミド(４０mg)、ＣＤＩ(１６mg、０.０９８mmol)およびＴＥＡ(２０mg、０.１９mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応完了後、水(１０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１５ml×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(４２mg)を黄色油状物として得た。MS計算値: 641.2; MS実測値: 642.1 $[M+H]^+$

【０９０１】

工程Ｄ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物３４１ａ)

３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(４２mg)およびＴＥＡ(４０mg、０.３９mmol)のＤＣＭ(３.０mL)溶液にＴＦＡＡ(４１mg、０.１９mmol)を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応完了後、水(５mL)で反応停止させ、(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０：１)(１０mL×３)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＴＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル化合物３４１ａ(５.４mg、１３％収率)を白色固体として得た。

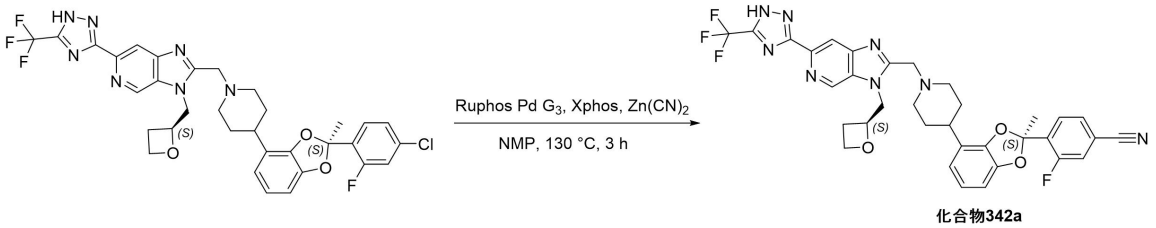
MS計算値: 623.2; MS実測値: 624.2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.00 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 7.74-7.80 (m, 2 H), 6.80-6.90 (m, 2 H), 6.70-6.80 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 1 H), 4.72-4.81 (m, 1 H), 4.47-4.55 (m, 1 H), 4.37-4.45 (m, 1 H), 3.50-3.85 (m, 2 H), 2.65-3.11 (m, 4 H), 2.32-2.45 (m, 2 H), 1.85-2.15 (m, 8 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -110.86

【０９０２】

実施例２２３：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物３４２ａ)

【化４０７】



化合物342a

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－１,２,４－トリアゾー

ル－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(３０mg、０.０４４mmol)、Ｚｎ(ＣＮ)$_2$(１５.５mg、０.１３mmol)、Ruphos Pd G3(７.４mg、０.００９mmol)およびX-Phos(６.３mg、０.０１３mmol)の無水ＮＭＰ(２.０mL)中の混合物を１３０℃で３時間、Ａｒ下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル化合物３４２ａ(１５mg、収率：５０％)を白色固体として得た。

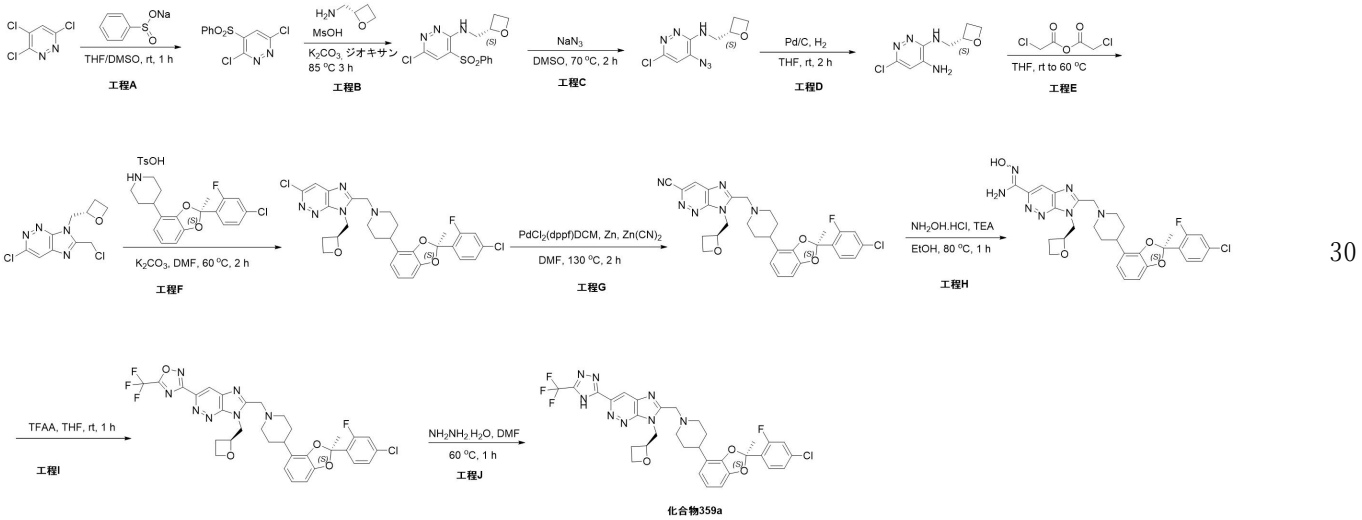
MS計算値: 674.2; MS実測値: 675.3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.98 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 7.70-7.78 (m, 2 H), 6.74-6.82 (m, 3 H), 5.14-5.22 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 1 H), 4.73-4.80 (m, 1 H), 4.48-4.55 (m, 1 H), 4.40-4.47 (m, 1 H), 4.02 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.01-3.08 (m, 1 H), 2.85-2.92 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 3 H), 2.15-2.35 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.68-1.82 (m, 4 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -110.86

【０９０３】

実施例２２４：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物３５９ａ)

【化４０８】



工程Ａ：３,６－ジクロロ－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン

３,４,６－トリクロロピリダジン(１５.０ｇ、８１.８mmol)のＴＨＦ／ＤＭＳＯ(５：１)(１２０mL)溶液にベンゼンスルフィン酸ナトリウム(１８.０ｇ、９０.０mmol)を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(１００mL)で反応停止させ、ＥＡ(２００mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１０／１)で精製して、３,６－ジクロロ－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン(１６.０ｇ、収率：６８％)を白色固体として得た。MS計算値: 288.0; MS実測値: 289.0 $[M+H]^+$

【０９０４】

工程Ｂ：(Ｓ)－６－クロロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン－３－アミン

３,６－ジクロロ－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン(５.０ｇ、１７.４mmol)、(

Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミン.ＭｓＯＨ塩(３.５ｇ、１９.１mmol)、K_2CO_3(９.６ｇ、６９.４mmol)のジオキサン(１００mL)中の混合物を８５℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝３／１)で精製して、(Ｓ)－６－クロロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン－３－アミン(４.３ｇ、収率：７３％)を黄色固体として得た。MS計算値: 339.0; MS実測値: 340.0 $[M+H]^+$

【０９０５】

工程Ｃ：(Ｓ)－４－アジド－６－クロロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリダジン－３－アミン

(Ｓ)－６－クロロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン－３－アミン(４.３ｇ、１２.７mmol)のＤＭＳＯ(７０mL)中の混合物にNaN_3(３.３ｇ、５０.７mmol)を加え、混合物７０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(１００mL)で反応停止させ、ＥＡ(２００mL×２)で抽出した。抽出物を塩水(２００mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－４－アジド－６－クロロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリダジン－３－アミン(２.３ｇ、収率：７４％)を褐色油状物として得た。MS計算値: 240.0; MS実測値: 241.2 $[M+H]^+$

【０９０６】

工程Ｄ：(Ｓ)－６－クロロ－Ｎ３－(オキセタン－２－イルメチル)ピリダジン－３,４－ジアミン

(Ｓ)－４－アジド－６－クロロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリダジン－３－アミン(２.２ｇ、１０.３mmol)のＴＨＦ(４０mL)溶液にＰｄ／Ｃ(４４０mg、炭素上１０％、約５５％水で湿潤)を加えた。混合物をｒｔで２時間、H_2(１atm)下に拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮して、(Ｓ)－６－クロロ－Ｎ３－(オキセタン－２－イルメチル)ピリダジン－３,４－ジアミン(２.０ｇ、粗製)を褐色固体として得た。MS計算値: 214.1; MS実測値: 215.1 $[M+H]^+$

【０９０７】

工程Ｅ：(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｓ)－６－クロロ－Ｎ３－(オキセタン－２－イルメチル)ピリダジン－３,４－ジアミン(２.０ｇ)のＴＨＦ(５０mL)中の混合物に２－クロロ酢酸無水物(１.６ｇ、９.３mmol)を加えた。混合物をｒｔで１時間撹拌し、次いで６０℃で７時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(１.１ｇ、収率：４３％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 272.0; MS実測値: 272.9 $[M+H]^+$

【０９０８】

工程Ｆ：３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン.ＴｓＯＨ塩(１.２ｇ、２.２mmol)、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(６００mg、２.２mmol)、K_2CO_3(９１１mg、６.６mmol)のＤＭＦ(１０mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(６０mL)で希釈し、H_2O(３０mL×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－

イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(８２０mg、収率：６３％)を明黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：５８３.２；ＭＳ実測値：５８４.０［Ｍ+Ｈ］$^{+}$

【０９０９】

工程Ｇ：６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル

３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(２００mg、０.３４mmol)、$Zn(CN)_2$(４０.３mg、０.３４mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$・ＤＣＭ(５５.５mg、０.０６８mmol)およびZn(４４.２mg、０.６８mmol)のＤＭＦ(２.０mL)中の混合物を１３０℃で２時間、N_2下に撹拌した。残渣を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＴＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(１５mg、収率：７.６％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：５７４.２；ＭＳ実測値：５７５.１［Ｍ+Ｈ］$^{+}$

【０９１０】

工程Ｈ：６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(１５mg、０.０２６mmol)、NH_2OH・ＨＣｌ(４mg、０.０５２mmol)、ＴＥＡ(１１mg、０.１０mmol)のＥｔＯＨ(２mL)溶液を８０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(５mL)で反応停止させ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ(２０：１)(１５mL×３)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド(２０mg、粗製)を明黄色固体として得た。ＭＳ計算値：６０７.２；ＭＳ実測値：６０８.１［Ｍ+Ｈ］$^{+}$

【０９１１】

工程Ｉ：３－(６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド(２０mg)のＴＨＦ(２.０mL)溶液にＴＦＡＡ(２１mg、０.０９９mmol)を加え、混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(５.０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１５ml×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、３－(６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１

－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６ｍｇ、収率：２６％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ６８５.２; ＭＳ実測値: ６８６.２ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

【０９１２】

工程Ｊ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物３５９ａ)

３－(６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(６ｍｇ、０.００９ｍｍｏｌ)および$N_2H_4 \cdot H_2O$(２ｍｇ、０.０２６ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(０.５ｍＬ)中の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＴＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン化合物３５９ａ(１.１ｍｇ、収率：１６％)を得た。

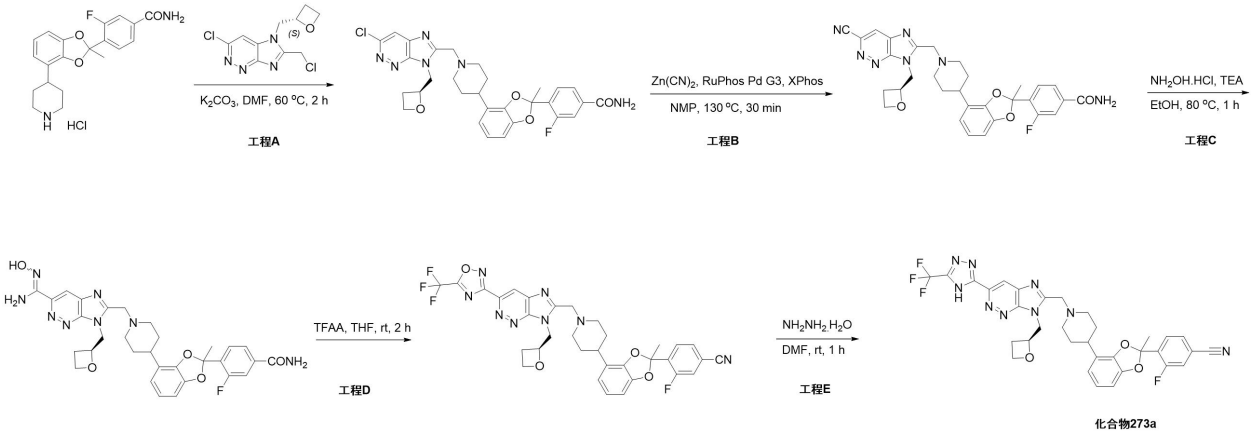
ＭＳ計算値: ６８４.２; ＭＳ実測値: ６８５.２ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ８.６５ (ｓ, １ Ｈ), ７.５４-７.６４ (ｍ, ２ Ｈ), ７.３４ (ｄｄ, Ｊ=８.８ Ｈｚ, ２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.７３-６.８８ (ｍ, ３ Ｈ), ５.１９-５.２７ (ｍ, １ Ｈ), ４.９５-５.０５ (ｍ, １ Ｈ), ４.８２-４.９０ (ｍ, １ Ｈ), ４.４０-４.５７ (ｍ, １ Ｈ), ４.３２-４.３９ (ｍ, １ Ｈ), ３.５０-３.９０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.８３-３.１０ (ｍ, ３ Ｈ), ２.６６-２.８２ (ｍ, ２ Ｈ), ２.３１-２.４０ (ｍ, １ Ｈ), １.９０-２.２０ (ｍ, ８ Ｈ). ^{19}Ｆ-ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ): -６３.６６, -１１０.５２

【０９１３】

実施例２２５：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物２７３ａ)

【化４０９】



工程Ａ：４－(４－(１－((３－クロロ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド

３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミドＨＣｌ塩(３９５ｍｇ)、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－５－(オキセタン－２－イルメチル)－５Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(２００mg、０.７４mmol)およびK_2CO_3(３０４mg、２.２１mmol)のＤＭＦ(５mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、４－(４－(１－((３－クロロ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(１４０mg、収率：３３％)を黄色固体として得た。MS計算値:592.2; MS実測値: 593.2 [M+H]$^+$

【０９１４】

工程Ｂ：４－(４－(１－((３－シアノ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド

４－(４－(１－((３－クロロ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(１４０mg、０.２４mmol)、$Zn(CN)_2$(５６mg、０.４８mmol)、Ruphos Pd G3(２０mg、０.０２４mmol)およびX-Phos(２３mg、０.０４８mmol)の無水ＮＭＰ(２.０mL)中の混合物を１３０℃で３０分間、Ａｒ下に撹拌した。反応完了後、反応物をＥＡ(３０mL)で希釈し、H_2O(１５mL×３)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、４－(４－(１－((３－シアノ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(１００mg、収率：７０％)を白色固体として得た。MS計算値: 583.2; MS実測値: 584.2 [M+H]$^+$

【０９１５】

工程Ｃ：３－フルオロ－４－(４－(１－((３－(’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

４－(４－(１－((３－シアノ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(１００mg、０.１７mmol)およびＴＥＡ(６９mg、０.６８mmol)のＥｔＯＨ(２mL)溶液にNH_2OH・ＨＣｌ(２４mg、０.３４mmol)を加えた。反応物を８０℃で１時間撹拌した。反応完了後、水(５mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１０mL×３)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－フルオロ－４－(４－(１－((３－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(１４０mg、粗製)を白色固体として得た。MS計算値: 616.3; MS実測値: 617.1 [M+H]$^+$

【０９１６】

工程Ｄ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル

３－フルオロ－４－(４－(１－((３－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(１４０mg)のＴＨＦ(３.０mL)溶液にＴＦＡＡ(１９１mg、０.９１mmol

)を加え、混合物ｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液(８.０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１５ml×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(５６mg、収率：３６％)を黄色固体として得た。MS計算値: 676.2; MS実測値: 677.0 $[M+H]^+$

【０９１７】

工程Ｅ：３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(化合物２７３ａ)

３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(１－((７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(５０mg、０.０７４mmol)および$N_2H_4・H_2O$(１１mg、０.２２mmol)のＤＭＦ(１.０mL)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、３－フルオロ－４－(２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル化合物２７３ａ(２０mg、収率：４１％)を白色固体として得た。

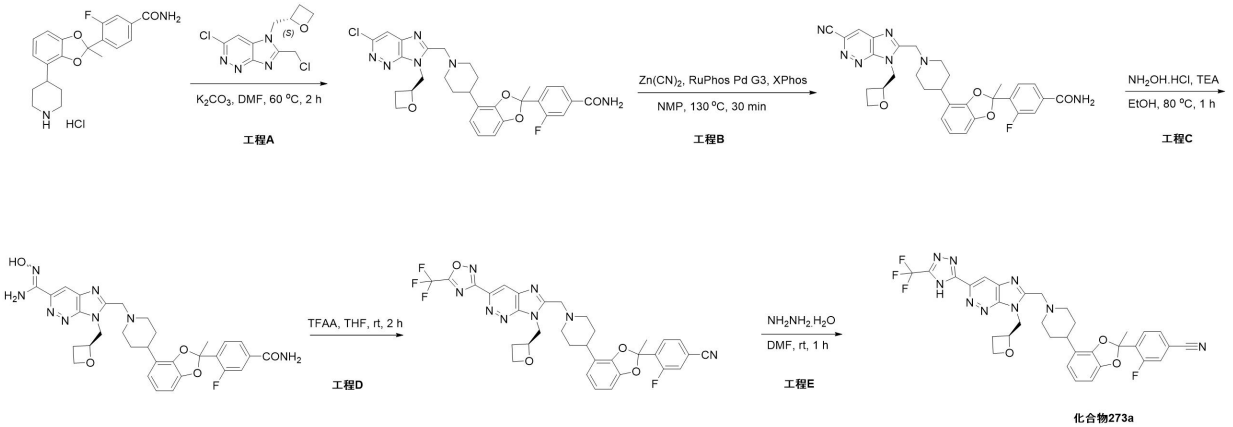
MS計算値: 675.2; MS実測値: 676.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.58 (s, 1 H), 7.79 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.70-6.83 (m, 3 H), 5.36-5.45 (m, 1 H), 5.13-5.22 (m, 1 H), 4.94-5.02 (m, 1 H), 4.47-4.70 (m, 2 H), 4.08-4.22 (m, 2 H), 3.03-3.18 (m, 2 H), 2.57-2.90 (m, 3 H), 2.35-2.47 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.90-2.10 (m, 2 H), 1.77-1.90 (m, 2 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.64, -112.09, -112.10

【０９１８】

実施例２２６：３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４２７ａ)

【化４１０】



工程Ａ：２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,

３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＴＦＡ塩(１２０mg、０.３６mmol)および(Ｒ)－２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０mg、０.３０mmol)、K_2CO_3(９１mg、０.９０mmol)のＤＭＦ(５mL)中の混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(６０mL)で希釈し、H_2O(４０mL×３)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１)で精製して、２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８５mg、収率：５０％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ５５８.２; ＭＳ実測値: ５５９.２ [M+H]$^+$

【０９１９】

工程Ｂ：２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８５mg、０.１５mmol)および$NH_2OH \cdot HCl$(６３mg、０.９０mmol)、ＴＥＡ(６１.６６mg、０.６１mmol)のＥｔＯＨ(４mL)中の混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、固体を乾燥させて、２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５０mg、粗製)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ５９１.２; ＭＳ実測値: ５９２.２ [M+H]$^+$

【０９２０】

工程Ｃ：３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４２７ａ)

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１０mg)のＤＭＦ(１.５mL)溶液にＴＥＡ(５.１５mg、０.０５１mmol)およびＣＤＩ(４.１１mg、０.０２５mmol)を加えた。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４２７ａ)(３.５mg、収率：３３％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ６１７.２; ＭＳ実測値: ６１８.２ [M+H]$^+$

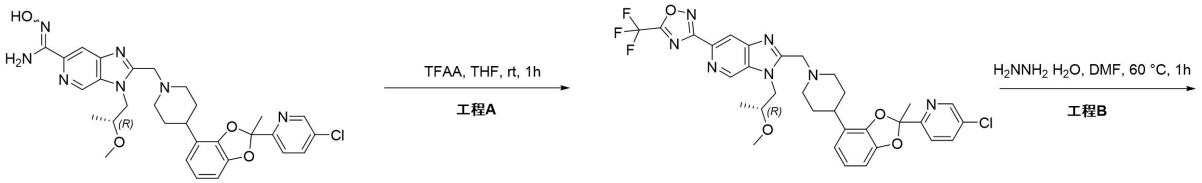
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.06 (s, 1 H), 8.71 (dd, J=5.2 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.97-8.04 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 1 H), 6.71-6.83 (m, 3 H), 4.40-4.57 (m, 2 H), 4.03-4.10 (m, 1 H), 3.85-3.94 (m, 1 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 3.00-3.11 (m, 4 H), 2.78-2.86 (m, 1 H), 2.56-2.70 (m, 1 H), 2.25-2.35 (m, 1 H), 2.13-2.25 (m, 1 H), 2.00 (d, J=5.2 Hz, 3 H)

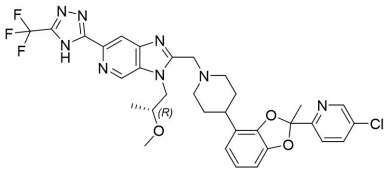
, 1.67-1.85 (m, 4 H), 1.13-1.26 (m, 3 H)

【０９２１】

実施例２２７：５－クロロ－２－{４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル}ピリジン(化合物４２８ａ)

【化４１１】





化合物428a

工程Ａ：３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５０mg)およびＴＦＡＡ(３６mg、０.１７mmol)のＴＨＦ(２mL)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、反応物を飽和$NaHCO_3$(１０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１５mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５６mg、収率：９８％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 669.2; MS実測値: 670.3 $[M+H]^+$

【０９２２】

工程Ｂ：５－クロロ－２－{４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル}ピリジン(化合物４２８ａ)

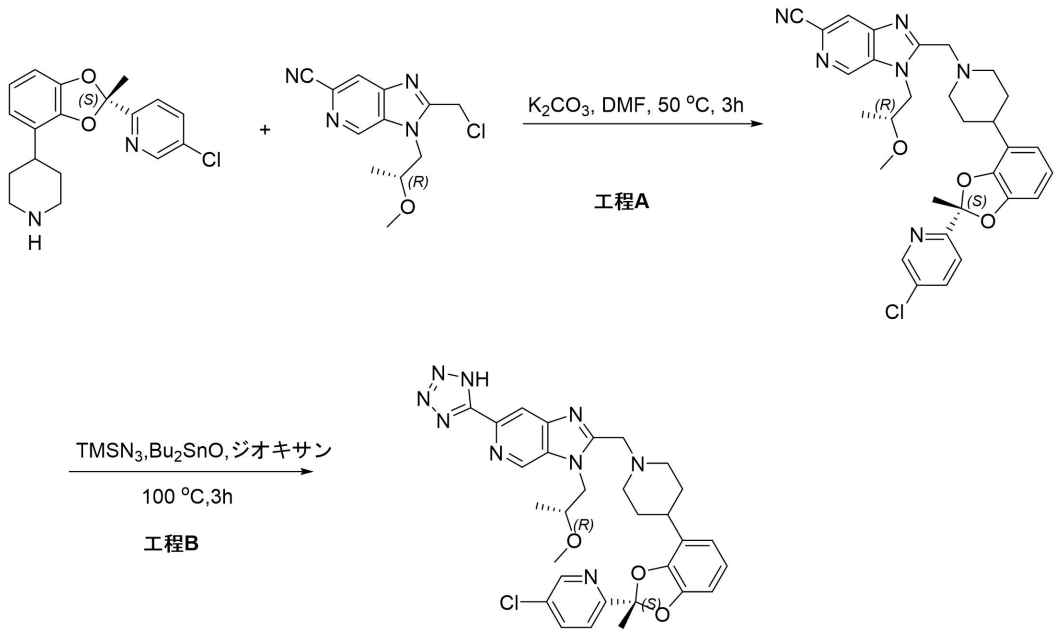
３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５６mg、０.０８４mmol)および$N_2H_4 \cdot H_2O$(８.３mg、０.１７mmol)のＤＭＦ(１.５mL)中の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(ＦＡ)で精製して、５－クロロ－２－{４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリ

ジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル}ピリジン(化合物４２８ａ)(２２mg、収率：４０％)を得た。
MS計算値: 668.2; MS実測値: 669.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.07 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.71 (dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.96-8.04 (m, 1 H), 7.57-7.62 (m, 1 H), 6.71-6.83 (m, 3 H), 4.42-4.57 (m, 2 H), 4.03-4.08 (m, 1 H), 3.85-3.98 (m, 1 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 3.02-3.13 (m, 4 H), 2.80-2.88 (m, 1 H), 2.58-2.70 (m, 1 H), 2.24-2.35 (m, 1 H), 2.14-2.24 (m, 1 H), 2.00 (d, J=5.2 Hz, 3 H), 1.68-1.85 (m, 4 H), 1.17-1.25 (m, 3 H). 19F-NMR (377 MHz): -63.53

【０９２３】

実施例２２８：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４２９ａ)

【化４１２】



化合物429a

工程Ａ：２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＴＦＡ塩(１２１mg、０.２８mmol)、(Ｒ)－２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(５０mg、０.１８mmol)、K_2CO_3(１１１mg、０.８１mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を５０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(２０mL)で反応停止させ、ＥＡ(１０mL×３)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８１mg、収率：８０％)を無色油状物として得た。MS計算値: 558.2; MS実測値: 558.9 [M+H]+

【０９２４】

工程Ｂ：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－

６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４２９ａ)

２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８１ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)のジオキサン(２ｍＬ)中の混合物にＴＭＳＮ$_3$(１６６ｍｇ、１.４５ｍｍｏｌ)およびＢｕ$_2$ＳｎＯ(１０４ｍｇ、０.４２ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.０３％ＴＦＡ／Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ)で精製して、５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４２９ａ)(２２ｍｇ、収率：２６％)を得た。

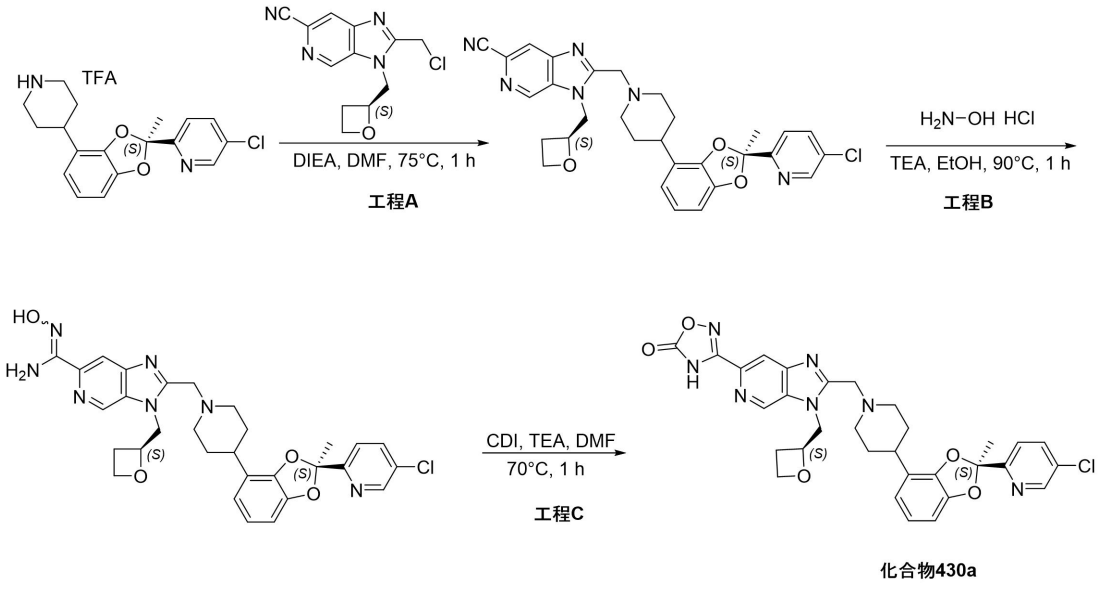
MS計算値: 601.2; MS実測値: 602.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1 H), 8.71 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.99 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.71-6.83 (m, 3 H), 4.42-4.58 (m, 2 H), 4.08 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.85-3.95 (m, 1 H), 3.78 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.02-3.11 (m, 4 H), 2.80-2.88 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 2.15-2.35 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.88 (m, 4 H), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3 H)

【０９２５】

実施例２２９：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３０ａ)

【化４１３】



工程Ａ：２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン(６７ｍｇ、０.１５１ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(５８ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)を加えた。２分後、(Ｓ)－６－ブロモ－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(３９ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を７５℃で１時間加熱した。水(１０ｍＬ)

で反応停止させ、酢酸エチル(２０mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：２)で精製して、２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(６０mg、７１％収率)を褐色固体として得た。MS計算値: 556.2; MS実測値: 557.6 $[M+H]^+$

【０９２６】

<u>工程Ｂ：２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド</u>

ヒドロキシルアミン塩酸塩(１５mg、０.２１６mmol)のＥｔＯＨ(２mL)溶液にＴＥＡ(３３mg、０.３２mmol)を加えた。２分後、２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(６０mg、０.１１mmol)を加えた。得られた混合物を９０℃で１時間加熱した。反応物を室温に冷却した。固体を濾過により集めた。固体を乾燥させて、２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５０mg、７８％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 589.2; MS実測値: 590.8 $[M+H]^+$

【０９２７】

<u>工程Ｃ：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３０ａ)</u>

２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０mg)のＤＭＦ(１.５mL)溶液にＣＤＩ(３３mg、０.２０３mmol)およびＴＥＡ(３１mg、０.３１mmol)を加えた。溶液を７０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３０ａ)(２７mg、収率：４３％)を白色固体として得た。

MS計算値: 615.2; MS実測値: 616.2 $[M+H]^+$

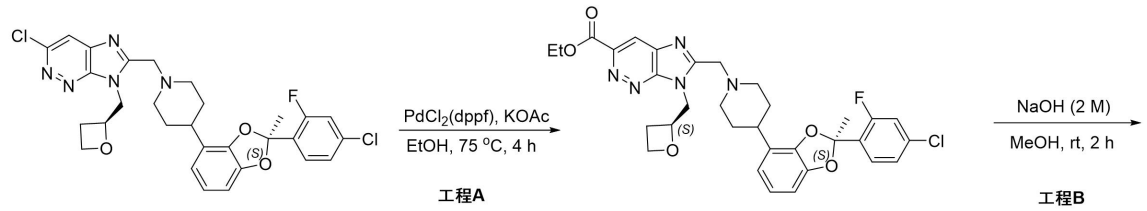
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1 H), 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.00 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.73-6.83 (m, 3 H), 5.12-5.20 (m, 1 H), 4.85-4.93 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 4.45-4.52 (m, 1 H), 4.36-4.45 (m, 1 H), 4.00 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 2.99-3.07 (m, 1 H), 2.83-2.90 (m, 1 H), 2.60-2.78 (m, 2 H), 2.38-2.51 (m, 1 H), 2.16-2.35 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.68-1.81 (m, 4 H)

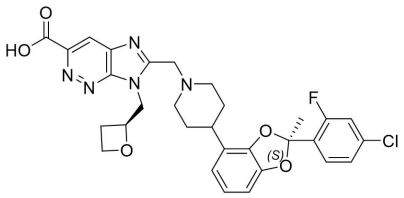
【０９２８】

実施例２３０：６－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－

３－カルボン酸(化合物４３１ａ)

【化４１４】





化合物431a

工程Ａ：エチル６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート

３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３００mg、０.５１mmol)、ＫＯＡｃ(１００mg、１.０mmol)、$PdCl_2$(ｄｐｐｆ)(３８mg、０.０５１mmol)のＥｔＯＨ(６.０mL)中の混合物を７５℃で４時間、ＣＯ下に撹拌した。反応完了後、混合物を直接カラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、エチル６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート(２００mg、収率：６２％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：６２１.２；ＭＳ実測値：６２２.１ $[M+H]^+$

【０９２９】

工程Ｂ：６－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(化合物４３１ａ)

エチル６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート(８０mg、０.１３mmol)のＭｅＯＨ(２.０mL)中の混合物にＮａＯＨ(２Ｍ、０.５mL)を加え、混合物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、残渣を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、６－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(化合物４３１ａ)(２３mg、収率：３０％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値：５９３.２；ＭＳ実測値：５９４.２ $[M+H]^+$

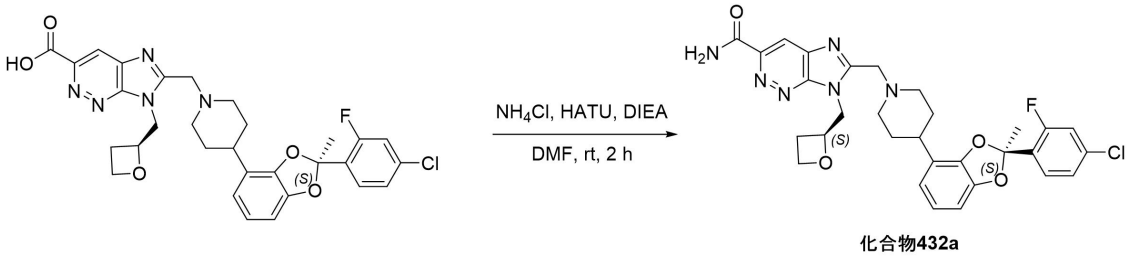
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.72-6.82 (m, 3 H), 5.22-5.30 (m, 1 H), 4.98-5.08 (m, 1 H), 4.85-4.93 (m, 1 H), 4.45-4.53 (m, 1 H), 4.37-4.43 (m,

1 H), 4.08 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 4.02 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 2.93-3.05 (m, 2 H), 2.62-2.79 (m, 2 H), 2.48-2.59 (m, 1 H), 2.25-2.36 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.70-1.90 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.78

【０９３０】

実施例２３１：６－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキサミド(化合物４３２ａ)

【化４１５】



化合物432a

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(１１０ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)、NH_4Cl(１６ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(９２ｍｇ、０.２４ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(７２ｍｇ、０.５６ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２.０ｍＬ)中の混合物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％$NH_3.H_2O$／H_2O／CH_3CN)で精製して、６－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキサミド(化合物４３２ａ)(３５ｍｇ、収率：３２％)を白色固体として得た。

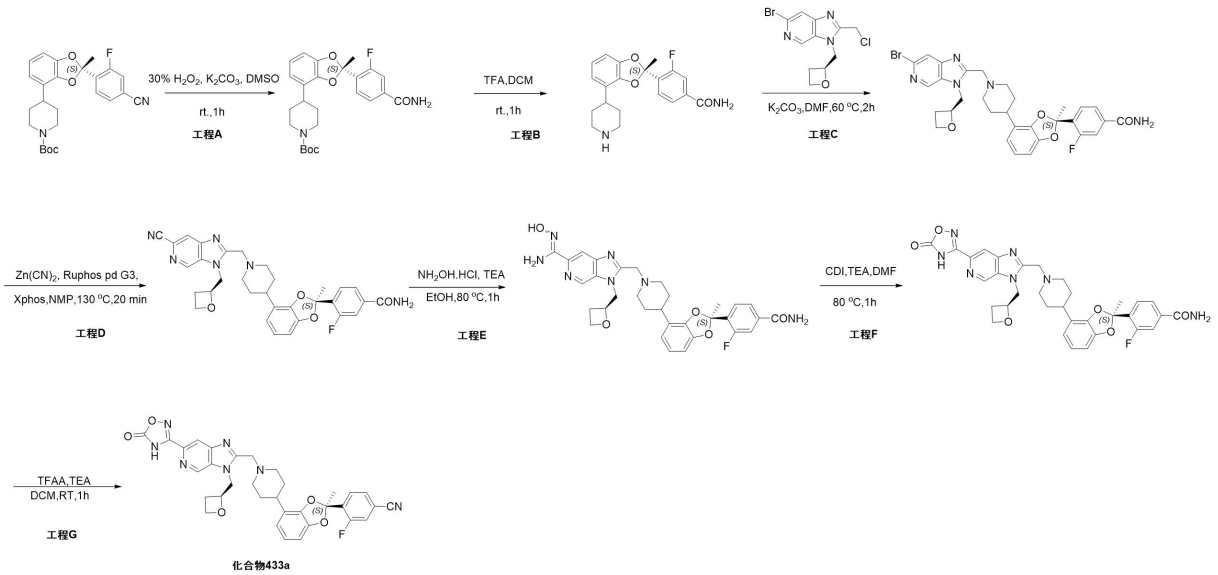
MS計算値: 592.2; MS実測値: 593.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (brs, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.85 (brs, 1 H), 7.52-7.61 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.72-6.83 (m, 3 H), 5.23-5.32 (m, 1 H), 4.98-5.05 (m, 1 H), 4.85-4.92 (m, 1 H), 4.45-4.53 (m, 1 H), 4.37-4.44 (m, 1 H), 3.99-4.10 (m, 2 H), 2.93-3.05 (m, 2 H), 2.60-2.79 (m, 2 H), 2.48-2.60 (m, 1 H), 2.24-2.35 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.70-1.90 (m, 4 H).^{19}F-NMR (377 MHz): -110.78

【０９３１】

実施例２３２：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４３３ａ)

【化４１６】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(２－(４－カルバモイル－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(２－(４－シアノ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２.０ｇ、４.６ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(２０ｍＬ)溶液に３０％H_2O_2(３ｍＬ)およびK_2CO_3(１.９ｇ、１３.７ｍｍｏｌ)を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(５０ｍＬ)で反応停止させ、ＥＡ(３０ｍＬ×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(２－(４－カルバモイル－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２.０ｇ、収率：９６％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：４５６.２；ＭＳ実測値：４５７.３ $[M+H]^+$

【０９３２】

工程Ｂ：(Ｓ)－３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(２－(４－カルバモイル－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(４４０ｍｇ、０.９６ｍｍｏｌ)、ＴＦＡ(１ｍＬ)のＤＣＭ(５ｍＬ)中の混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、減圧下に乾燥させて、(Ｓ)－３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(４００ｍｇ、粗製)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値：３５６.２；ＭＳ実測値：３５７.２ $[M+H]^+$

【０９３３】

工程Ｃ：４－((Ｓ)－４－(１－((６－ブロモ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド

(Ｓ)－３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(４００ｍｇ)のＤＭＦ(５ｍＬ)中の混合物にK_2CO_3(３８０ｍｇ、１０.９ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－６－ブロモ－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(１.５ｇ、１.２ｍｍｏｌ)を加えた。混合物６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(１００ｍＬ)で反応停止させ、ＥＡ(２００ｍＬ×２)で抽出した。抽出物を塩水(２００ｍＬ×３)で洗浄

した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、４－((Ｓ)－４－(１－((６－ブロモ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(４００mg、収率：５６.２５％)を褐色油状物として得た。MS計算値: 635.2; MS実測値: 636.2 [M+H]$^+$

【０９３４】

工程Ｄ：４－((Ｓ)－４－(１－((６－シアノ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド

４－((Ｓ)－４－(１－((６－ブロモ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(３５０mg、０.５５１mmol)のＮＭＰ(３mL)溶液にＺｎ(ＣＮ)$_2$(１９４mg、１.６５mmol)、Ruphos Pd G3(４６mg、０.０５５mmol)、Xphos(２６mg、０.０５５mmol)をＮ$_2$下に加えた。混合物を１３０℃で２０分間、Ｎ$_2$(１atm)下に撹拌した。反応完了後、混合物をＨ$_2$Ｏ(５０mL)で反応停止させ、ＥＡ(３０mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、４－((Ｓ)－４－(１－((６－シアノ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(１００mg、収率：３１％)を褐色固体として得た。MS計算値: 582.2; MS実測値: 583.3 [M+H]$^+$

【０９３５】

工程Ｅ：３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

４－((Ｓ)－４－(１－((６－シアノ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(１００mg、０.１７mmol)のＥｔＯＨ(５mL)中の混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩(２９mg、０.４３mmol)およびＴＥＡ(１０４mg、１.０mmol)を加えた。混合物をｒｔで１時間加熱し、次いで８０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過した。得られた固体を乾燥させて、３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(１４０mg、粗製)を白色固体として得た。MS計算値: 615.3; MS実測値: 616.4 [M+H]$^+$

【０９３６】

工程Ｆ：３－フルオロ－４－((Ｓ)－２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(１４０mg)、ＣＤＩ(７３mg、０.４５mmol)、ＴＥＡ(９１mg、０.９１mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＨ$_2$Ｏ(５０mL)で希釈し、ＥＡ(５０mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水

硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／９)で精製して、３－フルオロ－４－((Ｓ)－２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(４７mg、収率：３３％)を白色油状物として得た。MS計算値: 641.2; MS実測値: 642.3 $[M+H]^+$

【０９３７】

工程Ｇ：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４３３ａ)

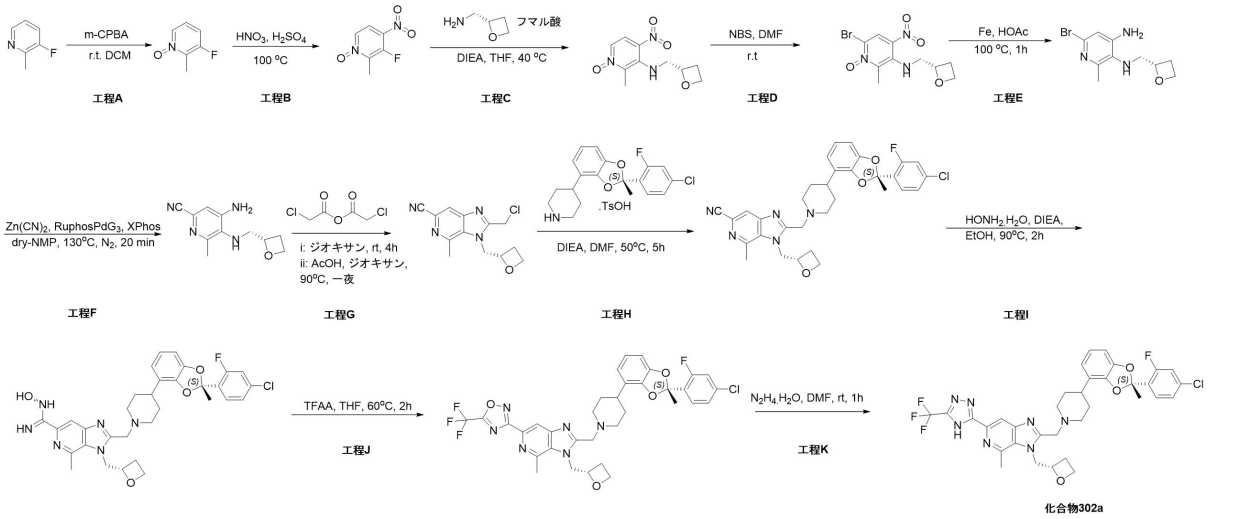
３－フルオロ－４－((Ｓ)－２－メチル－４－(１－((３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(４７mg、０.０７３mmol)、ＴＦＡＡ(１５３mg、０.７３３mmol)、ＴＥＡ(１４mg、０.１４６mmol)のＤＣＭ(１mL)中の混合物をＲＴで１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.０３％ＴＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４３３ａ)(３.３mg、収率：７.４％)を得た。MS計算値: 623.2; MS実測値: 624.2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1 H), 8.11-8.19 (m, 2 H), 7.98 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 7.70-7.78 (m, 2 H), 6.71-6.85 (m, 3 H), 5.11-5.20 (m, 1 H), 4.85-4.95 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 4.36-4.54 (m, 2 H), 4.01 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.07 (m, 1 H), 2.84-2.93 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 2 H), 2.15-2.35 (m, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.67-1.82 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz):-111.09

【０９３８】

実施例２３３：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(４－メチル－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物３０２ａ)

【化４１７】



工程Ａ：３－フルオロ－２－メチルピリジン１－オキシド

３－フルオロ－２－メチルピリジン(２.５ｇ、２２.５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２５ｍＬ)溶液にｍ－ＣＰＢＡ(５.４９ｇ、２７.０２ｍｍｏｌ)を０℃で加えた。反応物を室温で４時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、３－フルオロ－２－メチルピリジン１－オキシド(１.３ｇ、４６％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：１２７.０；ＭＳ実測値：１２８.１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９３９】

工程Ｂ：３－フルオロ－２－メチル－４－ニトロピリジン１－オキシド

３－フルオロ－２－メチルピリジン１－オキシド(１.３３ｇ、１０.５ｍｍｏｌ)の濃H_2SO_4(５ｍＬ)溶液にHNO_3(９.２ｍＬ)を室温で加えた。混合物を１００℃に加熱し、２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで氷に注加した。水層のｐＨ値を、飽和$NaHCO_3$を使用して５～６に調節した。水相をＤＣＭ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ＝１００％)で精製して、３－フルオロ－２－メチル－４－ニトロピリジン１－オキシド(７２７ｍｇ、４０％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：１７２.０；ＭＳ実測値：１７３.１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９４０】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－メチル－４－ニトロ－３－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン１－オキシド

３－フルオロ－２－メチル－４－ニトロピリジン１－オキシド(６２４ｍｇ、３.６３ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－オキセタン－２－イルメタンアミンフマル酸塩(６８５ｍｇ、４.７２ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１.４ｇ、１０.９ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１３ｍＬ)中の混合物を４０℃で一夜撹拌した。得られた混合物をＥＡ(５０ｍＬ)で希釈し、水(５０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１)で精製して、(Ｓ)－２－メチル－４－ニトロ－３－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン１－オキシド(６７６ｍｇ、７８％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：２３９.１；ＭＳ実測値：２４０.１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９４１】

工程Ｄ：(Ｓ)－６－ブロモ－２－メチル－４－ニトロ－３－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン１－オキシド

(Ｓ)－２－メチル－４－ニトロ－３－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン１－オキシド(２００ｍｇ、０.８３６ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液にＮＢＳ(１６４ｍｇ、０.９２ｍｍｏｌ)を室温で加えた。混合物を３時間撹拌し、ＥＡ(５０ｍＬ)で希釈し、水(５０ｍＬ×３)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１)で精製して、(Ｓ)

－６－ブロモ－２－メチル－４－ニトロ－３－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン１－オキシド(２３８mg、８９％収率)を橙色固体として得た。MS計算値: 317.0; MS実測値: 318.0 [M+H]$^+$

【０９４２】

工程Ｅ：(Ｓ)－６－ブロモ－２－メチル－Ｎ３－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－３,４－ジアミン

(Ｓ)－６－ブロモ－２－メチル－４－ニトロ－３－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン１－オキシド(３２０mg、１.０１mmol)、鉄粉(３７７mg、６.７４mmol)のＡｃＯＨ(１２mL)中の混合物を１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、ｐＨ値を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で７～８に調節した。混合物をＥＡ(２０mL×３)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１)で精製して、(Ｓ)－６－ブロモ－２－メチル－Ｎ３－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－３,４－ジアミン(１９０mg、７０.１％収率)を橙色固体として得た。MS計算値: 271.0; MS実測値: 272.0 [M+H]$^+$

【０９４３】

工程Ｆ：(Ｓ)－４－アミノ－６－メチル－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピコリノニトリル

(Ｓ)－６－ブロモ－２－メチル－Ｎ３－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－３,４－ジアミン(３０８mg、１.１３mmol)、Ｚｎ(ＣＮ)$_2$(１９８mg、１.６９mmol)、Ruphos Pd G3(９５mg、０.１１３mmol)およびXphos(５４mg、０.１１３mmol)のＮＭＰ(３mL)中の混合物を１３０℃で２０分間、Ｎ$_2$下に撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(７０mL)で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ(４０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、(Ｓ)－４－アミノ－６－メチル－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピコリノニトリル(１４８mg、６０％収率)を橙色固体として得た。MS計算値: 218.1; MS実測値: 219.3 [M+H]$^+$

【０９４４】

工程Ｇ：(Ｓ)－２－(クロロメチル)－４－メチル－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－４－アミノ－６－メチル－５－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピコリノニトリル(６５０mg、３.０mmol)および２－クロロ酢酸無水物(７６５mg、４.５mmol)のジオキサン(２０mL)中の混合物をｒｔで４時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１００mL)で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液(５０mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に蒸発乾固した。残渣をジオキサン(２０mL)に溶解し、ＡｃＯＨ(０.８mL)を加えた。混合物を９０℃で一夜撹拌した。混合物をＥＡ(１００mL)で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液(５０mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－４－メチル－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(２６５mg、収率：３２％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 276.1; MS実測値: 277.0 [M+ H]$^+$

【０９４５】

工程Ｈ：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンＴｓＯＨ塩(２２５mg、０.４３mmol)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－４－メチル－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１２０mg、０.４３mmol)、ＤＩＥＡ(１６６

mg、１.２９mmol)のＤＭＦ(３mL)溶液を５０℃で５時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０mL)で希釈し、H_2O(４０mL×３)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１)で精製して、２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１５０mg、収率：５９％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 587.2; ＭＳ実測値: 588.1 $[M+H]^+$

【０９４６】

工程Ｉ：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－ヒドロキシ－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１５０mg、０.２６mmol)、$HONH_2$・ＨＣｌ(３６mg、０.５１mmol)、ＤＩＥＡ(１６８mg、１.３０mmol)のＥｔＯＨ(４mL)溶液を９０℃で２時間撹拌した。沈殿を濾過により集め、ＥｔＯＨ(１mL)で洗浄した。固体を減圧下乾燥させて、２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－ヒドロキシ－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０mg、３９％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 620.2; ＭＳ実測値: 621.1 $[M+H]^+$

【０９４７】

工程Ｊ：３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－ヒドロキシ－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０mg、０.１mmol)、ＴＦＡＡ(３滴)のＴＨＦ(３mL)溶液を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０mL)で希釈し、飽和$NaHCO_3$(２０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＥＡ＝１００％)で精製して、３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５８mg、収率：８３％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: 698.2; ＭＳ実測値: 699.3 $[M+H]^+$

【０９４８】

工程Ｋ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(４－メチル－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物３０２ａ)

３－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イ

ル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５８mg、０.０８mmol)、ヒドラジン水和物(１滴)のＤＭＦ(１mL)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(４－メチル－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物３０２ａ)(２７mg、収率：４６%)を白色固体として得た。

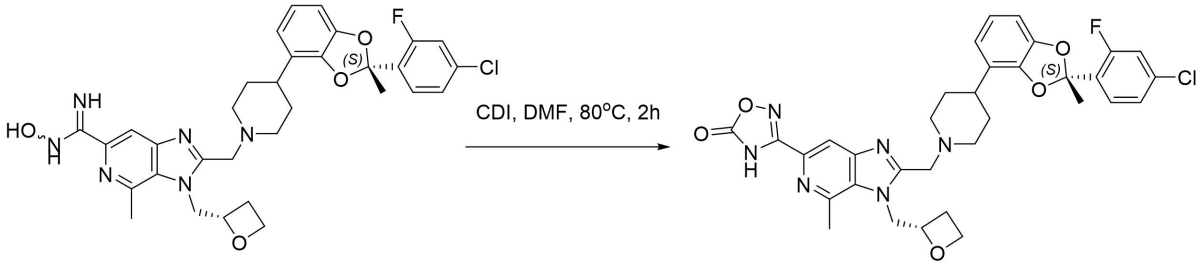
MS計算値: 697.2; MS実測値: 698.3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.14 (s, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.72-6.81 (m, 3 H), 5.15-5.23 (m, 1 H), 5.02-5.11 (m, 1 H), 4.80-4.87 (m, 1 H), 4.48-4.56 (m, 1 H), 4.37-4.44 (m, 1 H), 4.05 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.00-3.08 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 2.72-2.83 (m, 1 H), 2.60-2.72 (m, 1 H), 2.42-2.51 (m, 1 H), 2.18-2.35 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.63-1.88 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.71, -110.77

【０９４９】

実施例２３４：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－４－メチル－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３４ａ)

【化４１８】



化合物434a

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－ヒドロキシ－４－メチル－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５０mg、０.０８mmol)、ＣＤＩ(２０mg、０.１２mmol)、ＴＥＡ(１６mg、０.１６mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(３０mL)で希釈し、H_2O(２０mL×３)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－４－メチル－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３４ａ)(２７mg、収率：５２%)を白色固体として得た。

MS計算値: 646.2; MS実測値: 647.1 $[M+H]^+$

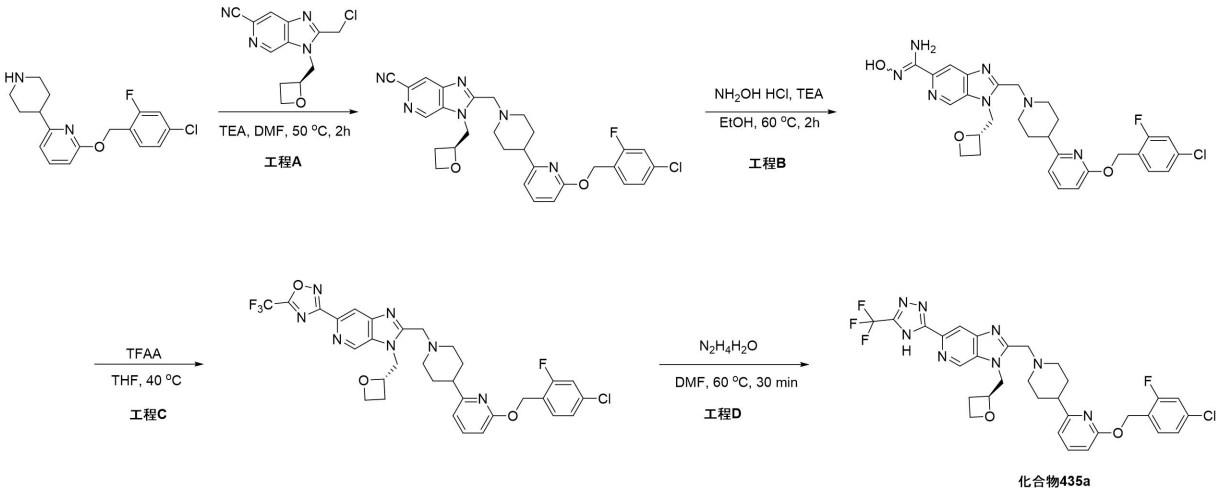
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.02 (s, 1 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.71-6.83 (m, 3 H), 5.14-5.22 (m, 1 H), 5.00-5.09 (m, 1 H), 4.79-4.86 (m, 1 H), 4.47-4.55 (m, 1 H), 4.34-4.42 (m, 1 H), 4.04 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.13 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 2.60-2.82 (m, 2 H), 2.40-2.54 (

m, 1 H), 2.17-2.35 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.62-1.88 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.76

【０９５０】

実施例２３５：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４３５ａ)

【化４１９】



化合物435a

<u>工程Ａ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル</u>

２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(６０ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(４０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(９２ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をH_2O(２５ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(９０ｍｇ、粗製、約１００％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：５４６.２；ＭＳ実測値：５４７.４ $[M+H]^+$

【０９５１】

<u>工程Ｂ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド</u>

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ)、$NH_2OH.HCl$(４６ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(１００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(１ｍＬ)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をH_2O(２０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(１０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０ｍｇ、粗製、６３％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：５７９.２；ＭＳ実測値：５８０.２

[M+H]$^+$

【０９５２】

工程Ｃ：(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０mg)のＴＨＦ(１mL)中の混合物にＴＦＡＡ(８７mg、０.４１mmol)をｒｔで加えた。得られた混合物を４０℃で２時間撹拌し、次いでＥＡ(５mL)で希釈した。飽和$NaHCO_3$(約１０mL)を加え、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１)で精製して、(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３２mg、４７％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 657.2; MS実測値: 658.1 [M+H]$^+$

【０９５３】

工程Ｄ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４３５ａ)

(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３２mg、０.０４９mmol)のＤＭＦ(０.５mL)中の混合物に$N_2H_4・H_2O$(１０mg、０.１９６mmol)を加えた。得られた混合物を６０℃で３０分間撹拌し、直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ)で精製して、２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４３５ａ)(６.６mg、２０％収率)を白色固体として得た。

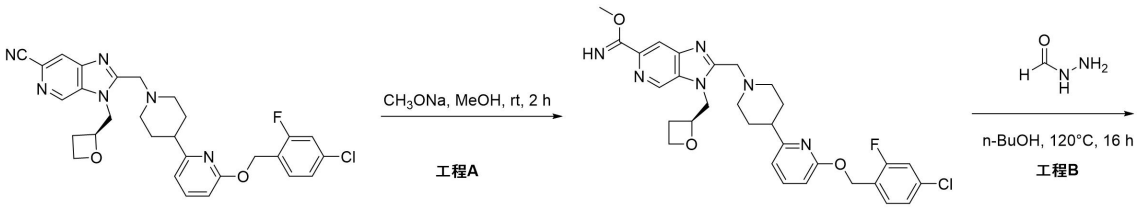
MS計算値: 656.2; MS実測値: 657.3 [M+H]$^+$

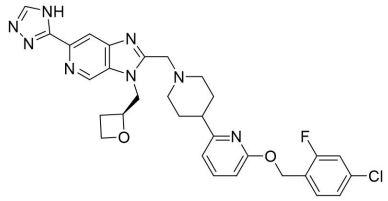
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.31 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.70 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.05-5.15 (m, 1 H), 4.73-5.00 (m, 4 H), 4.47-4.56 (m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 3.67-3.83 (m, 2 H), 3.25-3.40 (m, 2 H), 2.89-3.03 (m, 1 H), 2.70-2.83 (m, 1 H), 2.32-2.43 (m, 1 H), 2.05-2.20 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.73, -115.18

【０９５４】

実施例２３６：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４３６ａ)

【化４２０】





化合物436a

工程Ａ：メチル(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(２００mg、０.３７mmol)のＭｅＯＨ(５mL)溶液にCH_3ONa(１９８mg、３.７mmol)を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮し、カラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、メチル(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(２００mg、９５％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 578.2; MS実測値: 579.8 $[M+H]^+$

【０９５５】

工程Ｂ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４３６ａ)

メチル(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(１５０mg、０.２６mmol)のｎ－ＢｕＯＨ(２mL)溶液にホルモヒドラジド(６２mg、１.０mmol)およびＤＩＥＡ(１３４mg、１.０mmol)を加えた。反応物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣで精製して、２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４３６ａ)(６５mg、４３％収率)を白色固体として得た。

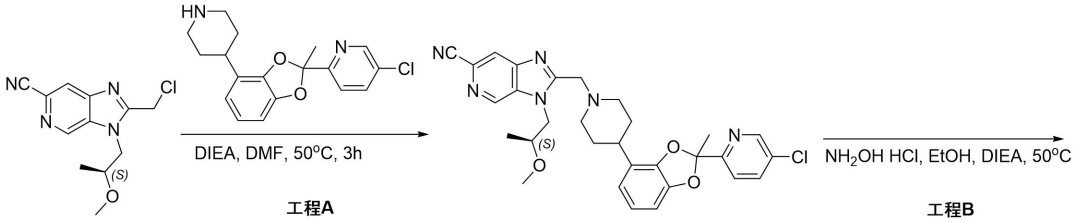
MS計算値: 588.2; MS実測値: 589.3 $[M+H]^+$

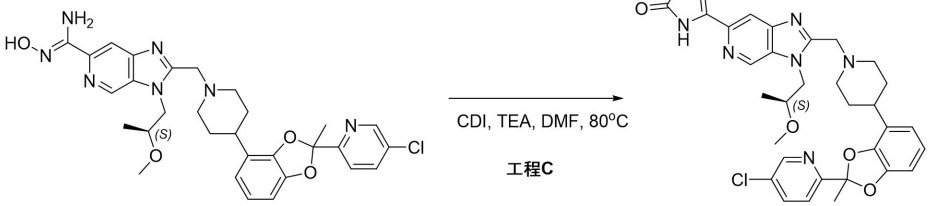
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.71 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.61 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J=10.0 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.0 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 4.86-5.00 (m, 3 H), 4.73-4.82 (m, 1 H), 4.47-4.56 (m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 3.70-3.90 (m, 2 H), 3.28-3.45 (m, 2 H), 2.90-3.05 (m, 1 H), 2.70-2.82 (m, 1 H), 2.30-2.43 (m, 1 H), 2.03-2.22 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -115.19

【０９５６】

実施例２３７：３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３７ａ)

【化４２１】





化合物437a

工程Ａ：２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１００mg、０.３８mmol)、５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン(１２４mg、０.３８mmol)およびＤＩＥＡ(１４７mg、１.１４mmol)のＤＭＦ(４mL)中の混合物を５０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物を酢酸エチル(２０mL)で希釈し、塩水(１５mL×２)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(２０２mg、収率：９５％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 558.2; MS実測値: 559.3 [M+H]+

【０９５７】

工程Ｂ：２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(２０２mg、０.３６mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(５０mg、０.７２mmol)およびＤＩＥＡ(２３２mg、１.８mmol)のＥｔＯＨ(５mL)中の混合物を５０℃で６時間撹拌した。混合物をＥＡ(１５mL)で希釈し、塩水(１５mL×１)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキ

ソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１８０mg、収率：８４％)を白色固体として得た。MS計算値: 591.2; MS実測値: 592.2 [M+H]+

【０９５８】

工程Ｃ：３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３７ａ)

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６２mg、０.１５mmol)、ＣＤＩ(１０２mg、０.６３mmol)およびＴＥＡ(４６mg、０.４５mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ(ＦＡ)で直接精製して、３－[２－({４－[２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３７ａ)(２３mg、収率：１４％)を白色固体として得た。

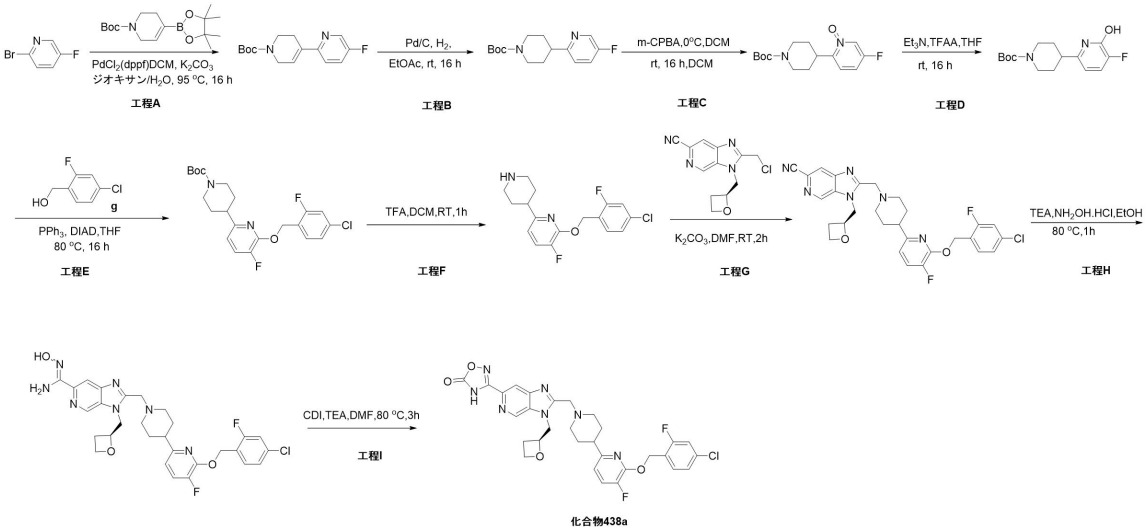
MS計算値: 617.2; MS実測値: 618.4 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.98-8.04 (m, 1 H), 7.59 (dd, J=8.0 Hz, 6.0 Hz, 1 H), 6.75-6.83 (m, 2 H), 6.70-6.75 (m, 1 H), 4.40-4.55 (m, 2 H), 4.02-4.17 (m, 1 H), 3.83-3.95 (m, 1 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 3.00-3.10 (m, 4 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 2.58-2.70 (m, 1 H), 2.10-2.35 (m, 2 H), 2.00 (d, J=4.8 Hz, 3 H), 1.67-1.85 (m, 4 H), 1.19 (t, J=6.0 Hz, 3H)

【０９５９】

実施例２３８：３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３８ａ)

【化４２２】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル５－フルオロ－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート

２－ブロモ－５－フルオロピリジン(１０ｇ、５６.８２mmol)のジオキサン(５００ｍ

L)およびH_2O(５０mL)溶液にｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１９.３ｇ、６２.４mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2・ＤＣＭ(４.８ｇ、５.７mmol)およびK_2CO_3(２３.５ｇ、１７０.３mmol)を加えた。反応混合物を９５℃で１６時間、N_2下に撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(１Ｌ)で反応停止させ、ＥＡ(５００mL×３)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１０／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－フルオロ－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート(１５.０ｇ、収率：９６％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ２７８.１; ＭＳ実測値: ２７９.３ $[M+H]^+$

【０９６０】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル５－フルオロ－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート(３ｇ、１０.７１mmol)、Ｐｄ／Ｃ(３００mg、炭素上１０％、約５５％水で湿潤)のＥｔＯＡｃ(５mL)中の混合物を室温で１６時間、H_2(１atm)下に拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２.８ｇ、収率：９４％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: ２８０.２; ＭＳ実測値: ２８１.３ $[M+H]^+$

【０９６１】

工程Ｃ：２－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペリジン－４－イル)－５－フルオロピリジン１－オキシド

ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２.８ｇ)のＤＣＭ(３０mL)中の混合物にｍ－ＣＰＢＡ(４.３ｇ、２５.１mmol)を０℃で加えた。混合物室温で１６時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(２００mL)で反応停止させ、ＥＡ(１００mL×３)で抽出した。抽出物を塩水(２００mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、２－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペリジン－４－イル)－５－フルオロピリジン１－オキシド(１.２ｇ、収率：４０％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ２９６.２; ＭＳ実測値: ２４１.２ $[M-56+H]^+$

【０９６２】

工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－フルオロ－６－ヒドロキシピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

２－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペリジン－４－イル)－５－フルオロピリジン１－オキシド(１.２ｇ、４.０５mmol)のＴＨＦ(３０mL)溶液にＴＦＡＡ(８.５ｇ、４０.５mmol)、Et_3N(８２０mg、８.１１mmol)を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(１００mL)で反応停止させ、ＥＡ(１００mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－フルオロ－６－ヒドロキシピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(６４４mg、収率：５４％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ２９６.２; ＭＳ実測値: ２４１.２ $[M-56+H]^+$

【０９６３】

工程Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(５－フルオロ－６－ヒドロキシピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(６４４mg、２.２mmol)のＴＨＦ(１０mL)中の混合物に(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メタノール(５２３mg、３.３mmol)、PPh_3(８５４mg、３.３mmol)およびＤＩＡＤ(６５８mg、３.３mmol)を加えた。混合物を８０℃で

１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を蒸発させ、残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(７００mg、収率：７４％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 438.2; MS実測値: 383.0 [M-56+H]$^+$

【０９６４】

工程Ｆ：２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロ－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２００mg、０.５２mmol)およびＴＦＡ(０.５mL)のＤＣＭ(１.５mL)中の混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を蒸発させて、２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロ－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジンＴＦＡ塩(１５０mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値: 338.1; MS実測値: 339.2 [M+H]$^+$

【０９６５】

工程Ｇ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロ－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジンＴＦＡ塩(１５０mg)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(４０mg、０.１５mmol)、K_2CO_3(５００mg、３.６２mmol)のＤＭＦ(５mL)中の混合物をＲＴで２時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(１００mL)で反応停止させ、ＥＡ(１００mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(５０mg、収率：５７％)を得た。MS計算値: 564.2; MS実測値: 565.3 [M+H]$^+$

【０９６６】

工程Ｈ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(５０mg、０.０８５mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(１４.５mg、０.２１mmol)、ＴＥＡ(５２mg、０.５１mmol)のＥｔＯＨ(５mL)中の混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(５０mL)で希釈し、ＥＡ(５０mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(４０mg、収率：８０％)を白色油状物として得た。MS計算値: 597.2; MS実測値: 598.3 [M+H]$^+$

【０９６７】

工程Ｉ：３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３８ａ)

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(４０mg、０.０６７mmol)、ＣＤＩ(２１mg、０.１３４mmol)、ＴＥＡ(２７mg、０.２６８mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.０３％ＴＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、３－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３８ａ)(７.４mg、収率：１８％)を得た。

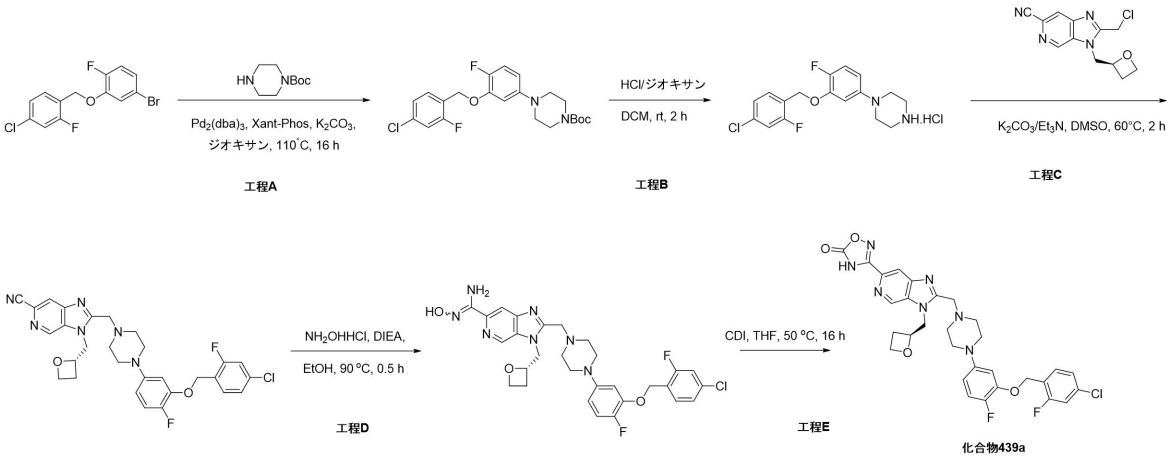
MS計算値: 623.2; MS実測値: 624.1 $[M+H]^+$

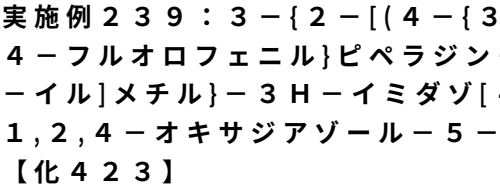
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.54-7.62 (m, 2 H), 7.48 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J=8.0 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 5.12-5.21 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 4.38-4.54 (m, 2 H), 4.01 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.98-3.05 (m, 1 H), 2.82-2.90 (m, 1 H), 2.57-2.79 (m, 2 H), 2.40-2.55 (m, 1 H), 2.16-2.35 (m, 2 H), 1.60-1.85 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -115.07, -143.99

【０９６８】

実施例２３９：３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}ピペラジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３９ａ)

【化４２３】





工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－カルボキシラート

４－ブロモ－２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－１－フルオロベンゼン(５００mg、１.５１mmol)、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシラート(２８１mg、１.５１mmol)、Pd_2dba_3(１３７mg、０.１５mmol)、XantPhos(１７３mg、０.３０mmol)およびK_2CO_3(６２３mg、４.５２mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)中の混合物を１１０℃でＡｒ下に１６時間撹拌した。混合物を水(２００mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×２００mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣を濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－カルボキシラート(２３０mg、収率：３４.９％)を黄色油状物として得た。MS計算値:438.2; MS実測値:439.1 $[M+H]^+$

【０９６９】

工程Ｂ：１－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－カルボキシラート(２３０ｍｇ、０.５２５ｍｍｏｌ)および塩酸１,４－ジオキサン溶液(５ｍＬ、４Ｍ)のＤＣＭ(５ｍＬ)中の混合物をｒｔで２時間撹拌した。混合物を濃縮して、１－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン塩酸塩(１９７ｍｇ、粗製)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値:338.1; ＭＳ実測値:339.1 [M+H]$^+$

【０９７０】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

１－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン塩酸塩(１７０ｍｇ)、K_2CO_3(１８８ｍｇ、１.３６ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１３７ｍｇ、１.３６ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(２ｍＬ)中の混合物をｒｔで３０分間撹拌した。(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１１９ｍｇ、０.４５３ｍｍｏｌ)を加え、混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(４０ｍｇ、収率：１５％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値:564.2; ＭＳ実測値:565.1 [M+H]$^+$

【０９７１】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(４０ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ)、$NH_2OH.HCl$(１０ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)およびＤＩＥＡ(１８ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(５ｍＬ)中の混合物を９０℃で０.５時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(３５ｍｇ、収率：８３％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値:597.2; ＭＳ実測値:598.0 [M+H]$^+$

【０９７２】

工程Ｅ：３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}ピペラジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３９ａ)

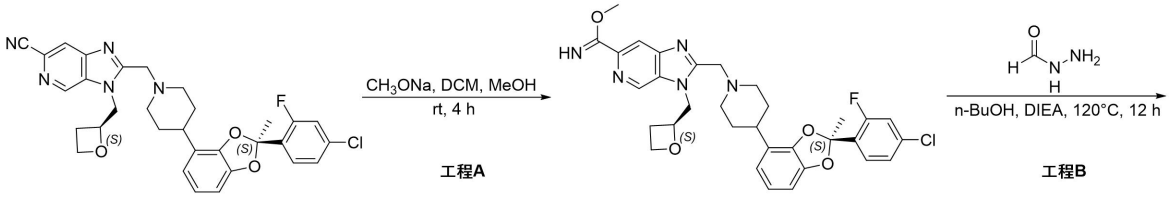
(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１５ｍｇ、０.０２５ｍｍｏｌ)およびＣＤＩ(２０ｍｇ、０.１２５ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２ｍＬ)中の混合物を５０℃で１６時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、３－{２－[(４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}ピペラジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４３９ａ)(７.３ｍｇ、収率：４７％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値:623.2; ＭＳ実測値:624.1 [M+H]$^+$

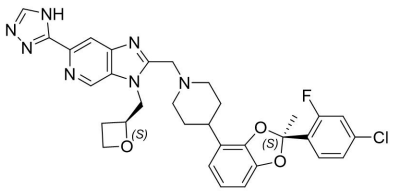
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.15 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 1.6 Hz/J = 10.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 2.0 Hz/J = 8.4 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 9.2 Hz/J = 11.2 Hz, 1 H), 6.88 - 6.81 (m, 1 H), 6.50 - 6.44 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 5.20 - 5.11 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1 H), 4.78 - 4.70 (m, 1 H), 4.55 - 4.46 (m, 1 H), 4.45 - 4.38 (m, 1 H), 4.08 - 3.87 (m, 2 H), 3.10 (t, J = 3.6 Hz, 4 H), 2.78 - 2.58 (m, 4 H), 2.05 - 1.95 (m, 2 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -114.99, -146.05

【０９７３】

実施例２４０：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４４０ａ)

【化４２４】





化合物440a

工程Ａ：メチル２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(６０ｍｇ、０.１０ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１ｍＬ)およびＭｅＯＨ(１ｍＬ)溶液にナトリウムメタノラート(５６ｍｇ、１.０４ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を室温で４時間撹拌した。水(１０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１０ｍＬ×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、メチル２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(４０ｍｇ、収率：６３％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 605.2; ＭＳ実測値: 304.0 $[M/2+H]^+$

【０９７４】

工程Ｂ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４４０ａ)

メチル２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オ

キセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(５０mg、０.０８２mmol)のｎ－ＢｕＯＨ(１.５mL)溶液にホルモヒドラジド(１９.８mg、０.３３０mmol)およびＤＩＥＡ(４２.６mg、０.３３０mmol)を加えた。溶液を１２０℃で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４４０ａ)(５.２mg、収率：１０％)を白色固体として得た。

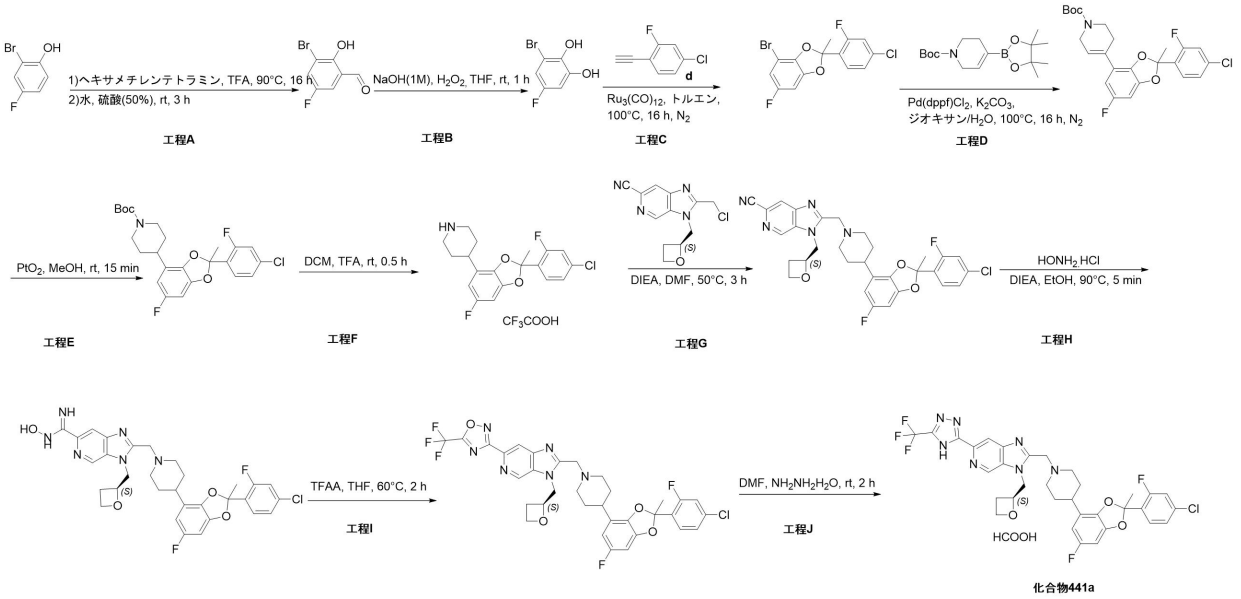
MS計算値: 615.2; MS実測値: 616.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.10 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.02 (brs, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.71-6.82 (m, 3 H), 5.13-5.22 (m, 1 H), 4.85-4.93 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 4.46-4.53 (m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 4.00 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.84 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.08 (m, 1 H), 2.85-2.93 (m, 1 H), 2.60-2.78 (m, 2 H), 2.40-2.54 (m, 1 H), 2.17-2.35 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.65-1.85 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.79

【０９７５】

実施例２４１：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４４１ａ)

【化４２５】



工程Ａ：３－ブロモ－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

２－ブロモ－４－フルオロフェノール(５.０ｇ、２６.２mmol)のＴＦＡ(１３mL)溶液にヘキサメチレンテトラミン(７.３ｇ、５２.４mmol)を加えた。混合物を９０℃で１６時間、N_2下に撹拌した。反応混合物をｒｔに冷却し、次いで水(５０mL)および５０％硫酸(２０mL)を加えた。混合物をｒｔで３時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１００mL)で抽出した。有機相を１Ｎ　ＨＣｌ(１００mL)および水(１００mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。有機層をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝３／１)で精製して、３－ブロモ－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド(３.８ｇ、６６％収率)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1 H), 10.10 (d, J=1.6 Hz, 1 H

), 7.92 (dd, J=8.0, 3.2 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.0, 2.8 Hz, 1 H)

【０９７６】

工程Ｂ：３－ブロモ－５－フルオロベンゼン－１,２－ジオール

３－ブロモ－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド(５００mg、２.３mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液にＮａＯＨ(１mol／Ｌ、２.６mL)、次いで３０％H_2O_2(３.１mL)をゆっくり加えた。混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物のｐＨ値を０℃で１Ｎ　ＨＣｌで５～６に調節し、水(１０mL)で希釈した。混合物をＥＡ(５０mL)で抽出した。有機相を塩水(２０mL×３)で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝３／１)で精製して、３－ブロモ－５－フルオロベンゼン－１,２－ジオール(４６０mg、９７％収率)を暗褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.06 (br.s, 1 H), 9.18 (br.s, 1H), 6.82 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=10.0, 2.8 Hz, 1 H)

【０９７７】

工程Ｃ：４－ブロモ－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール

３－ブロモ－５－フルオロベンゼン－１,２－ジオール(２００mg、０.９７mmol)および４－クロロ－１－エチニル－２－フルオロベンゼン(１６４mg、１.０６mmol)のトルエン(５mL)溶液に$Ru_3(CO)_{12}$(３１mg、０.０４８mmol)を加えた。混合物を１００℃で１６時間、N_2下に撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１５／１)で精製して、４－ブロモ－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール(１３５mg、３９％収率)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.38-7.42 (m, 1 H), 7.01-7.08 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H)

【０９７８】

工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート

４－ブロモ－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール(１３５mg、０.３７mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１１５mg、０.３７mmol)およびK_2CO_3(１５５mg、１.１２mmol)のジオキサン／H_2O(３mL／０.３mL)中の混合物に$Pd(dppf)Cl_2$(２７mg、０.０３７mmol)を加えた。得られた混合物を１００℃で１６時間、N_2下に撹拌した。反応完了後、混合物を濾過した。濾液をＥＡ(５０mL)で希釈し、塩水(２０mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１０／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１３５mg、７８％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 463.1; ＭＳ実測値: 486.1 $[M+23]^+$

【０９７９】

工程Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１３５mg、０.２９mmol)のＭｅＯＨ(３mL)溶液にPtO_2(１０mg)を加えた。混合物をｒｔで１５分間、H_2雰囲気下に撹拌した。反応完了後、反応

混合物を濾過し、濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１２０mg、収率：８８％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ４６５.２; ＭＳ実測値: ４８８.１ [Ｍ+２３]$^+$

【０９８０】

工程Ｆ：４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１２０mg)のＤＣＭ／ＴＦＡ(３mL／１mL)中の混合物をｒｔで３０分間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮して、４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン(１２０mg、粗製ＴＦＡ塩)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ３６５.１; ＭＳ実測値: ３６６.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０９８１】

工程Ｇ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンＴＦＡ塩(１００mg)の乾燥ＤＭＦ(２mL)溶液にＤＩＥＡ(８１mg、０.６２mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(５５mg、０.２１mmol)を加えた。混合物を５０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１０mL)で希釈し、塩水(１０mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０mg、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ５９１.２; ＭＳ実測値: ５９２.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０９８２】

工程Ｈ：２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０mg、０.１４mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(１９mg、０.２７mmol)およびＤＩＥＡ(８７mg、０.６８mmol)のＥｔＯＨ(２mL)中の混合物を９０℃で５分間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、固体を乾燥させて、２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０mg、７１.１％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ６２４.２; ＭＳ実測値: ６２５.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０９８３】

工程Ｉ：３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３

－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０mg)およびＴＦＡＡ(６０mg、０.２９mmol)のＴＨＦ(２mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１０mL)で希釈し、飽和$NaHCO_3$(１０mL×１)および水(１０mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(４０mg、５９.３％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 702.2; MS実測値: 703.2 $[M+H]^+$

【０９８４】

工程Ｊ：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４４１ａ)

３－(２－((４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(４０mg、０.０５７mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物にヒドラジン水和物(９mg、０.１７mmol)を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで直接精製して、４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－６－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４４１ａ)(５.２mg、収率：１３％)を得た。

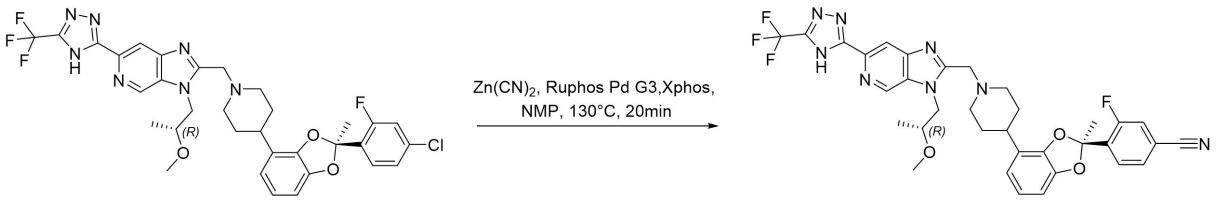
MS計算値: 701.2; MS実測値: 702.3 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.52-7.61 (m, 2 H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J=10.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.15-5.21 (m, 1 H), 4.85-4.95 (m, 1 H), 4.70-4.79 (m, 1 H), 4.38-4.55 (m, 2 H), 4.00 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.08 (m, 1 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 3 H), 2.15-2.36 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.65-1.80 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.21, -110.74, -110.78, -119.89, -119.90

【０９８５】

実施例２４２：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４４２ａ)

【化４２６】



化合物442a

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(５５mg、０.０８mmol)、Ｚｎ(ＣＮ)$_2$(２８mg、０.２４mmol)、Ruphos Pd G3(１３.４mg、０.０１６mmol)およびXphos(１１.５mg、０.０２４mmol)のＮＭＰ(１.５mL)中の混合物を１３０℃で２０分間、N_2下に撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(ＦＡ)で精製して、３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４４２ａ)(１４mg、収率：２６％)を得た。

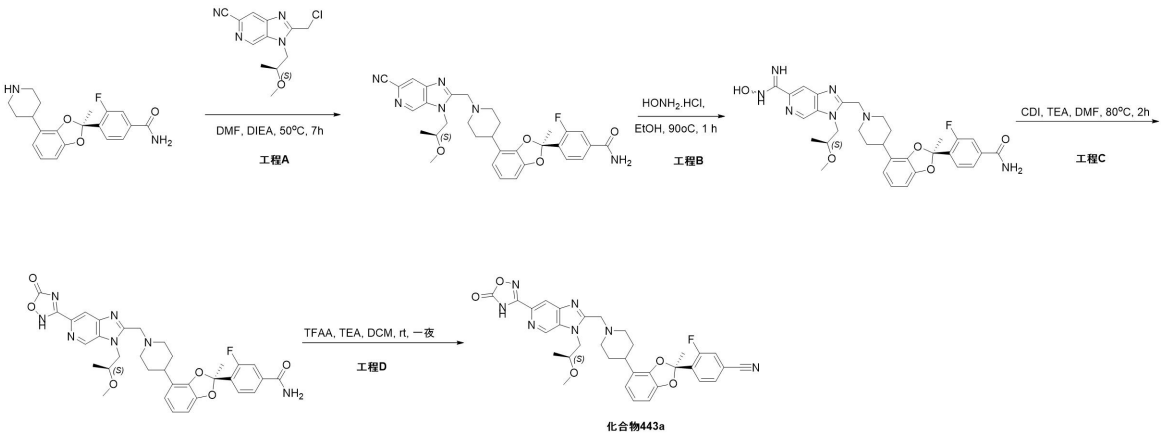
MS計算値: 676.2; MS実測値: 677.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.09 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.94-7.99 (m, 1 H), 7.70-7.76 (m, 2 H), 6.72-6.84 (m, 3 H), 4.46-4.60 (m, 2 H), 4.06 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.85-3.97 (m, 1 H), 3.80 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 3.03-3.10 (m, 1 H), 2.83-2.90 (m, 1 H), 2.60-2.73 (m, 1 H), 2.26-2.35 (m, 1 H), 2.15-2.28 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.70-1.83 (m, 4 H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -63.68, -110.95

【０９８６】

実施例２４３：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４４３ａ)

【化４２７】



化合物443a

<u>工程Ａ：４－((Ｓ)－４－(１－((６－シアノ－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド</u>

(Ｓ)－３－フルオロ－４－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミドＴＦＡ塩(２１３mg、０.３８mmol)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１００mg、０.３８mmol)、ＤＩＥＡ(１４７mg、１.１４mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を５０℃で７時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０mL)で希釈し、H_2O(４０mL×３)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／３)で精製して、４－((Ｓ)－４－(１－((６－シアノ－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(１１０mg、収率：４９％)を白色固体として得た。MS計算値: 584.2; MS実測値: 585.2 $[M+H]^+$

【０９８７】

工程Ｂ：３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((６－(Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

４－((Ｓ)－４－(１－((６－シアノ－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－３－フルオロベンズアミド(１１０mg、０.１９mmol)、$HONH_2$・ＨＣｌ(２６mg、０.３８mmol)、ＤＩＥＡ(７４mg、０.５７mmol)のＥｔＯＨ(４mL)溶液を９０℃で１時間撹拌した。反応物を濾過した。得られた固体を減圧下乾燥させて、３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((６－(Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(４５mg、４０％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 617.3; MS実測値: 618.2 $[M+H]^+$

【０９８８】

工程Ｃ：３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－６－(５－オキソ－２,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド

３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((６－(Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(４５mg)、ＣＤＩ(１８mg、０.１１mmol)、ＴＥＡ(１４mg、０.１４mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(３０mL)で希釈し、H_2O(２０mL×３)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－６－(５－オキソ－２,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(粗製、６５mg)を黄色油状物として得た。MS計算値: 643.3; MS実測値: 644.2 $[M+H]^+$

【０９８９】

工程Ｄ：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４４３ａ)

３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－６－(５－オキソ－２,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ

[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(６５ｍｇ、粗製)、ＴＦＡＡ(２９ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(２１ｍｇ、０.２１ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２ｍＬ)中の混合物をｒｔで一夜撹拌した。反応完了後、混合物をＤＣＭ(３０ｍＬ)で希釈し、飽和$NaHCO_3$(２０ｍＬ×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－(５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４４３ａ)(８.２ｍｇ、収率：１９％、２工程)を白色固体として得た。

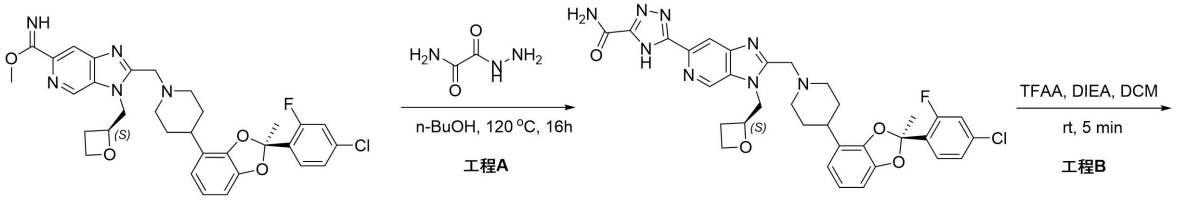
MS計算値: 625.2; MS実測値: 626.4 $[M+H]^+$

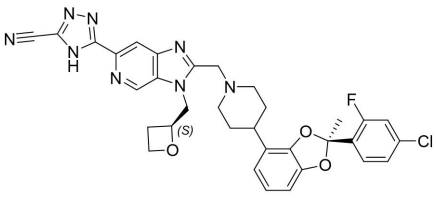
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (br s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.99 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.76 (br.s, 2 H), 6.72-6.90 (m, 3 H), 4.43-4.68 (m, 3 H), 3.70-3.90 (m, 2 H), 3.48-3.52 (m, 1 H), 3.16-3.22 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.51-2.67 (m, 3 H), 1.70-2.16 (m, 7 H), 1.23 (d, J=6.0 Hz, 3 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.89, -110.96

【０９９０】

実施例２４４：５－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４４４ａ)

【化４２８】





化合物444a

<u>工程Ａ：５－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド</u>

メチル２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(４３ｍｇ、０.０７１ｍｍｏｌ)および２－ヒドラジニル－２－オキソアセトアミド(１５ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(５ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(２７ｍｇ、０.２１ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を１２０℃で１６時間、N_2下に撹拌した。反応完了後、反応物を濃縮し、水(５ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５ｍＬ)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１０／１)で精製して、５

－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(３０ｍｇ、６５％収率)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値：６５８.２；ＭＳ実測値：６５８.９ $[M+H]^+$

【０９９１】

工程Ｂ：５－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４４４ａ)

５－(２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(３０ｍｇ、０.０４６ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１８ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２ｍＬ)中の混合物にＴＦＡＡ(１４ｍｇ、０.０６８ｍｍｏｌ)を反応が完了するまで滴下した(ｒｔ、約５分)。反応完了後、水(５ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(５ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５ｍＬ)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、５－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４４４ａ)(１.０ｍｇ、３１％収率)を白色固体として得た。

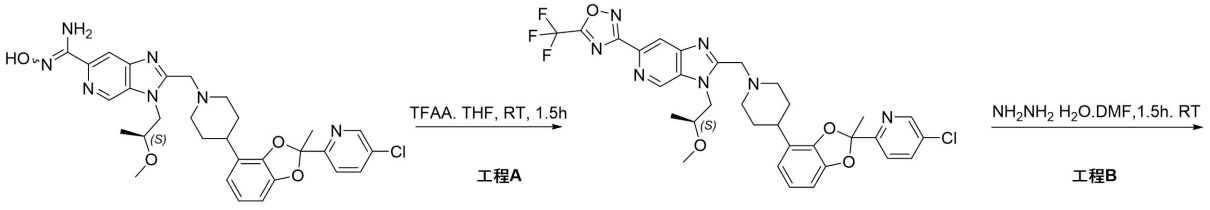
ＭＳ計算値：６４０.２；ＭＳ実測値：６４１.８ $[M+H]^+$

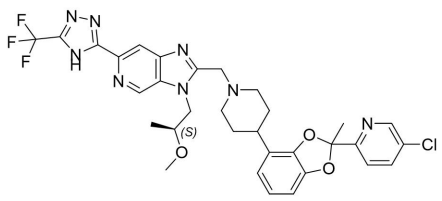
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 6.73-6.77 (m, 1 H), 5.13-5.22 (m, 1 H), 4.87-4.96 (m, 1 H), 4.73-4.79 (m, 1 H), 4.46-4.54 (m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 2.70 (s, 2 H), 2.10-2.51 (m, 3 H), 2.18 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.85-1.95 (m, 2 H), 1.70-1.85 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -73.42, -110.75

【０９９２】

実施例２４５：５－クロロ－２－{４－[１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル}ピリジン(化合物４４５ａ)

【化４２９】





化合物445a

工程Ａ：３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５０mg)、ＴＦＡＡ(５４mg、０.２５mmol)のＴＨＦ(２mL)中の混合物を室温で１.５時間撹拌した。混合物をＥＡ(１５mL)で希釈し、炭酸ナトリウム溶液(１Ｍ)(５mL×１)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(４１mg、収率：７３％)を褐色油状物として得た。ＭＳ計算値: 669.2; ＭＳ実測値: 670.3 [Ｍ+Ｈ]$^+$

【０９９３】

工程Ｂ：５－クロロ－２－{４－[１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル}ピリジン(化合物４４５ａ)

３－(２－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(４１mg、０.０６１mmol)およびヒドラジン水和物(９.２mg、０.１８３mmol)のＤＭＦ(３ml)中の混合物を室温で１.５時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ(ＦＡ)で直接精製して、５－クロロ－２－{４－[１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル}ピリジン(化合物４４５ａ)(８.７mg、収率：２２％)を白色固体として得た。

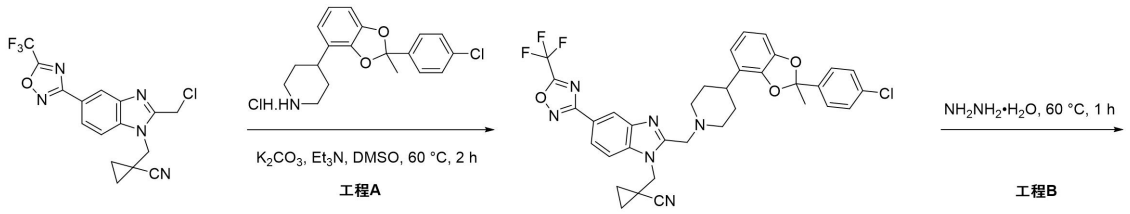
ＭＳ計算値: 668.2; ＭＳ実測値: 669.2 [Ｍ+Ｈ]$^+$

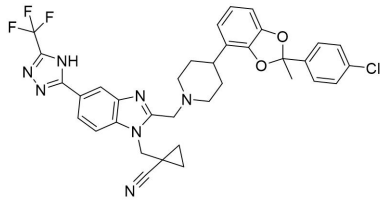
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 ＭＨz, ＤＭＳＯ-d_6): δ 9.06 (d, J=1.6 Hz, 1 Ｈ), 8.71 (dd, J=5.6 Hz, 2.0 Hz, 1 Ｈ), 8.27 (s, 1 Ｈ), 7.97-8.03 (m, 1 Ｈ), 7.59 (dd, J=8.4 Hz, 6.4 Hz, 1 Ｈ), 6.70-6.82 (m, 3 Ｈ), 4.40-4.57 (m, 2 Ｈ), 4.06 (dd, J=13.6Hz, 1.6 Hz, 1 Ｈ), 3.83-3.95 (m, 1 Ｈ), 3.76 (dd, J=13.6 Hz, 4.0 Hz, 1 Ｈ), 3.03-3.12 (m, 4 Ｈ), 2.84 (d, 1 Ｈ), 2.60-2.70 (m, 1 Ｈ), 2.22-2.35 (m, 1 Ｈ), 2.12-2.22 (m, 1 Ｈ), 2.00 (m, 3 Ｈ), 1.68-1.85 (m, 4 Ｈ), 1.18-1.22 (m, 3 Ｈ). ^{19}Ｆ-ＮＭＲ (377 ＭＨz): -63.53

【０９９４】

実施例２４６：１－{[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４４６)

【化４３０】





化合物446

工程Ａ：１－((２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル

４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン塩酸塩(４３ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(５４ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)、Ｅｔ$_3$Ｎ(６６ｍｇ、０.６５ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(６ｍＬ)中の混合物を２５℃で０.５時間撹拌した。次いで、１－((２－(クロロメチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(５０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)を混合物に加え、６０℃で２時間撹拌した。混合物を水(３０ｍＬ)に注加し、ＥＡ(３×３０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ：ＥＡ＝１：１)で精製して、１－((２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０ｍｇ、収率：２２％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: 674.2; ＭＳ実測値: 675.4 [M+H]$^+$

【０９９５】

工程Ｂ：１－{[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４４６)

１－((２－((４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－５－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－１－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボニトリル(２０ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ)およびＮＨ$_2$ＮＨ$_2$.Ｈ$_2$Ｏ(０.５ｍＬ)のＥｔＯＨ(２ｍＬ)中の混合物を６０℃で１時間、Ｎ$_2$下に撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、１－{[２－({４－[２－(４－クロロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－５－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－１Ｈ－１,３－ベンゾジアゾール－１－イル]メチル}シクロプロパン－１－カルボニトリル(化合物４４６)(４.８ｍｇ、収率：２４％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 673.2; ＭＳ実測値: 674.1 [M+H]$^+$

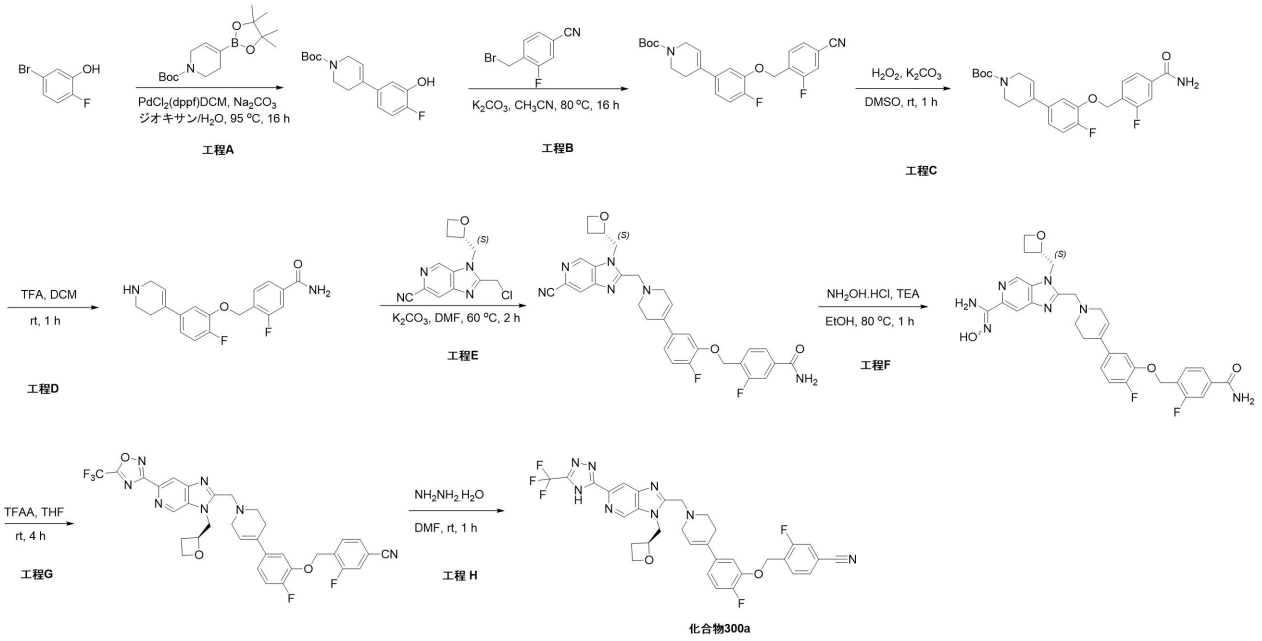
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, MeOD): δ 8.29 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.94 (dd, J =

10.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 2 H), 7.32- 7.26 (m, J = 13.6 Hz, 2 H), 6.69 - 6.55 (m, 3 H), 4.73 - 4.68 (m, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.00 - 2.93 (m, 2 H), 2.70 - 2.59 (m, 1 H), 2.24 (t, J = 10.80 Hz, 2 H), 1.95 - 1.78 (m, 5 H), 1.78 - 1.67 (m, 2 H), 1.37 (s, 4H). (FA 塩) ^{19}F-NMR (377 MHz): -66.75

【０９９６】

実施例２４７：３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３００ａ)

【化４３１】



<u>工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート</u>

５－ブロモ－２－フルオロフェノール(５.０ｇ、２６.１７ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１２.１ｇ、３９.３ｍｍｏｌ)、$PdCl_2$(ｄｐｐｆ)ＤＣＭ(２.１ｇ、２.６ｍｍｏｌ)およびNa_2CO_3(８.３ｇ、７８.５ｍｍｏｌ)のジオキサン(４０.０ｍＬ)／H_2O(４.０ｍＬ)中の混合物を９５℃で１６時間撹拌した。反応完了後、水(６０.０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(４０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１：９)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(６.０ｇ、収率：７８％)を白色固体として得た。MS計算値: 293.1; MS実測値: 238.1 $[M-56+H]^+$

【０９９７】

<u>工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－シアノ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート</u>

ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(２.０ｇ、６.８ｍｍｏｌ)、４－(ブロモメチル)－３－フルオロベンゾニトリル(２.６ｇ、１７.１ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(２.８ｇ、２０.５ｍｍｏｌ)のCH_3CN(３０.０ｍＬ)中の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－シアノ－２－

フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(２.０１ｇ、収率：６９％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 426.2; ＭＳ実測値: 249.1 [M+23]+

【０９９８】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－カルバモイル－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－シアノ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(６００mg、１.４１mmol)およびK_2CO_3(５８４mg、４.２３mmol)のＤＭＳＯ(１０.０mL)中の混合物にH_2O_2(１.５mL)を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、水(２０.０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(４０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(４０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝４：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－カルバモイル－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(４００mg、収率：６４％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 444.2; ＭＳ実測値: 467.6 [M+Na]+

【０９９９】

工程Ｄ：３－フルオロ－４－((２－フルオロ－５－(１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ベンズアミド

ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－カルバモイル－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(４００mg、０.９０mmol)のＤＣＭ(８.０mL)中の混合物にＴＦＡ(２.０mL)を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ＝７～８に調節し、酢酸エチル(４０mL×３)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、３－フルオロ－４－((２－フルオロ－５－(１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ベンズアミド(１７０mg、収率：５５％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 344.1; ＭＳ実測値: 345.6 [M+H]+

【１０００】

工程Ｅ：(Ｓ)－４－((５－(１－((６－シアノ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)－２－フルオロフェノキシ)メチル)－３－フルオロベンズアミド

３－フルオロ－４－((２－フルオロ－５－(１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ベンズアミド(１７０mg、０.４９mmol)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１００mg、０.３８mmol)およびK_2CO_3(１０５mg、０.７６mmol)のＤＭＦ(３.０mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１)で精製して、(Ｓ)－４－((５－(１－((６－シアノ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)－２－フルオロフェノキシ)メチル)－３－フルオロベンズアミド(１６０mg、収率：７４％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値:570.2; ＭＳ実測値: 571.1 [M+H]+

【１００１】

工程Ｆ：(Ｓ)－３－フルオロ－４－((２－フルオロ－５－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ベンズアミド

(Ｓ)－４－((５－(１－((６－シアノ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)－２－フルオロフェノキシ)メチル)－３－フルオロベンズアミド(１６０mg、

０.２８ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１４２ｍｇ、１.４０ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(４.０ｍＬ)溶液にＨＯＮＨ$_2$・ＨＣｌ(５９ｍｇ、０.８４ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を８０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過した。得られた固体を乾燥させて、(Ｓ)－３－フルオロ－４－((２－フルオロ－５－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ベンズアミド(１４０ｍｇ、収率：８３％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ６０３.２; ＭＳ実測値: ６０４.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【１００２】

工程Ｇ：(Ｓ)－３－フルオロ－４－((２－フルオロ－５－(１－((３－(オキセタン－２－イルメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ベンゾニトリル

(Ｓ)－３－フルオロ－４－((２－フルオロ－５－(１－((６－(Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ベンズアミド(１２０ｍｇ)のＴＨＦ(３.０ｍＬ)中の混合物にＴＦＡＡ(２０９ｍｇ、１.００ｍｍｏｌ)を加え、ｒｔで４時間撹拌した。反応完了後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム(１０.０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(３０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝２：１)で精製して、(Ｓ)－３－フルオロ－４－((２－フルオロ－５－(１－((３－(オキセタン－２－イルメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ベンゾニトリル(８０ｍｇ、収率：６０％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ６６３.２; ＭＳ実測値: ６６４.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【１００３】

工程Ｈ：３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３００ａ)

(Ｓ)－３－フルオロ－４－((２－フルオロ－５－(１－((３－(オキセタン－２－イルメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ベンゾニトリル(８０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２.０ｍＬ)溶液にＮＨ$_2$ＮＨ$_2$・Ｈ$_2$Ｏ(２３ｍｇ、０.４８ｍｍｏｌ)を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ)で精製して、３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]－１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物３００ａ)(３８ｍｇ、収率：４８％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６６２.２; ＭＳ実測値: ６６３.０ [Ｍ+Ｈ]$^+$

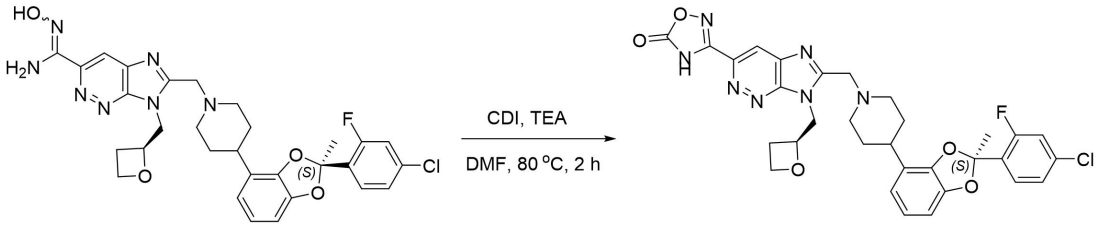
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-ｄ$_6$): δ ９.１７ (ｓ, １ Ｈ), ８.３０ (ｓ, １ Ｈ), ７.９２ (ｄ, Ｊ=１０.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.７６ (ｄ, Ｊ=３.６ Ｈｚ, ２ Ｈ), ７.３３ (ｄｄ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.１６-７.２２ (ｍ, １ Ｈ), ７.００-７.０６ (ｍ, １ Ｈ), ６.１４-６.２０ (ｍ, １ Ｈ), ５.３５ (ｓ, ２ Ｈ), ５.０８-５.１７ (ｍ, １ Ｈ), ４.８８-４.９７ (ｍ, １ Ｈ), ４.７２-４.８０ (ｍ, １ Ｈ), ４.４５-４.５３ (ｍ, １ Ｈ), ４.３７-４.４４ (ｍ, １ Ｈ), ４.１２ (ｄ, Ｊ=１４.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.９９ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.１３-３.３０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.６５-２.８３ (ｍ, ３ Ｈ), ２.３５-２.５２ (ｍ, ３ Ｈ).

^{19}Ｆ-ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ): -６３.７０, -１１５.１０, -１３６.５２

【１００４】

実施例２４８：３－[６－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３４８ａ)

【化４３２】



化合物348a

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド(４０mg)、ＣＤＩ(２１mg、０.１３mmol)およびＴＥＡ(２７mg、０.２６mmol)のＤＭＦ(２.０mL)中の混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、３－[６－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物３４８ａ)(７.３mg、収率：１７％)を白色固体として得た。

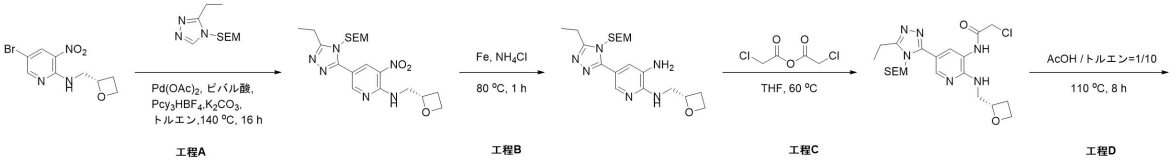
MS計算値: 633.2; MS実測値: 634.2 $[M+H]^+$

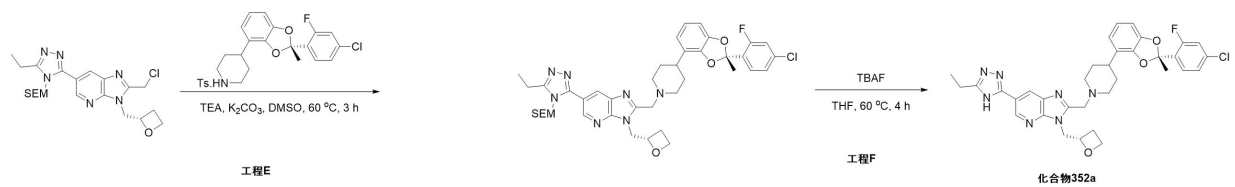
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1 H), 7.54-7.61 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.73-6.82 (m, 3 H), 5.23-5.32 (m, 1 H), 4.99-5.07 (m, 1 H), 4.85-4.93 (m, 1 H), 4.38-4.54 (m, 2 H), 4.00-4.13 (m, 2 H), 2.95-3.07 (m, 2 H), 2.63-2.80 (m, 2 H), 2.51-2.60 (m, 1 H), 2.26-2.37 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.70-1.88 (m, 4 H). ^{19}F-NMR (377 MHz): -110.78

【１００５】

実施例２４９：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－エチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物３５２ａ)

【化４３３】





化合物352a

工程Ａ：(Ｓ)－５－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン

(Ｓ)－５－ブロモ－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(１１０mg、０.３８mmol)、３－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール(０.２６ｇ、１.１５mmol)(この化合物を、位置異性体が観察された類似の化合物２８３ａの製造における工程Ｃに示すのに類似する方法で製造した)、$Pd(OAc)_2$(１０.０mg、０.０３８mmol)、ピバル酸(２６mg、０.２５mmol)、$Pcy_3 \cdot HBF_4$(３０mg、０.０８mmol)およびK_2CO_3(３１５mg、２.２８mmol)のトルエン(７mL)中の混合物を１４０℃でＡｒ下に１６時間撹拌した。冷却後、混合物を減圧下に濃縮し、分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、(Ｓ)－５－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(１６５mg粗製、収率：～１００％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 434.2; MS実測値: 435.2 $[M+H]^+$

【１００６】

工程Ｂ：(Ｓ)－５－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン

(Ｓ)－５－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－ニトロ－Ｎ－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２－アミン(１６５mg、０.３８mmol)およびNH_4Cl(２１０mg、３.８０mmol)のＥｔＯＨ／H_2O(７mL／１.５mL)中の混合物を８０℃で１０分間撹拌した。Ｆｅ(１１０mg、１.９０mmol)を加え、混合物を８０℃で１時間撹拌した。冷却後、混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ(Ｖ／Ｖ＝１０／１)で希釈し、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下に濃縮して、(Ｓ)－５－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン(１４８mg粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値: 404.2; MS実測値: 405.2 $[M+H]^+$

【１００７】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－３－イル)アセトアミド

(Ｓ)－５－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－Ｎ２－(オキセタン－２－イルメチル)ピリジン－２,３－ジアミン(１４８mg)のＴＨＦ(１０mL)溶液に２－クロロ酢酸無水物(４４mg、０.２５mmol)を０℃で加え、混合物を６０℃でＡｒ下に１６時間撹拌した。混合物をＥＡで希釈し、$NaHCO_3$水溶液および塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固し、分取ＴＬＣで精製して、(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－３－イル)アセトアミド(２０mg純粋、収率：１２％)を褐色油状物として得た。MS計算値: 480.2; MS実測値: 481.2 $[M+H]^+$

【１００８】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン

(Ｓ)－２－クロロ－Ｎ－(５－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－２－((オキセタン－２－イルメチル)アミノ)ピリジン－３－イル)アセトアミド(２０mg、０.０４２mmol)のトルエン(２mL)溶液にＡｃＯＨ(０.２mL)を加え、混合物を１１０℃で８時間撹拌した。混合物をＥ

Ａで希釈し、ＮａＨＣＯ３水溶液および塩水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮して、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(２０mg粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値: 462.2; MS実測値: 463.2 [M+H]+

【１００９】

工程Ｅ：２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン

(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－１－トシル－１ｌ４－ピペリジン(２０mg、０.０４３mmol)、ＴＥＡ(２２mg、０.２１mmol)およびＫ２ＣＯ３(１８mg、０.１３mmol)のＤＭＳＯ(２mL)中の混合物をｒｔで１０分間撹拌した。(Ｓ)－２－(クロロメチル)－６－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(２０mg、０.０４３mmol)のＤＭＳＯ(３mL)を加え、混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応物をＥＡで希釈し、Ｈ２Ｏおよび塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(１０mg、収率：３０％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 773.3; MS実測値: 774.2 [M+H]+

【１０１０】

工程Ｆ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－エチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物３５２ａ)

２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－６－(５－エチル－４－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン(１０mg、０.０１３mmol)のＴＨＦ(２mL)溶液にＴＢＡＦ(１.０Ｍ、４mL、ＴＨＦ溶液)を滴下し、混合物を６０℃で４時間撹拌した。混合物をＥＡで希釈し、Ｈ２Ｏおよび塩水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ＴＦＡ)で精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[６－(５－エチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物３５２ａ)(３.５mg、収率４２％)を黄色固体として得た。

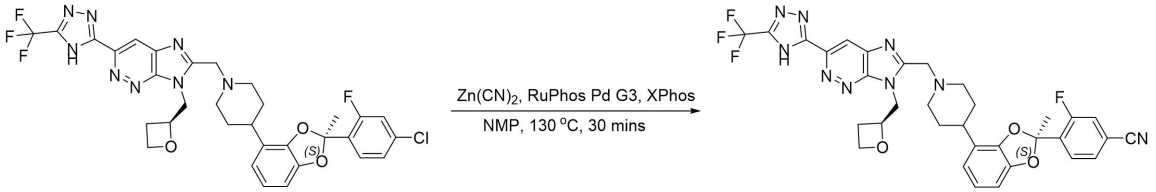
MS計算値: 643.2; MS実測値: 644.2 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4): δ 9.04 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 - 7.18 (m, 2 H), 6.80 - 6.68 (m, 3 H), 5.39 - 5.30 (m, 2 H), 4.73 - 4.56 (m, 2 H), 4.49 - 4.40 (m, 2 H), 4.08 - 3.98 (m, 2 H), 3.10 - 2.98 (m, 2 H), 2.82 - 2.64 (m, 2 H), 2.62 - 2.50 (m, 1 H), 2.40 - 2.23 (m, 2 H), 2.08 - 1.75 (m, 8 H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -112.37

【１０１１】

実施例２５０：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４４７ａ)

【化４３４】



化合物447a

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３－(５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３０ｍｇ、０.０４４ｍｍｏｌ)、Ｚｎ(ＣＮ)$_2$(１０.３ｍｇ、０.０８８ｍｍｏｌ)、Ｒｕｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３(３.７ｍｇ、０.００４４ｍｍｏｌ)およびＸ-Ｐｈｏｓ(４.２ｍｇ、０.００８８ｍｍｏｌ)の無水ＮＭＰ(２.０ｍＬ)中の混合物を１３０℃で３０分間、Ａｒ下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ)で精製して、３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４４７ａ)(１３ｍｇ、収率：４４％)を白色固体として得た。

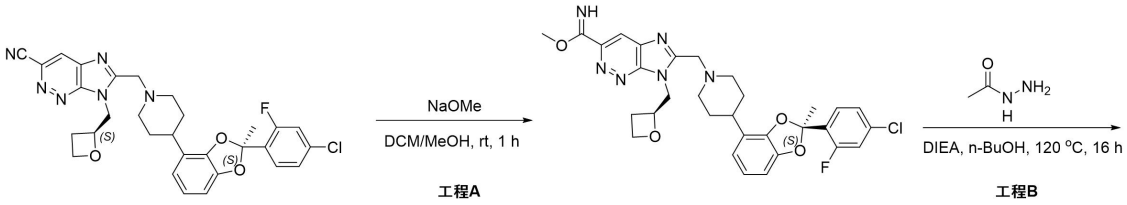
ＭＳ計算値: 675.2; ＭＳ実測値: 676.1 [Ｍ+Ｈ]$^+$

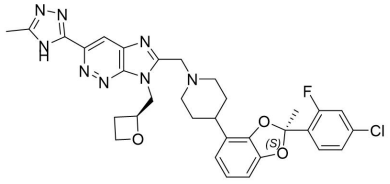
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 ＭＨz, DMSO-d_6): δ 8.54 (s, 1 Ｈ), 7.98 (d, Ｊ=10.4 Ｈz, 1 Ｈ), 7.73-7.80 (m, 2 Ｈ), 6.73-6.86 (m, 3 Ｈ), 5.23-5.35 (m, 1 Ｈ), 5.00-5.09 (m, 1 Ｈ), 4.86-4.95 (m, 1 Ｈ), 4.39-4.56 (m, 2 Ｈ), 4.00-4.18 (m, 2 Ｈ), 2.90-3.10 (m, 2 Ｈ), 2.63-2.80 (m, 2 Ｈ), 2.45-2.53 (m, 1 Ｈ), 2.25-2.40 (m, 2 Ｈ), 2.06 (s, 3 Ｈ), 1.70-1.87 (m, 4 Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (377 ＭＨz): -63.68, -111.06

【１０１２】

実施例２５１：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[３－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８０ａ)

【化４３５】





化合物280a

工程Ａ：メチル６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－３－カルボイミデート

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(２５０mg、０.４４mmol)、ナトリウムメトキシド(１１８mg、２.１８mmol)のＤＣＭ／ＭｅＯＨ(５.０mL／５.０mL)中の混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、メチル６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボイミデート(２８０mg、粗製)を黄色固体として得た。MS計算値: 606.2; MS実測値: 607.2 [M+H]$^+$

【１０１３】

工程Ｂ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[３－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８０ａ)

メチル６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボイミデート(１４０mg、０.２３mmol)、アセトヒドラジド(５１mg、０.６９mmol)、ＤＩＥＡ(１４８mg、１.１５mmol)のｎ－ＢｕＯＨ(５.０mL)中の混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－{[３－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル]メチル}ピペリジン(化合物２８０ａ)(１０mg、収率：７.０％)を白色固体として得た。

MS計算値: 630.2; MS実測値: 631.2 [M+H]$^+$

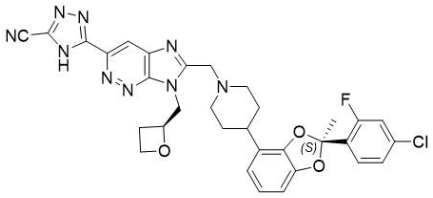
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.37 (s, 1 H), 7.52-7.61 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.72-6.82 (m, 3 H), 5.24-5.32 (m, 1 H), 4.97-5.05 (m, 1 H), 4.83-4.91 (m, 1 H), 4.38-4.55 (m, 2 H), 4.07 (d, J=14.0

Hz, 1 H), 4.00 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.95-3.07 (m, 2 H), 2.62-2.80 (m, 2 H), 2.50-2.61 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.25-2.38 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.70-1.87 (m, 4 H).^{19}F NMR (377 MHz): -110.78

【１０１４】

実施例２５２：５－[６－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４４８ａ)

【化４３６】



化合物448a

化合物４４８ａの合成は、６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリルを２－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリルの代わりに使用する以外、化合物４４４ａに類似した。５－[６－({４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４４８ａ)(７.７ｍｇ)を最後に白色固体として得た。

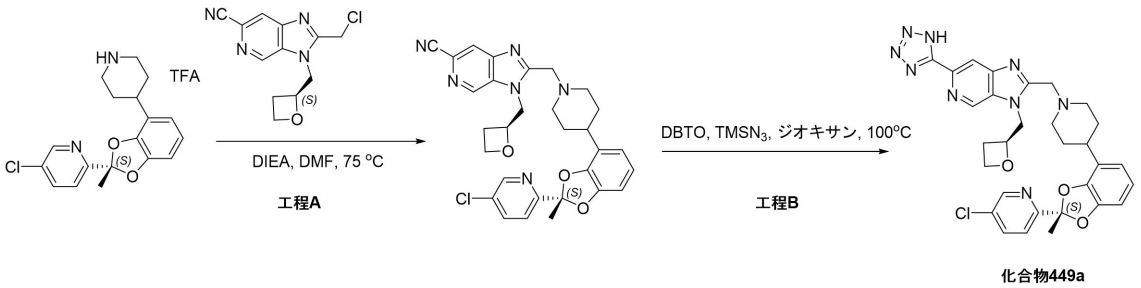
MS計算値: 641.2; MS実測値: 642.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.50 (s, 1 H), 7.52-7.61 (m, 2 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.72-6.82 (m, 3 H), 5.25-5.32 (m, 1 H), 4.98-5.07 (m, 1 H), 4.86-4.94 (m, 1 H), 4.39-4.55 (m, 2 H), 4.00-4.12 (m, 2 H), 2.95-3.10 (m, 2 H), 2.50-2.80 (m, 3 H), 2.26-2.40 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.70-1.90 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -110.77

【１０１５】

実施例２５３：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４４９ａ)

【化４３７】



化合物449a

工程Ａ：２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ

][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル

(S)－5－クロロ－2－(2－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－2－イル)ピリジン(146mg、0.442mmol)のDMF(2mL)溶液にDIEA(173mg、1.33mmol)を加えた。2分後、(S)－2－(クロロメチル)－3－(オキセタン－2－イルメチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル(79mg、0.302mmol)を加えた。得られた混合物を75℃で1時間加熱した。水(10mL)で反応停止させ、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(PE：EtOAc＝1：2)で精製して、2－((4－((S)－2－(5－クロロピリジン－2－イル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル(150mg、61%収率)を褐色固体として得た。MS計算値: 556.2; MS実測値: 557.6 $[M+H]^+$

【1016】

工程B：5－クロロ－2－[(2S)－2－メチル－4－{1－[(3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－6－(1H－1,2,3,4－テトラゾール－5－イル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン－4－イル}－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル]ピリジン(化合物449a)

2－((4－((S)－2－(5－クロロピリジン－2－イル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－(((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル(150mg、0.270mmol)のジオキサン(2mL)溶液に酸化ジブチルスズ(135mg、0.540mmol)およびTMSN$_3$(93mg、0.810mmol)を加えた。得られた混合物を100℃で4時間、マイクロ波照射下、Ar下に加熱した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取HPLCで精製して、5－クロロ－2－[(2S)－2－メチル－4－{1－[(3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－6－(1H－1,2,3,4－テトラゾール－5－イル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン－4－イル}－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル]ピリジン(化合物449a)(14mg、収率：9.1%)を白色固体として得た。

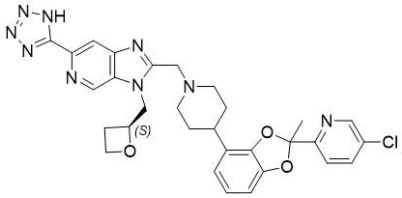
MS計算値: 599.2; MS実測値: 600.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.09 (br s, 1 H), 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.20-8.26 (m, 1 H), 8.00 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.4, 1 H), 6.70-6.82 (m, 3 H), 5.13-5.24 (m, 1 H), 4.80-4.87 (m, 1 H), 4.65-4.73 (m, 1 H), 4.45-4.53 (m, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 3.93-4.00 (m, 1 H), 3.80-3.86 (m, 1 H), 3.00-3.07 (m, 1 H), 2.85-2.91 (m, 1 H), 2.65-2.75 (m, 2 H), 2.42-2.51 (m, 1 H), 2.15-2.30 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.68-1.82 (m, 4 H)

【1017】

実施例254：5－クロロ－2－(2－メチル－4－{1－[(3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－6－(1H－1,2,3,4－テトラゾール－5－イル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン－4－イル}－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル)ピリジン(化合物450a)

【化４３８】



化合物450a

化合物４５０ａの合成は、５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＴＦＡ塩を(Ｓ)－５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＴＦＡ塩の代わりに使用する以外、化合物４４９ａに類似した。５－クロロ－２－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物４５０ａ)(２３.７５ｍｇ)を最後に白色固体として得た。

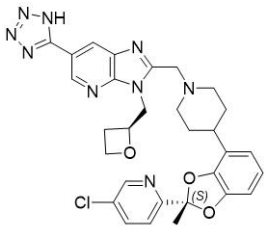
ＭＳ計算値: ５９９.２; ＭＳ実測値: ６００.０ [Ｍ+Ｈ]+

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ９.１３ (ｓ, １ Ｈ), ８.７２ (ｓ, １ Ｈ), ８.３０ (ｓ, １ Ｈ), ８.０１ (ｄ, Ｊ=７.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６０ (ｄｄ, Ｊ=７.４, ２.８ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.７２-６.８３ (ｍ, ３ Ｈ), ５.１２-５.２０ (ｍ, １ Ｈ), ４.８０-４.９０ (ｍ, １ Ｈ), ４.６７-４.７５ (ｍ, １ Ｈ), ４.３５-４.５３ (ｍ, ２ Ｈ), ３.９５-４.０３ (ｍ, １ Ｈ), ３.８０-３.８７ (ｍ, １ Ｈ), ２.９７-３.０７ (ｍ, １ Ｈ), ２.８３-２.９２ (ｍ, １ Ｈ), ２.５６-２.７８ (ｍ, ２ Ｈ), ２.１２-２.３５ (ｍ, ３ Ｈ), ２.０１ (ｓ, ３ Ｈ), １.６７-１.８２ (ｍ, ４ Ｈ)

【１０１８】

実施例２５５：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４５１ａ)

【化４３９】



化合物451a

化合物４５１ａの合成は、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリルを(Ｓ)－６－ブロモ－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジンの代わりに使用する以外、化合物４４９ａに類似した。５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４５１ａ)(１９ｍｇ)を最後に白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ５９９.２; ＭＳ実測値: ６００.１ [Ｍ+Ｈ]+

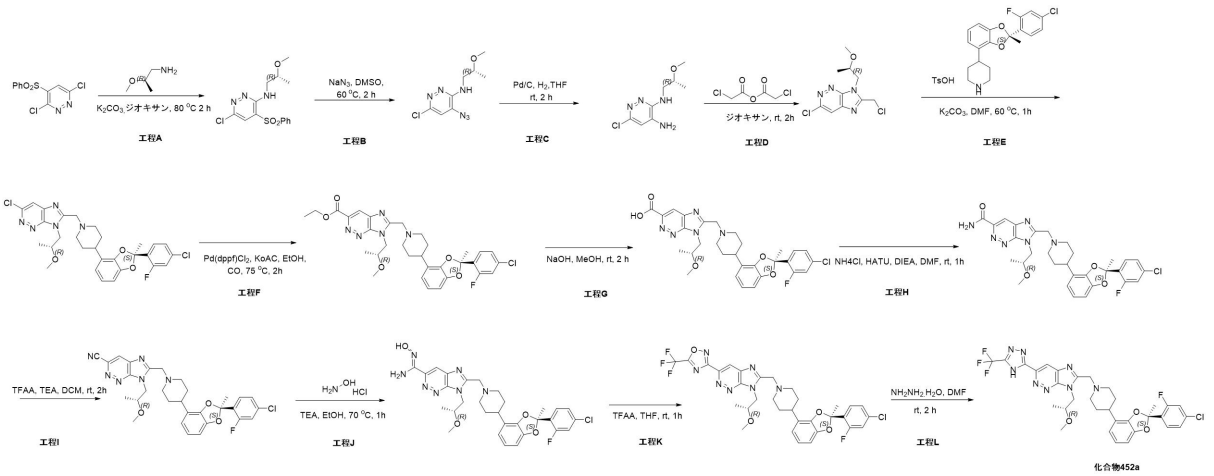
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ９.０３ (ｄ, Ｊ=１.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.７２ (ｄ, Ｊ=２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.５９ (ｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.０１ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, ２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６２

(d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.72-6.85 (m, 3 H), 5.15-5.23 (m, 1 H), 4.77-4.86 (m, 1 H), 4.67-4.73 (m, 1 H), 4.43-4.51 (m, 1 H), 4.32-4.38 (m, 1 H), 4.07- 4.19 (m, 2 H), 3.07-3.20 (m, 2 H), 2.63-2.79 (m, 3 H), 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.75-1.90 (m, 4 H)

【１０１９】

実施例２５６：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({７－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル}メチル)ピペリジン(化合物４５２ａ)

【化４４０】



工程Ａ：(Ｒ)－６－クロロ－Ｎ－(２－メトキシプロピル)－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン－３－アミン

３,６－ジクロロ－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン(３.０３ｇ、１０.５２mmol)、(Ｒ)－２－メトキシプロパン－１－アミン(２.１４ｇ、１０.５２mmol)、K_2CO_3(５.７９ｇ、４２.０８mmol)のジオキサン(６０mL)中の混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、(Ｒ)－６－クロロ－Ｎ－(２－メトキシプロピル)－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン－３－アミン(２.２ｇ、収率：３３％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 341.1; MS実測値: 342.0 $[M+H]^+$

【１０２０】

工程Ｂ：(Ｒ)－４－アジド－６－クロロ－Ｎ－(２－メトキシプロピル)ピリダジン－３－アミン

(Ｒ)－６－クロロ－Ｎ－(２－メトキシプロピル)－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン－３－アミン(２ｇ、５.８７mmol)のＤＭＳＯ(３０mL)中の混合物にNaN_3(１.５３ｇ、２３.４６mmol)を加え、混合物６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(５０mL)で反応停止させ、ＥＡ(１００mL×２)で抽出した。抽出物を塩水(１００mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝３／１)で精製して、(Ｒ)－４－アジド－６－クロロ－Ｎ－(２－メトキシプロピル)ピリダジン－３－アミン(１.１ｇ、収率：７９％)を黄色固体として得た。MS計算値: 242.1; MS実測値: 243.1 $[M+H]^+$

【１０２１】

工程Ｃ：(Ｒ)－６－クロロ－Ｎ３－(２－メトキシプロピル)ピリダジン－３,４－ジアミン

(Ｒ)－４－アジド－６－クロロ－Ｎ－(２－メトキシプロピル)ピリダジン－３－アミン(１ｇ、４.１３mmol)のＴＨＦ(２０mL)溶液にＰｄ／Ｃ(３００mg、炭素上１０％、約５５％水で湿潤)を加えた。混合物をｒｔで２時間、H_2(１atm)下に拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を蒸発させて、(Ｒ)－６－クロロ－Ｎ３－(２－メ

トキシプロピル)ピリダジン－３,４－ジアミン(１.１ｇ、粗製)を褐色固体として得た。MS計算値: 216.1; MS実測値: 217.1 [M+H]$^+$

【１０２２】

工程Ｄ：(Ｒ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｒ)－６－クロロ－Ｎ３－(２－メトキシプロピル)ピリダジン－３,４－ジアミン(１.０ｇ、９.３４mmol)のジオキサン(２０mL)中の混合物に２－クロロ酢酸無水物(１.５８ｇ、９.２６mmol)を加えた。混合物をｒｔで２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｒ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(６６０mg、収率：５２％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 274.0; MS実測値: 275.0 [M+H]$^+$

【１０２３】

工程Ｅ：３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンＴｓＯＨ塩(７５１.５３mg、１.４５mmol)、(Ｒ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３００mg、１.２０mmol)、K_2CO_3(４９７mg、３.６０mmol)のＤＭＦ(６mL)中の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(４０mL)で希釈し、H_2O(３０mL×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１)で精製して、３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(７００mg、収率：９９％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 585.2; MS実測値: 586.2 [M+H]$^+$

【１０２４】

工程Ｆ：エチル６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート

３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(７６０mg、１.３０mmol)のＥｔＯＨ(１０mL)中の混合物に$PdCl_2$(ｄｐｐｆ)(１９０.２４mg、０.２６mmol)およびＫＯＡｃ(３８２.２mg、３.９０mmol)を加えた。混合物を７５℃で２時間、ＣＯ下に撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１)で精製して、エチル６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート(７５０mg、収率：９３％)を褐色油状物として得た。MS計算値: 623.2; MS実測値: 624.2 [M+H]$^+$

【１０２５】

工程Ｇ：６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸

エチル６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベン

ゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート(７５０mg、１.２０mmol)のＭｅＯＨ(６mL)中の混合物にＮａＯＨ(２Ｍ、１.５mL)を加えた。混合物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、混合物を１Ｎ　ＨＣｌ(水性)でｐＨ＝７に調節し、水(２０mL)で希釈し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ(３０：１)(３０mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(５９０mg、収率：８２％)を褐色固体として得た。ＭＳ計算値: 595.2; ＭＳ実測値: 596.2 [M+H]$^+$

【１０２６】

<u>工程Ｈ：６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキサミド</u>

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(５６０mg)、NH_4Cl(７４.７３mg、１.４１mmol)、ＨＡＴＵ(５３５.８０mg、１.４１mmol)、ＤＩＥＡ(２４２.５２mg、１.８８mmol)のＤＭＦ(６mL)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(３０mL)で希釈し、H_2O(２０mL×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１)で精製して、６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキサミド(５４０mg、収率：９６％)を褐色固体として得た。ＭＳ計算値: 594.2; ＭＳ実測値: 595.2 [M+H]$^+$

【１０２７】

<u>工程Ｉ：６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル</u>

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキサミド(６００mg、１.０１mmol)、ＴＥＡ(４０８mg、４.０４mmol)およびＴＦＡＡ(６３６mg、３.０３mmol)のＤＣＭ(６mL)中の混合物をｒｔで２時間、N_2下に撹拌した。反応完了後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム(２０.０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(４０mL×３)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝４／１)で精製して、６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(２００mg、収率：３４％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: 576.2; ＭＳ実測値: 577.2 [M+H]$^+$

【１０２８】

<u>工程Ｊ：６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド</u>

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(２

００mg、０.３８mmol)、ＨＯＮＨ$_2$・ＨＣｌ(１４４.７９mg、２.０８mmol)、ＴＥＡ(１５３.３８mg、１.５２mmol)のＥｔＯＨ(４mL)溶液を７０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、固体を乾燥させて、６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド(２０６mg、収率：９７%)を白色固体として得た。MS計算値: 609.2; MS実測値: 610.2 [M+H]$^+$

【１０２９】

<u>工程Ｋ：３－(６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール</u>

６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド(２０６mg)のＴＨＦ(３mL)溶液にＴＦＡＡ(１４２.０７mg、０.６８mmol)を加え、混合物ｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液(５.０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１５ml×３)で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、３－(６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２２０mg、収率：９５%)を黄色油状物として得た。MS計算値: 687.2; MS実測値: 688.2 [M+H]$^+$

【１０３０】

<u>工程Ｌ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({７－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル}メチル)ピペリジン(化合物４５２ａ)</u>

３－(６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２２０mg、０.３２mmol)およびＮ$_2$Ｈ$_4$・Ｈ$_2$Ｏ(３２.０２mg、０.６４mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１%ＴＦＡ／Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ)で精製して、４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－({７－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル}メチル)ピペリジン(化合物４５２ａ)(４５mg、収率：２１%)を黄色固体として得た。

MS計算値: 686.2; MS実測値: 687.2 [M+H]$^+$

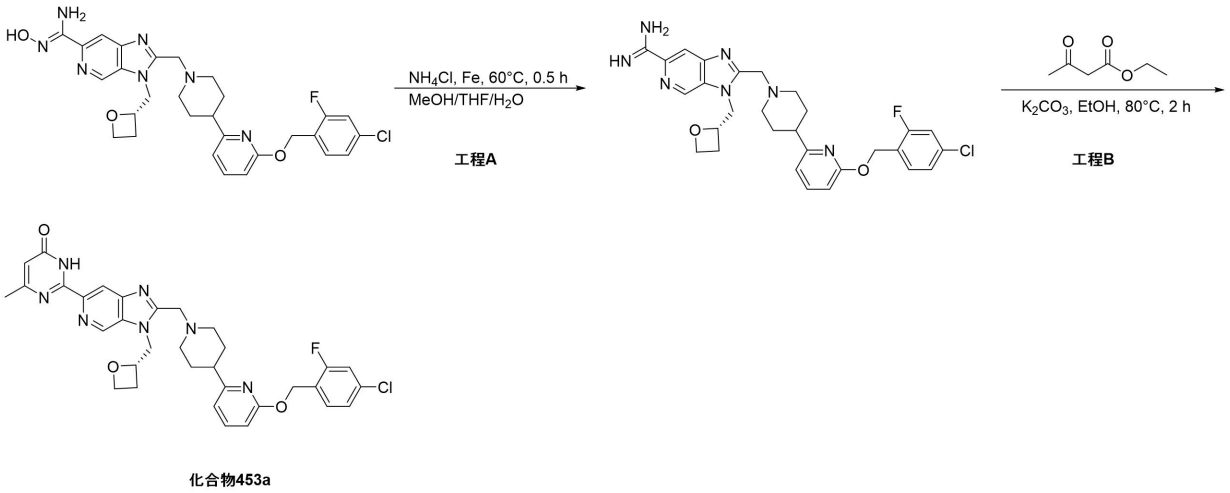
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.62 (s, 1 H), 7.53-7.65 (m, 2 H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.74-6.89 (m, 3 H), 4.80-5.07 (m, 1 H), 4.69-4.77 (m, 1 H), 4.53-4.64 (m, 1 H), 3.71-4.03 (m, 3 H), 3.15 - 3.21 (m, 4 H), 2.90-3.05 (m, 1 H), 1.90-2.28 (m, 9 H), 1.24 (d, J=6.4 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.66, -110.50

【１０３１】

実施例２５７：２－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－６－メチル－３,４－ジ

ヒドロピリミジン－４－オン(化合物４５３ａ)

【化４４１】



工程Ａ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１５０mg、０.２６mmol)およびＮＨ４Ｃｌ(８２mg、１.５５mmol)のＭｅＯＨ／ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ(２mL／５mL／０.５mL)溶液にＦｅ(１４５mg、２.５９mmol)を加えた。混合物を６０℃で０.５時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、ＥＡ(１０mL)で希釈し、塩水(１０mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５／１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１４０mg、９６％収率)を褐色固体として得た。MS計算値: 563.2; MS実測値: 564.1 [M+H]+

【１０３２】

工程Ｂ：２－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－６－メチル－３,４－ジヒドロピリミジン－４－オン(化合物４５３ａ)

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(６０mg、０.１１mmol)およびＫ２ＣＯ３(４４mg、０.３２mmol)のＥｔＯＨ(２mL)中の混合物にエチル３－オキソブタノアート(２８mg、０.２１mmol)を加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１０mL)で希釈し、塩水(１０mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、２－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－６－メチル－３,４－ジヒドロピリミジン－４－オン(化合物４５３ａ)(１９mg、収率：２４％)を得た。

MS計算値: 629.2; MS実測値: 630.3 [M+H]+

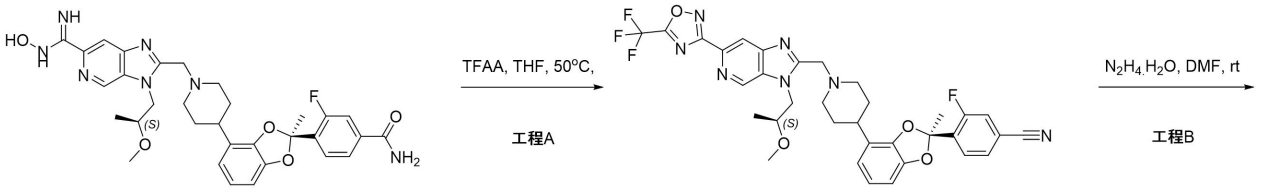
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.70 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.

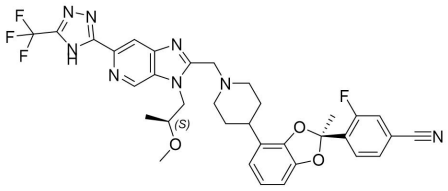
33 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.23 (br.s, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.13-5.16 (m, 1 H), 4.70-5.05 (m, 4 H), 4.38-4.55 (m, 2 H), 3.68-3.86 (m, 2 H), 2.65-3.01 (m, 3 H), 2.32-2.43 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.03-2.17 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -115.20

【１０３３】

実施例２５８：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４５４ａ)

【化４４２】





化合物454a

工程Ａ：３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル

３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((６－(Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル)－３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンズアミド(１６０mg、０.２６mmol)、ＴＦＡＡ(１６３mg、０.７８mmol)のＴＨＦ(４mL)溶液を５０℃で７時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０mL)で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$(２０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／２０)で精製して、３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(５０mg、収率：２８％)を無色油状物として得た。MS計算値: 677.2; MS実測値: 678.3 $[M+H]^+$

【１０３４】

工程Ｂ：３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４５４ａ)

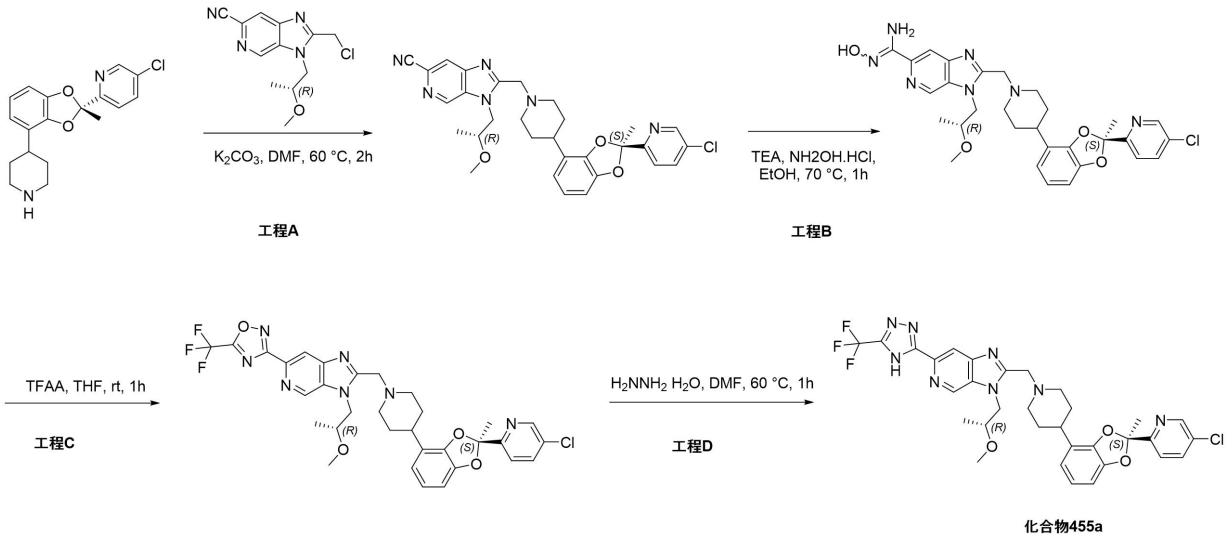
３－フルオロ－４－((Ｓ)－４－(１－((３－((Ｓ)－２－メトキシプロピル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ベンゾニトリル(５０mg、０.０７mmol)、ヒドラジン水和物(１滴)のＤＭＦ(１mL)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾

過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、３－フルオロ－４－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｓ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ベンゾニトリル(化合物４５４ａ)(１４mg、収率：２８％)を白色固体として得た。
MS計算値: 676.2; MS実測値: 677.1 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.97 - 9.50 (m, 1H), 8.27 (s, 1 H), 7.96-8.00 (m, 1 H), 7.70-7.78 (m, 2 H), 6.72-6.85 (m, 3 H), 4.30-4.65 (m, 2 H), 4.03-4.15 (m, 1 H), 3.75-3.92 (m, 2 H), 3.05-3.13 (m, 4 H), 2.78-2.90 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 1 H), 2.15-2.35 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.64-1.90 (m, 4 H), 1.23 (d, J=4.4 Hz, 3 H)

【１０３５】

実施例２５９：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４５５ａ)

【化４４３】



<u>工程Ａ：２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル</u>

(Ｓ)－５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン・ＴＦＡ塩(２４８mg、０.７５mmol)、(Ｒ)－２－(クロロメチル)－３－(２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１８０mg、０.６８mmol)、K_2CO_3(３７５mg、２.７２mmol)のＤＭＦ(５mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(４０mL)で希釈し、H_2O(３０mL×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１)で精製して、２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(３８０mg、収率：９９％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 558.2; MS実測値: 559.2 [M+H]$^+$

【１０３６】

<u>工程Ｂ：２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３</u>

－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(５１０mg、０.９１mmol)、ＨＯＮＨ$_2$・ＨＣｌ(３７９mg、５.４６mmol)、ＴＥＡ(３６９.９４mg、３.６６mmol)のＥｔＯＨ(１０mL)溶液を７０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、固体を乾燥させて、２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(３６０mg、収率：６７％)を白色固体として得た。MS計算値: 591.2; MS実測値: 592.2 $[M+H]^+$

【１０３７】

工程Ｃ：３－(２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(２６０mg、０.４４mmol)のＴＨＦ(４mL)溶液にＴＦＡＡ(９２.３９mg、０.８８mmol)を加え、混合物ｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液(５.０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１５ml×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、３－(２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２６０mg、収率：８８％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 669.2; MS実測値: 670.2 $[M+H]^+$

【１０３８】

工程Ｄ：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４５５ａ)

３－(２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(２６０mg、０.３９mmol)およびN_2H_4・H_2O(３８.８６mg、０.７８mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４５５ａ)(１１８mg、収率：４６％)を白色固体として得た。

MS計算値: 668.2; MS実測値: 669.2 $[M+H]^+$

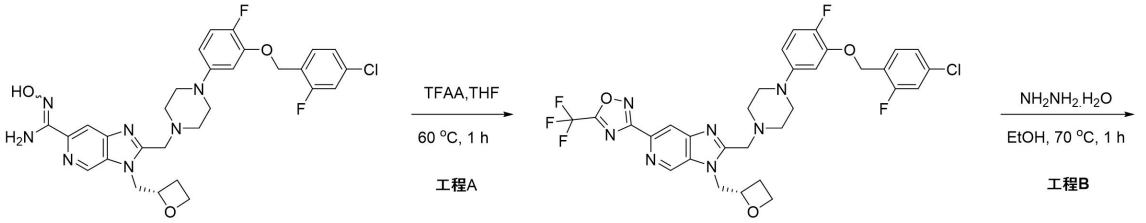
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1 H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.72-6.84 (m, 3 H), 4.42-4.57 (m, 2 H), 4.06 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.85-3.95 (m, 1 H), 3.77 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.02-3.10 (m, 4 H), 2.80-2.87 (

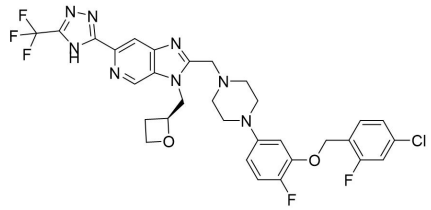
m, 1 H), 2.55-2.70 (m, 1 H), 2.23-2.37 (m, 1 H), 2.13-2.22 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.87 (m, 4 H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.70

【１０３９】

実施例２６０：１－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４５６ａ)

【化４４４】





化合物456a

工程Ａ：(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(５０mg)およびＴＦＡＡ(８８mg、０.４１９mmol)のＴＨＦ(５mL)中の混合物を６０℃で１時間撹拌した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液(３０mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×３０mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣を濃縮して、(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５６mg)を黄色油状物として得た。MS計算値:675.2; MS実測値:676.2 $[M+H]^+$

【１０４０】

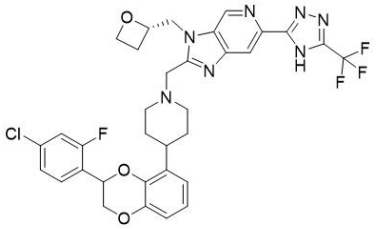
工程Ｂ：１－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４５６ａ)

(Ｓ)－３－(２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(５６mg)および$NH_2NH_2.H_2O$(０.２mL)のＥｔＯＨ(２mL)中の混合物を７０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、１－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－４－[(３－{[(２Ｓ

)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４５６ａ)(１０mg、収率：１８％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値:674.2; ＭＳ実測値:675.2 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.18 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 1.6 Hz, 10.0 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 1.2 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 2.4 Hz, 11.2 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 2.4 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 6.50 - 6.44 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1 H), 4.80 - 4.73 (m, 1 H), 4.55 - 4.49 (m, 1 H), 4.48 - 4.40 (m, 1 H), 4.10 - 3.88 (m, 2 H), 3.11 (t, J = 1.2 Hz, 4 H), 2.80 - 2.70 (m, 1 H), 2.69 - 2.58 (m, 4 H), 2.52 - 2.40 (m, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.62, -115.00, -146.06

【１０４１】
実施例２６１：４－[３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４５７ａ)

【化４４５】

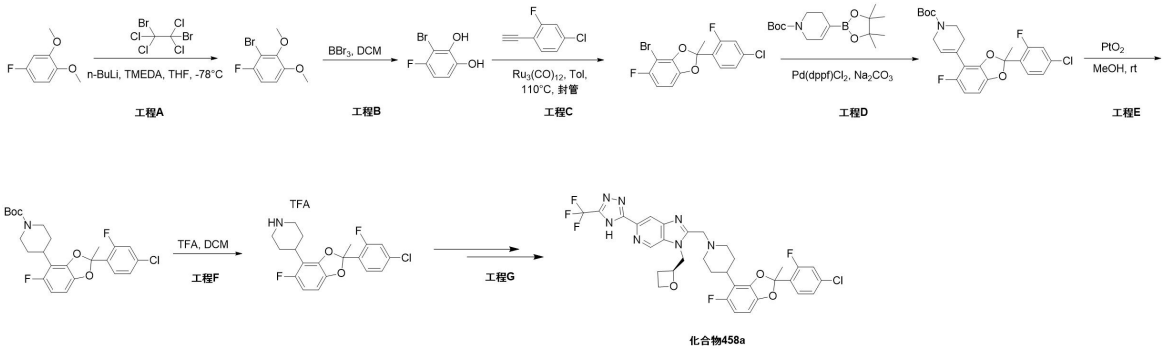


化合物457a

化合物４５７ａの合成は、４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジンＴＦＡ塩を４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンの代わりに使用する以外、化合物３６１ａに類似した。４－[３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４５７ａ)(３.４mg)を最後に白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 683.2; ＭＳ実測値: 684.3 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.40-7.45 (m, 1 H), 6.77-6.87 (m, 3 H), 5.45-5.50 (m, 1 H), 5.10-5.20 (m, 1 H), 4.86-4.95 (m, 1 H), 4.71-4.78 (m, 1 H), 4.37-4.57 (m, 3 H), 4.08-4.17 (m, 1 H), 3.93-4.01 (m, 1 H), 3.80-3.90 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 1 H), 2.80-2.93 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 2 H), 2.38-2.53 (m, 1 H), 2.11-2.32 (m, 2 H), 1.50-1.83 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.48, -63.49, -115.06, -115.08

【１０４２】
実施例２６２：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４５８ａ)

【化４４６】



工程Ａ：２－ブロモ－１－フルオロ－３,４－ジメトキシベンゼン

４－フルオロ－１,２－ジメトキシベンゼン(２.０ｇ、１２.８ｍｍｏｌ)およびＴＭＥＤＡ(１.５ｇ、１２.８ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２０ｍＬ)溶液にｎ－ＢｕＬｉ(１２ｍＬ、１.６ｍｏｌ／Ｌ、１９.２ｍｍｏｌ)を－７８℃で加えた。反応物を－７８℃で１.５時間撹拌した。次いで、１,２－ジブロモ－１,１,２,２－テトラクロロエタン(５.４ｇ、１６.７ｍｍｏｌ)を加え、反応物を－７８℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応物をＮＨ$_4$Ｃｌ溶液(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、２－ブロモ－１－フルオロ－３,４－ジメトキシベンゼン(２.５ｇ、粗製)を無色油状物として得た。

【１０４３】

工程Ｂ：３－ブロモ－４－フルオロベンゼン－１,２－ジオール

２－ブロモ－１－フルオロ－３,４－ジメトキシベンゼン(２.５ｇ、１０.７ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２５ｍＬ)溶液にＢＢｒ$_3$(５.３４ｇ、２１.４ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、反応物をＭｅＯＨで反応停止させた(１００ｍＬ)および減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝３：１)で精製して、３－ブロモ－４－フルオロベンゼン－１,２－ジオール(１.４ｇ、２工程で５３％収率)を暗褐色固体として得た。

【１０４４】

工程Ｃ：４－ブロモ－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール

３－ブロモ－４－フルオロベンゼン－１,２－ジオール(１.４ｇ、６.８ｍｍｏｌ)および４－クロロ－１－エチニル－２－フルオロベンゼン(１.２５ｇ、８.２ｍｍｏｌ)およびＲｕ$_3$(ＣＯ)$_{12}$(２１７ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ)のトルエン(１５ｍＬ)中の混合物を脱気し、Ａｒを充填した。反応物を１１０℃で１６時間、封管中で撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、４－ブロモ－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール(５００ｍｇ、２１％収率)を黄色油状物として得た。

【１０４５】

工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート

４－ブロモ－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール(３００ｍｇ、０.８ｍｍｏｌ)および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－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(３０９ｍｇ、０.９６ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(６８ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ)およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$(２６５ｍｇ、２.４ｍｍｏｌ)のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ(６ｍＬ／０.６ｍＬ)中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$を充填した。反応物

を９０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、水(５０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１００mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１８０mg、４７％収率)を黄色固体として得た。MS計算値: 463.1; MS実測値: 486.1 $[M+Na]^+$

【１０４６】

工程Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１８０mg、０.３９mmol)のＭｅＯＨ(２mL)溶液にPtO_2(５０mg、０.２２mmol)を加えた。反応物を室温で、水素雰囲気下に、０.５時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、減圧下濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１８０mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値: 465.2; MS実測値: 488.3 $[M+Na]^+$

【１０４７】

工程Ｆ：４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１８０mg)のＤＣＭ(３mL)溶液にＴＦＡ(１mL)を室温で加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮して、４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンＴＦＡ塩(１７６mg、粗製)を黄色油状物として得た。

【１０４８】

工程Ｇ：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４５８ａ)

化合物４５８ａの合成は、４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンＴＦＡ塩を４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンの代わりに使用する以外、化合物３６１ａに類似した。４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－５－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４５８ａ)(３５mg)を最後に白色固体として得た。

MS計算値: 701.2; MS実測値: 702.1 $[M+H]^+$

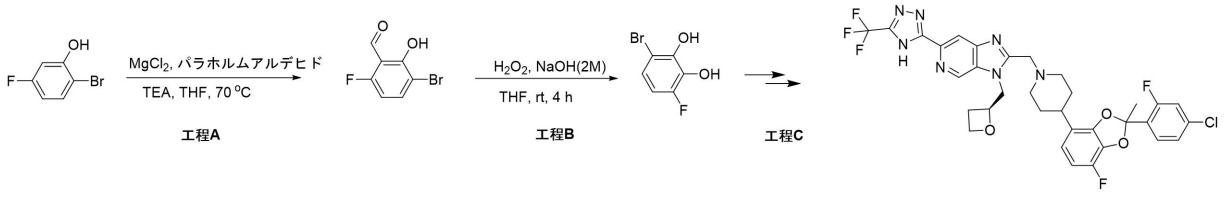
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.35 (dd, J=8.8 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J=8.4 Hz, J=4.0 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J=10.8 Hz, J=8.8 Hz, 1 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 1 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 4.40-4.53 (m, 2 H), 3.97-4.06 (m, 1 H), 3.80-3.89 (m, 1 H), 3.26-3.31 (m, 1 H), 3.00-3.10 (m, 1 H), 2.78-2.93 (m, 2 H), 2.66-2.77 (m, 1 H), 2.12-2.35 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.90

-2.10 (m, 2 H), 1.58-1.73 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.73, -110.86, -110.93, -126.49, -126.53

【１０４９】

実施例２６３：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４５９ａ)

【化４４７】



化合物459a

工程Ａ：３－ブロモ－６－フルオロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

ＭｇＣｌ$_2$(７.９ｇ、８３.８ｍｍｏｌ)およびパラホルムアルデヒド(３.８ｇ、１２５.６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１００ｍＬ)溶液にＴＥＡ(１２.７ｇ、１２５.６ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。２－ブロモ－５－フルオロフェノール(８.０ｇ、４１.９ｍｍｏｌ)を加え、反応物を７０℃で４時間撹拌した。反応完了後、反応物をＨＣｌ(１Ｍ、３０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、３－ブロモ－６－フルオロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド(４.８ｇ、４９％収率)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.74 (s, 1H), 7.50 (dd, J=8.8, 6.4 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J=10.5, 2.9 Hz, 1 H), 6.62 (td, J=8.6, 2.9 Hz, 1 H)

【１０５０】

工程Ｂ：３－ブロモ－６－フルオロベンゼン－１,２－ジオール

３－ブロモ－６－フルオロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド(４.８ｇ、２２.０ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５０ｍＬ)溶液にH_2O_2(３０％水性、２ｍＬ)およびＮａＯＨ(２Ｍ、２ｍＬ)を室温で加えた。反応物を室温で４時間撹拌した。反応完了後、反応物を飽和$NaHSO_3$(３０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(５０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(３０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ)で精製して、３－ブロモ－６－フルオロベンゼン－１,２－ジオール(２.０ｇ、４４％収率)を緑色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.81 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 6.94 (dd, J=9.0, 5.6 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J=10.2, 9.0 Hz, 1 H)

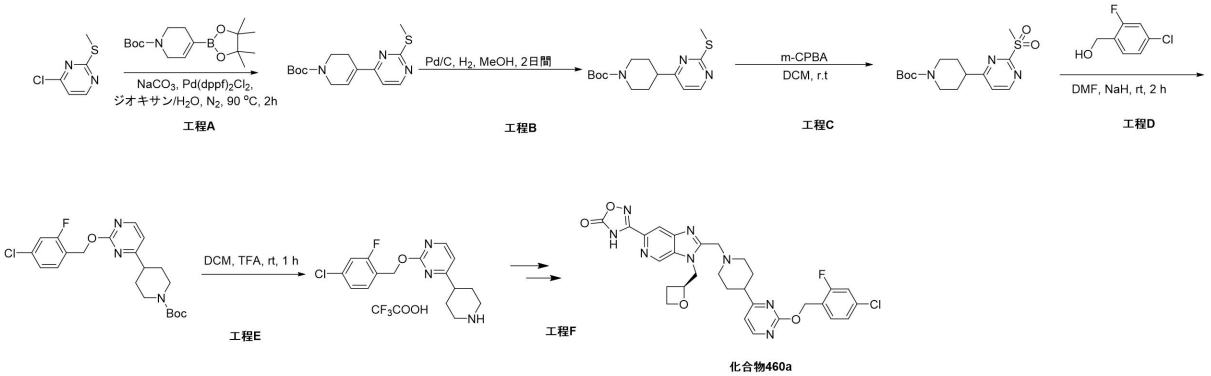
【１０５１】

工程Ｃ：４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４５９ａ)

化合物４５９ａの合成は、３－ブロモ－６－フルオロベンゼン－１,２－ジオールを３－ブロモ－４－フルオロベンゼン－１,２－ジオールの代わりに使用する以外、化合物４５８ａに類似した。４－[２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－７－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾ

ール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４５９ａ)(６.４mg)を最後に白色固体として得た。
MS計算値: 701.2; MS実測値: 702.1 [M+H]+
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.72-6.82 (m, 2 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 4.86-4.95 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 4.38-4.55 (m, 2 H), 4.00 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.99-3.07 (m, 1 H), 2.84-2.90 (m, 1 H), 2.68-2.80 (m, 1 H), 2.57-2.68 (m, 1 H), 2.40-2.53 (m, 1 H), 2.13-2.35 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 1.67-1.80 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.46, -110.70, -110.73, -141.40, -141.41

【１０５２】
実施例２６４：３－{２－[(４－{２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリミジン－４－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４６０ａ)
【化４４８】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート
４－クロロ－２－(メチルチオ)ピリミジン(１.１ｇ、６.８５mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(２.５ｇ、８.２２mmol)およびNa_2CO_3(２.２ｇ、２０.５５mmol)のジオキサン／H_2O(３０mL／３mL)溶液に$Pd(dppf)_2Cl_2$(２５１mg、０.３４mmol)を加えた。混合物を９０℃で２時間、N_2下に撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、ＥＡ(５０mL)で希釈し、塩水(５０mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(２.０ｇ、９５％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 307.1; MS実測値: 308.0 $[M+H]^+$

【１０５３】
工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート
ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(７５０mg、２.４４mmol)およびＰｄ／Ｃ(１.５ｇ、炭素上１０％、約５５％水で湿潤)のＭｅＯＨ(１０mL)中の混合物を室温でH_2(１atm)下に２日間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(４３０mg、５７％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 309.2; MS実測値: 310.5 $[M+H]^+$

【１０５４】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルスルホニル)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(４３０mg)のＤＣＭ(４mL)溶液にｍ－ＣＰＢＡ(７１８mg、４.１６mmol)を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応完了後、混合物をＤＣＭ(３０mL)で希釈し、飽和Na_2CO_3(３０mL×１)および水(３０mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルスルホニル)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３３５mg、７１％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 341.1; MS実測値: 364.1 [M+23]$^+$

【１０５５】

工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メタノール(１４１mg、０.８８mmol)のＤＭＦ(４mL)溶液にＮａＨ(５３mg、６０％純度、１.３２mmol)を０℃で加えた。ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルスルホニル)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３００mg、０.８８mmol)を０.５時間後加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０mL)で希釈し、塩水(２０mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２００mg、５４％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 421.2; MS実測値: 422.1 [M+H]$^+$

【１０５６】

工程Ｅ：２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－(ピペリジン－４－イル)ピリミジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１００mg、０.２４mmol)のＤＣＭ(３mL)溶液にＴＦＡ(１mL)を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮して、２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－(ピペリジン－４－イル)ピリミジンＴＦＡ塩(１２０mg、粗製、約１００％収率)を黄色油状物として得た。MS計算値: 321.1; MS実測値: 322.2 [M+H]$^+$

【１０５７】

工程Ｆ：３－{２－[(４－{２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリミジン－４－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４６０ａ)

化合物４６０ａの合成は、２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－(ピペリジン－４－イル)ピリミジンＴＦＡ塩を４－(２－(４－クロロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジンの代わりに使用する以外、化合物３４７ａに類似した。３－{２－[(４－{２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリミジン－４－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４６０ａ)(１４.２mg)を最後に白色固体として得た。

MS計算値: 606.2; MS実測値: 607.2 [M+H]$^+$

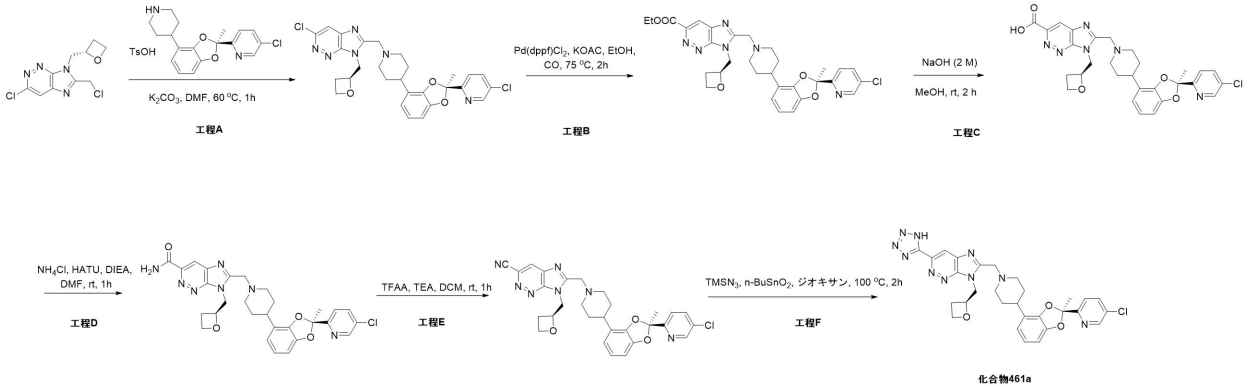
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1 H), 8.51 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.58 (t, J=8.2 Hz , 1 H), 7.49 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.10-5.18 (m, 1 H), 4.88-4.95 (m, 1 H), 4.72-4.78 (m, 1 H), 4.37-4.55 (m, 2

H), 4.00 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.87 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 2.98-3.03 (m, 1 H), 2.84-2.90 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 2 H), 2.40-2.52 (m, 1 H), 2.18 2.35 (m, 2 H), 1.60-1.88 (m, 4 H).^{19}F NMR (377 MHz): -115.1

【１０５８】

実施例２６５：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４６１ａ)

【化４４９】



<u>工程Ａ：３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン</u>

(Ｓ)－５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン.ＴｓＯＨ塩(１.５ｇ、４.５ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(１.３ｇ、４.８ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(２.６ｇ、１９.１ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１５ｍＬ)中の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０ｍＬ)で希釈し、H_2O(３０ｍＬ×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１)で精製して、３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(７００ｍｇ、収率：９９％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：５６６.２;ＭＳ実測値：５６６.９ $[M+H]^+$

【１０５９】

<u>工程Ｂ：エチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート</u>

３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(２.３ｇ、４.１ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(２０ｍＬ)中の混合物に$PdCl_2$(ｄｐｐｆ)(５９５ｍｇ、０.８１ｍｍｏｌ)およびＫＯＡｃ(１.２ｇ、１２.２ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を７５℃で２時間、ＣＯ下に撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１)で精製して、エチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート(２.１ｇ、収率：

８７％)を褐色油状物として得た。ＭＳ計算値：６０４.２；ＭＳ実測値：６０５.２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０６０】

工程Ｃ：６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸

エチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート(２.１４ｇ、３.５４ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(２０ｍＬ)中の混合物にＮａＯＨ(２Ｍ、４.０ｍＬ)を加えた。混合物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、混合物を１Ｎ　ＨＣｌ(水性)でｐＨ＝７に調節し、水(２０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ(３０：１)(３０ｍＬ×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(２.１ｇ、粗製)を褐色固体として得た。ＭＳ計算値：５７６.２；ＭＳ実測値：５７７.２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０６１】

工程Ｄ：６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキサミド

６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(２.０ｇ、３.４７ｍｍｏｌ)、NH_4Cl(２７６ｍｇ、５.２１ｍｍｏｌ)、ＨＡＴＵ(１.９７ｇ、５.２１ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(８９５.２６ｍｇ、６.９４ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２０ｍＬ)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(８０ｍＬ)で希釈し、H_2O(４０ｍＬ×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１)で精製して、６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキサミド(１.９ｇ、収率：９５％)を褐色固体として得た。ＭＳ計算値：５７５.２；ＭＳ実測値：５７６.２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０６２】

工程Ｅ：６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキサミド

６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキサミド(１.２ｇ、２.０９ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(８４４ｍｇ、８.３６ｍｍｏｌ)およびＴＦＡＡ(１.３ｇ、６.２６ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)中の混合物をｒｔで１時間、N_2下に撹拌した。反応完了後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム(２５.０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(５０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１)で精製して、６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(５６０ｍｇ、収率：４８％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：５５７.２；ＭＳ実測値：５５８.２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０６３】

工程Ｆ：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン

－２－イル]メチル}－３－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４６１ａ)

６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(６０ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)、ＴＭＳＮ$_3$(６１.９４ｍｇ、０.５４ｍｍｏｌ)およびｎ－ＢｕＳｎＯ$_2$(５４.７７ｍｇ、０.２２ｍｍｏｌ)のジオキサン(１.５ｍＬ)中の混合物を１００℃で２時間、窒素雰囲気下に加熱した。溶媒を減圧下除去した。粗製物を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ)で精製して、５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－(１Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－イル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４６１ａ)(１９ｍｇ、収率：２９％)を紫色固体として得た。

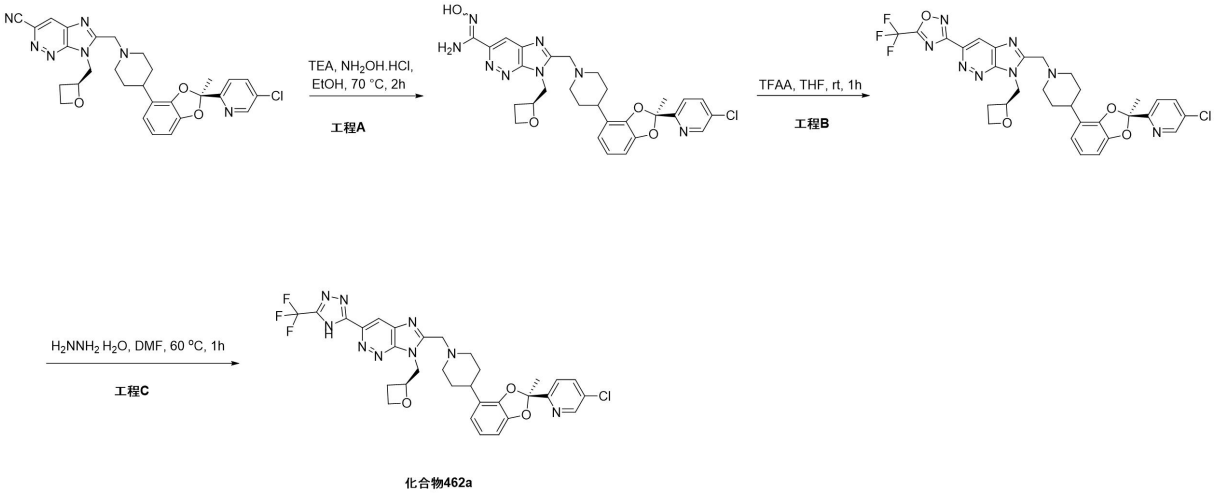
ＭＳ計算値: ６００.２; ＭＳ実測値: ６０１.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-ｄ$_6$): δ ８.７２ (ｄ, Ｊ=２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.３６ (ｓ, １ Ｈ), ８.０１ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, ２.４ Ｈｚ, １Ｈ), ７.６２ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １Ｈ), ６.７５-６.８４ (ｍ, ３Ｈ), ５.２４-５.３３ (ｍ, １ Ｈ), ４.９３-５.０１ (ｍ, １ Ｈ), ４.８０-４.８８ (ｍ, １ Ｈ), ４.４５-４.５３ (ｍ, １ Ｈ), ４.３５-４.４３ (ｍ, １ Ｈ), ３.９７-４.０７ (ｍ, ２ Ｈ), ２.９５-３.０７ (ｍ, ２ Ｈ), ２.６２-２.７８ (ｍ, ２ Ｈ), ２.５０-２.６２ (ｍ, １ Ｈ), ２.２５-２.３５ (ｍ, ２ Ｈ), ２.０２ (ｓ, ３Ｈ), １.７２-１.８８ (ｍ, ４ Ｈ)

【１０６４】

実施例２６６：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４６２ａ)

【化４５０】



工程Ａ：６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド

６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(２００ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)、ＨＯＮＨ$_2$・ＨＣｌ(１５０ｍｇ、２.１６ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(１４５ｍｇ、１.４４ｍｍｏｌ)のＥｔＯＨ(４ｍＬ)溶液を７０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合

物を濾過し、固体を乾燥させて、６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド(２１０mg、収率：９９％)を白色固体として得た。MS計算値: 590.2; MS実測値: 591.2 [M+H]$^+$

【１０６５】

工程Ｂ：３－(６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド(１５０mg)のＴＨＦ(３mL)溶液にＴＦＡＡ(１０７mg、０.５１mmol)を加え、混合物ｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液(５.０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１５ml×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、３－(６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１３０mg、収率：７７％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 668.2; MS実測値: 669.2 [M+H]$^+$

【１０６６】

工程Ｃ：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４６２ａ)

３－(６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(１３０mg、０.１９mmol)および$N_2H_4 \cdot H_2O$(１９.４６mg、０.３９mmol)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４６２ａ)(５２mg、収率：４０％)を褐色固体として得た。

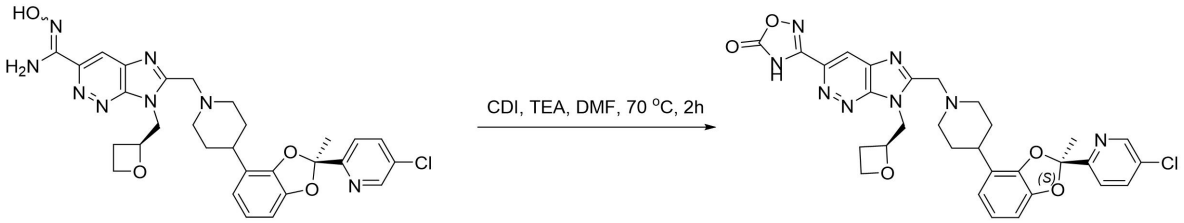
MS計算値: 667.2; MS実測値: 668.1 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.01 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75-6.83 (m, 3 H), 5.25-5.33 (m, 1 H), 4.97-5.06 (m, 1 H), 4.85-4.93 (m, 1 H), 4.45-4.53 (m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 4.00-4.10 (m, 2 H), 2.95-3.07 (m, 2 H), 2.62-2.80 (m, 2 H), 2.50-2.61 (m, 1 H), 2.25-2.37 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.86 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.54

【１０６７】

実施例２６７：３－[６－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４６３ａ)

【化４５１】



化合物463a

６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシミドアミド(６０ｍｇ、０.１０ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１.０ｍＬ)溶液にＴＥＡ(３１ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ)およびＣＤＩ(２５ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を７０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、３－[６－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４６３ａ)(３０ｍｇ、収率：４８％)を白色固体として得た。

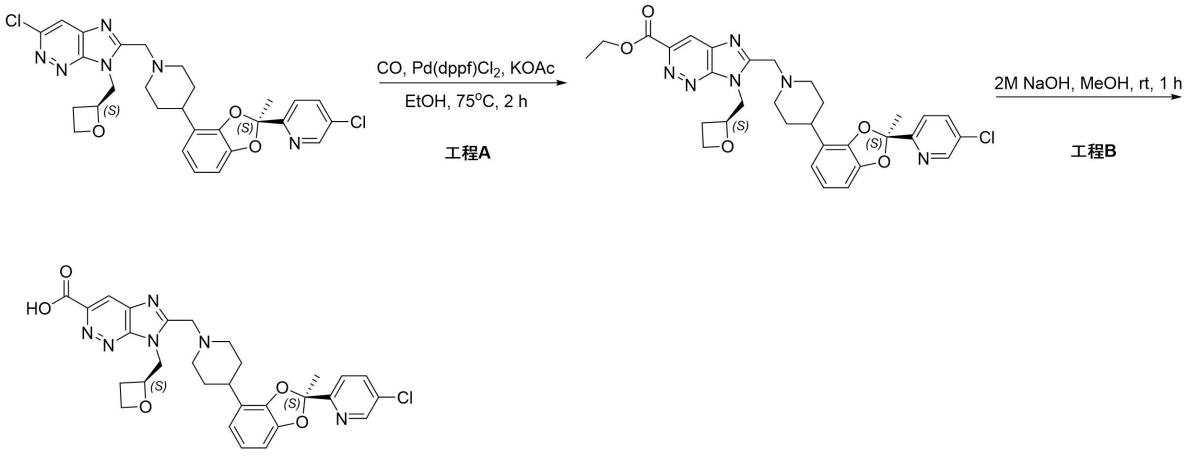
ＭＳ計算値: 616.2; ＭＳ実測値: 617.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.01 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.73-6.82 (m, 3 H), 5.24-5.31 (m, 1 H), 4.95-5.04 (m, 1 H), 4.84-4.90 (m, 1 H), 4.43-4.52 (m, 1 H), 4.35-4.42 (m, 1 H), 4.00-4.10 (m, 2 H), 2.95-3.06 (m, 2 H), 2.60-2.78 (m, 2 H), 2.50-2.57 (m, 1 H), 2.25-2.37 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.85 (m, 4 H)

【１０６８】

実施例２６８：６－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(化合物４６４ａ)

【化４５２】



化合物464a

工程Ａ：エチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－

オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート

３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(１００mg、０.１７７mmol)のＥｔＯＨ(２mL)溶液にＰｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(２６mg、０.０３５mmol)およびＫＯＡｃ(５２mg、０.５３１mmol)を加えた。得られた混合物を７５℃に加熱し、２時間、ＣＯ下に撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ(２０mL)で希釈し、水(１５mL)で洗浄した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに適用し、ＥｔＯＡｃで溶出して、エチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート(６１mg、６０％収率)を白色固体として得た。MS計算値:604.2; MS実測値: 605.2 $[M+H]^+$

【１０６９】

工程Ｂ：６－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(化合物４６４ａ)

エチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボキシラート(６１mg、０.０９９mmol)のＭｅＯＨ(１.５mL)およびＮａＯＨ(２M、２mL)溶液を室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、６－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボン酸(化合物４６４ａ)(１５.４４mg、収率：２７.１％)を白色固体として得た。

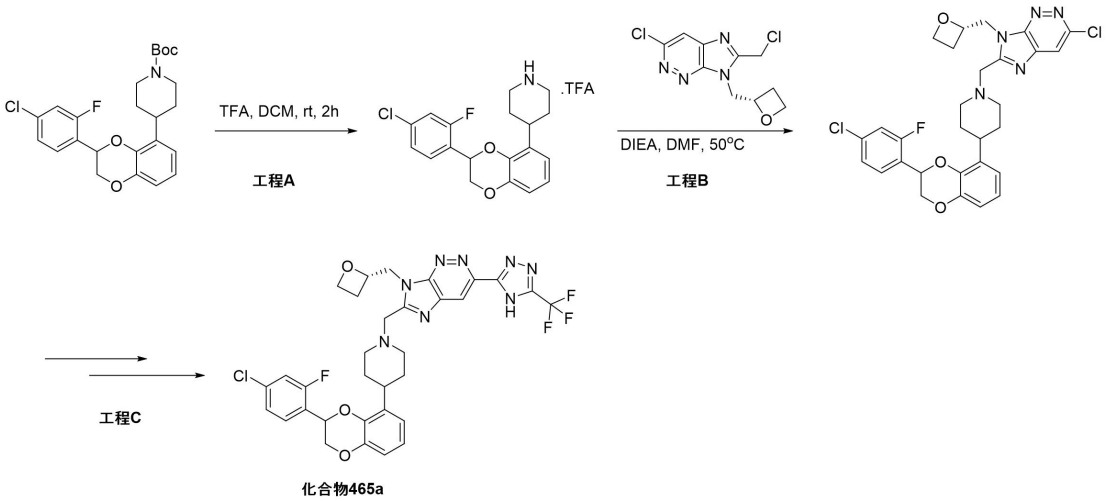
MS計算値: 576.2; MS実測値: 577.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.00 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.73-6.83 (m, 3 H), 5.21-5.30 (m, 1 H), 4.97-5.03 (m, 1 H), 4.82-4.90 (m, 1 H), 4.43-4.51 (m, 1 H), 4.33-4.41 (m, 1 H), 3.97-4.08 (m, 2 H), 2.93-3.05 (m, 2 H), 2.60-2.76 (m, 2 H), 2.45-2.57 (m, 1 H), 2.23-2.35 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.88 (m, 4 H)

【１０７０】

実施例２６９：４－[３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物４６５ａ)

【化４５３】



工程Ａ：４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン・ＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１７４ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)、ＴＦＡ(１ｍＬ)のＤＣＭ(４ｍＬ)溶液を室温で２時間撹拌した。反応完了後、反応物を濃縮して、４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン・ＴＦＡ塩(２０２ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：３４７.１；ＭＳ実測値：３４８.３ [M+H]$^+$

【１０７１】

工程Ｂ：３－クロロ－６－((４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン・ＴＦＡ塩(粗製２０２ｍｇ)、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(１００ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１４３ｍｇ、１.１１ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)中の混合物を５０℃で５時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(３０ｍＬ)で希釈し、H_2O(２０ｍＬ×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＥＡ／ＰＥ＝２／１)で精製して、３－クロロ－６－((４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(１２０ｍｇ、収率：５５.６％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値：５８３.２；ＭＳ実測値：５８４.３ [M+H]$^+$

【１０７２】

工程Ｃ：４－[３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物４６５ａ)

４－[３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物４６５ａ)(６.９ｍｇ)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値：６８４.２；ＭＳ実測値：６８５.１ [M+H]$^+$

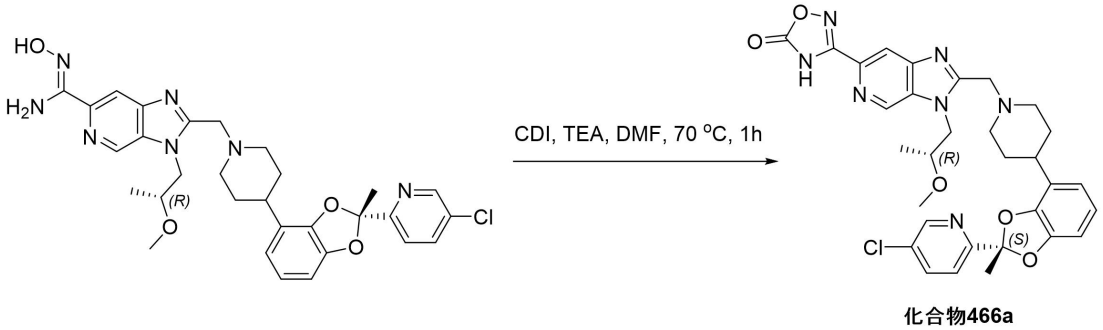
^{1}H ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ８.５６ (ｓ, １ Ｈ), ７.５０-７.５６ (ｍ, １ Ｈ), ７.３２

(d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.73-6.85 (m, 3 H), 5.32-5.45 (m, 2 H), 5.10-5.17 (m, 1 H), 4.91-4.97 (m, 1 H), 4.60-4.70 (m, 1 H), 4.38-4.52 (m, 2 H), 4.00-4.20 (m, 3 H), 2.90-3.15 (m, 3 H), 2.75-2.90 (m, 1 H), 2.52-2.63 (m, 1 H), 2.30-2.45 (m, 2 H), 1.78-1.95 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -67.44, -118.62, -118.63

【１０７３】

実施例２７０：３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４６６ａ)

【化４５４】



化合物466a

２－((４－((Ｒ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１００mg)のＤＭＦ(２.０mL)溶液にＴＥＡ(５１mg、０.５１mmol)およびＣＤＩ(４１mg、０.２５mmol)を加えた。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、３－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４,５－ジヒドロ－１,２,４－オキサジアゾール－５－オン(化合物４６６ａ)(５０mg、収率：４７％)を白色固体として得た。

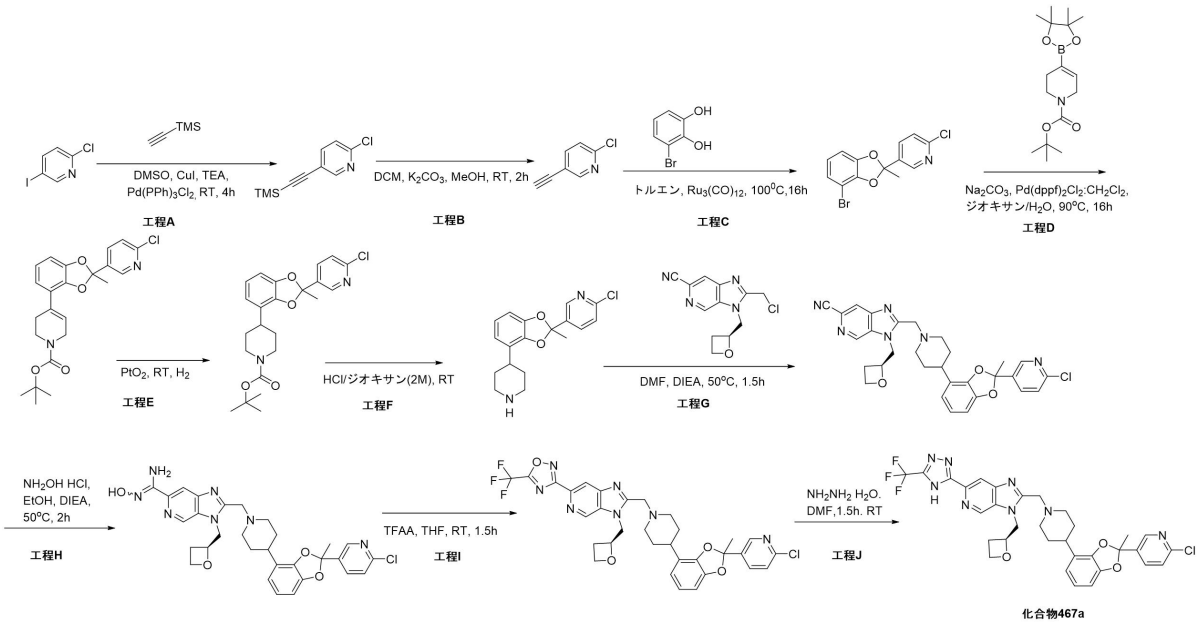
MS計算値: 617.2; MS実測値: 618.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.99 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.70-6.83 (m, 3 H), 4.40-4.57 (m, 2 H), 4.06 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.85-3.94 (m, 1 H), 3.76 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.00-3.10 (m, 4 H), 2.78-2.86 (m, 1 H), 2.58-2.70 (m, 1 H), 2.24-2.35 (m, 1 H), 2.11-2.23 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 1.68-1.89 (m, 4 H), 1.20 (d, J=5.6 Hz, 3 H)

【１０７４】

実施例２７１：２－クロロ－５－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物４６７ａ)

【化４５５】



<u>工程Ａ：２－クロロ－５－((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン</u>

２－クロロ－５－ヨードピリジン(１１.０ｇ、４６.０mmol)、エチニルトリメチルシラン(８.１１ｇ、５０.６mmol)、ＣｕＩ(１７５mg、０.９２mmol)、ＴＥＡ(７.２５ｇ、６５.９mmol)およびＰｄ(ＰＰｈ)$_3$Ｃｌ$_2$(１.３ｇ、１.８mmol)のＤＭＳＯ(１００mL)中の混合物をｒｔで４時間、Ｎ$_2$雰囲気下に撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、酢酸エチル(２００mL)で希釈した。有機層をＨ$_2$Ｏ(３００mL×４)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、２－クロロ－５－((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン(１１.０ｇ、粗製)を得た。ＭＳ計算値: ２０９.０; ＭＳ実測値: ２１０.２ [M+H]$^+$

【１０７５】

<u>工程Ｂ：２－クロロ－５－エチニルピリジン</u>

２－クロロ－５－((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン(１１.０ｇ、５３.３mmol)、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$(２１.７ｇ、１５７.１mmol)のＤＣＭ(６０mL)およびＭｅＯＨ(６０mL)中の混合物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１２：１)で精製して、２－クロロ－５－エチニルピリジン(３.２ｇ、収率：４３％)を得た。ＭＳ計算値: １３７.０; ＭＳ実測値: １３８.１ [M+H]$^+$

【１０７６】

<u>工程Ｃ：５－(４－ブロモ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－２－クロロピリジン</u>

２－クロロ－５－エチニルピリジン(２.５５ｇ、１８.６mmol)、３－ブロモベンゼン－１,２－ジオール(４.２ｇ、２２.３mmol)およびＲｕ$_3$(ＣＯ)$_{12}$(５９４mg、０.９３mmol)のトルエン(３０mL)中の混合物を１００℃で１６時間、Ｎ$_2$雰囲気下に撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過した。濾液を酢酸エチル(８０mL)で希釈し、塩水(１００mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝８：１)で精製して、５－(４－ブロモ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－２－クロロピリジン(７００mg、収率：１１％)を得た。ＭＳ計算値: ３２５.０; ＭＳ実測値: ３２６.０ [M+H]$^+$

【１０７７】

<u>工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキ</u>

シラート

５－(４－ブロモ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－２－クロロピリジン(６８６mg、２.１mmol)、イソプロピル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(５８３mg、１.９mmol)、Na_2CO_3(６６４mg、６.２７mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)$_2Cl_2$・CH_2Cl_2(７６mg、０.１０mmol)のジオキサン(１０mL)およびH_2O(１mL)中の混合物を９０℃で１６時間、N_2雰囲気下に撹拌した。反応完了後、混合物を濾過した。濾液をＥＡ(７０mL)で希釈した。有機層を塩水(６０mL×２)で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(５００mg、収率：５８％)を得た。ＭＳ計算値: ４２８.２; ＭＳ実測値: ４５１.１ [M+23]$^+$

【１０７８】

工程Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(３５０mg、０.８２mmol)およびPtO_2(３５mg、０.１５４mmol)のＭｅＯＨ(５mL)中の混合物をｒｔで３時間、H_2(１atm)下に拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３０７mg、収率：８７％)を得た。ＭＳ計算値: ４３０.２; ＭＳ実測値: ４３１.１ [M+H]$^+$

【１０７９】

工程Ｆ：２－クロロ－５－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３０７mg、０.７１４mmol)のＨＣｌ／ジオキサン(４mL、２Ｍ)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。混合物濾過し、濾液を濃縮して、２－クロロ－５－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン(１０８mg、収率：４６％)を得た。ＭＳ計算値: ３３０.２; ＭＳ実測値: ３３１.２ [M+H]$^+$

【１０８０】

工程Ｇ：２－((４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(６０mg、０.２３mmol)、２－クロロ－５－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジン(７６mg)およびＤＩＥＡ(８９mg、２.６mmol)のＤＭＦ(３ml)中の混合物を５０℃で１.５時間撹拌した。反応完了後、混合物を酢酸エチル(１５mL)で希釈し、塩水(１０mL×２)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、２－((４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０mg、収率：６２％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ５５６.２; ＭＳ実測値: ５５７.３ [M+H]$^+$

【１０８１】

工程Ｈ：２－((４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,

３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド

２－((４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０mg、０.１４４mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(２６mg、０.４３０mmol)およびＤＩＥＡ(５６mg、０.４３０mmol)のＥｔＯＨ(３ml)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。混合物をＥＡ(１５mL)で希釈し、塩水(１５mL×２)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、２－((４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１００mg、粗製)を白色固体として得た。MS計算値: 589.2; MS実測値: 590.3 $[M+H]^+$

【１０８２】

工程Ｉ：３－(２－((４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール

２－((４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ’－ヒドロキシ－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボキシミドアミド(１００mg)、ＴＦＡＡ(１０６mg、０.５１mmol)のＴＨＦ(３mL)中の混合物をＲＴで１.５時間撹拌した。混合物をＥＡ(１０mL)で希釈し、飽和$NaHCO_3$(６mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、３－(２－((４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３７mg、収率：１２％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 667.2; MS実測値: 668.3 $[M+H]^+$

【１０８３】

工程Ｊ：２－クロロ－５－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物４６７ａ)

３－(２－((４－(２－(６－クロロピリジン－３－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１,２,４－オキサジアゾール(３７mg、０.０５６mmol)およびヒドラジン水和物(８.３mg、０.１６６mmol)のＤＭＦ(３mL)中の混合物を室温で１.５時間撹拌した。反応混合物を直接分取ＨＰＬＣ(ＴＦＡ)で精製して、２－クロロ－５－(２－メチル－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル)ピリジン(化合物４６７ａ)(４.７mg、収率：１２％)を白色固体として得た。

MS計算値: 666.2; MS実測値: 667.1 $[M+H]^+$

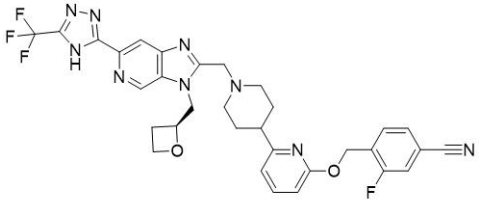
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.23-9.28 (m, 1 H), 8.60 - 8.70 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98-8.10 (m, 1 H), 7.60 (dd, J=8.4 Hz, 6.4 Hz, 1 H), 6.70-6.93 (m, 3 H), 5.05 - 5.17 (m, 1H), 4.87 - 4.97 (m, 1H), 4.70 - 4.8

2 (m, 1H), 4.46-4.56 (m, 1 H), 4.38 - 4.45 (m, 1H), 4.00-4.20 (m, 1 H), 3.50-3.82 (m, 3 H), 2.80-3.10 (m, 1 H), 2.60-2.82 (m, 2 H), 2.50 - 2.58 (m, 1 H), 2.30 -2.45 (m, 1 H), 1.80-2.21 (m, 7 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.71

【１０８４】

実施例２７２：３－フルオロ－４－{[(６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物３１３ａ)

【化４５６】



化合物313a

(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－６－(５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン(６０mg、０.０９mmol)、Ｚｎ(ＣＮ)$_2$(１０７mg、０.９１mmol)、Ruphos Pd G3(２３mg、０.０２７mmol)およびX-Phos(１３mg、０.０２７mmol)の無水ＮＭＰ(２.０mL)中の混合物を１３０℃で２時間、Ａｒ下に撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を濾過し、濾液分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ)で精製して、３－フルオロ－４－{[(６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物３１３ａ)(９.８mg、収率：１６％)を白色固体として得た。

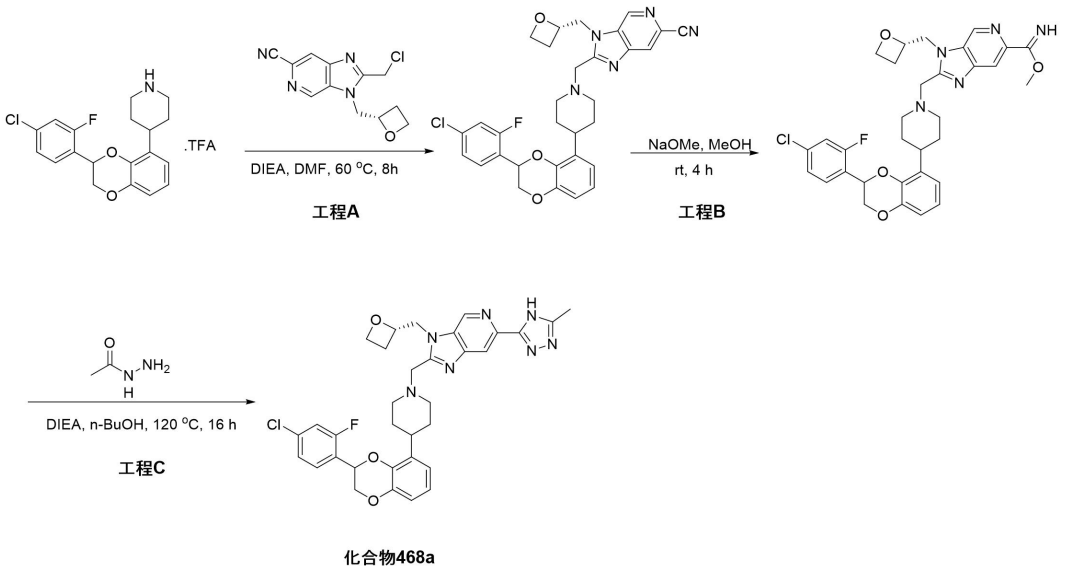
MS計算値: 647.2; MS実測値: 648.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.88 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.68-7.72 (m, 2 H), 7.66 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.14-5.22 (m, 1 H), 4.90-4.98 (m, 1 H), 4.73-4.82 (m, 1 H), 4.40-4.55 (m, 2 H), 4.01 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.97-3.05 (m, 1 H), 2.83-2.90 (m, 1 H), 2.68-2.79 (m, 1 H), 2.55-2.65 (m, 1 H), 2.42-2.53 (m, 1 H), 2.15-2.32 (m, 2 H), 1.60-1.84 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.72, -115.56

【１０８５】

実施例２７３：４－[３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物４６８ａ)

【化４５７】



化合物468a

工程Ａ：２－((４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジンＴＦＡ塩(粗製、２４０mg、０.４mmol)のＤＭＦ(２mL)溶液にＤＩＥＡ(１５６mg、１.２mmol)を加えた。ｒｔで２分間撹拌後、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１００mg、０.４mmol)を加えた。得られた混合物を６０℃で８時間加熱した。反応混合物を水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(３０mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに適用し、ＰＥ：ＥＡ＝３：１で溶出して、２－((４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１３８mg、６０％収率)を明黄色油状物として得た。MS計算値: 573.2; MS実測値: 574.2 $[M+H]^+$

【１０８６】

工程Ｂ：メチル２－((４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート

２－((４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１１８mg、０.２１mmol)のＭｅＯＨ(２mL)溶液にナトリウムメタノラート(１１１mg、２.１mmol)を加えた。溶液を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水(１０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(１０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲル(ＰＥ／ＥＡ＝３／１)で精製して、２－((４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(１１９mg、収率：９５％)を明黄色固体として得た。MS計算値: 605.2; MS実測値: 606.3 $[M+H]^+$

【１０８７】

工程Ｃ：４－[３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベ

ンゾジオキシン－５－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物４６８ａ)

メチル２－((４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(９９ｍｇ、０.１６３ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(２ｍＬ)中の混合物にアセトヒドラジド(２４.１ｍｇ、０.３２６ｍｍｏｌ)およびＤＩＥＡ(６３.６ｍｇ、０.４８９ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を１２０℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、４－[３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－{[６－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル]メチル}ピペリジン(化合物４６８ａ)(１０ｍｇ、収率：８.５％)を白色固体として得た。

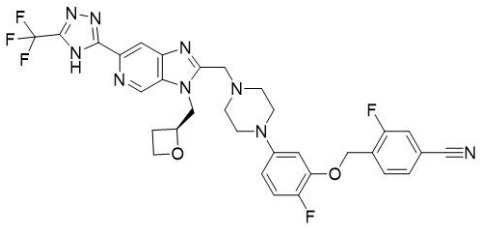
ＭＳ計算値: ６２９.２; ＭＳ実測値: ６３０.３ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＭｅＯＤ) δ ９.２０ (ｓ, １ Ｈ), ８.２８ (ｓ, １ Ｈ), ７.５３-７.６０ (ｍ, ２ Ｈ), ７.４０ (ｄｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, ８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.８２-６.９４ (ｍ, ３ Ｈ), ５.４９ (ｄｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, ７.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.０４-５.１２ (ｍ, １ Ｈ), ４.８０-４.９０ (ｍ, ２ Ｈ), ４.６８-４.７５ (ｍ, １ Ｈ), ４.４３-４.５４ (ｍ, ２ Ｈ), ４.３２-４.４３ (ｍ, １ Ｈ), ４.１０-４.１８ (ｍ, １ Ｈ), ３.６０-３.８０ (ｍ, ２ Ｈ), ３.１０-３.２５ (ｍ, ３ Ｈ), ２.６８-２.８０ (ｍ, １ Ｈ), ２.５５-２.６０ (ｍ, １ Ｈ), ２.３４-２.４０ (ｍ, ４ Ｈ), １.９０-２.１０ (ｍ, ４ Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ): -１１５.０４, -１１５.０６

【１０８８】

実施例２７４：３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物４６９ａ)

【化４５８】



化合物469a

３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物４６９ａ)(１５ｍｇ)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６６５.２; ＭＳ実測値: ６６６.１ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

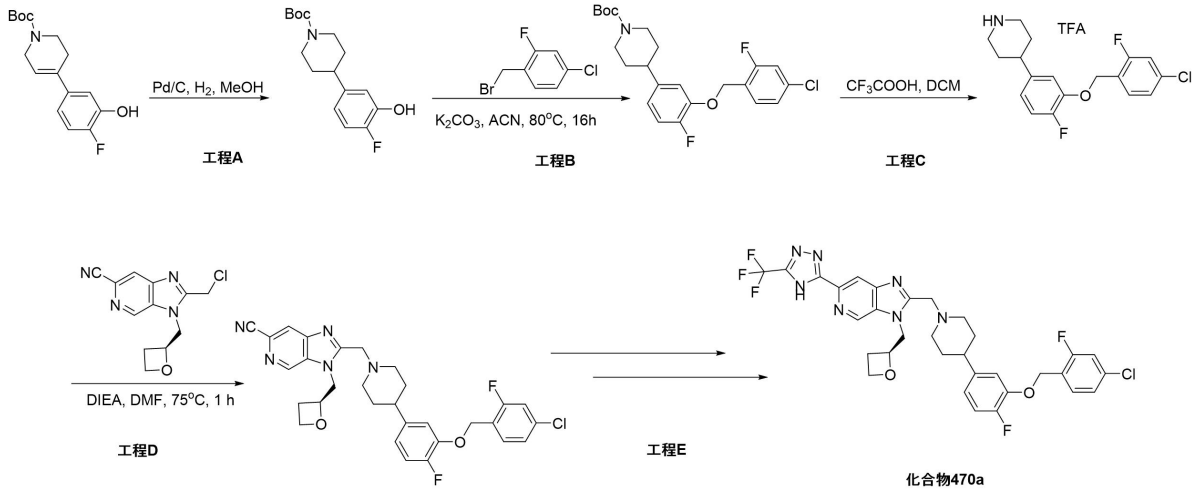
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ９.１６ (ｓ, １ Ｈ), ８.２６-８.３２ (ｍ, １ Ｈ), ７.９１ (ｄ, Ｊ=１０.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.７３-７.８０ (ｍ, ２ Ｈ), ７.０２-７.１１ (ｍ, １ Ｈ), ６.８６ (ｄｄ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, ２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.４６-６.５２ (ｍ, １ Ｈ), ５.３０ (ｓ, ２ Ｈ), ５.１０-５.２２ (ｍ, １ Ｈ), ４.８５-４.９６ (ｍ, １ Ｈ), ４.７０-４.８０ (ｍ, １ Ｈ), ４.４６-４.５５ (ｍ, １ Ｈ), ４.３９-４.４６ (ｍ, １ Ｈ), ４.０５ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.９０ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.０６-３.１４ (ｍ, ４ Ｈ), ２.５９-２.８０ (ｍ, ６ Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ): -６３.４２, -１１５.１２, -１４６.１１

【１０８９】

実施例２７５：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオ

ロフェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４７０ａ)

【化４５９】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.０ｇ、３.４ｍｍｏｌ)およびＰｄ／Ｃ(１０％、１００ｍｇ)のＭｅＯＨ(２０ｍＬ)中の混合物をｒｔで１時間、$Ｈ_2$(１ａｔｍ)下に拌した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル)ピペリジン－１－カルボキシラート(９００ｍｇ、８９％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：２９５.２；ＭＳ実測値：２８０.９[Ｍ-５６+４１+Ｈ]$^+$

【１０９０】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２００ｍｇ、０.６８ｍｍｏｌ)、１－(ブロモメチル)－４－クロロ－２－フルオロベンゼン(１６６ｍｇ、０.７５ｍｍｏｌ)および$Ｋ_2ＣＯ_3$(２８０ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ)のＡＣＮ(１０ｍＬ)中の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、混合物を$Ｈ_2Ｏ$(１０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(２０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１０)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２００ｍｇ、収率：６７％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値：４３７.２；ＭＳ実測値：４２３.１[Ｍ-５６+４１+Ｈ]$^+$

【１０９１】

工程Ｃ：４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジンＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジン－１－カルボキシラート(４００ｍｇ、０.９１ｍｍｏｌ)およびＴＦＡ(０.５ｍＬ)のＤＣＭ(２ｍＬ)溶液を室温で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮して、４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジンＴＦＡ塩(４５０ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：３３７.１；ＭＳ実測値：３３７.９［Ｍ+Ｈ］$^+$

【１０９２】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フ

ルオロフェニル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジンＴＦＡ塩(２５０mg、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(２３９mg、０.９１mmol)、ＤＩＥＡ(２６３mg、２.０mmol)のＤＭＦ(３mL)中の混合物を７５℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(１０mL)で希釈し、ＥＡ(２０mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１５mL×３)で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(３８６mg、７５％収率)を黄色固体として得た。MS計算値: 563.2; MS実測値: 564.4 $[M+H]^+$

【１０９３】

工程Ｅ：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４７０ａ)

４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４７０ａ)(１００mg)を白色固体として得た。

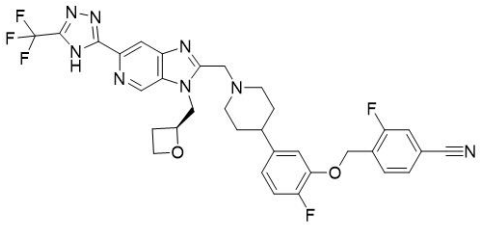
MS計算値: 673.2; MS実測値: 674.3 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=2.0, J=10.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=2.0 Hz, J=8.4 Hz, 1 H), 7.09-7.20 (m, 2 H), 6.80-6.89 (m, 1 H), 5.10-5.23 (m, 3 H), 4.90-4.98 (m, 1 H), 4.75-4.80 (m, 1 H), 4.49-4.56 (m, 1 H), 4.38-4.46 (m, 1 H), 3.98-4.03 (m, 1 H), 3.84-3.90 (m, 1 H), 2.98-3.08 (m, 1 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 2.70-2.82 (m, 1 H), 2.40-2.60 (m, 2 H), 2.15-2.33 (m, 2 H), 1.55-1.83 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.71, -115.06, -138.20

【１０９４】

実施例２７６：３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物４７１ａ)

【化４６０】



化合物471a

３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物４７１ａ)(５.０mg)を白色固体として得た。

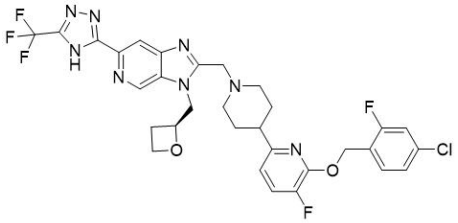
MS計算値: 664.2; MS実測値: 665.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.75 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 6.99-7.08 (m, 2 H), 6.82-6.89 (m, 1 H), 5.24-5.35 (m, 3 H), 4.94-5.01 (m, 1 H), 4.76-4.85 (m, 1 H), 4.63-4.72 (m, 1 H), 4.45-4.54 (m, 1 H), 4.05 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.93 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.02-3.11 (m, 1 H), 2.92-2.99 (m, 1 H), 2.80-2.90 (m, 1 H), 2.50-2.62 (m, 2 H), 2.25-2.40 (m, 2 H), 1.65-1.88 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -66.64, -117.34, -139.52

【１０９５】

実施例２７７：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４７２ａ)

【化４６１】



化合物472a

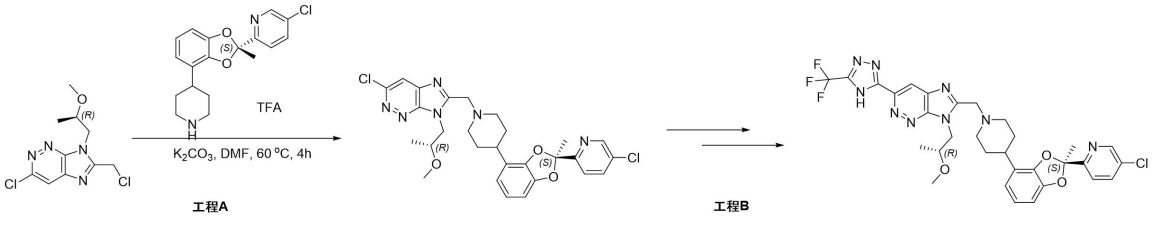
２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４７２ａ)(１２mg)を白色固体として得た。MS計算値: 674.2; MS実測値: 675.0 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.55-7.63 (m, 2 H), 7.48 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 5.14-5.23 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 1 H), 4.73-4.81 (m, 1 H), 4.39-4.54 (m, 2 H), 4.01 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.96-3.05 (m, 1 H), 2.83-2.91 (m, 1 H), 2.69-2.80 (m, 1 H), 2.57-2.68 (m, 1 H), 2.41-2.53 (m, 1 H), 2.16-2.35 (m, 2 H), 1.60-1.86 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.52, -115.06, -144.00

【１０９６】

実施例２７８：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({７－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４７３ａ)

【化４６２】



工程A　　工程B

化合物473a

<u>工程Ａ：３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((</u>

Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｓ)－５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＴＦＡ塩(４３７mg、１.３２mmol)、(Ｒ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３３０mg、１.２mmol)、K_2CO_3(６６２mg、４.８mmol)のＤＭＦ(５.０mL)中の混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(４０mL)で希釈し、ＥＡ(３０mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１)で精製して、３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－２－メトキシプロピル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(４６０mg、収率：６７％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: 568.2; ＭＳ実測値: 569.2 $[M+H]^+$

【１０９７】

工程Ｂ：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({７－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４７３ａ)

５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({７－[(２Ｒ)－２－メトキシプロピル]－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４７３ａ)(４２mg)を黄色固体として得た。

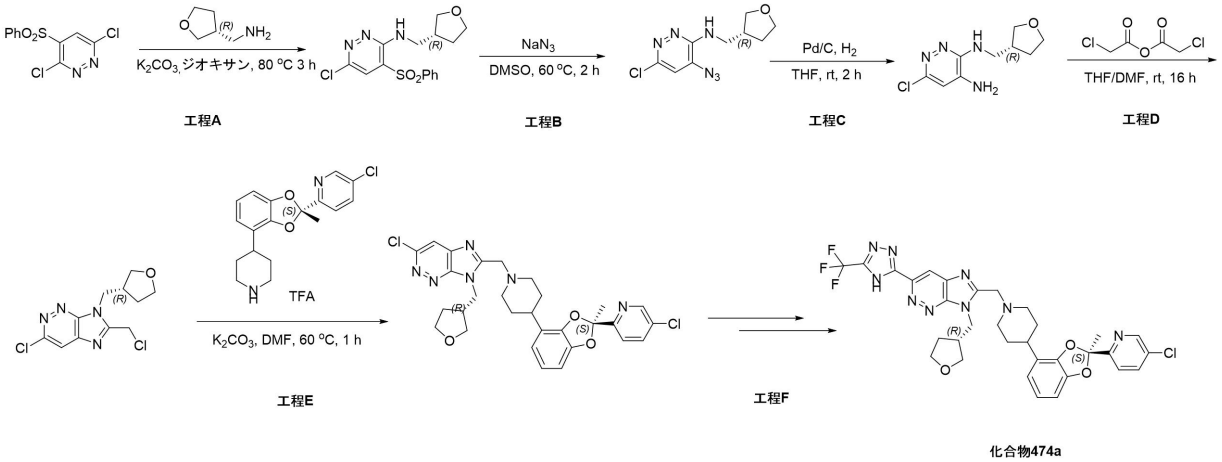
ＭＳ計算値: 669.2; ＭＳ実測値: 670.2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.72-6.83 (m, 3 H), 4.68-4.78 (m, 1 H), 4.57-4.65 (m, 1 H), 4.03-4.12 (m, 2 H), 3.92-3.98 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.95-3.05 (m, 2 H), 2.60-2.71 (m, 1 H), 2.23-2.37 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.72-1.90 (m, 4 H), 1.20 (d, J=6.0 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz): -63.65

【１０９８】

実施例２７９：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(３Ｒ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４７４ａ)

【化４６３】



工程Ａ：(Ｒ)－６－クロロ－４－(フェニルスルホニル)－Ｎ－((テトラヒドロフラン－３

－イル)メチル)ピリダジン－３－アミン

３,６－ジクロロ－４－(フェニルスルホニル)ピリダジン(１.８ｇ、６.２mmol)、(Ｒ)－(テトラヒドロフラン－３－イル)メタンアミン(５７４mg、５.７mmol)、K_2CO_3(２.４ｇ、１７.１mmol)のジオキサン(５０mL)中の混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、(Ｒ)－６－クロロ－４－(フェニルスルホニル)－Ｎ－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)ピリダジン－３－アミン(１.６ｇ、収率：８０%)を黄色油状物として得た。MS計算値: 353.1; MS実測値: 354.2 $[M+H]^+$

【１０９９】

工程Ｂ：(Ｒ)－４－アジド－６－クロロ－Ｎ－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)ピリダジン－３－アミン

(Ｒ)－６－クロロ－４－(フェニルスルホニル)－Ｎ－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)ピリダジン－３－アミン(１.５ｇ、４.３mmol)のＤＭＳＯ(３０mL)中の混合物にNaN_3(１.１ｇ、１７.０mmol)を加え、混合物６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(５０mL)で反応停止させ、ＥＡ(１００mL×２)で抽出した。抽出物を塩水(５０mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／２)で精製して、(Ｒ)－４－アジド－６－クロロ－Ｎ－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)ピリダジン－３－アミン(９００mg、収率：８３%)を黄色油状物として得た。MS計算値: 254.1; MS実測値: 255.2 $[M+H]^+$

【１１００】

工程Ｃ：(Ｒ)－６－クロロ－Ｎ３－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)ピリダジン－３,４－ジアミン

(Ｒ)－４－アジド－６－クロロ－Ｎ－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)ピリダジン－３－アミン(８００mg、３.１５mmol)のＴＨＦ(１５.０mL)中の混合物にＰｄ／Ｃ(１６０mg、炭素上２０%、約５５%水で湿潤)を加えた。混合物をｒｔで２時間、H_2(１atm)下に拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を蒸発させて、(Ｒ)－６－クロロ－Ｎ３－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)ピリダジン－３,４－ジアミン(７６０mg粗製、収率：１００%)を黄色固体として得た。MS計算値: 228.1; MS実測値: 229.1 $[M+H]^+$

【１１０１】

工程Ｄ：(Ｒ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｒ)－６－クロロ－Ｎ３－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)ピリダジン－３,４－ジアミン(７３０mg、３.２mmol)のＴＨＦ(１０.０mL)／ＤＭＦ(５.０mL)中の混合物に２－クロロ酢酸無水物(８２１mg、４.８mmol)を加えた。混合物をｒｔで１６時間撹拌した。反応完了後、混合物を$NaHCO_3$(１０.０mL)で反応停止させ、ＥＡ(３０mL×２)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｒ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(８１０mg、収率：８８%)を黄色油状物として得た。MS計算値: 286.0; MS実測値: 287.0 $[M+H]^+$

【１１０２】

工程Ｅ：３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｓ)－５－クロロ－２－(２－メチル－４－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＴＦＡ塩(４１７mg、１.２６mmol)のＤＭＦ(６.０mL)中の混合物にK_2CO_3(４３４mg、３.１５mmol)および(Ｒ)－３－クロロ－６－(ク

ロロメチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３００mg、１.０５mmol)を加えた。混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(４９０mg、収率：８０％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 580.2; MS実測値: 581.2 [M+H]$^+$

【１１０３】

工程Ｆ：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(３Ｒ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４７４ａ)

５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－{１－[(７－{[(３Ｒ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４７４ａ)(４１mg)を白色固体として得た。

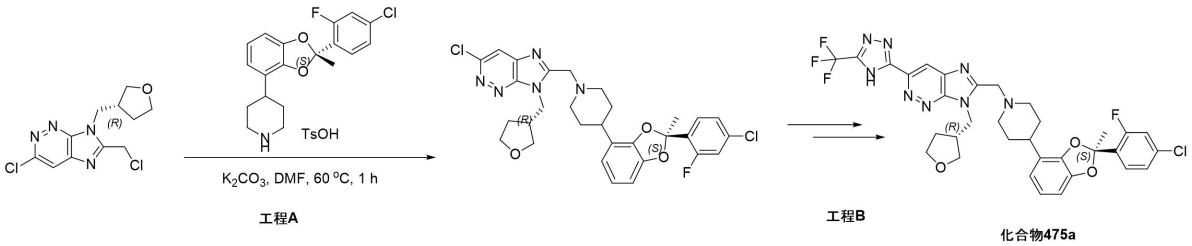
MS計算値: 681.2; MS実測値: 682.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.74 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.02 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.76-6.90 (m, 3 H), 4.65-5.15 (m, 1 H), 4.57 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 3.86-3.95 (m, 1 H), 3.60-3.75 (m, 7 H), 2.80-3.10 (m, 3 H), 1.90-2.20 (m, 8 H), 1.73-1.84 (m, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.67

【１１０４】

実施例２８０：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(７－{[(３Ｒ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物４７５ａ)

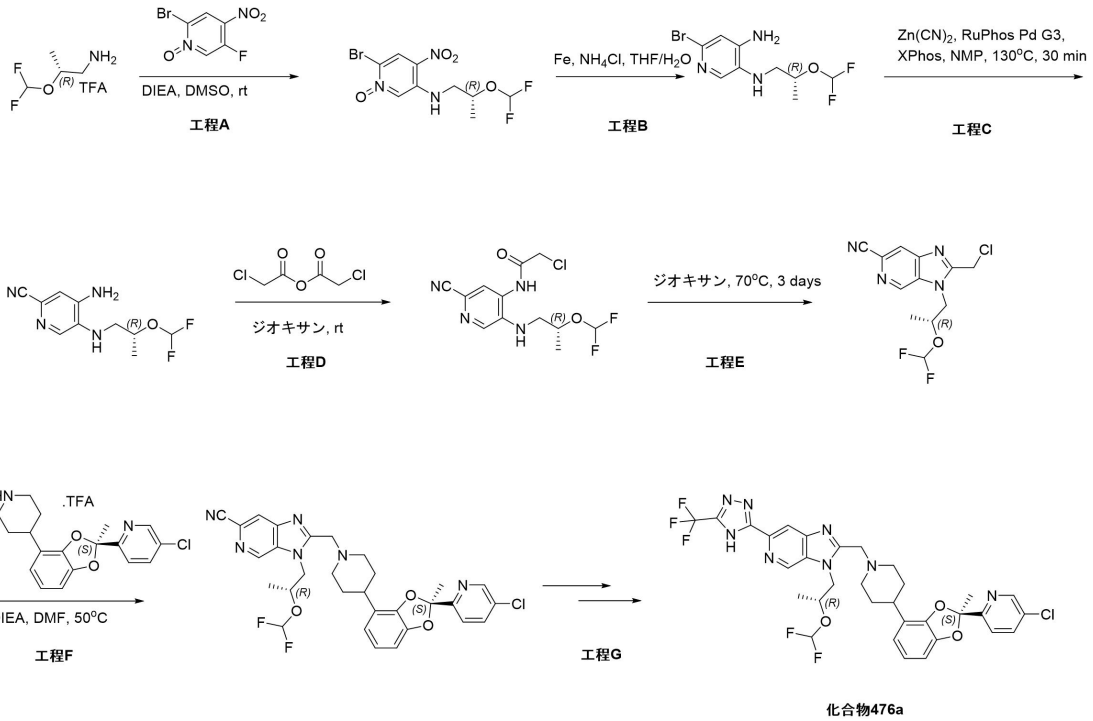
【化４６４】



工程Ａ：３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｓ)－４－(２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン.ＴｓＯＨ塩(６９１mg、１.３mmol)、(Ｒ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３８０mg、１.３mmol)、K_2CO_3(５５０mg、４.０mmol)のＤＭＦ(１０.０mL)中の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(６０mL)で希釈し、H_2O(３０mL×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－２－(４－クロロ

－２－フルオロフェニル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(７３０ｍｇ、収率：９２％)を黄色油状物として得た。
ＭＳ計算値：５９７.２；ＭＳ実測値：５９８.２［Ｍ+Ｈ］$^{+}$
【１１０５】
工程Ｂ：４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(７－{[(３Ｒ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物４７５ａ)
４－[(２Ｓ)－２－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－１－[(７－{[(３Ｒ)－オキソラン－３－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物４７５ａ)(１４ｍｇ)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値：６９８.２；ＭＳ実測値：６９９.１［Ｍ+Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ８.６０ (ｓ, １ Ｈ), ７.５０-７.６４ (ｍ, ２ Ｈ), ７.３５ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.７６-６.８６ (ｍ, ３ Ｈ), ４.７０-５.１０ (ｍ, １ Ｈ), ４.５９ (ｄ, Ｊ=７.６ Ｈｚ, ２ Ｈ), ３.８８-３.９４ (ｍ, １ Ｈ), ３.６０-３.７５ (ｍ, ７ Ｈ), ２.８０-３.１０ (ｍ, ３ Ｈ), １.９０-２.０７ (ｍ, ８ Ｈ), １.７４-１.８５ (ｍ, １ Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ -６７.６７, -１１０.５５
【１１０６】
実施例２８１：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－４－[１－({３－[(２Ｒ)－２－(ジフルオロメトキシ)プロピル]－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル}メチル)ピペリジン－４－イル]－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４７６ａ)
【化４６５】



工程Ａ：(Ｒ)－２－ブロモ－５－((２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)アミノ)－４－ニトロピリジン１－オキシド
２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロピリジン１－オキシド(１４２ｍｇ、０.６ｍｍｏ

l)、(Ｒ)－２－(ジフルオロメトキシ)プロパン－１－アミンＴＦＡ塩(粗製、３１６mg、１.０mmol)、ＤＩＥＡ(３８７mg、３.０mmol)のＤＭＳＯ(２mL)溶液をｒｔで２時間撹拌した。反応物を水(２００mL)に注加した。沈殿を減圧下乾燥させて、(Ｒ)－２－ブロモ－５－((２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)アミノ)－４－ニトロピリジン１－オキシド(１３０mg、６３.４％収率)を黄色固体として得た。MS計算値: 341.0; MS実測値: 341.9 $[M+H]^+$

【１１０７】

工程Ｂ：(Ｒ)－６－ブロモ－Ｎ３－(２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)ピリジン－３,４－ジアミン

(Ｒ)－２－ブロモ－５－((２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)アミノ)－４－ニトロピリジン１－オキシド(１４０mg)のＴＨＦ(３０mL)および水(０.３mL)中の混合物に塩化アンモニウム(８５mg、１.６mmol)、鉄粉(９２ｇ、１.６mmol)を加えた。混合物を７０℃で５時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチル(５０mL)で希釈し、水(５０mL)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、(Ｒ)－６－ブロモ－Ｎ３－(２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)ピリジン－３,４－ジアミン(６５mg、収率：５５.１％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 295.0; MS実測値: 296.2 $[M+H]^+$

【１１０８】

工程Ｃ：(Ｒ)－４－アミノ－５－((２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)アミノ)ピコリノニトリル

(Ｒ)－６－ブロモ－Ｎ３－(２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)ピリジン－３,４－ジアミン(１５０mg、０.５１mmol)、$Zn(CN)_2$(８９mg、０.７６mmol)、Ruphos Pd G3(４２mg、０.０５mmol)およびXphos(２４mg、０.０５mmol)のＮＭＰ(２mL)中の混合物を１３０℃で３０分間、N_2下に撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(６０mL)で希釈し、H_2O(３０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｒ)－４－アミノ－５－((２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)アミノ)ピコリノニトリル(６４mg、収率：５３％)を白色固体として得た。MS計算値: 242.1; MS実測値: 243.1 $[M+H]^+$

【１１０９】

工程Ｄ：(Ｒ)－２－クロロ－Ｎ－(２－シアノ－５－((２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)アミノ)ピリジン－４－イル)アセトアミド

(Ｒ)－４－アミノ－５－((２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)アミノ)ピコリノニトリル(６４mg、０.２６mmol)および２－クロロ酢酸無水物(９０mg、０.５３mmol)のジオキサン(２mL)中の混合物をｒｔで一夜撹拌した。混合物をＥＡ(６０mL)で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液(２０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に蒸発乾固した。反応混合物を濃縮して、(Ｒ)－２－クロロ－Ｎ－(２－シアノ－５－((２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)アミノ)ピリジン－４－イル)アセトアミド(７５mg、粗製)を黄色固体として得た。MS計算値: 318.1; MS実測値: 318.9 $[M+H]^+$

【１１１０】

工程Ｅ：(Ｒ)－２－(クロロメチル)－３－(２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｒ)－２－クロロ－Ｎ－(２－シアノ－５－((２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)アミノ)ピリジン－４－イル)アセトアミド(粗製７５mg)、ＡｃＯＨ(０.４mL)のジオキサン(４mL)中の混合物を７０℃で３日間撹拌した。混合物をＥＡ(４０mL)で希釈し、飽和$NaHCO_3$(２０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝１／１)で精製して、(Ｒ)－２－(クロロメチル)－３－(２－(ジフルオロメトキシ)プロピル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(５８mg、収率：７４％、２工

程)を黄色油状物として得た。MS計算値: 300.1; MS実測値: 301.0 [M+ H]+

【1111】

工程F：2－((4－((S)－2－(5－クロロピリジン－2－イル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－((R)－2－(ジフルオロメトキシ)プロピル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル

(S)－5－クロロ－2－(2－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール－2－イル)ピリジン・TFA塩(粗製、160mg、0.35mmol)、(R)－2－(クロロメチル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)プロピル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル(58mg、0.19mmol)、DIEA(123mg、0.95mmol)のDMF(2mL)中の混合物を50℃で4時間撹拌した。反応完了後、混合物をEA(50mL)で希釈し、H_2O(40mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(DCM／MeOH＝100／1)で精製して、2－((4－((S)－2－(5－クロロピリジン－2－イル)－2－メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール－4－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－((R)－2－(ジフルオロメトキシ)プロピル)－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－6－カルボニトリル(35mg、収率：31.0%)を無色油状物として得た。MS計算値: 594.2; MS実測値: 595.1 [M+H]+

【1112】

工程G：5－クロロ－2－[(2S)－4－[1－({3－[(2R)－2－(ジフルオロメトキシ)プロピル]－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－2－イル}メチル)ピペリジン－4－イル]－2－メチル－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル]ピリジン(化合物476a)

5－クロロ－2－[(2S)－4－[1－({3－[(2R)－2－(ジフルオロメトキシ)プロピル]－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－2－イル}メチル)ピペリジン－4－イル]－2－メチル－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル]ピリジン(化合物476a)(10mg)を白色固体として得た。

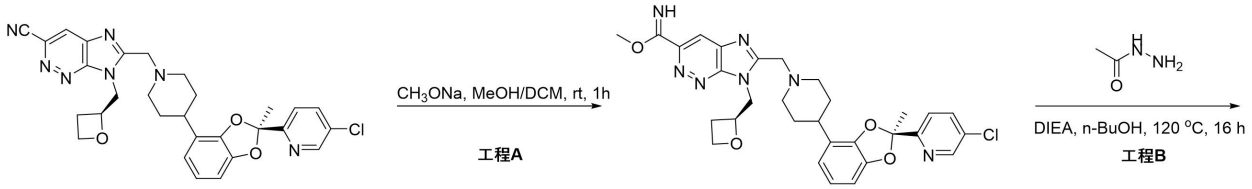
MS計算値: 704.2; MS実測値: 705.4 [M+H]+

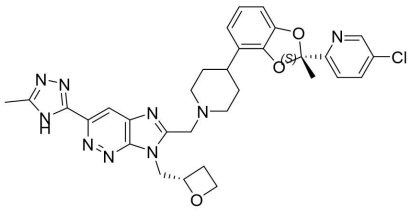
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.08 (s, 1 H), 8.70 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.70-6.82 (m, 3 H), 6.46 (t, J=75.2 Hz, 1 H), 4.90-5.00 (m, 1 H), 4.58-4.72 (m, 2 H), 4.09 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.75 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.08-3.14 (m, 1 H), 2.80-2.86 (m, 1 H), 2.60-2.72 (m, 1 H), 2.25-2.35 (m, 1 H), 2.10-2.21 (m, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.68-1.83 (m, 4 H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.62, -80.12, -80.55, -81.24, -81.67

【1113】

実施例282：5－クロロ－2－[(2S)－2－メチル－4－(1－{[3－(5－メチル－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル)－7－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－7H－イミダゾ[4,5－c]ピリダジン－6－イル]メチル}ピペリジン－4－イル)－2H－1,3－ベンゾジオキソール－2－イル]ピリジン(化合物477a)

【化４６６】





化合物477a

工程Ａ：メチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボイミデート

６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(２７０ｍｇ、０.４８ｍｍｏｌ)、ナトリウムメトキシド(２６２ｍｇ、４.８ｍｍｏｌ)のＤＣＭ／ＭｅＯＨ(２.０ｍＬ／４.０ｍＬ)中の混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、メチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボイミデート(３３０ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ５８９.２; ＭＳ実測値: ５９０.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【１１１４】

工程Ｂ：５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－(１－{[３－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４７７ａ)

メチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボイミデート(１６０ｍｇ、粗製ｍｍｏｌ)、アセトヒドラジド(４０ｍｇ、０.５４ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１０４ｍｇ、０.８１ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(２.０ｍＬ)中の混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／$Ｈ_2Ｏ$／$ＣＨ_3ＣＮ$)で精製して、５－クロロ－２－[(２Ｓ)－２－メチル－４－(１－{[３－(５－メチル－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル]メチル}ピペリジン－４－イル)－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物４７７ａ)(２６ｍｇ、収率：１８％、２工程)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６１３.２; ＭＳ実測値: ６１４.３ [Ｍ+Ｈ]$^+$

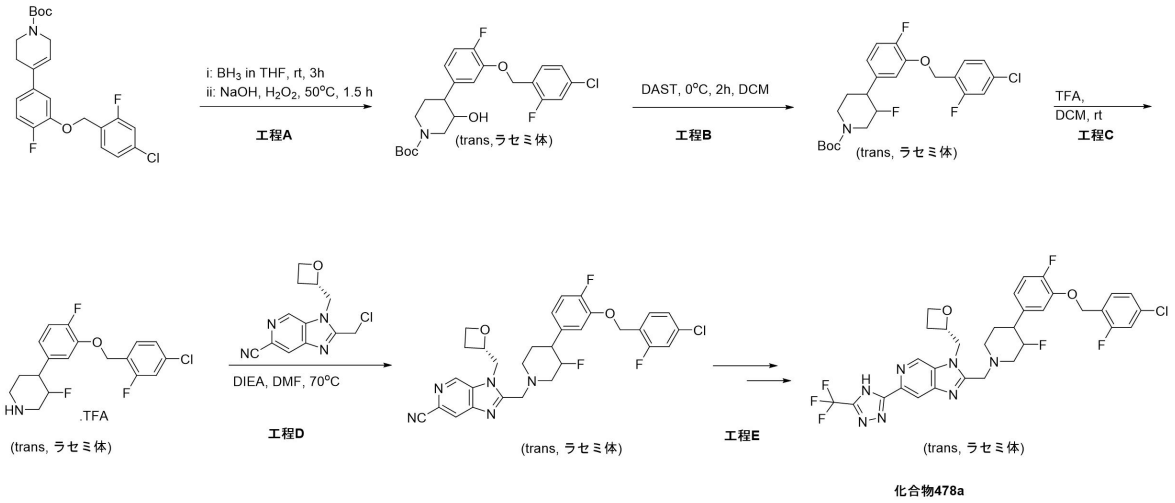
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-$ｄ_6$): ８.７２ (ｄ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.３０-８.４１ (ｍ, １ Ｈ), ８.０１ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, ２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６０ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.７４-６.８３ (ｍ, ３ Ｈ), ５.２４-５.３１ (ｍ, １ Ｈ), ４.９５-５.０２ (ｍ, １ Ｈ), ４.８２-４.８８ (ｍ, １ Ｈ), ４.

45-4.52 (m, 1 H), 4.37-4.43 (m, 1 H), 3.96-4.07 (m, 2 H), 2.94-3.05 (m, 2 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 2.25-2.60 (m, 6 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.85 (m, 4 H)

【１１１５】

実施例２８３：(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４７８ａ)

【化４６７】



化合物478a

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.３６ｇ、３.１mmol)のＴＨＦ(５５mL)溶液にＢＨ$_3$(６.２mL、６.２mmol、ＴＨＦ中１Ｍ)を室温で加え、混合物を３時間撹拌した。次いで、２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液(４.７mL、９.３mmol)を加え、混合物を室温で１０分間撹拌し、過酸化水素(３mL、３０％水溶液)を加え、混合物を５０℃に加熱し、１.５時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ(１００mL)で希釈し、水(５０mL×２)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝３／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート(１.１５ｇ、８２％収率)を無色油状物として得た。

MS計算値: 453.2; MS実測値: 476.0 [M+23]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=10.8 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=7.6 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.33-4.47 (m, 1 H), 4.09-4.30 (m, 1 H), 3.62 (dt, J=9.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.68-2.82 (m, 1 H), 2.55-2.67 (m, 1 H), 2.44-2.53 (m, 1 H), 1.60-1.85 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H)

【１１１６】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラ

ート(２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(４ｍＬ)溶液にＤＡＳＴ(２１３ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ)を０℃で加え、２時間撹拌した。混合物をＥＡ(５０ｍＬ)で希釈し、水(５０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート(１５０ｍｇ、７５％収率)を無色油状物として得た。

MS計算値: 455.2; MS実測値: 356.0 $[M-Boc+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=9.6 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=10.8 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J=7.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.43-4.58 (m, 1.5 H), 4.30 - 4.24 (m, 0.5 H), 4.05-4.25 (m, 1 H), 2.68-2.79 (m, 3 H), 1.82-1.93 (m, 1 H), 1.60-1.75 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H)

【１１１７】

工程Ｃ：(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロピペリジンＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート(１５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ)、ＴＦＡ(０．５ｍＬ)のＤＣＭ(２ｍＬ)中の混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮して、(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロピペリジン・ＴＦＡ塩(粗製、２０１ｍｇ)を黄色油状物として得た。MS計算値: 355.1; MS実測値: 356.0 $[M+H]^+$

【１１１８】

工程Ｄ：２－{[(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロピペリジン－１－イル]メチル}－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロピペリジンＴＦＡ塩(２０１ｍｇ、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(９０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(２１３ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)中の混合物を７０℃で５時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１)で精製して、２－{[(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロピペリジン－１－イル]メチル}－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１３３ｍｇ、６９％収率)を黄色固体として得た。MS計算値: 581.2; MS実測値: 582.1 $[M+H]^+$

【１１１９】

工程Ｅ：(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４７８ａ)

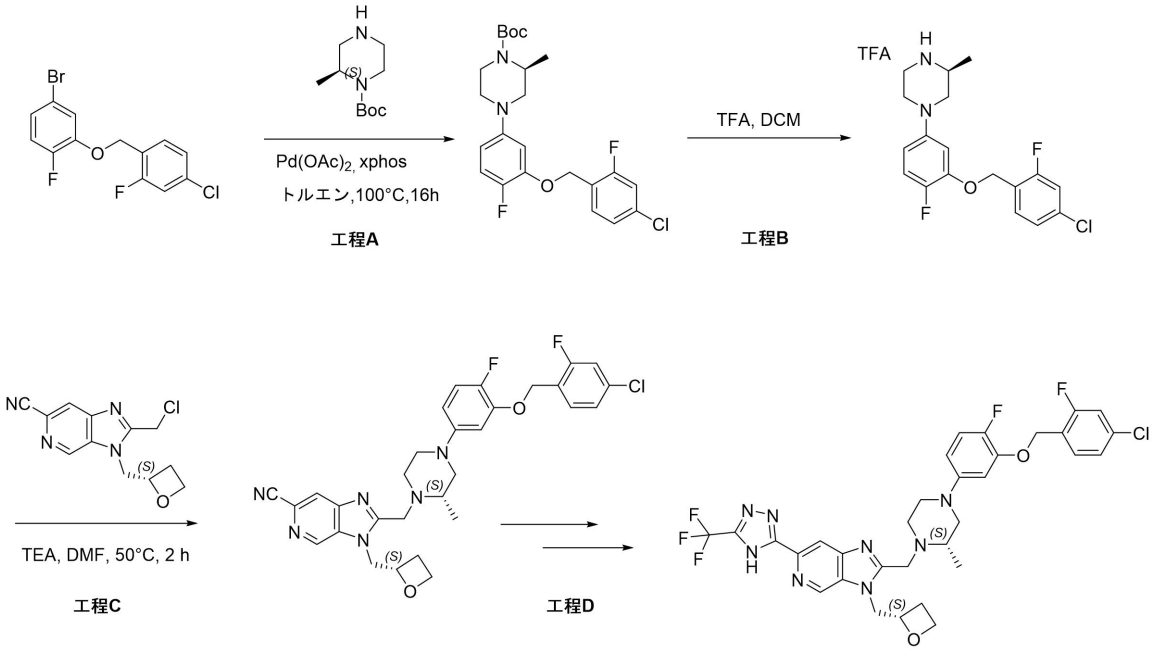
(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン(化合物４７８ａ)(３７ｍｇ)を白色固体として得た。

MS計算値: 691.2; MS実測値: 692.4 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.17 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.60 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=11.2 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 6.90-6.95 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 5.10-5.20 (m, 1 H), 4.86-4.97 (m, 1 H), 4.60-4.85 (m, 2 H), 4.48-4.56 (m, 1 H), 4.36-4.46 (m, 1 H), 4.06-4.13 (m, 1 H), 3.97-4.05 (m, 1 H), 3.30-3.45 (m, 1 H), 2.65-3.00 (m, 3 H), 2.40-2.53 (m, 1 H), 2.20-2.40 (m, 2 H), 1.60-1.87 (m, 2 H). 19F NMR (377 MHz, DMSO-d6): δ -63.55 (s), -115.07 (s), -137.39 (d)

【1120】

実施例284：(2S)－4－{3－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]－4－フルオロフェニル}－2－メチル－1－[(3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－2－イル)メチル]ピペラジン(化合物479a)

【化468】



化合物479a

工程A：tert－ブチル(S)－4－(3－((4－クロロ－2－フルオロベンジル)オキシ)－4－フルオロフェニル)－2－メチルピペラジン－1－カルボキシラート

4－ブロモ－2－((4－クロロ－2－フルオロベンジル)オキシ)－1－フルオロベンゼン(3.0g、9.0mmol)、tert－ブチル(S)－2－メチルピペラジン－1－カルボキシラート(181mg、9.0mmol)、Cs_2CO_3(8.83g、27.0mmol)、$Pd(OAc)_2$(203mg、0.9mmol)およびXphos(862mg、1.8mmol)のトルエン(30mL)中の混合物を100℃で16時間撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(PE：EA＝10：1)で精製して、tert－ブチル(S)－4－(3－((4－クロロ－2－フルオロベンジル)オキシ)－4－フルオロフェニル)－2－メチルピペラジン－1－カルボキシラート(3.31g、81％収率)を黄色油状物として得た。MS計算値:452.2; MS実測値: 453.1 [M+H]+

【1121】

工程B：(S)－1－(3－((4－クロロ－2－フルオロベンジル)オキシ)－4－フルオロフェニル)－3－メチルピペラジンTFA塩

tert－ブチル(S)－4－(3－((4－クロロ－2－フルオロベンジル)オキシ)－4

－フルオロフェニル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(１７３mg、０.３８mmol)のＤＣＭ(２mL)中の混合物にＴＦＡ(１mL)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮して、(Ｓ)－１－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩(４５０mg、粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値:352.1; MS実測値:353.3 [M+H]$^+$

【１１２２】

工程Ｃ：２－(((Ｓ)－４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－１－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩(４５０mg、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０mg、０.３０mmol)およびＴＥＡ(１mL)のＤＭＦ(２mL)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、H_2O(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(２５mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(２０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１)で精製して、２－(((Ｓ)－４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１２２mg、５５％収率、２工程)を黄色油状物として得た。MS計算値: 578.2; MS実測値: 579.2 [M+H]$^+$

【１１２３】

工程Ｄ：(２Ｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－２－メチル－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４７９ａ)

(２Ｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－２－メチル－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４７９ａ)(６.９mg)を白色固体として得た。

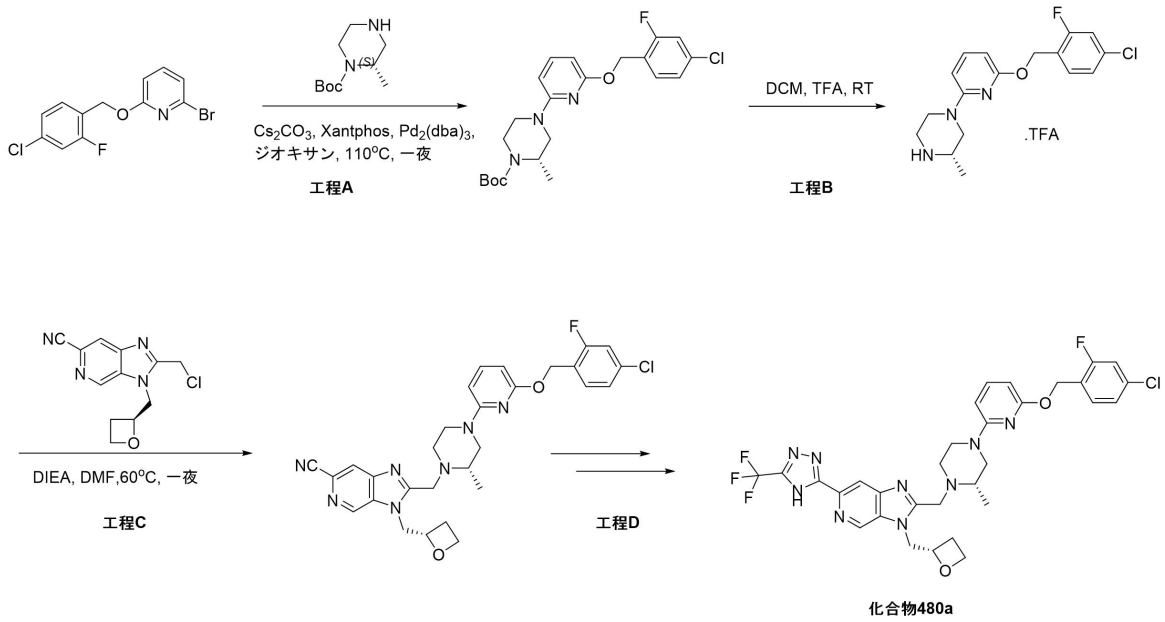
MS計算値:688.2; MS実測値: 689.2 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.16 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=10.0 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.4 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=10.8 Hz, J=8.8 Hz, 1 H), 6.80-6.86 (m, 1 H), 6.43-6.50 (m, 1 H), 5.20-5.25 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.87 (d, J=4.4 Hz, 2 H), 4.47-4.53 (m, 1 H), 4.43 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.30-4.38 (m, 1 H), 3.74 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.40-3.48 (m, 1 H), 2.65-2.81 (m, 4 H), 2.55-2.62 (m, 1 H), 2.37-2.52 (m, 3 H), 1.17 (d, J=6.0 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.57, -115.00, -146.15

【１１２４】

実施例２８５：(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４８０ａ)

【化４６９】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート

２－ブロモ－６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン(３１０ｍｇ、０.９８ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(２１６ｍｇ、１.０８ｍｍｏｌ)、Cs_2CO_3(７９９ｍｇ、２.５ｍｍｏｌ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(１１４ｍｇ、０.２０ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９０ｍｇ、０.０９８ｍｍｏｌ)のジオキサン(５ｍＬ)中の混合物を１１０℃で一夜撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(５０ｍＬ)で希釈し、塩水(３０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝６／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(２８５ｍｇ、収率：６７％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：４３５.２；ＭＳ実測値：４３６.４ $[M+H]^+$

【１１２５】

工程Ｂ：(Ｓ)－１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(１０３ｍｇ、１.０１ｍｍｏｌ)およびＴＦＡ(１５０ｍｇ、３.０３ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３ｍＬ)中の混合物を室温で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧下濃縮して、(Ｓ)－１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩(２００ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：３３５.１；ＭＳ実測値：３３６.１ $[M+H]^+$

【１１２６】

工程Ｃ：２－(((Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩(粗製、２００ｍｇ)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１.３ｇ、１０.１ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中の混合物を６０℃で一夜撹拌した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチル(５０ｍＬ)で希釈し、塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／２)で精製して、２－

(((Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１２０ｍｇ、収率：３０％、２工程)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：５６１.２；ＭＳ実測値：５６２.３［Ｍ+Ｈ］$^{+}$

【１１２７】

工程Ｄ：(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４８０ａ)

(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４８０ａ)(２９ｍｇ)を白色固体として得た。

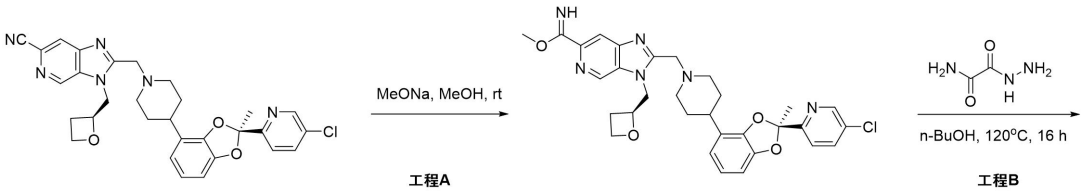
ＭＳ計算値：６７１.２；ＭＳ実測値：６７２.４［Ｍ+Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.41-7.53 (m, 3 H), 7.28 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.33 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.08 (d, J=8.0, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.17-5.26 (m, 1 H), 4.81-4.89 (m, 2 H), 4.47-4.55 (m, 1 H), 4.30-4.42 (m, 2 H), 3.82-3.90 (m, 1 H), 3.70-3.80 (m, 2 H), 3.00-3.09 (m, 1 H), 2.82-2.91 (m, 1 H), 2.59-2.79 (m, 3 H), 2.31-2.53 (m, 2 H), 1.13 (d, J=6.0 Hz, 3 H). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.44, -115.47

【１１２８】

実施例２８６：５－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４８１ａ)

【化４７０】





化合物481a

工程Ａ：メチル２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート

２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(２００ｍｇ

、０.３６ｍｍｏｌ)およびＭｅＯＮａ(１９４ｍｇ、３.６ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(２ｍＬ)溶液をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、メチル２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(１５０ｍｇ、７２％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ５８８.２; ＭＳ実測値: ５８９.３[Ｍ+Ｈ]$^+$

【１１２９】

工程Ｂ：５－(２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド

メチル２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(１５０ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)、２－ヒドラジニル－２－オキソアセトアミド(５３ｍｇ、０.５１ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(９９ｍｇ、０.７７ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(３ｍＬ)中の混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０ｍＬ)で希釈し、H_2O(１０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１２／１)で精製して、５－(２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(１２０ｍｇ、７３％収率)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: ６４１.２; ＭＳ実測値: ６４２.３[Ｍ+Ｈ]$^+$

【１１３０】

工程Ｃ：５－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４８１ａ)

５－(２－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(１２０ｍｇ、０.１８７ｍｍｏｌ)、バージェス試薬(５０ｍｇ、０.２１０ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(５ｍＬ)中の混合物をｒｔで０.５時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、５－[２－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４８１ａ)(７.５ｍｇ、６.４％収率)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６２３.２; ＭＳ実測値: ６２４.１[Ｍ+Ｈ]$^+$

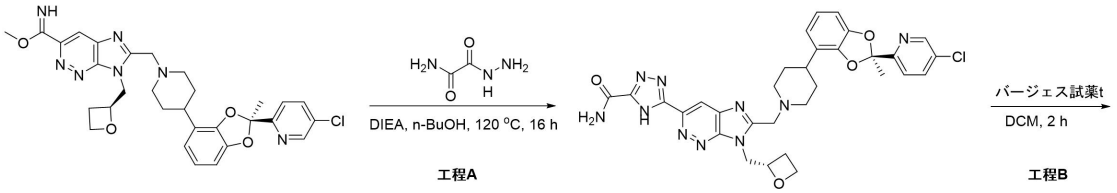
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ９.１３ (ｓ, １ Ｈ), ８.７２ (ｄ, Ｊ=２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.２７ (ｓ, １ Ｈ), ８.００ (ｄｄ, Ｊ=１.６ Ｈｚ, ８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６０ (ｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.７２-６.８２ (ｍ, ３ Ｈ), ５.１０-５.２１ (ｍ, １ Ｈ), ４.８３-４.９３ (ｍ, １ Ｈ), ４.６７-４.７５ (ｍ, １ Ｈ), ４.３５-４.５２ (ｍ, ２ Ｈ), ３.９９ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.８４ (ｄ, Ｊ=１４.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ２.９９-３.０６ (ｍ, １ Ｈ), ２.８２-２.９０ (ｍ, １ Ｈ), ２.５５-２.７８(ｍ, ２ Ｈ), ２.４０-２.５２ (ｍ, １ Ｈ), ２.１５-２.３５ (ｍ, ２ Ｈ), ２.０１ (ｓ, ３ Ｈ), １.６８-１.８０ (ｍ, ４ Ｈ)

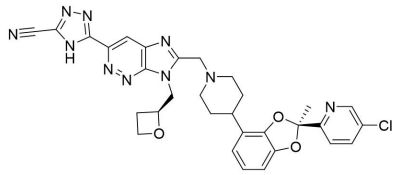
【１１３１】

実施例２８７：５－[６－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メ

チル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４８２ａ)

【化４７１】





化合物482a

工程Ａ：５－(６－((４－((Ｒ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド

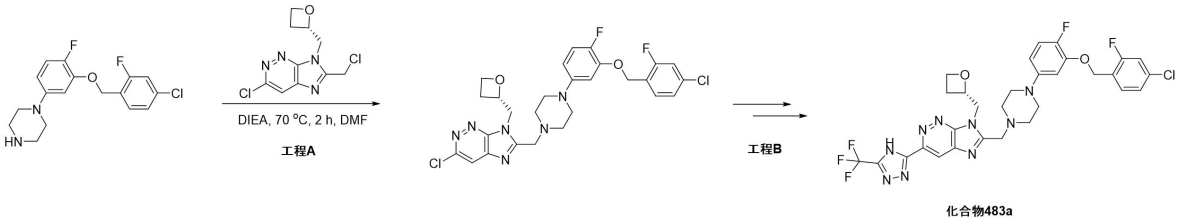
メチル６－((４－((Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボイミデート(１７０ｍｇ、０.２９ｍｍｏｌ)、２－ヒドラジニル－２－オキソアセトアミド(６０ｍｇ、０.５８ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１１２ｍｇ、０.８７ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(２.０ｍＬ)中の混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０.０ｍＬ)で希釈し、H_2O(１０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、５－(６－((４－((Ｒ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(１２０ｍｇ、収率：６５％)を褐色油状物として得た。ＭＳ計算値: 642.2; ＭＳ実測値: 643.2 $[M+H]^+$

【１１３２】

工程Ｂ：５－[６－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４８２ａ)

５－(６－((４－((Ｒ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(１２０ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)、バージェス試薬(１７７.９４ｍｇ、０.７５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３.０ｍＬ)中の混合物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０ｍＬ)で希釈し、H_2O(１０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％$NH_3 \cdot H_2O$／H_2O／CH_3CN)で精製して、５－[６－({４－[(２Ｓ)－２－(５－クロロピリジン－２－イル)－２－メチル－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]ピペリジン－１－イル}メチル)－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル]－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－

カルボニトリル(化合物４８２ａ)(７.９ｍｇ、収率：６.８％)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 624.2; ＭＳ実測値: 625.2 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.01 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.75-6.85 (m, 3 H), 5.25-5.33 (m, 1 H), 4.95-5.05 (m, 1 H), 4.83-4.92 (m, 1 H), 4.45-4.52(m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 4.03-4.13 (m, 2 H), 2.98-3.10 (m, 2 H), 2.50-2.80 (m, 3 H), 2.26-2.42 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.72-1.85 (m, 4 H)
【１１３３】
実施例２８８：１－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物４８３ａ)
【化４７２】



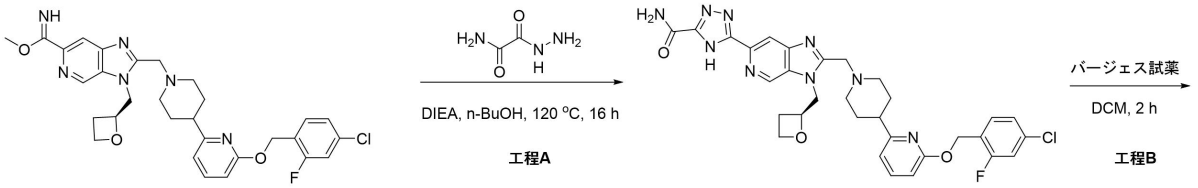
工程Ａ：(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン
１－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジンＴＦＡ塩(４１０ｍｇ、１.２ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１０ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(１.４ｇ、１１.０ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３００ｍｇ、１.１０３ｍｍｏｌ)を加えた。溶液を７０℃で２時間撹拌した。Ｈ２Ｏ(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(７０ｍＬ×２)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／２)で精製して、(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(４６９ｍｇ、７４％収率)を赤色固体として得た。ＭＳ計算値: 574.2; ＭＳ実測値: 575.1 [M+H]+
【１１３４】
工程Ｂ：１－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物４８３ａ)
１－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物４８３ａ)(２７ｍｇ)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: 675.2; ＭＳ実測値: 674.1 [M-H]-
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.53 (s, 1 H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=10.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.00-7.08 (m, 1 H), 6.85 (dd, J=7.2 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.45-6.52 (m, 1 H), 5.23-5.31 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.99-5.07 (m, 1 H), 4.85-4.93 (m, 1 H), 4.48-4.56 (m, 1 H), 4.39-4.46 (m, 1 H), 4.05-4.14 (m, 2 H), 3.10-3.20 (m, 4 H), 2.66-2.80 (m, 5 H), 2.50-2.60 (m, 1 H). 19F NMR (377 MHz, D

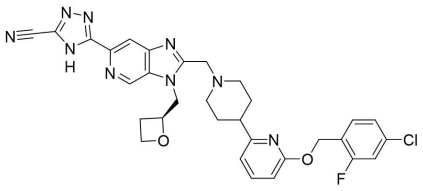
MSO-d_6): δ -63.66, -115.00, -146.02

【１１３５】

実施例２８９：５－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４８４ａ)

【化４７３】





化合物484a

工程Ａ：(Ｓ)－５－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド

メチル(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボイミデート(２２０ｍｇ、０.３８ｍｍｏｌ)および２－ヒドラジニル－２－オキソアセトアミド(７８ｍｇ、０.７６ｍｍｏｌ)のｎ－ＢｕＯＨ(３ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(１４７ｍｇ、１.１ｍｍｏｌ)および２－ヒドラジニル－２－オキソアセトアミド(１５７ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濃縮し、水(５ｍＬ)で希釈し、酢酸エチル(１０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５ｍＬ)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１０／１)で精製して、(Ｓ)－５－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(１３７ｍｇ、収率：５７％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値：６３１.２；ＭＳ実測値：６３２.４ $[M+H]^+$

【１１３６】

工程Ｂ：５－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４８４ａ)

(Ｓ)－５－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(１３７ｍｇ、０.２２ｍｍｏｌ)、バージェス試薬(２０７ｍｇ、０.８７ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２.０ｍＬ)中の混合物をｒｔで２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０ｍＬ

)で希釈し、H_2O(１０mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。有機層を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、５－{２－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－イル}－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物４８４ａ)(４５mg、収率：３４％)を白色固体として得た。

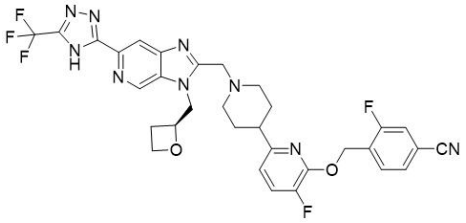
MS計算値: 613.2; MS実測値: 614.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.14-5.24 (m, 1 H), 4.89-4.98 (m, 1 H), 4.73-4.82 (m, 1 H), 4.38-4.54 (m, 2 H), 4.02 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.87 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 2.83-2.93 (m, 1 H), 2.69-2.80 (m, 1 H), 2.56-2.67 (m, 1 H), 2.35-2.53 (m, 1 H), 2.17-2.35 (m, 2 H), 1.63-1.87 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -115.28

【１１３７】

実施例２９０：３－フルオロ－４－{[(３－フルオロ－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物４８５ａ)

【化４７４】



化合物485a

３－フルオロ－４－{[(３－フルオロ－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物４８５ａ)(１３mg)を白色固体として得た。

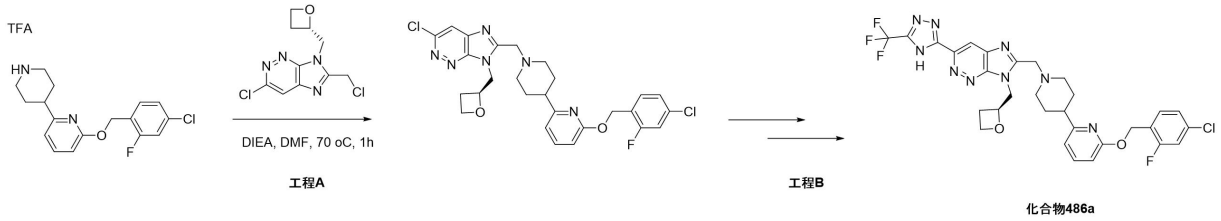
MS計算値: 665.2; MS実測値: 666.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.90 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.70-7.75 (m, 2 H), 7.57-7.66 (m, 1 H), 6.92 (dd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 5.13-5.23 (m, 1 H), 4.88-4.96 (m, 1 H), 4.73-4.80 (m, 1 H), 4.39-4.55 (m, 2 H), 3.99 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 2.82-2.90 (m, 1 H), 2.65-2.80 (m, 1 H), 2.42-2.60 (m, 2 H), 2.15-2.34 (m, 2 H), 1.56-1.83 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.42, -115.37, -143.99

【１１３８】

実施例２９１：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４８６ａ)

【化４７５】



工程Ａ：(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジンＴＦＡ塩(１.２ｇ、３.７４ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(４５０ｍｇ、１.６ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(２.１ｇ、１６.５ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(８ｍＬ)中の混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０ｍＬ)で希釈し、H_2O(３０ｍＬ×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１)で精製して、(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(６３０ｍｇ、収率：６９％)を褐色固体として得た。ＭＳ計算値: 556.2; ＭＳ実測値: 556.9 $[M+H]^+$

【１１３９】

工程Ｂ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４８６ａ)

－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４８６ａ)(３３ｍｇ)を白色固体として得た。

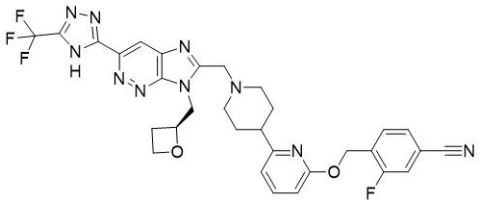
ＭＳ計算値: 657.2; ＭＳ実測値: 658.0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.49 (s, 1 H), 7.64 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.25-5.34 (m, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 4.87-4.96 (m, 1 H), 4.48-4.55 (m, 1 H), 4.38-4.47 (m, 1 H), 3.99-4.10 (m, 2 H), 2.94-3.05 (m, 2 H), 2.70-2.81 (m, 1 H), 2.50-2.68 (m, 2 H), 2.24-2.36 (m, 2 H), 1.68-1.87 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.15, -115.21

【１１４０】

実施例２９２：３－フルオロ－４－{[(６－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物４８７ａ)

【化４７６】



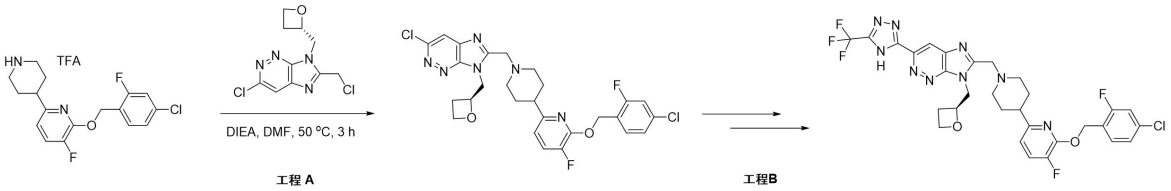
化合物487a

３－フルオロ－４－{[(６－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物４８７ａ)(１３mg)を白色固体として得た。MS計算値: 648.2; MS実測値: 649.1 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.52 (s, 1 H), 7.88 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 7.69-7.73 (m, 2 H), 7.66 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.25-5.35 (m, 1 H), 5.01-5.10 (m, 1 H), 4.88-4.96 (m, 1 H), 4.48-4.56 (m, 1 H), 4.39-4.47 (m, 1 H), 4.00-4.11 (m, 2 H), 2.92-3.05 (m, 2 H), 2.70-2.82 (m, 1 H), 2.50-2.70 (m, 2 H), 2.24-2.35 (m, 2 H), 1.65-1.85 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d$_6$): δ -63.67, -115.50

【１１４１】

実施例２９３：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４８８ａ)

【化４７７】



化合物488a

<u>工程Ａ：(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン</u>

２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロ－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジンＴＦＡ塩(４４０mg、粗製)のＤＭＦ(４mL)溶液にＤＩＥＡ(５５４mg、４.３mmol)および(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(２３５mg、０.８６mmol)を加えた。溶液を５０℃で３時間撹拌した。Ｈ$_2$Ｏ(５０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(７０mL×２)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(２７４mg、５５％収率)を黄色固体として得た。MS計算値: 574.2; MS実測値: 575.3 [M+H]$^+$

【１１４２】

<u>工程Ｂ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－{１</u>

－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４８８ａ)

２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４８８ａ)(５.０mg)を白色固体として得た。

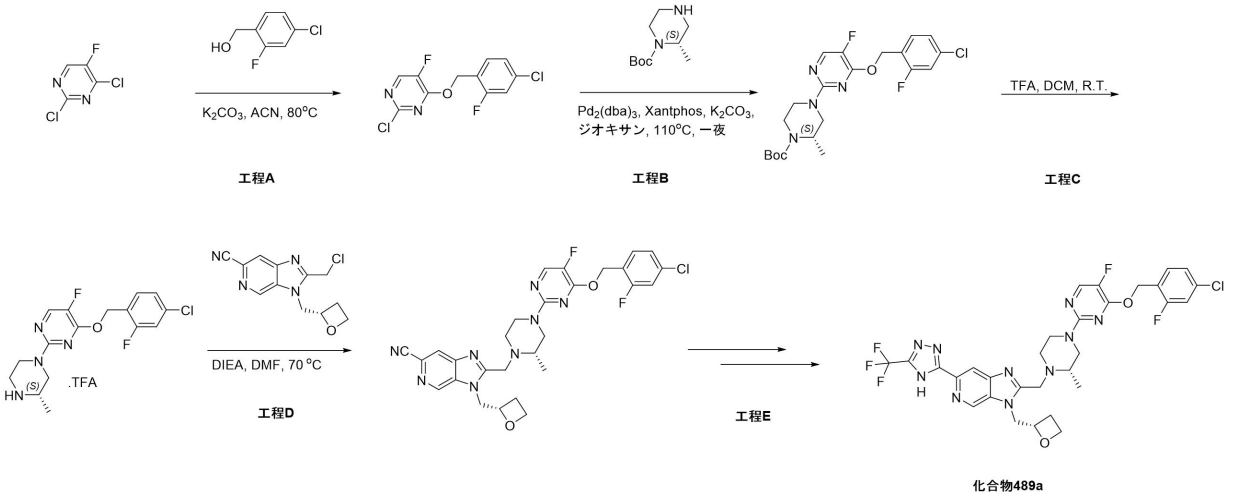
MS計算値: 675.2; MS実測値: 676.0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (s, 1 H), 7.56-7.63 (m, 2 H), 7.48 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 5.26-5.33 (m, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 4.87-4.95 (m, 1 H), 4.38-4.55 (m, 2 H), 4.01-4.09 (m, 2 H), 2.94-3.04 (m, 2 H), 2.68-2.81 (m, 1 H), 2.52-2.68 (m, 2 H), 2.25-2.35 (m, 2 H), 1.67-1.85 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.12, -115.00, -144.00

【１１４３】

実施例２９４：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]ピリミジン(化合物４８９ａ)

【化４７８】



工程Ａ：２－クロロ－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン

２,４－ジクロロ－５－フルオロピリミジン(２５.０ｇ、１５０mmol)、(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メタノール(２８.９ｇ、１８０mmol)、K_2CO_3(６２.１ｇ、４５０mmol)のＡＣＮ(２００mL)中の混合物を８０℃で一夜撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮し、カラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５０／１)で精製して、２－クロロ－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン(３８.３ｇ、８８％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 290.0; MS実測値: 291.2 $[M+H]^+$

【１１４４】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート

２－クロロ－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミ

ジン(１.０ｇ、３.４ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(８３０ｍｇ、４.１ｍｍｏｌ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(２００ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(３１５ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(１.４３ｇ、１０.４ｍｍｏｌ)のジオキサン(４０ｍＬ)中の混合物を１１０℃で一夜撹拌した。得られた混合物を濃縮し、カラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１０／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(５００ｍｇ、３２％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ４５４.２; ＭＳ実測値: ４５５.１ $[M+H]^+$

【１１４５】

工程Ｃ：(Ｓ)－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(３－メチルピペラジン－１－イル)ピリミジン・ＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(２６０ｍｇ、０.５７ｍｍｏｌ)、ＴＦＡ(１ｍＬ)のＤＣＭ(４ｍＬ)中の混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮して、(Ｓ)－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(３－メチルピペラジン－１－イル)ピリミジン・ＴＦＡ塩(粗製３４８ｍｇ)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ３５４.１; ＭＳ実測値: ３５５.１ $[M+H]^+$

【１１４６】

工程Ｄ：２－(((Ｓ)－４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(３－メチルピペラジン－１－イル)ピリミジン・ＴＦＡ塩(粗製３４８ｍｇ、０.５７ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１５０ｍｇ、０.５７ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(７３８ｍｇ、５.７ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(４ｍＬ)中の混合物を７０℃で５時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＥＡ／ＰＥ＝２／１)で精製して、２－(((Ｓ)－４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(２１９ｍｇ、６６％収率、２工程)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ５８０.２; ＭＳ実測値: ５８１.３ $[M+H]^+$

【１１４７】

工程Ｅ：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]ピリミジン(化合物４８９ａ)

４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]ピリミジン(化合物４８９ａ)(１６ｍｇ)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: ６９０.２; ＭＳ実測値: ６９１.１ $[M+H]^+$

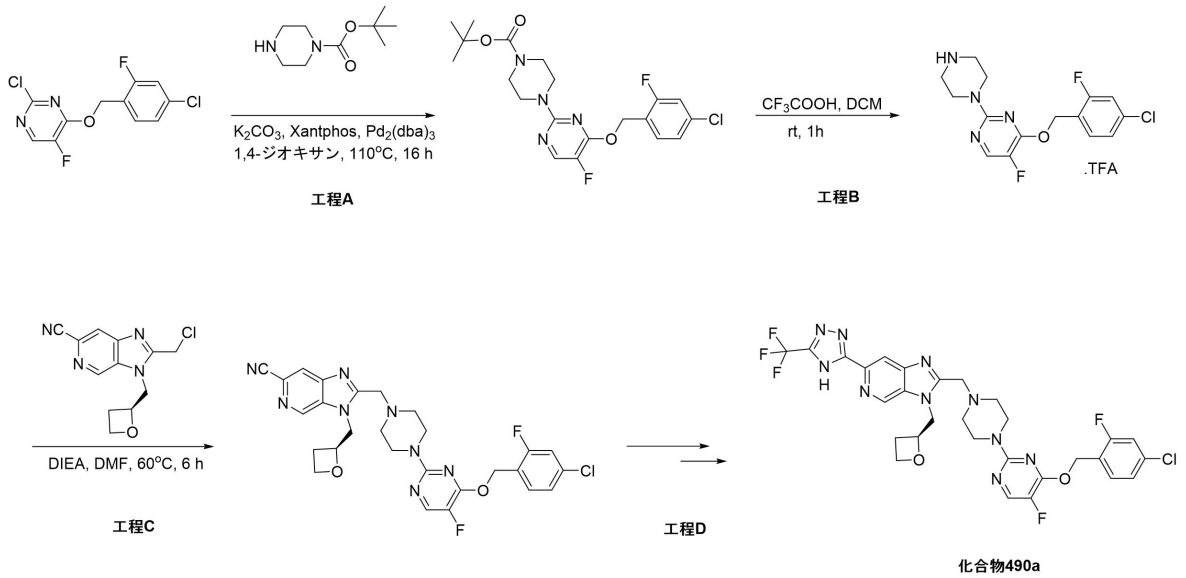
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.20 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 5.16-5.27 (m, 1 H), 4.80-4.94 (m, 2 H), 4.46-4.55 (m, 1 H), 4.31-4.41 (m, 2 H), 4.07 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.99 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.19-3.26 (m, 1 H), 3.04-3.14

(m, 1 H), 2.59-2.79 (m, 3 H), 2.29-2.51 (m, 2 H), 1.11 (d, J=6.0 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.56, -114.84, -171.94

【１１４８】

実施例２９５：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリミジン(化合物４９０ａ)

【化４７９】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート

２－クロロ－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン(５００ｍｇ、１.７２ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシラート(３８３ｍｇ、２.０６ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(７１２ｍｇ、５.１６ｍｍｏｌ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(１００ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ)および$Pd_2(dba)_3$(１５８ｍｇ、０.１７２ｍｍｏｌ)のジオキサン(１０ｍＬ)中の混合物を脱気し、N_2を充填した。反応混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(３０ｍＬ)で希釈し、H_2O(２０ｍＬ×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１０／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(５１２ｍｇ、収率：６７％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 440.1; ＭＳ実測値: 385.1 $[M-56+1]^+$

【１１４９】

工程Ｂ：４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(ピペラジン－１－イル)ピリミジン・ＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(１８５ｍｇ、０.４２ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２ｍＬ)溶液にＴＦＡ(０.７５ｍＬ)を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮して、４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(ピペラジン－１－イル)ピリミジン・ＴＦＡ塩(３４３ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 340.1; ＭＳ実測値: 340.9 $[M+H]^+$

【１１５０】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(ピペラジン－１－イル)ピリミジン・ＴＦＡ塩(粗製、３４３mg)のＤＭＦ(２mL)溶液にＤＩＥＡ(３０mg、２.２８mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１００mg、０.３６mmol)を加えた。混合物を６０℃で６時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(３０mL)で希釈し、塩水(２０mL×３)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１５／１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(２０４mg、８５％収率、２工程)を黄色固体として得た。MS計算値: 566.2; MS実測値: 566.9 $[M+H]^+$

【１１５１】

工程Ｄ：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリミジン(化合物４９０ａ)

４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリミジン(化合物４９０ａ)(４７mg)を得た。

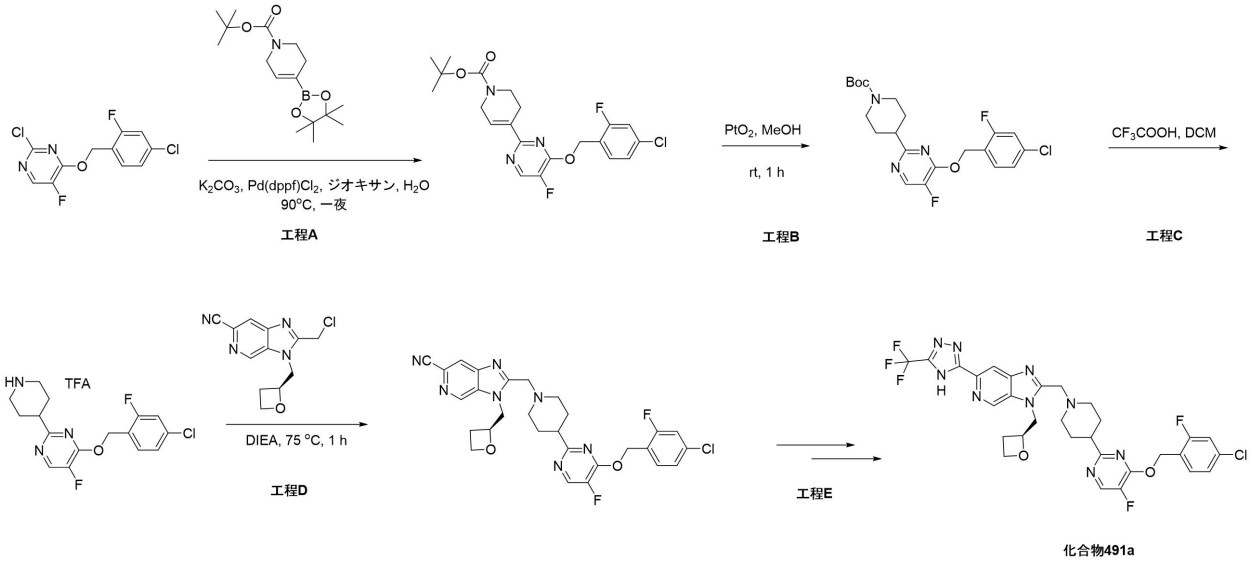
MS計算値: 676.2; MS実測値: 677.3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.61(t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J=2.0 Hz, J=10.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=2.0 Hz, J=8.0 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 4.69-4.93 (m, 4 H), 4.49-4.56 (m, 1 H), 4.37-4.44 (m, 1 H), 3.87-4.09 (m, 4 H), 3.28-3.45 (m, 4 H), 2.70-2.82 (m, 1 H), 2.33-2.43 (m, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.76, -114.56, -170.11

【１１５２】

実施例２９６：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物４９１ａ)

【化４８０】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５

－フルオロピリミジン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート

２－クロロ－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン(３.０ｇ、１０.３４ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(３.８ｇ、１２.４ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(４.３ｇ、３１.０ｍｍｏｌ)および$Pd(dppf)Cl_2$・ＤＣＭ(４２２ｍｇ、０.５２ｍｍｏｌ)のジオキサン(６０ｍＬ)およびH_2O(２ｍＬ)中の混合物を脱気し、N_2を充填した。反応物を９０℃で一夜撹拌した。反応完了後、混合物を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(３.３１７ｇ、収率：７３％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: ４３７.１; ＭＳ実測値: ４３８.１ $[M+1]^+$

【１１５３】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(３.３ｇ、７.６ｍｍｏｌ)およびPtO_2(１.０ｇ、４.４ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(３０ｍＬ)中の混合物を脱気し、H_2を充填した。反応物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１.９ｇ、収率：５８％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: ４３９.２; ＭＳ実測値: ３８４.１ $[M-56+1]^+$

【１１５４】

工程Ｃ：４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(ピペリジン－４－イル)ピリミジンＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３００ｍｇ、０.６８ｍｍｏｌ)、ＴＦＡ(０.５ｍＬ)のＤＣＭ(３ｍＬ)溶液を室温で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮して、４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(ピペリジン－４－イル)ピリミジンＴＦＡ塩(３５０ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。

【１１５５】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジンＴＦＡ塩(３５０ｍｇ、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１８０ｍｇ、０.６８ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(３５６ｍｇ、２.７ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中の混合物を７５℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をH_2O(２０ｍＬ)で希釈し、ＥＡ(５０ｍＬ×２)で抽出した。合わせた有機層を塩水(３０ｍＬ×３)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(３２０ｍｇ、８２％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ５６５.２; ＭＳ実測値: ５６６.２$[M+H]^+$

【１１５６】

工程Ｅ：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物４９１ａ)

４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物４９１ａ)(１００mg)を白色固体として得た。

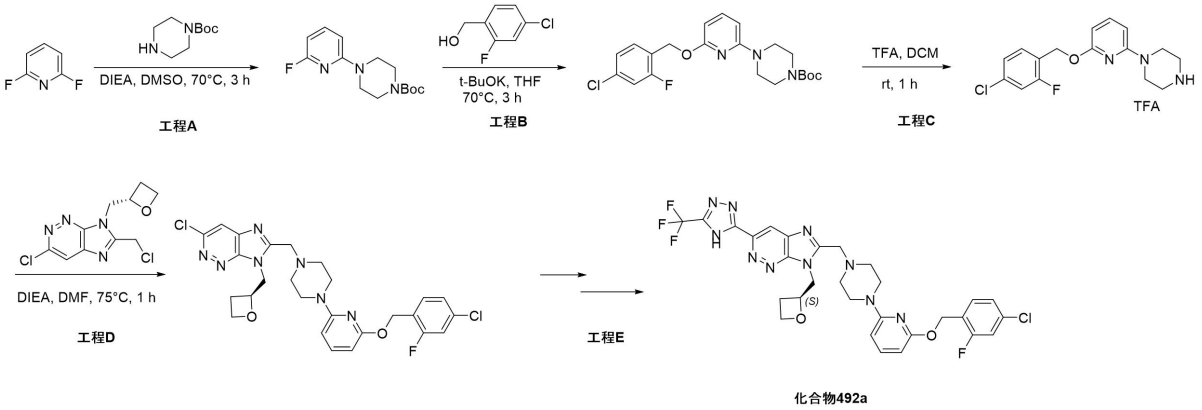
MS計算値: 675.2; MS実測値: 676.2[M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1 H), 8.56 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.62 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=2.0, J=10.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=2.0, J=8.4 Hz, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 5.11-5.23 (m, 1 H), 4.88-4.99 (m, 1 H), 4.75-4.80 (m, 1 H), 4.39-4.55 (m, 2 H), 4.01 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 2.82-2.90 (m, 1 H), 2.65-2.80 (m, 2 H), 2.42-2.53 (m, 1 H), 2.19-2.35 (m, 2 H), 1.86-2.03 (m, 2 H), 1.65-1.85 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.72, -114.71, -157.66

【１１５７】

実施例２９７：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物４９２ａ)

【化４８１】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート

２,６－ジフルオロピリジン(５.０ｇ、４３.５mmol)のＤＭＳＯ(６０mL)溶液にｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシラート(８.９ｇ、４７.８mmol)およびＤＩＥＡ(８.４１ｇ、６５.２１７mmol)を加えた。混合物を７０℃で３時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(１５０mL)で希釈し、H_2O(２００mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝８／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(９.３ｇ、収率：７６％)を無色油状物として得た。MS計算値: 281.2; MS実測値: 304.1 [M+23]$^+$

【１１５８】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシ

ラート(３.０ｇ、１０.７ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２０ｍＬ)溶液に(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メタノール(２.１ｇ、１２.８ｍｍｏｌ)およびｔ－ＢｕＯＫ(２１.３ｍＬ、２１.３５２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液)をｒｔで加えた。混合物を７０℃で３時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(１００ｍＬ)で希釈し、H_2O(２００ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１０／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(４.２ｇ、収率：９３％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値：４２１.２；ＭＳ実測値：４２２.２ $[M+H]^+$

【１１５９】

工程Ｃ：１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジンＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(２４０ｍｇ、０.５７ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(４ｍＬ)溶液にＴＦＡ(０.５ｍＬ)を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下除去して、１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジンＴＦＡ塩(２５８ｍｇ、粗製)を褐色油状物として得た。ＭＳ計算値：３２１.１；ＭＳ実測値：３２２.０ $[M+H]^+$

【１１６０】

工程Ｄ：(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジン(７０３.７ｍｇ、粗製、ＴＦＡ塩)のＤＭＦ(８ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(５６９ｍｇ、４.４ｍｍｏｌ)を加えた。２分後、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(４００ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を７５℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１００ｍＬ)で希釈し、H_2O(５０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(７８０ｍｇ、収率：９５％)を褐色油状物として得た。ＭＳ計算値：５５７.２；ＭＳ実測値：５５８.３ $[M+H]^+$

【１１６１】

工程Ｅ：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物４９２ａ)

１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物４９２ａ)(１０ｍｇ)を白色固体として得た。

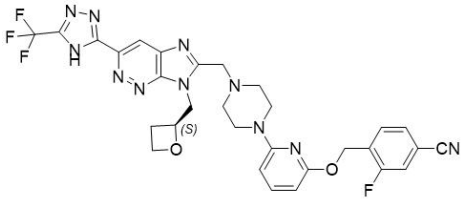
ＭＳ計算値：６５８.２；ＭＳ実測値：６５９.０ $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (s, 1 H), 7.50-7.58 (m, 2 H), 7.45 (dd, J=10.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.20 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 5.17-5.25 (m, 1 H), 4.95-5.03 (m, 1 H), 4.75-4.93 (m, 3 H), 4.49-4.56 (m, 1 H), 4.30-4.40 (m, 1 H), 3.12-3.44 (m, 8 H), 2.70-2.81 (m, 1 H), 2.42-2.52 (m, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.67, -115.33

【１１６２】

実施例２９８：３－フルオロ－４－{[(６－{４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物４９３ａ)

【化４８２】



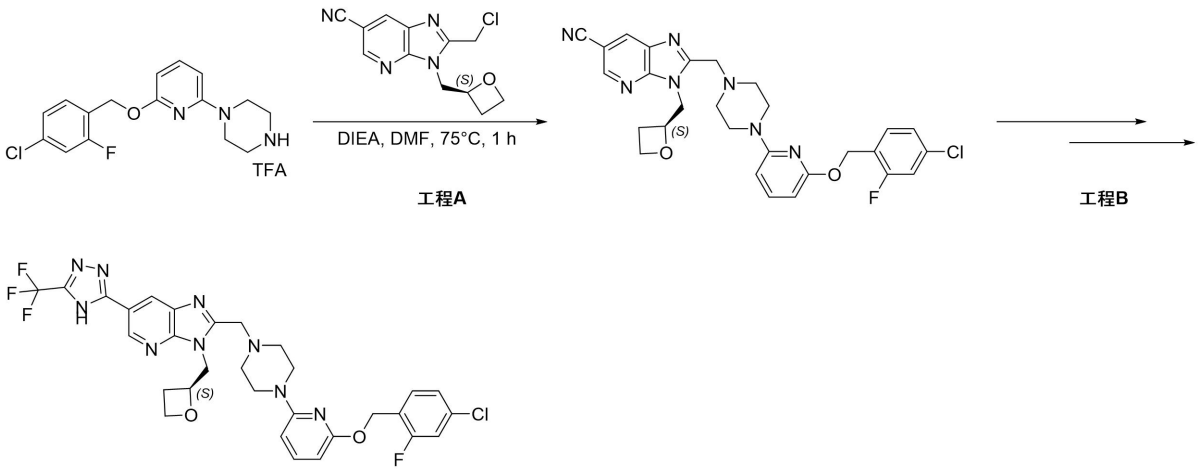
化合物493a

３－フルオロ－４－{[(６－{４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物４９３ａ)(５.０mg)を白色固体として得た。MS計算値: 649.2; MS実測値: 650.1 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.60 (s, 1 H), 7.87 (dd, J=10.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.62-7.73 (m, 2 H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.43 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.20 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 5.15 - 5.27 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 1 H), 4.82-4.90 (m, 1 H), 4.43-4.80 (m, 3 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 2.80-3.39 (m, 8 H), 2.50-2.80 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.67, -115.65

【１１６３】

実施例２９９：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４９４ａ)

【化４８３】



化合物494a

<u>工程Ａ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル</u>

１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジン(２７４mg、粗製、ＴＦＡ塩)のＤＭＦ(４mL)溶液にＤＩＥＡ(１４７mg、１.１４４

mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１５０mg、０.５７２mmol)を加えた。得られた混合物を７５℃で１時間加熱した。水(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(３０mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(２２０mg、７０％収率)を褐色固体として得た。MS計算値: 547.2; MS実測値: 548.2 $[M+H]^+$

【１１６４】

工程Ｂ：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４９４ａ)

１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物４９４ａ)(２９mg)を白色固体として得た。

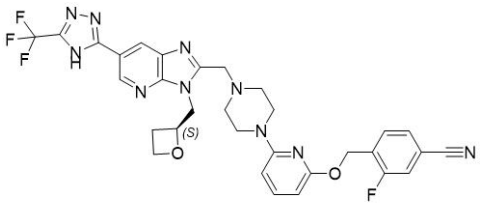
MS計算値: 657.2; MS実測値: 658.0 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.42-7.55 (m, 3 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.09 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 4.80-4.90 (m, 1 H), 4.69-4.78 (m, 1 H), 4.47-4.52 (m, 1 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 3.90 - 4.02 (m, 2 H), 3.40-3.53 (m, 4 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.53-2.62 (m, 4 H), 2.42-2.53 (m, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.18, -115.42

【１１６５】

実施例３００：３－フルオロ－４－{[(６－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物４９５ａ)

【化４８４】



化合物495a

３－フルオロ－４－{[(６－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物４９５ａ)(１３mg)を白色固体として得た。

MS計算値: 648.2; MS実測値: 649.1 $[M+H]^+$

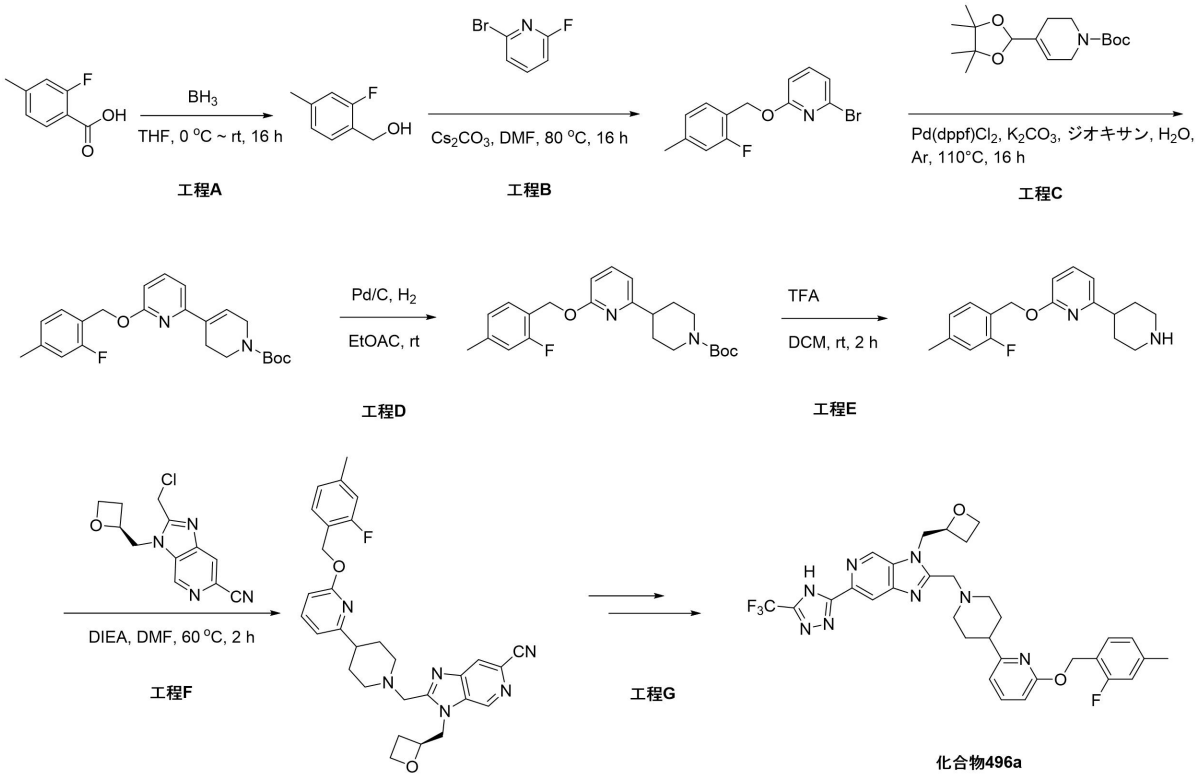
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=10.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.63-7.71 (m, 2 H), 7.48 (t, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.12 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.15-5.23 (m, 1 H), 4.80-4.88 (m, 1 H), 4.69-4.75 (m, 1 H), 4.45-4.52 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 1 H), 3.90 - 4.02 (m, 2 H), 3.40-3

.49 (m, 4 H), 2.60-2.75 (m, 1 H), 2.52-2.61 (m, 4 H), 2.40-2.52 (m, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.24, -115.71

【１１６６】

実施例３０１：２－[(２－フルオロ－４－メチルフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４，５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４９６ａ)

【化４８５】



工程Ａ：(２－フルオロ－４－メチルフェニル)メタノール

２－フルオロ－４－メチル安息香酸(１０００mg、６．５mmol)のＴＨＦ(１５mL)溶液にＢＨ$_3$．ＴＨＦ(１Ｍ)(１９．５ml、１９．５mmol)を０℃でＡｒ下に滴下した。混合物をｒｔで１６時間撹拌した。混合物にＮＨ$_4$Ｃｌ水性(１００mL)を加え、ＥｔＯＡＣ(２×１００mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、(２－フルオロ－４－メチルフェニル)メタノール(１３００mg、粗製)を黄色油状物として得た。

【１１６７】

工程Ｂ：２－ブロモ－６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)ピリジン

(２－フルオロ－４－メチルフェニル)メタノール(３００mg、粗製)、２－ブロモ－６－フルオロピリジン(５６３mg、３．２mmol)およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(２０９５mg、６．４mmol)のＤＭＦ(３０mL)中の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を水(１００mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１００mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣を濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－ブロモ－６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)ピリジン(３２０mg、収率：５０％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値:295.0; ＭＳ実測値:295.9 [M+H]$^+$

【１１６８】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)－３’，６’－ジヒドロ－[２，４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート

２－ブロモ－６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)ピリジン(３２０mg、

１.１ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３－ジオキソラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１０１２ｍｇ、３.２ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(１５９ｍｇ、０.２２ｍｍｏｌ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(５９９ｍｇ、４.３ｍｍｏｌ)のジオキサン／水(２０ｍＬ／２ｍＬ)中の混合物を１１０℃でＡｒ下に１６時間撹拌した。混合物を水(１００ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１００ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣を濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート(９２０ｍｇ、粗製)を透明油状物として得た。ＭＳ計算値:３９８.２; ＭＳ実測値:３９９.６ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【１１６９】

工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート(９２０ｍｇ、粗製)およびＰｄ／Ｃ(２５ｍｇ、１０％ｗ／ｗ)のＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ)中の混合物をｒｔでＨ$_2$下、１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮しで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(９００ｍｇ、収率：９７％)を透明油状物として得た。ＭＳ計算値:４００.２; ＭＳ実測値:４０１.２ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【１１７０】

工程Ｅ：２－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(９００ｍｇ、２.２ｍｍｏｌ)およびＴＦＡ(２ｍＬ)のＤＣＭ(２ｍＬ)中の混合物をｒｔで２時間撹拌した。混合物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液(５０ｍＬ)に注加し、ＤＣＭ(２×５０ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣を濃縮して、２－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(１６０ｍｇ、収率：２４％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値:３００.２; ＭＳ実測値:３０１.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【１１７１】

工程Ｆ：(Ｓ)－２－((４－(６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

２－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)－６－(ピペリジン－４－イル)ピリジン(５７ｍｇ、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(５０ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)およびＤＩＰＥＡ(１２３ｍｇ、０.９５ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(６ｍＬ)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＴＬＣ(ＰＥ：ＥＡ＝１：３)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((２－フルオロ－４－メチルベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(２５ｍｇ、収率：２５％)を白色固体として得た。ＭＳ計算値:５２６.２; ＭＳ実測値:５２７.３ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【１１７２】

工程Ｇ：２－[(２－フルオロ－４－メチルフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４９６ａ)

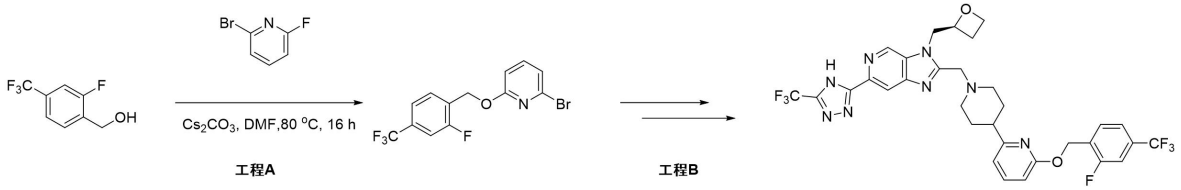
２－[(２－フルオロ－４－メチルフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリ

アゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４９６ａ)(５.０mg)を白色固体として得た。
MS計算値:636.3; MS実測値:637.3 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) 9.16 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.03 - 6.87 (m, 3 H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2 H) , 5.29 - 5.19 (m, 1 H), 4.85 - 4.83 (m, 2 H), 4.78 - 4.62 (m, 3 H), 4.51 - 4.42 (m, 1 H), 4.03 -3.90 (m, 2 H), 3.52 - 3.38 (m, 2 H), 3.14 - 3.01 (m, 1 H), 2.90 - 2.78 (m, 1 H), 2.58 - 2.46 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.35 - 2.17 (m, 4 H). 19F NMR (377 MHz, DMSO-d6): δ -66.73, -76.98, -121.66

【１１７３】

実施例３０２：２－{[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４９７ａ)

【化４８６】



化合物497a

工程Ａ：２－ブロモ－６－((２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ピリジン

(２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(１０００mg、５.１５mmol)、２－ブロモ－６－フルオロピリジン(１０８２mg、６.１８mmol)およびCs2CO3(５０４１mg、１５.４６mmol)のＤＭＦ(７５mL)中の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を水(２００mL)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×２００mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣を濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－ブロモ－６－((２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ピリジン(８００mg、収率：４４％)を黄色固体として得た。MS計算値:349.0; MS実測値:349.9 [M+H]+

【１１７４】

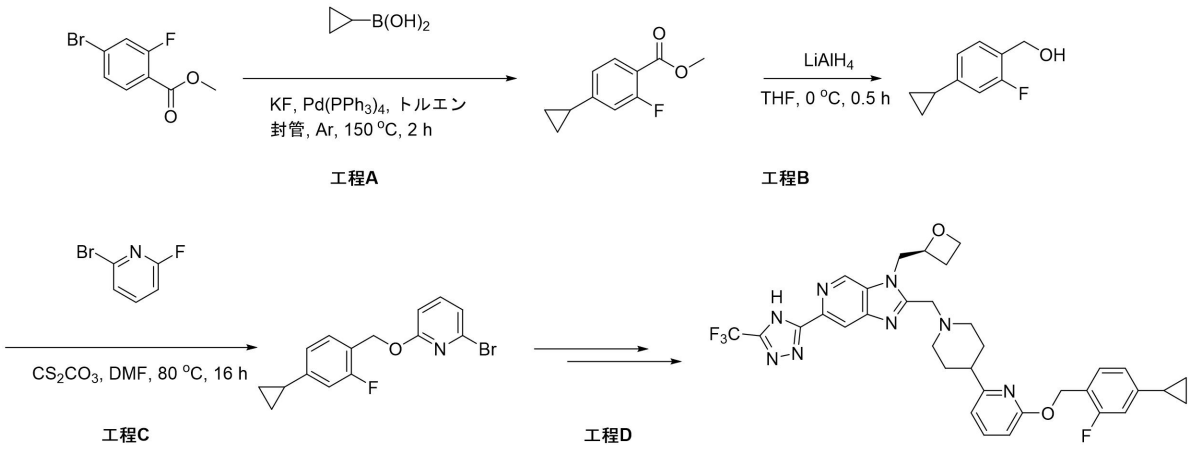
工程Ｂ：２－{[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４９７ａ)

２－{[２－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４９７ａ)(１１mg)を白色固体として得た。
MS計算値:690.2; MS実測値:691.3 [M+H]+
1H NMR (400 MHz, CD3OD) 9.13 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.73 - 7.67 (m, 1 H), 7.62 -7.56 (m, 1 H), 7.50 - 7.43 (m, 2 H), 6.84 (dd, J1 = 12.4 Hz/ J2 =5.2 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J1 = 12.8 Hz/ J2 = 8.0 Hz, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.36 - 5.27 (m, 1 H) , 5.01 - 4.92 (m, 1 H), 4.85 - 4.76 (m, 1 H), 4.70 - 4.47 (m, 2 H), 4.09 - 3.88 (m, 2 H), 3.10 - 3.03 (m, 1 H), 2.96 - 2.79 (m, 2 H), 2.69 - 2.50 (m, 2 H), 2.40 - 2.23 (m, 2 H), 1.91 - 1.77 (m, 4 H). 19F NMR (377 MHz, CD3OD): δ -64.17, -66.64, -118.03

【１１７５】

実施例３０３：２－[(４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４９８ａ)

【化４８７】



工程Ａ：メチル４－シクロプロピル－２－フルオロベンゾエート

メチル４－ブロモ－２－フルオロベンゾエート(２.０ｇ、８.６ｍｍｏｌ)、シクロプロピルボロン酸(２.２ｇ、２５.７ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(４９６ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)およびＫＦ(１.５ｇ、２５.８ｍｍｏｌ)のトルエン(１０ｍＬ)中の混合物を１５０℃でＡｒ下に、封管中で２時間撹拌した。混合物を水(２００ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×２００ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣を濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、メチル４－シクロプロピル－２－フルオロベンゾエート(１.２ｇ、収率：７２％)を透明油状物として得た。ＭＳ計算値:１９４.１; ＭＳ実測値:１９５.１ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【１１７６】

工程Ｂ：(４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル)メタノール

ＬｉＡｌＨ$_4$(１４１ｍｇ、３.７１ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍＬ)溶液にメチル４－シクロプロピル－２－フルオロベンゾエート(６００ｍｇ、３.１ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍＬ)を０℃でＡｒ下に滴下した。混合物を０℃で０.５時間撹拌した。混合物に水(０.５ｍＬ)およびＤＣＭ(４５ｍＬ)を滴下した。５０ｍＬの水を混合物に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣を濃縮して、(４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル)メタノール(５２０ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。

【１１７７】

工程Ｃ：２－ブロモ－６－((４－シクロプロピル－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン

(４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル)メタノール(５２０ｍｇ)、２－ブロモ－６－フルオロピリジン(５５１ｍｇ、３.１ｍｍｏｌ)およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(３.１ｇ、９.４ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５ｍＬ)中の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を水(１００ｍＬ)に注加し、ＥｔＯＡｃ(２×１００ｍＬ)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、残渣を濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－ブロモ－６－((４－シクロプロピル－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン(９２０ｍｇ、収率：９１％)を黄色固体として得た.ＭＳ計算値:３２１.０; ＭＳ実測値:３２２.０ [Ｍ+Ｈ]$^+$

【１１７８】

工程Ｄ：２－[(４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３

－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４９８ａ)

２－[(４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン(化合物４９８ａ)(１２ｍｇ)を白色固体として得た。

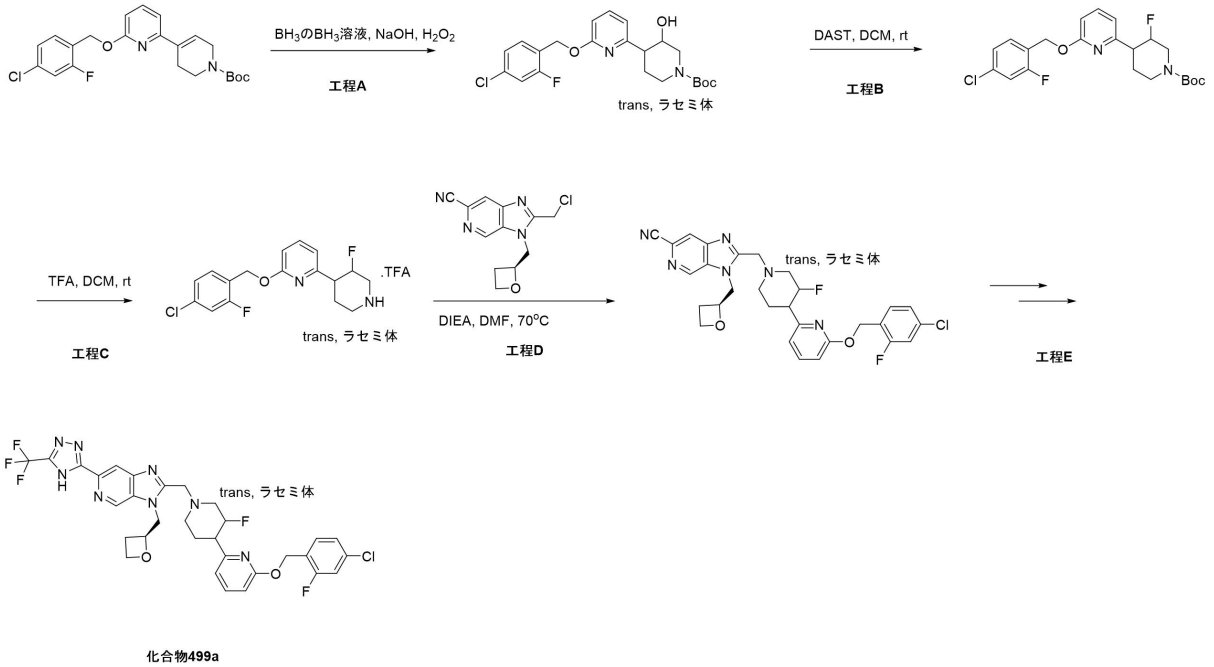
ＭＳ計算値:662.3; ＭＳ実測値:663.3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.13 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.82 (m, 3 H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H) , 5.25 - 5.15 (m, 1 H), 4.98 - 4.88 (m, 1 H), 4.80 - 4.72 (m, 1 H), 4.52 - 4.40 (m, 2 H), 4.00 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.85 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.10 - 3.00 (m, 1 H), 2.91 - 2.84 (m, 1 H), 2.80 - 2.70 (m, 1 H), 2.70 - 2.55 (m, 1 H), 2.35 - 2.18 (m, 3 H), 1.98 - 1.88 (m, 1 H), 1.87 - 1.60 (m, 4 H), 0.98 - 0.90 (m, 2 H), 0.70 - 0.60 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): -63.07, -119.10,-119.22

【１１７９】

実施例３０４：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル]ピリジン(化合物４９９ａ)

【化４８８】



化合物499a

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３’,６’－ジヒドロ－[２,４’－ビピリジン]－１’(２’Ｈ)－カルボキシラート(２.３ｇ、５.５ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(４０ｍＬ)溶液にＢＨ$_3$(１１ｍＬ、１１.０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ)を室温で加え、混合物を４時間撹拌した。次いで、２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液(８.３ｍＬ、１６.５ｍｍｏｌ)を加え、混合物を室温で１０分間撹拌し、過酸化水素(８.３ｍＬ、３０％水溶液)を加え、混合物を５０℃に加熱し、１.５時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ(１００ｍＬ)で希釈し、水(

５０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝４／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート(１.２ｇ、５２％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 436.2; MS実測値: 437.3 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 (dd, J=8.4 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 7.48 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 6.84 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J=8.0 Hz, 0.4 Hz, 1 H), 5.33-5.48 (m, 2 H), 4.22-4.32 (m, 1 H), 4.04-4.11 (m, 1 H), 3.86 (dt, J=10.0 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 2.52-2.89 (m, 3 H), 1.65-1.80(m, 2 H), 1.50 (s, 9 H)

【１１８０】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル(３Ｓ,４Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート(１.１ｇ、２.５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３３ｍＬ)溶液にＤＡＳＴ(６０９ｍｇ、３.８ｍｍｏｌ)を０℃で加え、１時間、ｒｔで撹拌した。混合物をＥＡ(１００ｍＬ)で希釈し、水(５０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝２０：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート(８７８ｍｇ、８０％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 438.2; MS実測値: 439.0 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.53 (dd, J=8.0 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 7.42 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.09-7.15 (m, 2 H), 6.80 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J=8.4 Hz, 1 H), 5.35-5.46 (m, 2 H), 4.88 (dt, J=10.0 Hz, 5.2 Hz, 0.5 H), 4.76 (dt, J=10.0 Hz, 5.2 Hz, 0.5 H), 4.33-4.58 (m, 1 H), 3.98-4.28 (m, 1 H), 2.77-2.95 (m, 3 H), 1.80-1.90 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H)

【１１８１】

工程Ｃ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル]ピリジン

ｔｅｒｔ－ブチル(３Ｓ,４Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート(１４２ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ)、ＴＦＡ(０.５ｍＬ)のＤＣＭ(２ｍＬ)中の混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下濃縮して、２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル]ピリジン・ＴＦＡ塩(粗製２１０ｍｇ)を黄色油状物として得た。MS計算値: 338.1; MS実測値: 339.0 [M+H]$^+$

【１１８２】

工程Ｄ：２－{[(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－イル]メチル}－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル]ピリジン・ＴＦＡ塩(２１０ｍｇ、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０ｍｇ、０.３０ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(３７４ｍｇ、２.９ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中の混合物を７０℃で５時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１)で精製して、２－{[(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－イル]メチル}－３－{[(２Ｓ)－

オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１３３ｍｇ、８１％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 564.2; ＭＳ実測値: 565.1 [M+H]$^+$

【１１８３】

工程Ｅ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル]ピリジン(化合物４９９ａ)

２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル]ピリジン(化合物４９９ａ)(６９ｍｇ)を白色固体として得た。

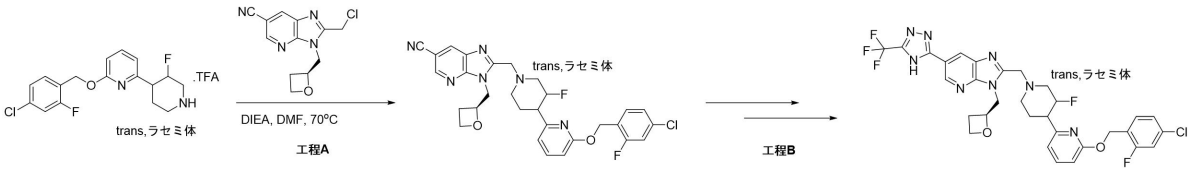
ＭＳ計算値: 674.2; ＭＳ実測値: 675.4 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (dd, J=3.6 Hz, 0.8 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=3.6 Hz, 0.8 Hz, 1 H), 7.66 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.52-7.61 (m, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.37-5.46 (m, 2 H), 5.12-5.22 (m, 1 H), 4.72-5.02 (m, 3 H), 4.37-4.52 (m, 2 H), 4.06-4.15 (m, 1 H), 3.94-4.03 (m, 1 H), 3.34-3.43 (m, 0.5 H), 3.22-3.30 (m, 0.5 H), 2.67-2.98 (m, 3 H), 2.41-2.53 (m, 1 H), 2.20-2.40 (m, 2 H), 1.66-1.85 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.70, -115.26, -115.28, -181.80, -181.88

【１１８４】

実施例３０５：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル]ピリジン(化合物５００ａ)

【化４８９】



化合物500a

工程Ａ：２－{[(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－イル]メチル}－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル

２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル]ピリジンＴＦＡ塩(２０５ｍｇ、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(８０ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(３７４ｍｇ、２.９ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中の混合物を７０℃で４時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１)で精製して、２－{[(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－イル]メチル}－３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１５８ｍｇ、９０％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 564.2; ＭＳ実測値: 5

65.4 [M+H]+

【1185】

工程B：2－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]－6－[(3,4－trans)－3－フルオロ－1－[(3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン－4－イル]ピリジン(化合物500a)

2－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]－6－[(3,4－trans)－3－フルオロ－1－[(3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－b]ピリジン－2－イル)メチル]ピペリジン－4－イル]ピリジン(化合物500a)(38mg)を白色固体として得た。

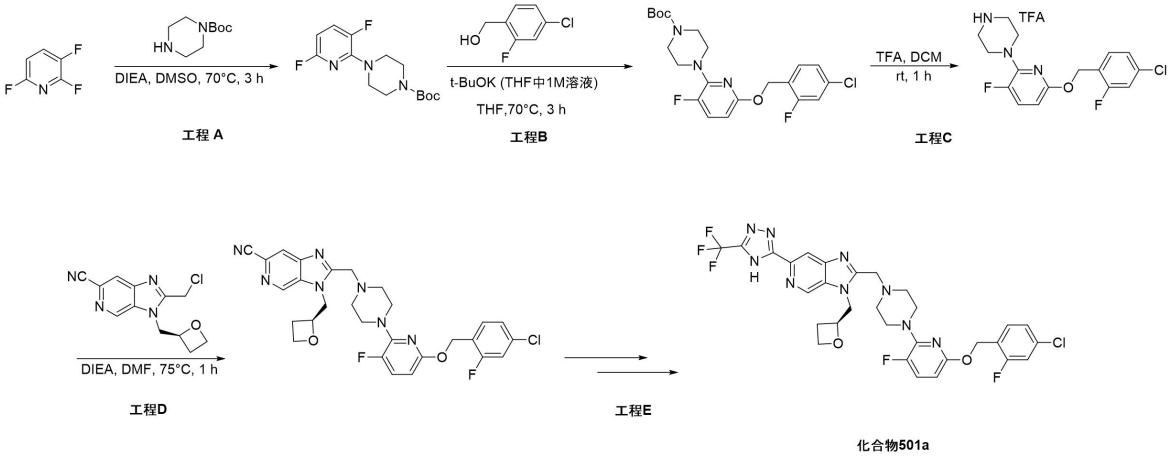
MS計算値: 674.2; MS実測値: 675.4 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.70 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.71 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.60 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.10-5.37 (m, 2 H), 4.78-4.88 (m, 1 H), 4.54-4.75 (m, 3 H), 4.47-4.52 (m, 1 H), 4.29-4.38 (m, 1 H), 3.68-3.86 (m, 1 H), 3.33-3.41 (m, 1 H), 2.89-3.20 (m, 3 H), 2.66-2.78 (m, 1 H), 2.36-2.50 (m, 1 H), 1.93-2.13 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.74, -115.17

【1186】

実施例306：1－{6－[(4－クロロ－2－フルオロフェニル)メトキシ]－3－フルオロピリジン－2－イル}－4－[(3－{[(2S)－オキセタン－2－イル]メチル}－6－[5－(トリフルオロメチル)－4H－1,2,4－トリアゾール－3－イル]－3H－イミダゾ[4,5－c]ピリジン－2－イル)メチル]ピペラジン(化合物501a)

【化490】



工程A：tert－ブチル4－(3,6－ジフルオロピリジン－2－イル)ピペラジン－1－カルボキシラート

2,3,6－トリフルオロピリジン(1.0g、7.5mmol)のDMSO(15mL)溶液にtert－ブチルピペラジン－1－カルボキシラート(1.7g、9.0mmol)およびDIEA(1.9g、15.0mmol)を加えた。溶液を70℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、H_2O(50mL×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(PE／EA＝5／1)で精製して、tert－ブチル4－(3,6－ジフルオロピリジン－2－イル)ピペラジン－1－カルボキシラート(2.2g、収率：98%)を白色固体として得た。MS計算値: 299.1; MS実測値: 200.1 [M-100+H]+

【1187】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(３,６－ジフルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(２.２ｇ、７.４ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１５ｍＬ)溶液に(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メタノール(１.３ｇ、８.１ｍｍｏｌ)およびｔ－ＢｕＯＫ(１１ｍＬ、１１.０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液)を加えた。溶液を７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(１５０ｍＬ)で希釈し、H_2O(１００ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(３.０ｇ、収率：９３％)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: 439.2; ＭＳ実測値: 384.1 [M-56+H]$^+$

【１１８８】

工程Ｃ：１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(１.０ｇ、２.３ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液にＴＦＡ(２ｍＬ)を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下除去して、１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン(１.２ｇ、ＴＦＡ塩)を明黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 339.1; ＭＳ実測値: 340.1 [M+H]$^+$

【１１８９】

工程Ｄ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン(１３３ｍｇ、ＴＦＡ塩)のＤＭＦ(３ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(１０３ｍｇ、０.８０ｍｍｏｌ)を加えた。２分後、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(７０ｍｇ、０.２７ｍｍｏｌ)を加えた。得られた混合物を７５℃で１時間加熱した。水(１５ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(３０ｍＬ×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１２６ｍｇ、８３％収率)を褐色固体として得た。ＭＳ計算値: 565.2; ＭＳ実測値: 566.2 [M+H]$^+$

【１１９０】

工程Ｅ：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５０１ａ)

１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５０１ａ)(１５ｍｇ)を白色固体として得た。ＭＳ計算値: 675.2; ＭＳ実測値: 676.0 [M+H]$^+$

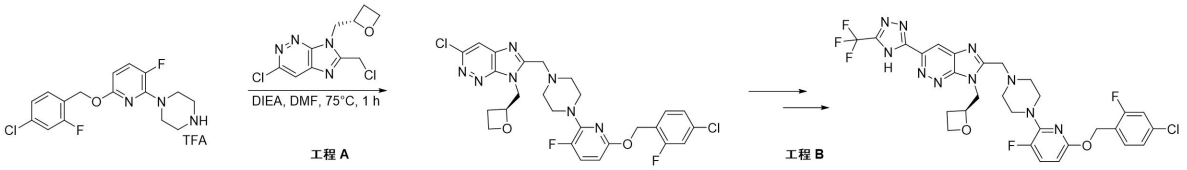
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.23 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.43-7.55 (m, 3 H), 7.31 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.12-5.19 (m, 1 H), 4.89-4.98 (m, 1 H), 4.73-4.81 (m, 1 H), 4.

48-4.56 (m, 1 H), 4.15-4.47 (m, 3 H), 3.20-3.52 (m, 4 H), 2.80-3.15 (m, 4 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 2.35-2.53 (m, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.73, -115.33, -140.48

【１１９１】

実施例３０７：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５０２ａ)

【化４９１】



工程Ａ：(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン(５５０mg、ＴＦＡ塩)のＤＭＦ(８mL)溶液にＤＩＥＡ(４２７mg、３.３mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３００mg、１.１mmol)を加えた。得られた混合物を７５℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１００mL)で希釈し、H_2O(５０mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(４７０mg、収率：７４％)を褐色油状物として得た。MS計算値: 575.1; MS実測値: 576.1 $[M+H]^+$

【１１９２】

工程Ｂ：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５０２ａ)

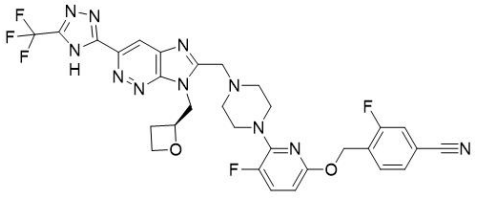
１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５０２ａ)(５２mg)を白色固体として得た。MS計算値: 676.2; MS実測値: 677.0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (s, 1 H), 7.42-7.55 (m, 3 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.25-5.32 (m, 3 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 4.87-4.94 (m, 1 H), 4.49-4.56 (m, 1 H), 4.39-4.45 (m, 1 H), 4.02-4.12 (m, 2 H), 3.40-3.48 (m, 4 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 4 H), 2.48-2.59 (m, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.48, -115.37, -140.55

【１１９３】

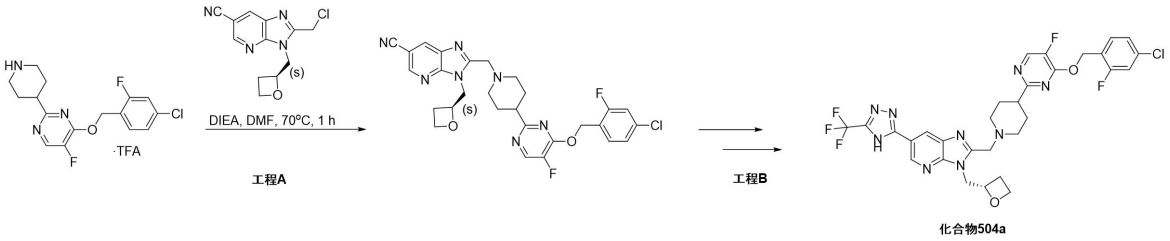
実施例３０８：３－フルオロ－４－{[(５－フルオロ－６－{４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン

－１－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物５０３ａ)
【化４９２】



化合物503a

３－フルオロ－４－{[(５－フルオロ－６－{４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物５０３ａ)(１１mg)を白色固体として得た。
MS計算値: 667.2; MS実測値: 668.0 [M+H]$^+$
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (s, 1 H), 7.88 (dd, J=10.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.63-7.75 (m, 2 H), 7.51-7.59 (m, 1 H), 6.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 4.95-5.04 (m, 1 H), 4.82-4.90 (m, 1 H), 4.47-4.55 (m, 1 H), 4.33-4.41 (m, 1 H), 3.60-3.81 (m, 5 H), 3.00-3.23 (m, 5 H), 2.65-2.81 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.67, -115.60, -140.23
【１１９４】
実施例３０９：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５０４ａ)
【化４９３】



化合物504a

<u>工程Ａ：(Ｓ)－２－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル</u>
４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(ピペリジン－４－イル)ピリミジンＴＦＡ塩(３０７mg)のＤＭＦ(３mL)溶液にＤＩＥＡ(４９１mg、３.８mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１００mg、０.３８mmol)を加えた。混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＭＣ／ＭｅＯＨ＝６０／１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(２００mg、９３％収率)を褐色固体として得た。MS計算値: 565.2; MS実測値: 566.3 [M+H]$^+$
【１１９５】
<u>工程Ｂ：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－</u>

４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５０４ａ)

４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５０４ａ)(２０mg)を得た。

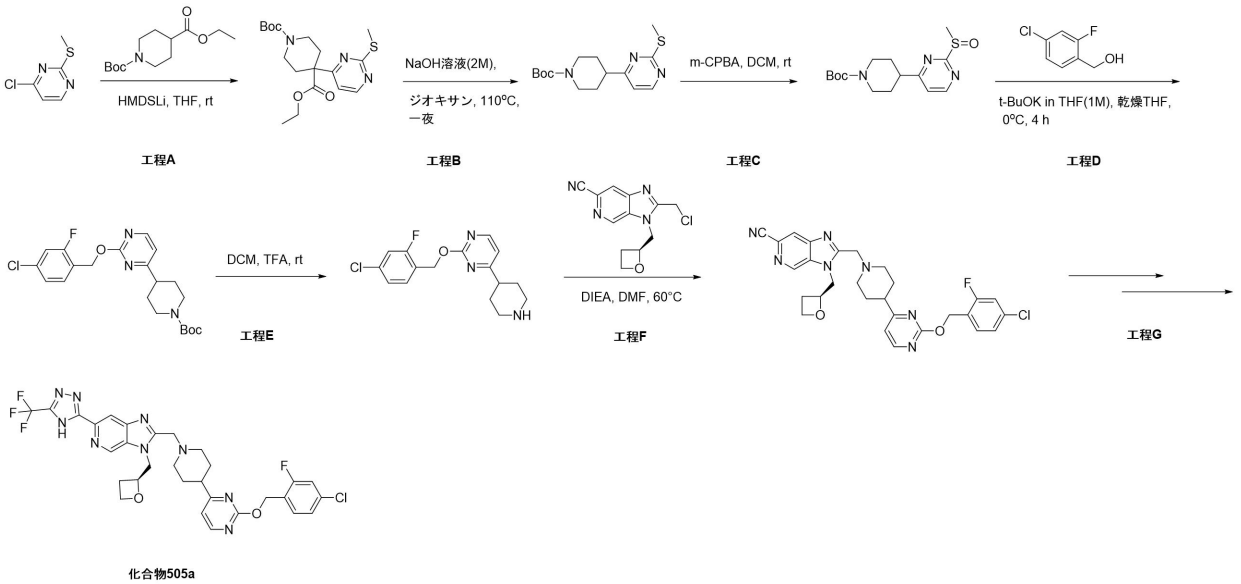
MS計算値: 675.2; MS実測値: 676.0 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.54-8.58 (m, 2 H), 7.62 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=10.0 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 4.81-4.90 (m, 1 H), 4.70-4.76 (m, 1 H), 4.45-4.53 (m, 1 H), 4.35-4.42 (m, 1 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 2.88-3.00 (m, 2 H), 2.65-2.82 (m, 3 H), 2.21-2.35 (m, 2 H), 1.88-1.98 (m, 2 H), 1.70-1.87 (m, 2 H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.21, -114.67, -157.68

【１１９６】

実施例３１０：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５０５ａ)

【化４９４】



化合物505a

工程Ａ：１－(ｔｅｒｔ－ブチル)４－エチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１,４－ジカルボキシラート

４－クロロ－２－(メチルチオ)ピリミジン(６.７ｇ、４１.９mmol)、１－(ｔｅｒｔ－ブチル)４－エチルピペリジン－１,４－ジカルボキシラート(１１.８ｇ、４５.９mmol)のＴＨＦ(５０mL)中の混合物にＬｉＨＭＤＳ(ＴＨＦ中１Ｍ、５０mL、５０mmol)をｒｔで加えた。得られた混合物を室温で一夜撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(１５０mL)で希釈し、H_2O(１２０mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝６／１)で精製して、１－(ｔｅｒｔ－ブチル)４－エチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１,４－ジカルボキシラート(１３.２ｇ、収率：８３％)を得た。MS計算値: 381.2; MS実測値: 382.3 [M+H]$^+$

【１１９７】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

１－(ｔｅｒｔ－ブチル)４－エチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１,４－ジカルボキシラート(１.８ｇ、４.７２ｍｍｏｌ)、ＮａＯＨ溶液(２Ｍ水性、１０ｍＬ、２０.０ｍｍｏｌ)のジオキサン(１０ｍＬ)中の混合物を１１０℃で一夜撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０ｍＬ)で希釈し、H_2O(１０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１.１ｇ、収率：７６％)を褐色固体として得た。ＭＳ計算値: ３０９.１; ＭＳ実測値: ３１０.１ $[M+H]^+$

【１１９８】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルスルフィニル)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルチオ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(７.０ｇ、２２.６ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(７０ｍＬ)溶液にｍ－ＣＰＢＡ(４.６７５ｇ、２７.２ｍｍｏｌ)を０℃で加えた。混合物を室温で７時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過した。濾液を飽和$NaHSO_3$(５０ｍＬ×２)および塩水(５０ｍＬ)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／６)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルスルフィニル)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２.５ｇ、収率：３４％)を得た。ＭＳ計算値: ３２５.２; ＭＳ実測値: ３２６.１ $[M+H]^+$

【１１９９】

工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(メチルスルフィニル)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１.２５ｇ、３.８５ｍｍｏｌ)、(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メタノール(６１６ｍｇ、３.８ｍｍｏｌ)の乾燥ＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液にｔ－ＢｕＯＫのＴＨＦ(４.６ｍＬ、４.６ｍｍｏｌ)を０℃で滴下した。混合物を０℃で４時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(４０ｍＬ)で希釈し、H_2O(４０ｍＬ)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１.５ｇ、収率：９２％)を得た。ＭＳ計算値: ４２１.２; ＭＳ実測値: ４２２.１ $[M+H]^+$

【１２００】

工程Ｅ：２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－(ピペリジン－４－イル)ピリミジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(７９ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３ｍＬ)溶液にＴＦＡ(１ｍＬ)を加え、混合物室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下に濃縮して、２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－(ピペリジン－４－イル)ピリミジン(９０ｍｇ、ＴＦＡ塩、粗製)を得た。ＭＳ計算値: ３２１.１; ＭＳ実測値: ３２２.０ $[M+H]^+$

【１２０１】

工程Ｆ：(Ｓ)－２－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－(ピペリジン－４－イル)ピリミジン(９０ｍｇ、粗製)および(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(４０ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(１.０ｍＬ、５.６ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中の混合物を６０℃で一夜撹拌した。反応完了後、混合物を蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(２－((４－クロロ－２－

フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(６４ｍｇ、収率：７７％)を得た。ＭＳ計算値：５４７.２；ＭＳ実測値：５４８.０［Ｍ+Ｈ］+

【１２０２】

工程Ｇ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５０５ａ)

２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５０５ａ)(２７ｍｇ)を得た。

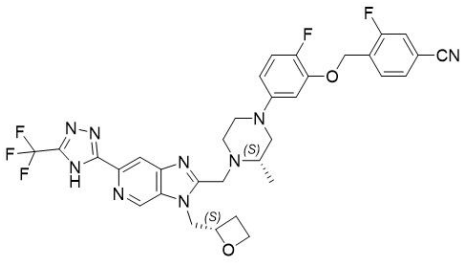
ＭＳ計算値：６５７.２；ＭＳ実測値：６５８.２［Ｍ+Ｈ］+

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6)：δ ９.１６ (ｄ, Ｊ=０.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.５１ (ｄ, Ｊ=５.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.２８ (ｄ, Ｊ=０.８ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５８ (ｔ, Ｊ=８.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.４９ (ｄｄ, Ｊ=１０.０ Ｈｚ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.３２ (ｄｄ, Ｊ=８.４ Ｈｚ, Ｊ=２.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.１０ (ｄ, Ｊ=５.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.４０ (ｓ, ２ Ｈ), ５.１１-５.２０ (ｍ, １ Ｈ), ４.８９-４.９８ (ｍ, １ Ｈ), ４.７４-４.７９ (ｍ, １ Ｈ), ４.４７-４.５５ (ｍ, １ Ｈ), ４.３８-４.４６ (ｍ, １ Ｈ), ４.０１ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.８６ (ｄ, Ｊ=１３.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ２.９８-３.０４ (ｍ, １ Ｈ), ２.８６-２.９１ (ｍ, １ Ｈ), ２.６０-２.８０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.４０-２.５３ (ｍ, １ Ｈ), ２.１６-２.３２ (ｍ, ２ Ｈ), １.６０-１.９０ (ｍ, ４ Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6)：δ -６３.６９, -１１５.１０

【１２０３】

実施例３１１：３－フルオロ－４－({２－フルオロ－５－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]フェノキシ}メチル)ベンゾニトリル(化合物５０６ａ)

【化４９５】



化合物506a

３－フルオロ－４－({２－フルオロ－５－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]フェノキシ}メチル)ベンゾニトリル(化合物５０６ａ)(１３ｍｇ)を白色固体として得た。

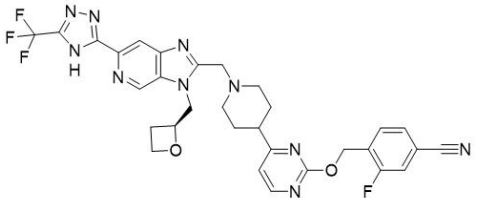
ＭＳ計算値:６７９.２；ＭＳ実測値：６８０.１［Ｍ+Ｈ］+

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6)：δ ９.２７ (ｓ, １ Ｈ), ８.３６ (ｓ, １ Ｈ), ７.９３ (ｄ, Ｊ=１０.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.７４-７.８０ (ｍ, ２ Ｈ), ７.１１ (ｄｄ, Ｊ=１０.８ Ｈｚ, Ｊ=８.８ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.９２ (ｄｄ, Ｊ=７.２ Ｈｚ, Ｊ=２.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.５１-６.５９ (ｍ, １ Ｈ), ５.３１ (ｓ, ２ Ｈ), ５.１１-５.１９ (ｍ, １ Ｈ), ４.８６-４.９７ (ｍ, ２ Ｈ), ４.７６-４.８４ (ｍ, １ Ｈ), ４.４８-４.５６ (ｍ, １ Ｈ), ４.３６-４.４４ (ｍ, １ Ｈ), ３.３９-３.５３ (ｍ, ５ Ｈ), ２.８９-３.１８ (ｍ, ３ Ｈ), ２.７０-２.８１ (ｍ, １ Ｈ), ２.３６-２.４５ (ｍ, １ Ｈ), １.３７ (ｄ, Ｊ=４.８ Ｈｚ, ３ Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6)：δ -６３.７１, -１１５.１５, -１４５.２９

【１２０４】

実施例３１２：３－フルオロ－４－{[(４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物５０７ａ)

【化４９６】



化合物507a

３－フルオロ－４－{[(４－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物５０７ａ)(３ｍｇ)を白色固体として得た。

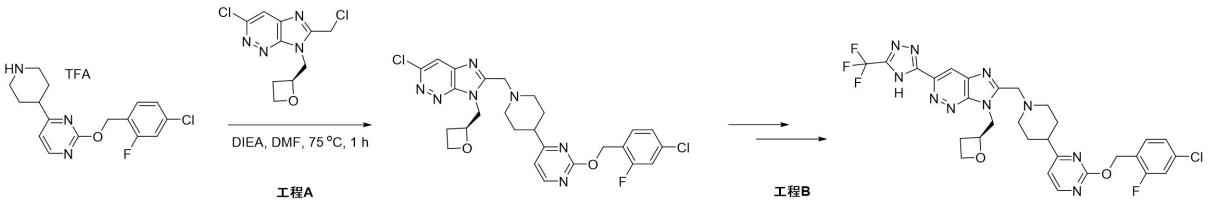
MS計算値: 648.2; MS実測値: 649.1 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1 H), 8.51 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.91 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.69-7.74 (m, 2 H), 7.11 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 5.12-5.20 (m, 1 H), 4.88-4.97 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 4.47-4.55 (m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 4.00 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.97-3.04 (m, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.60-2.80 (m, 2 H), 2.41-2.52 (m, 1 H), 2.17-2.34 (m, 2 H), 1.60-1.90 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.60, -115.36

【１２０５】

実施例３１３：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５０８ａ)

【化４９７】



化合物508a

<u>工程Ａ：(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン</u>

２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－(ピペリジン－４－イル)ピリミジンＴＦＡ塩(８００ｍｇ、粗製)、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(４８４ｍｇ、１.８ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(６８９ｍｇ、５.３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５ｍＬ)溶液を７５℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０ｍＬ)で希釈し、H_2O(４０ｍＬ×３)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５

－ｃ]ピリダジン(８００mg、８１％収率、２工程)を黄色油状物として得た。MS計算値: 557.2; MS実測値: 558.1[M+H]+

【１２０６】

工程Ｂ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５０８ａ)

２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５０８ａ)(１３mg)を明黄色固体として得た。

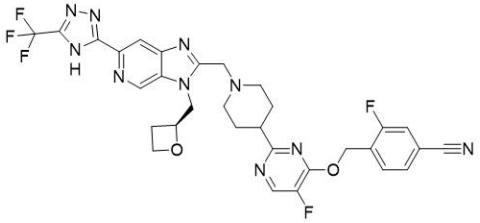
MS計算値: 658.2; MS実測値: 659.3 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (s, 1 H), 8.50 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.48 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 6.90 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 5.38-5.50 (m, 3 H), 4.97-5.14 (m, 2 H), 4.86-4.96 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 4.52-4.68 (m, 2 H), 3.87-3.98 (m, 2 H), 3.25-3.45 (m, 2 H), 2.87-3.02 (m, 2 H), 2.55-2.64 (m, 1 H), 2.20-2.40 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$): δ -65.22, -115.27

【１２０７】

実施例３１４：３－フルオロ－４－{[(５－フルオロ－２－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン－４－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物５０９ａ)

【化４９８】



化合物509a

３－フルオロ－４－{[(５－フルオロ－２－{１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン－４－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物５０９ａ)(１.６mg)を白色固体として得た。

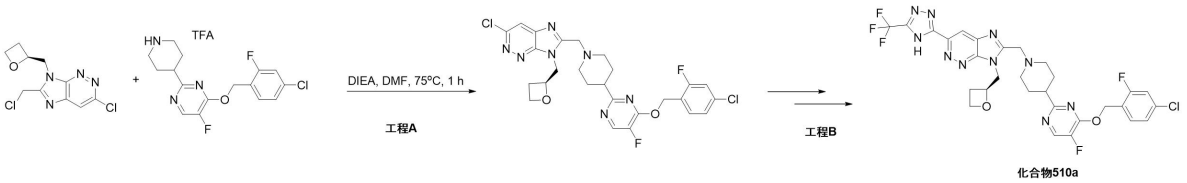
MS計算値: 666.2; MS実測値: 667.5 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 8.35-8.50 (m, 1 H), 8.18-8.25 (m, 1 H), 7.93 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.73-7.80 (m, 2 H), 5.64 (s, 2 H), 5.10-5.23 (m, 1 H), 4.80-4.97 (m, 1 H), 4.68-4.81 (m, 1 H), 4.45-4.57 (m, 1 H), 4.32-4.43 (m, 1 H), 3.93-4.02 (m, 1 H), 3.81-3.91 (m, 1 H), 2.96-3.03 (m, 1 H), 2.82-2.91 (m, 1 H), 2.65-2.80 (m, 2 H), 2.20-2.35 (m, 1 H), 1.85-1.97 (m, 2 H), 1.69-1.77 (m, 2 H), 1.30-1.40 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -61.60, -114.98, -157.57

【１２０８】

実施例３１５：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５１０ａ)

【化４９９】



工程Ａ：(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(ピペリジン－４－イル)ピリミジンＴＦＡ塩(７３３mg、粗製)のＤＭＦ(１０mL)溶液にＤＩＥＡ(５６９mg、４.４mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(４００mg、１.５mmol)を加えた。得られた混合物を７５℃で１時間加熱した。水(１０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(２０mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１)で精製して、(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(７６０mg、９０％収率)を褐色油状物として得た。MS計算値: 575.1; MS実測値: 576.1[M+H]$^+$

【１２０９】

工程Ｂ：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５１０ａ)

４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリミジン(化合物５１０ａ)(１５mg)を白色固体として得た。

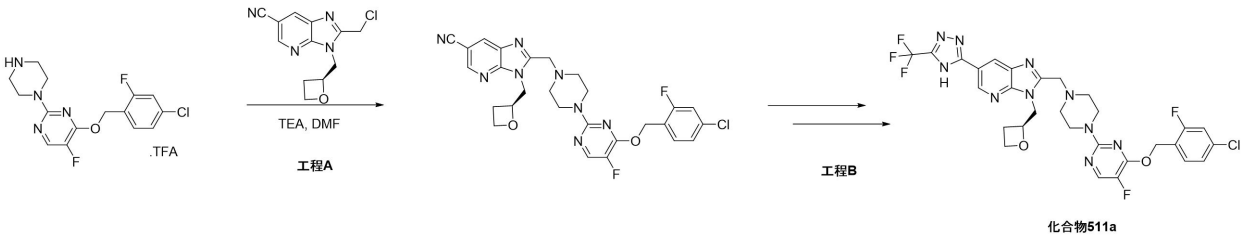
MS計算値: 676.2; MS実測値: 677.0 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.62 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 5.24-5.33 (m, 1 H), 5.00-5.09 (m, 1 H), 4.87-4.96 (m, 1 H), 4.47-4.55 (m, 1 H), 4.38-4.47 (m, 1 H), 4.00-4.10 (m, 2 H), 2.92-3.02 (m, 2 H), 2.70-2.83 (m, 2 H), 2.53-2.60 (m, 1 H), 2.25-2.38 (m, 2 H), 1.89-1.99 (m, 2 H), 1.72-1.87 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.58, -114.67, -157.65

【１２１０】

実施例３１６：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリミジン(化合物５１１ａ)

【化５００】



工程Ａ：(Ｓ)－２－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル

４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(ピペラジン－１－イル)ピリミジンＴＦＡ塩(９６７mg、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(２００mg、０.７６mmol)、ＴＥＡ(２mL)のＤＭＦ(６mL)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、H_2O(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(２５mL×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(２０mL×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(４６２mg、８０％収率)を黄色油状物として得た。MS計算値: 566.2; MS実測値: 567.2 $[M+H]^+$

【１２１１】

工程Ｂ：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリミジン(化合物５１１ａ)

４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－{４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル}ピリミジン(化合物５１１ａ)(１１mg)を白色固体として得た。

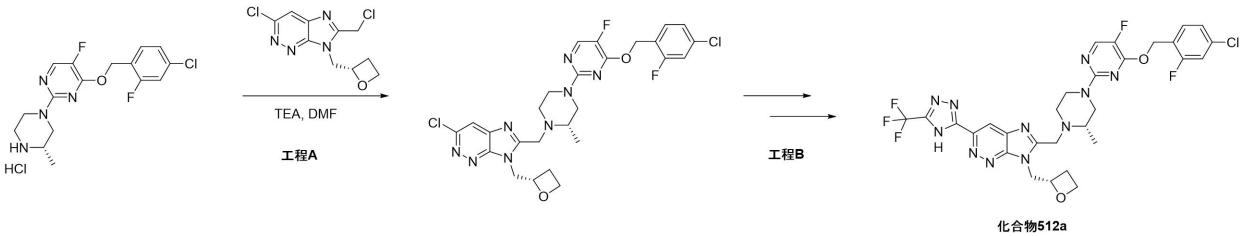
MS計算値:676.2; MS実測値: 677.2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.25 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.60 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=10 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 2 H), 5.12-5.20 (m, 1 H), 4.79-4.89 (m, 1 H), 4.66-4.74 (m, 1 H), 4.46-4.54 (m. 1 H), 4.30-4.38 (m, 2 H), 3.62-3.99 (m, 4 H), 2.80-3.05 (m, 4 H), 2.63-2.75 (m, 2 H), 2.36-2.51 (m, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.73, -114.75, -171.26

【１２１２】

実施例３１７：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]ピリミジン(化合物５１２ａ)

【化５０１】



工程Ａ：３－クロロ－６－(((Ｓ)－４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｓ)－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(３－メチルピペラジン－１－イル)ピリミジンＨＣｌ塩(４３０mg、粗製)、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３００mg、１.１mmol)およびＴＥＡ(３３４mg、３.３mmol)のＤＭＦ(３mL)中の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０mL)で希釈し、H_2O(３０mL×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９５／５)で精製して、３－クロロ－６－(((Ｓ)－４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３７０mg、収率：５７％)を黄色固体として得た。MS計算値: 590.1; MS実測値: 591.1 $[M+H]^+$

【１２１３】

工程Ｂ：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]ピリミジン(化合物５１２ａ)

４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]ピリミジン(化合物５１２ａ)(１２mg)を固体として得た。

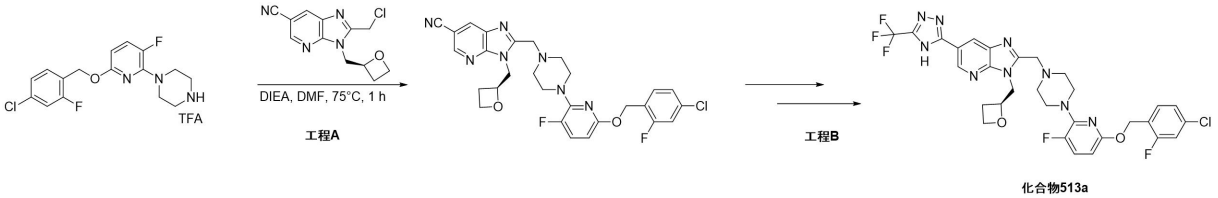
MS計算値: 691.2; MS実測値: 692.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (s, 1 H), 8.03 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.09-7.18 (m, 2 H), 5.39-5.48 (m, 3 H), 4.95-5.06 (m, 3 H), 4.76-4.83 (m, 1 H), 4.68-4.75 (m. 1 H), 4.30-4.50 (m, 3 H), 3.90-4.02 (m, 1 H), 3.75-3.90 (m, 1 H), 3.59-3.70 (m, 1 H), 3.45-3.60 (m, 2 H), 2.80-2.92 (m, 1 H), 2.49-2.60 (m, 1 H), 1.49 (d, J=6.4 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377MHz, $CDCl_3$): δ -65.26, -115.45, -168.99

【１２１４】

実施例３１８：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１３ａ)

【化５０２】



工程Ａ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル

１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン(１０４mg、０.２３１mmol、ＴＦＡ塩)のＤＭＦ(１.５mL)溶液にＤＩＥＡ(８１mg、０.６３０mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(５５mg、０.２１mmol)を加えた。得られた混合物を７５℃で１時間加熱した。水(１０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(２０mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１１４mg、９６％収率)を褐色固体として得た。MS計算値: 565.2; MS実測値: 566.2 $[M+H]^+$

【１２１５】

工程Ｂ：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１３ａ)

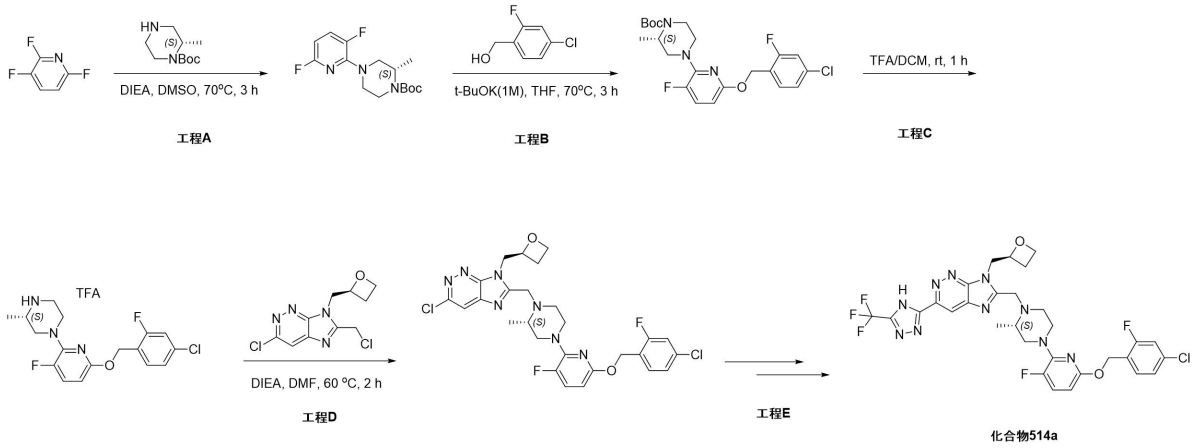
１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１３ａ)(２０mg)を白色固体として得た。MS計算値: 675.2; MS実測値: 676.0 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.42-7.55 (m, 3 H), 7.30 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.15-5.22 (m, 1 H), 4.82-4.90 (m, 1 H), 4.70-4.77 (m, 1 H), 4.47-4.52 (m, 1 H), 4.33-4.41 (m, 1 H), 3.88-4.09 (m, 2 H), 3.37-3.52 (m, 4 H), 2.51-2.75 (m, 5 H), 2.42-2.51 (m, 1 H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.74, -115.35, -140.53

【１２１６】

実施例３１９：(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１４ａ)

【化５０３】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(３,６－ジフルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート

２,３,６－トリフルオロピリジン(６００mg、４.５mmol)のＤＭＳＯ(８.０mL)溶液にｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(９９２mg、４.９６mmol)およびＤＩＥＡ(８７３mg、６.８mmol)を加えた。混合物を７０℃で３時間撹拌し、室温に冷却し、酢酸エチル(４０mL)で希釈し、塩水(３０mL×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(３,６－ジフルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(１.２ｇ、収率：８７％)を無色油状物として得た。MS計算値: 313.2; MS実測値: 236.1 [M+23]$^+$

【１２１７】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(３,６－ジフルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(１.０ｇ、３.２mmol)のＴＨＦ(２０.０mL)溶液に(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メタノール(７６７mg、４.８mmol)およびｔ－ＢｕＯＫ(４.８mL、４.７８mmol、ＴＨＦ中１Ｍ溶液)をｒｔで加えた。混合物を７０℃で３時間撹拌した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチル(６０mL)で希釈し、H_2O(３０mL×２)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(１.１ｇ、収率：７６％)を無色油状物として得た。MS計算値: 453.2; MS実測値: 476.1 [M+23]$^+$

【１２１８】

工程Ｃ：(Ｓ)－１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－カルボキシラート(８４０mg、１.８mmol)のＤＣＭ(１２mL)溶液にＴＦＡ(３.０mL)を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下除去して、(Ｓ)－１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩(１.１ｇ、粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値: 353.1; MS実測値: 354.0 [M+H]$^+$

【１２１９】

工程Ｄ：３－クロロ－６－(((Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－７

－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン
(Ｓ)－１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩(１.１ｇ、粗製)のＤＭＦ(１０mL)溶液にＤＩＥＡ(１.４ｇ、１１.０mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３００mg、１.１mmol)を加えた。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を蒸発させ、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１)で精製して、３－クロロ－６－(((Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(５８０mg、収率：８９％)を黄色油状物として得た。MS計算値: 589.2; MS実測値: 590.1 $[M+H]^+$

【１２２０】

工程Ｅ：(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１４ａ)

(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１４ａ)(２０mg)を白色固体として得た。

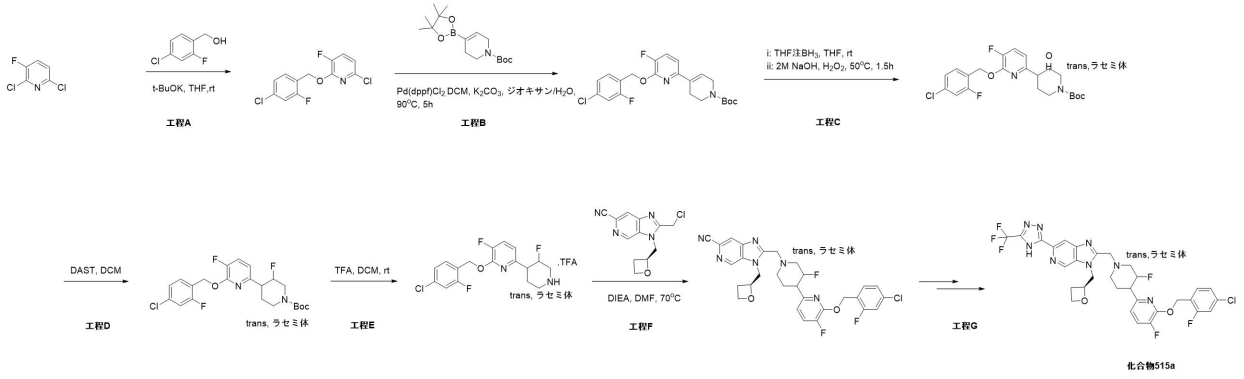
MS計算値: 690.2; MS実測値: 691.1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.52 (s, 1 H), 7.42-7.52 (m, 3 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 5.25-5.35 (m, 3 H), 4.95-5.00 (m, 2 H), 4.56 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 4.47-4.54 (m, 1 H), 4.25-4.32 (m, 1 H), 3.82 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.62-3.77 (m, 2 H), 3.07-3.18 (m, 1 H), 2.86-2.95 (m, 1 H), 2.67-2.79 (m, 3 H), 2.40-2.52 (m, 2 H), 1.14 (d, J=6.0 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.57, -115.40, -140.73

【１２２１】

実施例３２０：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル]ピリジン(化合物５１５ａ)

【化５０４】



工程Ａ：６－クロロ－２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン

２,６－ジクロロ－３－フルオロピリジン(５.０ｇ、３０.１mmol)、(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メタノール(５.８ｇ、３６.１mmol)のＴＨＦ(２００mL)溶液にｔ－ＢｕＯＫ(５４.２mL、５４.２mmol、１ＭのＴＨＦ)を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ(３００mL)で希釈し、NH_4Cl水溶液(２００mL×２)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ)で精製して、６－クロロ－２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン(４.０ｇ、４６％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 289.0; MS実測値: 290.0 $[M+H]^+$

【１２２２】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－３',６'－ジヒドロ－[２,４'－ビピリジン]－１'(２'Ｈ)－カルボキシラート

６－クロロ－２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン(１.０ｇ、３.４mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１.３ｇ、４.１mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2・ＤＣＭ(１３８mg、０.１７mmol)、K_2CO_3(９３８mg、６.８mmol)のジオキサン(２０mL)、H_2O(２mL)中の混合物を９０℃で５時間、N_2下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、カラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１５／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－３',６'－ジヒドロ－[２,４'－ビピリジン]－１'(２'Ｈ)－カルボキシラート(１.０ｇ、６６％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 436.1; MS実測値: 437.0 $[M+H]^+$

【１２２３】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－３',６'－ジヒドロ－[２,４'－ビピリジン]－１'(２'Ｈ)－カルボキシラート(１.０ｇ、２.３mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液にBH_3(４.６mL、４.６mmol、ＴＨＦ中１Ｍ)を室温で加え、混合物を３時間撹拌した。次いで、２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液(３.５mL、６.９mmol)を加え、混合物を室温で１０分間撹拌し、過酸化水素(３.５mL、３０％水溶液)を加え、混合物を５０℃に加熱し、１.５時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ(１００mL)で希釈し、水(５０mL×２)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝４／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート(５６０mg、５５％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 454.2; MS実測値: 455.4 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.45 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=10.0 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 7.11-7.19 (m, 2 H), 6.79 (dd, J=8.0 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 5.40-5.50 (m, 2 H), 4.32-4.42 (m, 1 H), 4.13-4.26 (m, 1 H), 3.84 (dt, J=10.0 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 2.60-2.84 (m, 3 H), 1.64-1.89 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H)

【１２２４】

工程Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート(５６０mg、１.２mmol)のＤＣＭ(３３mL)溶液にＤＡＳＴ(２４４mg、１.８mmol)を０℃で加え、１時間撹拌した。混合物をＥＡ(１００mL)で希釈し、水(５０mL×２)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残

渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート(４３０ｍｇ、７７％収率)を無色油状物として得た。MS計算値: 456.2; MS実測値: 401.3 [M-tBu+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.45 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=9.6 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 7.11-7.17 (m, 2 H), 6.77 (dd, J=8.0 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 5.42-5.52 (m, 2 H), 4.79 (dt, J=10.0 Hz, 5.2 Hz, 0.5 H), 4.67 (dt, J=10.0 Hz, 5.6 Hz, 0.5 H), 4.40-4.55 (m, 1 H), 4.05-4.20 (m, 1 H), 2.75-2.90 (m, 3 H), 1.78-1.85 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H)

【１２２５】

工程Ｅ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル]ピリジン

ｔｅｒｔ－ブチル(３,４－ｔｒａｎｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート(４３０ｍｇ、０.９４ｍｍｏｌ)、ＴＦＡ(０１ｍＬ)のＤＣＭ(４ｍＬ)中の混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(４０ｍＬ)で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液(２０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル]ピリジン(３１０ｍｇ)を黄色油状物として得た。MS計算値: 356.1; MS実測値: 357.3 [M+H]$^+$

【１２２６】

工程Ｆ：２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル]ピリジン(化合物５１５ａ)

２－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロ－６－[(３,４－ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペリジン－４－イル]ピリジン(化合物５１５ａ)(５４ｍｇ)を白色固体として得た。

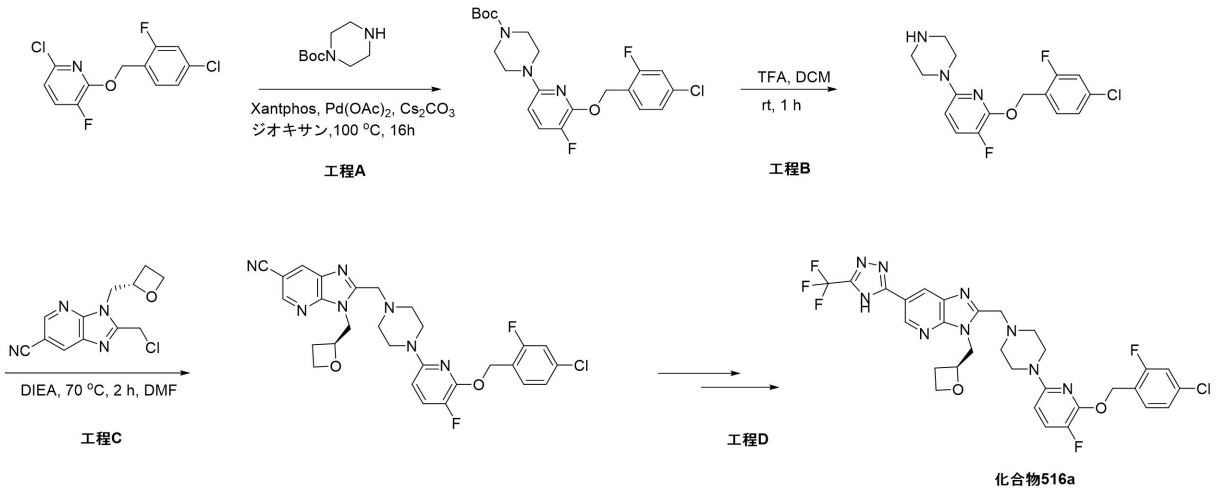
MS計算値: 692.2; MS実測値: 693.1 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.25 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.59-7.70 (m, 2 H), 7.49 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=8.0 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.98-5.21 (m, 2 H), 4.83-4.98 (m, 1 H), 4.72-4.81 (m, 1 H), 4.38-4.61 (m, 4 H), 3.58-3.78 (m, 1 H), 3.19-3.40 (m, 1 H), 2.68-3.15 (m, 4 H), 2.30-2.51 (m, 1 H), 1.89-2.05 (m, 2 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.73, -115.00, -115.01, -142.71

【１２２７】

実施例３２１：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１６ａ)

【化５０５】



工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート

６－クロロ－２－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン(２.０ｇ、６.９ｍｍｏｌ)のジオキサン(５０ｍＬ)溶液にXantphos(１.２ｇ、２.１ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(１５６ｍｇ、０.６９ｍｍｏｌ)、Cs_2CO_3(４.５ｇ、１３.８ｍｍｏｌ)およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシラート(２.５７ｇ、１３.８１７ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１００℃で１６時間、N_2下に撹拌した。H_2O(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(７０ｍＬ×２)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１０／１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(１.３ｇ、４３％収率)を白色固体として得た。MS計算値: 439.2; MS実測値: 440.1 $[M+H]^+$

【１２２８】

工程Ｂ：１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－カルボキシラート(２０１ｍｇ、０.４６ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２ｍＬ)溶液にＴＦＡ(０.５ｍＬ)を加えた。溶液をｒｔで１時間撹拌した。溶媒を減圧下除去して、１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジンＴＦＡ塩(２５５ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値: 339.1; MS実測値:340.1 $[M+H]^+$

【１２２９】

工程Ｃ：(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル

１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジンＴＦＡ塩(１５５ｍｇ、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１００ｍｇ、０.３８ｍｍｏｌ)、ＤＩＥＡ(４９２ｍｇ、３.８１４ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)中の混合物を７０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(６０ｍＬ)で希釈し、H_2O(３０ｍＬ×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／１)で精製して、(Ｓ)－２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(１５１ｍｇ、収率

：７０％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：５６５.２；ＭＳ実測値：５６６.１［Ｍ+Ｈ]+

【１２３０】

工程Ｄ：１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１６ａ)

(Ｓ)－３－(２－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリジン－２－イル)ピペラジン－１－イル)メチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)－５,５,５－トリフルオロ－５ｌ７－１,２,４－オキサジアゾール(１３８ｍｇ、０.２０ｍｍｏｌ)およびＮ２Ｈ４・Ｈ２Ｏ(４１ｍｇ、０.８２ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、混合物を直接分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／Ｈ２Ｏ／ＣＨ３ＣＮ)で精製して、１－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロピリジン－２－イル}－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１６ａ)(２６ｍｇ、収率：１９％)を白色固体として得た。

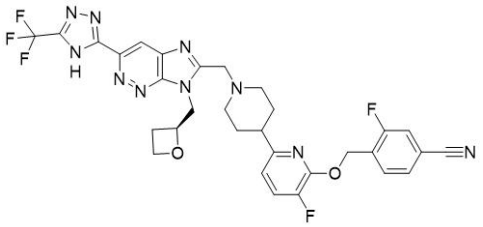
ＭＳ計算値：６７５.２；ＭＳ実測値：６７６.０［Ｍ+Ｈ]+

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ９.００ (ｄ, Ｊ = １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ８.５８ (ｄ, Ｊ = １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.５０-７.５８ (ｍ, １ Ｈ), ７.４２-７.５０ (ｍ, ２ Ｈ), ７.３１ (ｄｄ, Ｊ = ８, １.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ６.２６-６.３２ (ｍ, １ Ｈ), ５.３９ (ｓ, ２ Ｈ), ５.１４-５.２４ (ｍ, １ Ｈ), ４.８０-４.８９ (ｍ, １ Ｈ), ４.６８-４.７６ (ｍ, １ Ｈ), ４.４６-４.５３ (ｍ, １ Ｈ), ４.３４-４.４２ (ｍ, １ Ｈ), ３.９２-４.０４ (ｍ, ２ Ｈ), ３.３８-３.５０ (ｍ, ５ Ｈ), ２.６５-２.７５ (ｍ, １ Ｈ), ２.５５-２.６３ (ｍ, ４ Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ -６３.１５, -１１５.２０, -１５６.７３

【１２３１】

実施例３２２：３－フルオロ－４－{[(３－フルオロ－６－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物５１７ａ)

【化５０６】



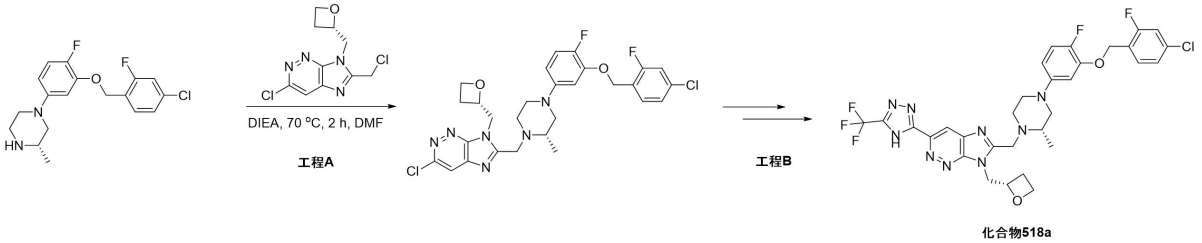
化合物517a

３－フルオロ－４－{[(３－フルオロ－６－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}ピリジン－２－イル)オキシ]メチル}ベンゾニトリル(化合物５１７ａ)(１３ｍｇ)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値：６６６.２；ＭＳ実測値：６６７.２［Ｍ+Ｈ]+

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ８.５２ (ｓ, １ Ｈ), ７.９０ (ｄ, Ｊ=１０.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.６９-７.７６ (ｍ, ２ Ｈ), ７.５８-７.６５ (ｍ, １ Ｈ), ６.９２ (ｄｄ, Ｊ=９.４ Ｈｚ, ２.８ Ｈｚ, １ Ｈ), ５.５６ (ｓ, ２ Ｈ), ５.２５-５.３４ (ｍ, １ Ｈ), ５.０１-５.０９ (ｍ, １ Ｈ), ４.８７-４.９６ (ｍ, １ Ｈ), ４.４８-４.５６ (ｍ, １ Ｈ), ４.３９-４.４６ (ｍ, １ Ｈ), ４.００-４.１１ (ｍ, ２ Ｈ), ２.９２-３.０３ (ｍ, ２ Ｈ), ２.７０-２.８１ (ｍ, １ Ｈ), ２.５２-２.７０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.２３-２.３５ (ｍ, ２ Ｈ), １.６２-１.８３ (ｍ, ４ Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ -６３.６２, -１１５.２９, -

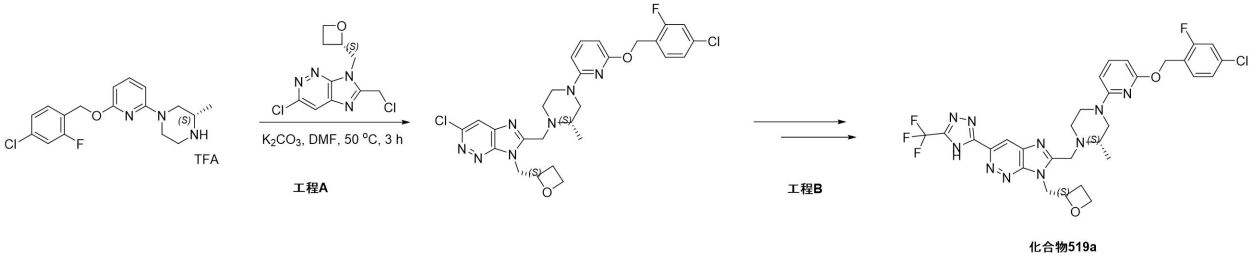
143.98
【１２３２】
実施例３２３：(２Ｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－２－メチル－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１８ａ)
【化５０７】



工程Ａ：３－クロロ－６－(((Ｓ)－４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン
(Ｓ)－１－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩(４６６mg、粗製)のＤＭＦ(１０mL)溶液にＤＩＥＡ(１.４ｇ、１１.０mmol)および(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３００mg、１.１０３mmol)を加えた。溶液を７０℃で２時間撹拌した。H_2O(５０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(７０mL×２)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝１／２)で精製して、３－クロロ－６－(((Ｓ)－４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３２９mg、５１％収率)を赤色固体として得た。MS計算値: 588.2; MS実測値: 589.2 $[M+H]^+$
【１２３３】
工程Ｂ：(２Ｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－２－メチル－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１８ａ)
(２Ｓ)－４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－２－メチル－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１８ａ)(７.８mg)を白色固体として得た。
MS計算値: 689.2; MS実測値: 690.1 $[M+H]^+$
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (s, 1 H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.00-7.07 (m, 1 H), 6.81-6.87 (m, 1 H), 6.44-6.50 (m, 1 H), 5.27-5.36 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.95-5.00 (m, 2 H), 4.61 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 4.45-4.53 (m, 1 H), 4.23-4.31 (m, 1 H), 3.81 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.48-3.52 (m, 1 H), 3.36-3.39 (m, 1 H), 3.26-3.32 (m, 1 H), 2.68-2.82 (m, 4 H), 2.48-2.60 (m, 2 H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (277 MHz, DMSO-d_6): δ -63.45, -63.47,-63.48,-63.51, -115.00, -146.13
【１２３４】
実施例３２４：(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－

３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１９ａ)

【化５０８】



工程Ａ：３－クロロ－６－(((Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｓ)－１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩(１.０ｇ、粗製)のＤＭＦ(１０mL)中の混合物にK_2CO_3(２.８ｇ、２０.０mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３１０mg、１.１４mmol)を加えた。得られた混合物を５０℃で３時間加熱した。水(９０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(８０mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝２：１)で精製して、３－クロロ－６－(((Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(５３５mg、８２％収率)を黄色固体として得た。MS計算値: 571.2; MS実測値: 572.2 $[M+H]^+$

【１２３５】

工程Ｂ：(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１９ａ)

(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン(化合物５１９ａ)(３.７mg)を白色固体として得た。

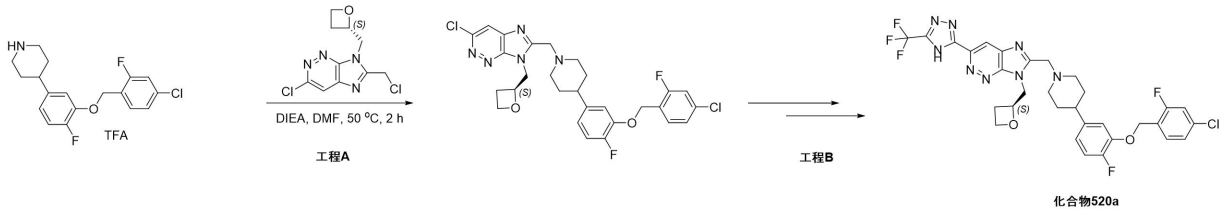
MS計算値: 672.2; MS実測値: 673.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (s, 1 H), 7.40-7.60 (m, 3 H), 7.29 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.38 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.11 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.23-5.38 (m, 3 H), 4.92-5.02 (m, 2 H), 4.47-4.70 (m, 2 H), 4.26-4.35 (m, 1 H), 4.73-4.10 (m, 3 H), 2.67-3.10 (m, 7 H), 1.11-1.30 (m, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.67, -115.45

【１２３６】

実施例３２５：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物５２０ａ)

【化５０９】



工程Ａ：(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジンＴＦＡ塩(７３５mg、粗製)のＤＭＦ(１０mL)溶液にＤＩＥＡ(２.８ｇ、２０.０mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３５０mg、１.３mmol)を加えた。得られた混合物を５０℃で２時間加熱した。水(９０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(８０mL×２)で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝４：１)で精製して、(Ｓ)－３－クロロ－６－((４－(３－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－４－フルオロフェニル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(６００mg、８１％収率)を黄色固体として得た。MS計算値: 573.2; MS実測値: 574.1 $[M+H]^+$

【１２３７】

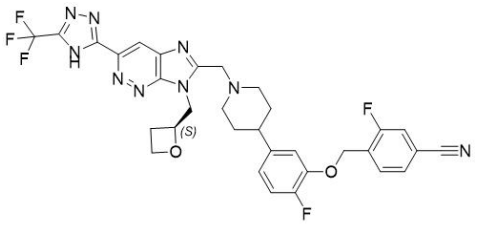
工程Ｂ：４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物５２０ａ)

４－{３－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－４－フルオロフェニル}－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物５２０ａ)(１２mg)を白色固体として得た。
MS計算値: 674.2; MS実測値: 675.1 $[M+H]^+$
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (s, 1 H), 7.60 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.08-7.20 (m, 2 H), 6.82-6.88 (m, 1 H), 5.23-5.34 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 4.87-4.95 (m, 1 H), 4.49-4.57 (m, 1 H), 4.37-4.46 (m, 1 H), 4.02-4.12 (m, 3 H), 2.95-3.07 (m, 2 H), 2.70-2.85 (m, 2 H), 2.25-2.36 (m, 2 H), 1.61-1.83 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.49, -115.04, -138.18

【１２３８】

実施例３２６：３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物５２１ａ)

【化５１０】



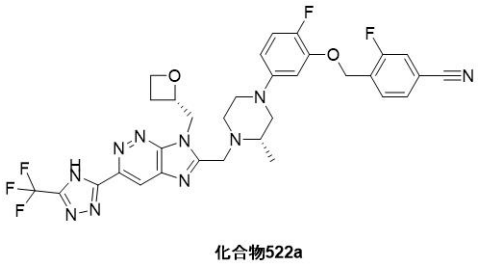
化合物521a

３－フルオロ－４－[(２－フルオロ－５－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}フェノキシ)メチル]ベンゾニトリル(化合物５２１ａ)(１１ｍｇ)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: ６６５.２; ＭＳ実測値: ６６６.２ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ８.４５ (ｓ, １ Ｈ), ７.９２ (ｄ, Ｊ=９.６ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.７３-７.８１ (ｍ, ２ Ｈ), ７.１０-７.２２ (ｍ, ２ Ｈ), ６.８３-６.９１ (ｍ, １ Ｈ), ５.３２ (ｓ, ２ Ｈ), ５.２３-５.２９ (ｍ, １ Ｈ), ４.９７-５.０６ (ｍ, １ Ｈ), ４.８６-４.９４ (ｍ, １ Ｈ), ４.４９-４.５８ (ｍ, １ Ｈ), ４.３６-４.４５ (ｍ, １ Ｈ), ４.０１-４.０７ (ｍ, ３ Ｈ), ２.９６-３.０６ (ｍ, ２ Ｈ), ２.７０-２.８０ (ｍ, ２ Ｈ), ２.２５-２.３５ (ｍ, ２ Ｈ), １.６４-１.８３ (ｍ, ４ Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ -６２.６５, -１１５.１６, -１３８.２４

【１２３９】

実施例３２７：３－フルオロ－４－({２－フルオロ－５－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]フェノキシ}メチル)ベンゾニトリル(化合物５２２ａ)

【化５１１】



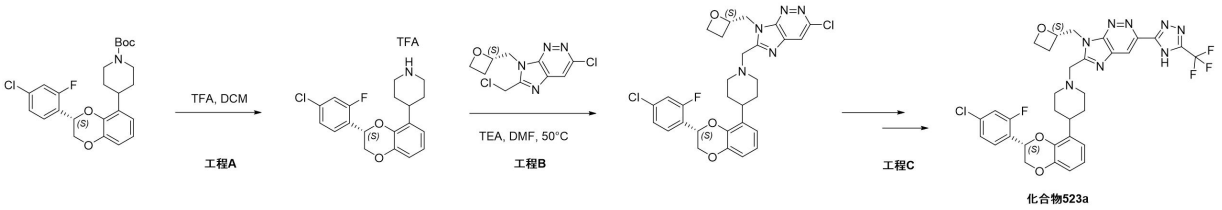
化合物522a

３－フルオロ－４－({２－フルオロ－５－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]フェノキシ}メチル)ベンゾニトリル(化合物５２２ａ)(９.２ｍｇ)を白色固体として得た。
ＭＳ計算値: ６８０.２; ＭＳ実測値: ６８１.０ [Ｍ+Ｈ]$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ ８.５２ (ｓ, １ Ｈ), ７.９２ (ｄ, Ｊ = ９.２ Ｈｚ, １ Ｈ), ７.７４-７.７９ (ｍ, ２ Ｈ), ７.０１-７.１０ (ｍ, １ Ｈ), ６.８２-６.８８ (ｍ, １ Ｈ), ６.４４-６.５２ (ｍ, １ Ｈ), ５.２６-５.３５ (ｍ, ３ Ｈ), ４.９５-５.００ (ｍ, ２ Ｈ), ４.６１ (ｄ, Ｊ = １４.４ Ｈｚ, １ Ｈ), ４.４５-４.５３ (ｍ, １ Ｈ), ４.２４-４.３１ (ｍ, １ Ｈ), ３.８１ (ｄ, Ｊ = １４.０ Ｈｚ, １ Ｈ), ３.４４-３.５４ (ｍ, ２ Ｈ), ２.６３-２.８３ (ｍ, ５ Ｈ), ２.５２-２.６０ (ｍ, ２ Ｈ), １.１９ (ｄ, Ｊ = ６.０ Ｈｚ, ３ Ｈ). ^{19}Ｆ ＮＭＲ (３７７ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ -６３.５５, -１１５.１３, -１４６.１８

【１２４０】

実施例３２８：４－[(３Ｓ)－３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]

－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物５２３ａ)
【化５１２】



工程Ａ：(Ｓ)－４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジンＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(２２０ｍg、０.４９ｍmol)のＤＣＭ(３mL)溶液にＴＦＡ(１mL)を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下に濃縮して、(Ｓ)－４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジンＴＦＡ塩(２２７ｍg、粗製)を黄色油状物として得た。MS計算値: 347.1; MS実測値: 348.0 [M+H]$^+$

【１２４１】

工程Ｂ：３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

(Ｓ)－４－(３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジンＴＦＡ塩(２２７ｍg、粗製)、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(１３４ｍg、０.４９ｍmol)およびＴＥＡ(１５０ｍg、１.４８ｍmol)のＤＭＦ(３mL)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０mL)で希釈し、H_2O(３０mL×２)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１)で精製して、３－クロロ－６－((４－((Ｓ)－３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシン－５－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(２３０ｍg、収率：８０％)を黄色固体として得た。MS計算値: 583.2; MS実測値: 584.2 [M+H]$^+$

【１２４２】

工程Ｃ：４－[(３Ｓ)－３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物５２３ａ)

４－[(３Ｓ)－３－(４－クロロ－２－フルオロフェニル)－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－５－イル]－１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン(化合物５２３ａ)(８.２ｍg)を白色固体として得た。

MS計算値: 684.2; MS実測値: 685.3 [M+H]$^+$

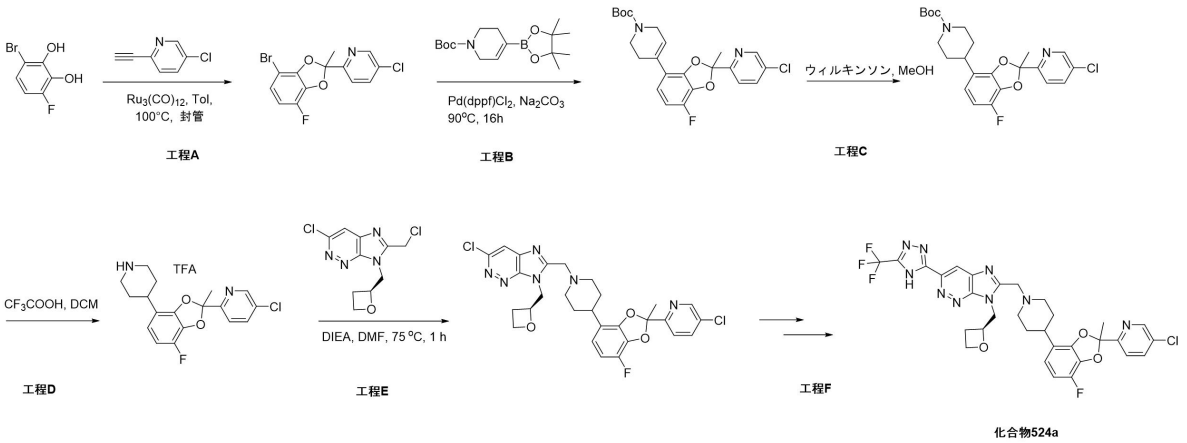
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.47 (s, 1 H), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.43 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 6.77-6.88 (m, 3 H), 5.44-5.50 (m, 1 H), 5.21-5.29 (m, 1 H), 4.97-5.05 (m, 1 H), 4.83-4.91 (m, 1 H), 4.48-4.55 (m, 1 H), 4.36-4.48 (m, 2 H), 4.05-4.15 (m, 1 H), 3.97-4.05 (m, 2 H), 2.92-3.03 (m, 2 H), 2.80-2.92 (m, 1 H), 2.65-2.80 (m, 1 H), 2.48-2.58 (m, 1 H), 2.21-2.30 (m, 2 H), 1.60-1.83 (m, 4 H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6

): δ -63.13, -115.08

【１２４３】

実施例３２９：５－クロロ－２－[４－フルオロ－２－メチル－７－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物５２４ａ)

【化５１３】



工程Ａ：２－(４－ブロモ－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－５－クロロピリジン

３－ブロモ－６－フルオロベンゼン－１,２－ジオール(２.０ｇ、９.７ｍｍｏｌ)および５－クロロ－２－エチニルピリジン(２ｇ、１４.６ｍｍｏｌ)および$Ru_3(CO)_{12}$(３３０ｍｇ、０.４８ｍｍｏｌ)のトルエン(５ｍＬ)中の混合物を脱気し、Ａｒを充填した。反応物を１００℃で１６時間、封管中で撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＰＥ)で精製して、２－(４－ブロモ－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－５－クロロピリジン(１.０ｇ、３０％収率)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.77 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=2.8 Hz, J=8.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=4.4 Hz, J=8.8 Hz, 1 H), 6.90 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -139.42

【１２４４】

工程Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート

２－(４－ブロモ－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)－５－クロロピリジン(１.０ｇ、２.９ｍｍｏｌ)および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－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(９９１ｍｇ、３.２ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(１０７ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)およびNa_2CO_3(９２９ｍｇ、８.８ｍｍｏｌ)のジオキサン／H_2O(３０ｍＬ／３ｍＬ)中の混合物を９０℃で１６時間、N_2下に撹拌した。反応完了後、水(５０ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１００ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０ｍＬ×２)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(６８０ｍｇ、５２％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値: ４４６.１; ＭＳ実測値: ３９１.０ $[M-56+H]^+$

【１２４５】

工程Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３,６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(６８０mg、１.５mmol)、ウィルキンソン触媒(７０mg、０.０８mmol)のＭｅＯＨ(１０mL)中の混合物を５０℃で１６時間、H_2(２００Psi)下に撹拌した。反応完了後、反応物を濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３５０mg、５１％収率)を無色油状物として得た。ＭＳ計算値: ４４８.２; ＭＳ実測値: ４４９.０$[M+H]^+$

【１２４６】

工程Ｄ：５－クロロ－２－(４－フルオロ－２－メチル－７－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＴＦＡ塩

ｔｅｒｔ－ブチル４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(３５０mg、０.７８mmol)のＤＣＭ(２mL)溶液にＴＦＡ(０.５mL)を室温で加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応物を減圧下濃縮して、５－クロロ－２－(４－フルオロ－２－メチル－７－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＴＦＡ塩(４２０mg、粗製)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ３４８.１; ＭＳ実測値: ３４９.１ $[M+H]^+$

【１２４７】

工程Ｅ：３－クロロ－６－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン

５－クロロ－２－(４－フルオロ－２－メチル－７－(ピペリジン－４－イル)ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－２－イル)ピリジンＴＦＡ塩(４２０mg、粗製)、(Ｓ)－３－クロロ－６－(クロロメチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３２９mg、１.２mmol)、ＤＩＥＡ(４７０mg、３.６mmol)のＤＭＦ(５mL)溶液を７５℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(５０mL)で希釈し、H_2O(４０mL×３)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１)で精製して、３－クロロ－６－((４－(２－(５－クロロピリジン－２－イル)－７－フルオロ－２－メチルベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン(３６７mg、８０％収率、２工程)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: ５８４.２; ＭＳ実測値: ５８５.２$[M+H]^+$

【１２４８】

工程Ｆ：５－クロロ－２－[４－フルオロ－２－メチル－７－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物５２４ａ)

５－クロロ－２－[４－フルオロ－２－メチル－７－{１－[(７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－３－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－６－イル)メチル]ピペリジン－４－イル}－２Ｈ－１,３－ベンゾジオキソール－２－イル]ピリジン(化合物５２４ａ)(１.１mg)を白色固体として得た。

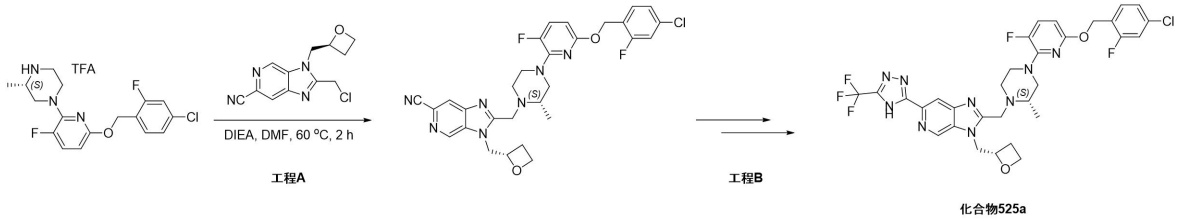
ＭＳ計算値: ６８５.２; ＭＳ実測値: ６８６.２ $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.74 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.03 (dd, J=2.0 Hz, J=8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.75-6.84 (m, 2 H), 5.23-5.35 (m, 1 H), 4.95-5.05 (m, 1 H), 4.83-4.91 (m, 1 H), 4.36-4.53 (m, 2 H), 3.95-4.10 (m, 2 H), 2.93-3.06 (m, 2 H), 2.65-2.77 (m, 3 H), 2.23-2.36 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 1.67-1.84 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.44, -141.52

【１２４９】

実施例３３０：(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５２５ａ)

【化５１４】



工程Ａ：２－(((Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジ－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－１－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－３－メチルピペラジンＴＦＡ塩(３４０mg、粗製)のＤＭＦ(５.０mL)溶液にＤＩＥＡ(４９０mg、３.８mmol)を加えた。２分後、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１００mg、０.３８mmol)を加えた。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を蒸発させ、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１)で精製して、２－(((Ｓ)－４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－３－フルオロピリジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－６－カルボニトリル(１８０mg、収率：８１％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 579.2; ＭＳ実測値: 580.2 $[M+H]^+$

【１２５０】

工程Ｂ：(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５２５ａ)

(２Ｓ)－４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－３－フルオロピリジン－２－イル}－２－メチル－１－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン(化合物５２５ａ)(３０mg)を白色固体として得た。

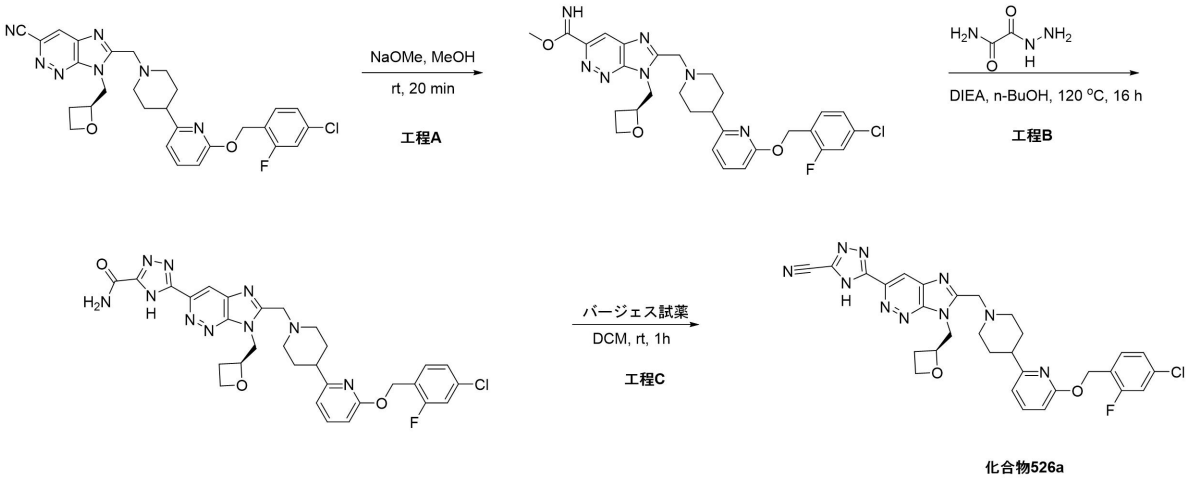
ＭＳ計算値: 689.2; ＭＳ実測値: 690.0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.19 (s, 1H), 8.30 (s, 1 H), 7.42-7.53 (m, 3 H), 7.29 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 5.17-5.35 (m, 3 H), 4.80-4.93 (m, 2 H), 4.30 - 4.55 (m, 3H), 3.53 - 3.90 (m, 3H), 2.65 - 3.25 (m, 5H), 2.30 - 2.52 (m, 2H), 1.00 - 1.20 (br. s, 3H) ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -63.73, -115.39, -140.72

【１２５１】

実施例３３１：５－{６－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル}－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物５２６ａ)

【化５１５】



化合物526a

工程Ａ：メチル(Ｓ)－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボイミデート

(Ｓ)－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボニトリル(１６０ｍｇ、０.２９ｍｍｏｌ)、ナトリウムメトキシド(１５８ｍｇ、２.９ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(３.０ｍＬ)中の混合物を室温で２０分間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０ｍＬ)で希釈し、H_2O(１０ｍＬ×２)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。混合物を減圧下濃縮して、メチル(Ｓ)－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボイミデート(１２０ｍｇ、収率：７１％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値：５７９.２；ＭＳ実測値：５８０.２ $[M+H]^+$

【１２５２】

工程Ｂ：(Ｓ)－５－(６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド

メチル(Ｓ)－６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－カルボイミデート(１２０ｍｇ)のｎ－ＢｕＯＨ(２ｍＬ)溶液にＤＩＥＡ(８１ｍｇ、０.６３ｍｍｏｌ)および２－ヒドラジニル－２－オキソアセトアミド(４２ｍｇ、０.４１ｍｍｏｌ)を室温で加えた。反応物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応物を濃縮し、水(５ｍＬ)で反応停止させ、酢酸エチル(１０ｍＬ×３)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(５ｍＬ)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝２０／１)で精製して、(Ｓ)－５－(６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(６２ｍｇ、収率：４７％)を黄色固体として得た。ＭＳ計算値：６３２.２；ＭＳ実測値：６３３.２ $[M+H]^+$

【１２５３】

工程Ｃ：５－{６－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル}－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物５２６ａ)

(Ｓ)－５－(６－((４－(６－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－２－イル)ピペリジン－１－イル)メチル)－７－(オキセタン－２－イルメチル)－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(６２mg、０.０９８mmol)、バージェス試薬(９３.４８mg、０.３９mmol)のＤＣＭ(２.０mL)中の混合物をｒｔで１時間撹拌した。反応完了後、混合物をＥＡ(２０mL)で希釈し、塩水(５mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。有機層を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(０.１％ＦＡ／H_2O／CH_3CN)で精製して、５－{６－[(４－{６－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]ピリジン－２－イル}ピペリジン－１－イル)メチル]－７－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－７Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]ピリダジン－３－イル}－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボニトリル(化合物５２６ａ)(１５mg、収率：２６％)を白色固体として得た。

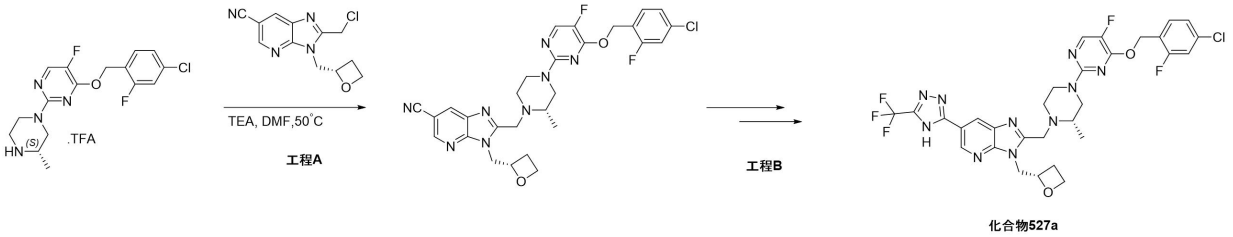
MS計算値: 614.2; MS実測値: 615.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (s, 1 H), 7.64 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.26-5.33 (m, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 4.87-4.95 (m, 1 H), 4.48-4.55 (m, 1 H), 4.38-4.48 (m, 1 H), 4.02-4.11 (m, 2 H), 2.95-3.08 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 1 H), 2.50-2.70 (m, 2 H), 2.26-2.38 (m, 2 H), 1.70-1.88 (m, 4 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -115.22

【１２５４】

実施例３３２：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]ピリミジン(化合物５２７ａ)

【化５１６】



工程Ａ：２－(((Ｓ)－４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル

(Ｓ)－４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロ－２－(３－メチルピペラジン－１－イル)ピリミジンＴＦＡ塩(３５７mg、粗製)、(Ｓ)－２－(クロロメチル)－３－(オキセタン－２－イルメチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(２００mg、０.７６mmol)、ＴＥＡ(２３１mg、２.３mmol)のＤＭＦ(３mL)中の混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９５／５)で精製して、２－(((Ｓ)－４－(４－((４－クロロ－２－フルオロベンジル)オキシ)－５－フルオロピリミジン－２－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)メチル)－３－(((Ｓ)－オキセタン

－２－イル)メチル)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－６－カルボニトリル(３３０ｍｇ、収率：７５％)を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値: 580.2; ＭＳ実測値: 580.9 [M+H]$^+$

【１２５５】

工程Ｂ：４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]ピリミジン(化合物５２７ａ)

４－[(４－クロロ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－５－フルオロ－２－[(３Ｓ)－３－メチル－４－[(３－{[(２Ｓ)－オキセタン－２－イル]メチル}－６－[５－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－イル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)メチル]ピペラジン－１－イル]ピリミジン(化合物５２７ａ)(２９ｍｇ、収率：１７％)を白色固体として得た。

ＭＳ計算値: 690.2; ＭＳ実測値: 691.3 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=10.0 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.0 Hz, J=1.6 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 5.20-5.28 (m, 1 H), 4.73-4.85 (m, 2 H), 4.42-4.54 (m, 2 H), 4.18-4.26 (m, 1 H), 4.10-4.18 (m, 1 H), 4.01-4.09 (m, 1 H), 3.68 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 3.15-3.22 (m, 1 H), 2.99-3.08 (m, 1 H), 2.55-2.75 (m, 3 H), 2.36-2.51 (m, 1 H), 2.28-2.36 (m, 1 H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6): δ -62.94, -114.82, -171.97

【１２５６】

実施例Ａ：ｃＡＭＰアッセイ

ＧＬＰ－１受容体の活性化は、Ｇタンパク質ヘテロ三量体のＧ$_{\alpha s}$サブユニットへの最初の結合を示す細胞における環状ＡＭＰ(ｃＡＭＰ)の生成を活性化することが公知である。証拠は、Ｇ$_{\alpha s}$誘導ｃＡＭＰ刺激によるシグナル伝達が膵臓β細胞からのインスリン放出に関する望ましい薬理学的応答を示すことを示唆する。

【１２５７】

Ｇ$_{\alpha s}$結合に対する機能活性を最適化するために、ＧＬＰ－１受容体を安定的に発現するＨＤＢによって開発されたＨＥＫ２９３／ＣＲＥ－Ｌｕｃ細胞株を使用した。２００×濃度の化合物ワーキング溶液(Agilent Technologies Bravo)を、３８４ウェルEcho LDVプレート(Labcyte, Cat#LP-0200)中で１／２log連続希釈で調製した。５０ｎＬ／ウェルの２００×濃度の化合物ワーキング溶液を、Labcyte ECHO550を用いて３８４ウェル白色低容積プレート(Greiner, Cat#784075)に移した。１×１０^{5}細胞／ｍＬのＨＥＫ２９３／ＧＬＰ１Ｒ／ＣＲＥ－ＬＵＣ(HD Biosciences)細胞懸濁液を、アッセイ緩衝液[０.５ｍＭ ＩＢＭＸ(Sigma, Cat#I5879)および０.１％ ＢＳＡ(GENVIEW, Cat#FA016-100g)を含むＤＰＢＳ]で調製し、１０μＬの細胞懸濁液を、ThermoFisher Multidrop Combi(１０００細胞／ウェル)を用いて、５０ｎＬの化合物を２００×濃度で含む予め作成したアッセイプレートの各ウェルに加えた。該プレートを密封し、５％CO_2にて３７℃で３０分間インキュベートした。

【１２５８】

インキュベート後、ｃＡＭＰアッセイシグナルを、cAMP dynamic 2 Kit(Cisbio)を用いて発生させた。５μＬのｃＡＭＰ－ｄ２ワーキング溶液を各ウェルに加え、続いて、５μＬの抗ｃＡＭＰ抗体－クリプテートワーキング溶液を、ThermoFisher Multidrop Combiを用いて各ウェルに加えた。光から保護して室温で１時間インキュベートした。発光をReader PerkinElmer EnVisionを用いて６６５ｎｍおよび６１５ｎｍで読み取った。

活性％＝１００％ｘ(試験サンプルの平均ＲＬＵ－媒体コントロールの平均ＲＬＵ)／(ＭＡＸコントロールの平均ＲＬＵ－媒体コントロールの平均ＲＬＵ)

【１２５９】

表１は、ＧＬＰ－１ＲアゴニストのｃＡＭＰ刺激アッセイ(ＥＣ$_{50}$)における化合物の生物学的活性を示す。

【表１７１】

化合物番号	ＥＣ$_{50}$(ｎＭ)
１０１ａ	１.０９
１０２ａ	０.５３９
１０３ａ	０.３０９
１０４ａ	０.２０７
１０５ａ	０.１７５
１０６ａ	１.１９
１０７ａ	０.３３７
１０８ａ	１５５
１０９ａ	１３.２
１１０ａ	１５.９
１１１ａ	１.０９
１１２ａ	６.３５
１１３ａ	３８.２
１１４ａ	５８.９
１１５ａ	１.１７
１２９ａ	０.５６
１３０ａ	５.１
１５０ａ	０.６１
１５１ａ	０.８
１５２ａ	０.８８
１５３ａ	０.３
１５４ａ	０.１３
１５４ｂ	０.０７４
１５４ｃ	１.５
１５５ａ	１
１５６ａ	３
１６６ａ	０.１４
１６７ａ	１.１
１６８ａ	０.０５８
１６９ａ	０.９２
１７０ａ	０.１４
１７１ａ	０.２７
１７２ａ	０.３１
１７３ａ	０.２６
１７４ａ	０.５６
１７５ａ	１.５
１７６ａ	８.６
１７７ａ	５.９
１７８ａ	０.５７

【表１７２】

１７９ａ	０.２７
１８０ａ	６
１８１ａ	０.３１
１８２ａ	２.５
１８３ａ	４
１８４ａ	２
１８５ａ	５.３
１８６ａ	３
１８７ａ	０.８８
１８８ａ	０.０４３
１８９ａ	０.８２
１９０ａ	１.２
１９１ａ	８.８
１９２ａ	６.２
１９３ａ	０.２３
１９４ａ	０.４７
１９５ａ	０.６３
１９６ａ	１.１
１９７ａ	４.３
１９８ａ	１２
１９９ａ	７.４
２００ａ	０.３５
２０１ａ	３.１
２０２ａ	６
２０３ａ	３.２
１３１ａ	６.３
１３５ａ	０.６４
２０４ａ	０.８４
１１８ａ	１０
２０５ａ	２.８
２０６ａ	０.７８
２０７ａ	０.３９
１４５ａ	０.１６
１４６ａ	０.４９
１１９ａ	７.２
１２０ａ	４
１２２ａ	２.４
１２３ａ	４
１２４ａ	０.７８
１２５ａ	０.０５６

【表１７３】

２０８ａ	１．８
２０９ａ	３．２
２１０ａ	４．２
２１１ａ	３．６
２１２ａ	７．５
１４９ａ	４．８
２１３ａ	０．８３
２１４ａ	４．２
２１５ａ	２．７
２１６ａ	８．８
２１７ａ	４．６
２１８ａ	０．０１３
２１９ａ	１．６
１６１ａ	０．５１
２２０ａ	２．８
２２１ａ	７．４
２２２ａ	０．５５
２２３ａ	０．１２
２２４ａ	０．０１８
２２４ｂ	１．７
２２４ｃ	０．０１４
２２５ａ	０．０６４
２２６ａ	０．１３
２２７ａ	０．０９４
２２８ａ	０．１９
２２９ａ	０．０４６
２２９ｂ	８．９
２２９ｃ	０．０４
２３０ａ	０．８８
２３１ａ	０．０３１
２３２ａ	０．１６
２３３ａ	４
２３４ａ	３．７
２３５ａ	０．０６２
２３６ａ	２
２３７ａ	９．１
２３８ａ	０．１２
２３９ａ	０．０７１
２３９ｂ	０．０４
２３９ｃ	０．５５
２４０ａ	１．１
２４１ａ	０．３２

【表１７４】

２４２ａ	０.３６
２４３ａ	０.０５２
２４４ａ	０.１４
２４５ａ	２.６
２４６ａ	０.２３
２４７ａ	３.４
２４８ａ	０.１１
２４９ａ	０.２７
２５０ａ	０.１１
２５１ａ	０.１１
２５２ａ	０.０６６
２５３ａ	０.６５
２５４ａ	０.０６９
２５５ａ	０.２４
２５６ａ	０.２３
２５７ａ	０.０９８
２５８ａ	０.１６
２５９ａ	０.０７４
２６０ａ	０.０３１
２６１ａ	０.０１８
３９６ａ	３.２
３９７ａ	１.３
２４７ｂ	０.０９３
３９８ａ	４.３
３３４ａ	０.２５
３９９ａ	１７
４００ａ	３.７
４０１ａ	０.６
４０２	０.７５
２６２	０.０７１
４０３ａ	０.０２
３３２ａ	１.６
３３３ａ	０.０３
３３３ｂ	０.０２９
３３３ｃ	０.９５
４０４ａ	０.０４５
３５３ａ	０.０２６
３５４ａ	０.１１
４０５ａ	０.５３
３５５ａ	７
４０６ａ	０.０１８

【表１７５】

２９３ａ	２．８
２９４ａ	０．４７
２９５ａ	２．６
２９６ａ	０．４８
３２０ａ	６．８
３１８ａ	１０
３１９ａ	０．３６
３２４ａ	０．１１
３２２ａ	０．０７８
３２３ａ	０．０１６
３２１ａ	０．０２２
３２７ａ	０．０１３
３２５ａ	０．０１２
３７５ａ	０．００６３
３６６ａ	０．０１２
３６０ａ	０．００９２
２８９ａ	０．００５１
３０７ａ	０．２６
３０８ａ	０．５
３１６ａ	０．０３７
３４４ａ	０．０２２
３４３ａ	０．０７９
３６１ａ	０．０３４
３４７ａ	０．０２２
３２８ａ	０．３７
３３０ａ	０．９７
３４５ａ	０．０１４
３４６ａ	０．０１５
２９９ａ	０．２６
２９７ａ	０．０９８
２８１ａ	０．０２３
２６６ａ	０．０９４
２６７ａ	０．０５１
３９３ａ	０．０６３
３９０ａ	０．４８
４０７ａ	４．５
４０８ａ	０．２８
４０９ａ	６．５
４１０ａ	０．０２９
４１０ｂ	０．０８２
２８３ａ	０．１
４１２ａ	０．０３３
４１３	０．６

【表１７６】

４１４	０.０５５
４１５	０.１４
２７０ａ	０.８６
２７１ａ	０.３４
２７７ａ	０.１５
２６８ａ	４.２
４１６ａ	１４
２７６ａ	０.５６
２８２ａ	０.４５
２９２ａ	０.１
２６９ａ	２
３１７ａ	０.１１
３２９ａ	０.２５
４１７ａ	０.００６５
４１８ａ	０.０９５
４１９ａ	０.０７２
４２０ａ	０.２１
４２１ａ	０.３４
４２２ａ	０.１７
４２３ａ	０.１３
４２４ａ	０.１３
４２５ａ	０.１３
４２６ａ	０.０８８
２８８ａ	０.００８７
３４１ａ	０.０２６
３４２ａ	０.００６４
３５９ａ	０.０１４
２７３ａ	０.０１９
４２７ａ	０.７６
４２８ａ	０.３６
４２９ａ	０.２４
４３０ａ	０.０４
４３１ａ	０.１１
４３２ａ	６.９
４３３ａ	０.０１３
３０２ａ	０.１７
４３４ａ	０.２３
４３５ａ	０.０１８
４３６ａ	０.９１
４３７ａ	２.７
４３８ａ	０.０２６

【表１７７】

４３９ａ	２.３
４４０ａ	０.０４
４４１ａ	０.０２５
４４２ａ	０.０３３
４４３ａ	０.２８
４４４ａ	０.００３７
４４５ａ	２
４４６	０.１２
３００ａ	０.１
３４８ａ	０.０６２
３５２ａ	０.４３
４４７ａ	０.０１９
２８０ａ	０.１１
４４８ａ	０.０１１
４４９ａ	０.０１６
４５０ａ	０.０６２
４５１ａ	０.２１
４５２ａ	０.１４
４５３ａ	１.９
４５４ａ	０.１７
４５５ａ	０.１２
４５６ａ	０.０８５
４５７ａ	０.１２
４５８ａ	０.３
４５９ａ	０.００８８
４６０ａ	０.１５
４６１ａ	０.２３
４６２ａ	０.０４５
４６３ａ	０.３５
４６４ａ	０.７６
４６５ａ	０.３
４６６ａ	０.１９
４６７ａ	０.０７６
３１３ａ	０.０１２
４６８ａ	０.５３
４６９ａ	０.０８７
４７０ａ	０.２２
４７１ａ	０.１１

【表１７８】

４７２ａ	０.０１２
４７３ａ	０.４６
４７４ａ	１.５
４７５ａ	０.４１
４７６ａ	０.２５
４７７ａ	０.９８
４７８ａ	０.１
４７９ａ	０.１
４８０ａ	０.０１８
４８１ａ	０.００４８
４８２ａ	０.０３２
４８３ａ	０.５１
４８４ａ	０.００６３
４８５ａ	０.００９６
４８６ａ	０.０３８
４８７ａ	０.０２９
４８８ａ	０.０５４
４８９ａ	０.０８７
４９０ａ	０.０８６
４９１ａ	０.０５７
４９２ａ	０.０８４
４９３ａ	０.０４４
４９４ａ	０.０１３
４９５ａ	０.００８４
４９６ａ	０.０１７
４９７ａ	０.０３４
４９８ａ	０.０９９
４９９ａ	０.０４
５００ａ	０.０７８
５０１ａ	０.０３８
５０２ａ	０.０９２
５０３ａ	０.０７８
５０４ａ	０.０９２
５０５ａ	０.０４５
５０６ａ	０.０７６
５０７ａ	０.０６８
５０８ａ	０.４２

【表１７９】

５０９ａ	０.０７４
５１０ａ	０.１６
５１１ａ	０.０７９
５１２ａ	０.１４
５１３ａ	０.０６４
５１４ａ	０.０７１
５１５ａ	０.０５７
５１６ａ	０.０１８
５１７ａ	０.０４３
５１８ａ	０.４１
５１９ａ	０.０４
５２０ａ	０.３４
５２１ａ	０.５１
５２２ａ	０.４６
５２３ａ	０.１４
５２４ａ	０.４５
５２５ａ	０.０２６
５２６ａ	０.０１７
５２７ａ	０.０３３

【１２６０】

他の実施態様

本発明は、その詳細な説明とともに記載されているが、記載は、例示することが意図されており、本発明の範囲を限定するものではなく、特許請求の範囲によって定義されることが理解されるべきである。他の態様、利点および改変は、特許請求の範囲の範囲内である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/123619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/14(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i

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 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT,CNKI,EPODOC,WPI,REGISTRY(STN),CAPLUS(STN),GLP,diabet+,glucos+,obes+,structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021081207 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 29 April 2021 (2021-04-29) pages 2,689,691,abstract and claims 53-56,61-64	1-2,47,72,78,90-95, 103,105,111-112, 114-115,143-152, 187-188,190-192,195, 197-201,204-205,209 -214,227,250,274, 277-278,280-282,302
PX	WO 2020207474 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC.) 15 October 2020 (2020-10-15) examples, abstract and claim 21	1-317
PX	WO 2021018023 A1 (THE TITAN LEADING MED. TECH INC.) 04 February 2021 (2021-02-04) claims 1-17	1-317
X	ACS STN. "RN 1290110-76-7, 1228633-44-0, 1228554-41-3" *STN REGISTRY*, 04 May 2011 (2011-05-04),	1-2,50-52,90-95, 103,111-112,114- 120,122,124,136- 137,142,185,194

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 December 2021	**14 January 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088, China**	Authorized officer **AN,Lingling**
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No. **86-(10)-53962161**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/123619

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011068821 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al.) 09 June 2011 (2011-06-09) pages 19 and 35	1-2,50-51,90-95, 103,113-114,116, 185,194,197-200, 202,206,209-210
X	WO 2020103815 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC.) 28 May 2020 (2020-05-28) examples, abstract and claim 38	1-317
A	WO 2019239371 A1 (PFIZER INC.) 19 December 2019 (2019-12-19) claims 1-20	1-317
A	WO 2018109607 A1 (PFIZER INC.) 21 June 2018 (2018-06-21) claims 1-24	1-317
A	WO 2019239319 A1 (PFIZER INC.) 19 December 2019 (2019-12-19) claims 1-43	1-317

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/123619

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **281-317**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 281-317 are directed to methods for treatment of the human body by therapy. This search report has established on the basis of the use of the said compounds for manufacture of medicaments thereof.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/123619

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021081207	A1	29 April 2021	US	2021171499	A1	10 June 2021
				TW	202130630	A	16 August 2021
WO	2020207474	A1	15 October 2020	AU	2020256647	A1	18 November 2021
				CO	2021015060	A2	19 November 2021
				SG	11202110825W	A	28 October 2021
				CA	3136375	A1	15 October 2020
WO	2021018023	A1	04 February 2021	None			
WO	2011068821	A1	09 June 2011	TW	201130821	A	16 September 2011
				EP	2509975	A1	17 October 2012
				EP	2509975	B1	23 April 2014
				JP	2013512910	A	18 April 2013
				JP	5690839	B2	25 March 2015
				AR	079260	A1	04 January 2012
				US	2011301161	A1	08 December 2011
				US	8420655	B2	16 April 2013
WO	2020103815	A1	28 May 2020	SG	11202105241Y	A	29 June 2021
				TW	202039458	A	01 November 2020
				BR	112021009877	A2	17 August 2021
				AU	2019382642	A1	10 June 2021
				CN	113227068	A	06 August 2021
				KR	20210106447	A	30 August 2021
				US	2020283424	A1	10 September 2020
				US	10844049	B2	24 November 2020
				PH	12021551165	A1	25 October 2021
				IL	283322	D0	29 July 2021
				EP	3883928	A1	29 September 2021
				PE	20211871	A1	21 September 2021
				CA	3120499	A1	28 May 2020
				EA	202191432	A1	14 October 2021
				CO	2021008089	A2	09 September 2021
WO	2019239371	A1	19 December 2019	US	2021332034	A1	28 October 2021
				JP	2021528394	A	21 October 2021
				IL	279224	D0	31 January 2021
				EP	3806855	A1	21 April 2021
				BR	112020024956	A2	09 March 2021
				CA	3103051	A1	19 December 2019
				AU	2019285570	A1	17 December 2020
				SG	11202011704X	A	30 December 2020
				KR	20210020095	A	23 February 2021
WO	2018109607	A1	21 June 2018	US	2019119255	A1	25 April 2019
				US	10669259	B2	02 June 2020
				EC	SP19041071	A	30 June 2019
				UA	122035	C2	25 August 2020
				MX	2019007077	A	01 August 2019
				IL	267288	D0	29 August 2019
				IL	267288	A	30 June 2021
				UY	37514	A	31 July 2018
				PH	12019501360	A1	10 February 2020
				AR	110387	A1	27 March 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/123619

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		CL	2019001651	A1	04 October 2019
		TW	201835066	A	01 October 2018
		TW	I713809	B	21 December 2020
		US	2020255406	A1	13 August 2020
		US	10851081	B2	01 December 2020
		US	2018170908	A1	21 June 2018
		US	10208019	B2	19 February 2019
		AU	2017374860	A1	20 June 2019
		AU	2017374860	B2	02 September 2021
		EP	3555064	A1	23 October 2019
		KR	20190094433	A	13 August 2019
		KR	102314286	B1	21 October 2021
		JP	6637641	B1	29 January 2020
		JP	2020511411	A	16 April 2020
		US	2021047298	A1	18 February 2021
		JP	2020063287	A	23 April 2020
		CO	2019006046	A2	19 June 2019
		PE	20191501	A1	22 October 2019
		ZA	201904616	B	26 May 2021
		BR	112019012211	A2	12 November 2019
		KR	20210127782	A	22 October 2021
		RU	2740135	C1	11 January 2021
		DO	P2019000166	A	31 July 2019
		CR	20190289	A	21 August 2019
		CA	2988721	A1	16 June 2018
		CN	110325530	A	11 October 2019
		EA	201991193	A1	15 January 2020
		EA	037318	B1	11 March 2021
		CU	20190056	A7	03 January 2020
		GE	P20217265	B	25 June 2021
WO 2019239319 A1	19 December 2019	SG	11202011465Q	A	30 December 2020
		US	2021163455	A1	03 June 2021
		EP	3806955	A1	21 April 2021
		CO	2020015305	A2	08 March 2021
		IL	279300	D0	31 January 2021
		CU	20200099	A7	06 August 2021
		KR	20210019529	A	22 February 2021
		UA	124371	C2	01 September 2021
		PH	12020552069	A1	31 May 2021
		US	2019382387	A1	19 December 2019
		US	10683281	B2	16 June 2020
		US	2019382388	A1	19 December 2019
		US	10676465	B2	09 June 2020
		CR	20200612	A	20 January 2021
		JP	6916968	B1	11 August 2021
		JP	2021521265	A	26 August 2021
		US	2019382384	A1	19 December 2019
		US	10934279	B2	02 March 2021
		EC	SP20078651	A	29 January 2021
		AU	2019285491	A1	17 December 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/123619

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		AU	2019285491	B2	11 November 2021
		UY	38261	A	31 January 2020
		BR	112020024470	A2	02 March 2021
		MA	52882	A	21 April 2021
		TW	202015679	A	01 May 2020
		TW	I707683	B	21 October 2020
		CL	2020003222	A1	30 April 2021
		CA	3045644	A1	13 December 2019
		PE	20211601	A1	18 August 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 493/08 (2006.01)		C07D	471/04	108X	
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	471/04	108A	
A61K 31/4545(2006.01)		C07D	493/08		
A61K 31/444(2006.01)		C07D	471/04	107Z	
A61K 31/454(2006.01)		C07D	487/04	144	
A61K 31/4439(2006.01)		A61K	31/4545		
A61K 31/506(2006.01)		A61K	31/444		
A61K 31/5025(2006.01)		A61K	31/454		
A61K 31/496(2006.01)		A61K	31/4439		
A61P 3/10 (2006.01)		A61K	31/506		
		A61K	31/5025		
		A61K	31/496		
		A61P	3/10		

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

1．ＴＷＥＥＮ

2．プルロニック

中華人民共和国２０１２１０シャンハイ、ジャンジアン・ハイ－テック・パーク、ジンクァ・ロード４５６０、ナンバー１サウス・ビルディング、フィフス・フロア

(72)発明者　シン，ウェイチャン

中華人民共和国２０１２１０シャンハイ、ジャンジアン・ハイ－テック・パーク、ジンクァ・ロード４５６０、ナンバー１サウス・ビルディング、フィフス・フロア

(72)発明者　リン，シーチェン

中華人民共和国２０１２１０シャンハイ、ジャンジアン・ハイ－テック・パーク、ジンクァ・ロード４５６０、ナンバー１サウス・ビルディング、フィフス・フロア

(72)発明者　ジェニングズ，アンドリュー

アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲートウェイ・ブールバード６１１、スウィート２２３

Ｆターム（参考）

4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF03 FF10 GG01 HH04

4C063 AA05 BB01 BB02 BB03 BB09 CC52 CC61 CC72 CC73 CC76 CC78 CC79 CC81 CC82 CC95 DD10 DD22 DD26 DD42 EE01

4C065 AA03 AA04 AA05 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 HH05 HH08 JJ01 JJ02 JJ07 KK01 KK08 KK09 LL01 PP03 PP07 PP09 PP12 PP13 PP14 PP15 PP16 PP18

4C071 AA03 BB01 CC11 EE07 FF17 GG01 HH28 JJ01 JJ05 JJ06 LL01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC42 BC60 BC62 BC69 BC71 BC79 BC85 BC86 CA01 CB05 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA16 MA01 MA04 MA52 NA14 ZC35 ZC41