(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7084946号
(P7084946)

(45)発行日　令和4年6月15日(2022.6.15)

(24)登録日　令和4年6月7日(2022.6.7)

(51)国際特許分類

	FI	
C07D 407/14 (2006.01)	C07D	407/14
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14 CSP
A61K 31/5377(2006.01)	A61K	31/5377
A61P 9/00 (2006.01)	A61P	9/00
A61P 9/04 (2006.01)	A61P	9/04

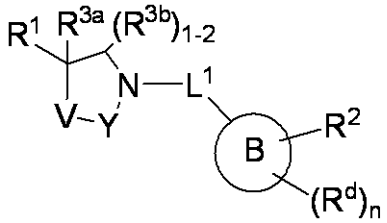
請求項の数　27　（全422頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-566121(P2019-566121)
(86)(22)出願日　平成30年5月31日(2018.5.31)
(65)公表番号　特表2020-522490(P2020-522490A)
(43)公表日　令和2年7月30日(2020.7.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/035270
(87)国際公開番号　WO2018/222795
(87)国際公開日　平成30年12月6日(2018.12.6)
審査請求日　令和3年4月26日(2021.4.26)
(31)優先権主張番号　201711019293
(32)優先日　平成29年6月1日(2017.6.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)
(31)優先権主張番号　201811004486
(32)優先日　平成30年2月6日(2018.2.6)
最終頁に続く

(73)特許権者　391015708
ブリストル－マイヤーズ スクイブ カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ ＳＱＵＩＢＢ ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州 プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦
(74)代理人　100162695
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　置換窒素含有化合物

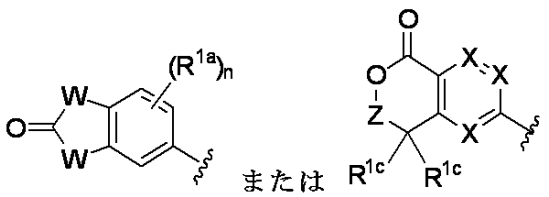
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

［式中、
Ｒ１は

【化２】

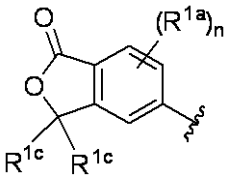


であり；
Ｗはそれぞれ独立して、ＮＲ１ｂまたはＯであり；
Ｚは結合、またはＣＨＲ１ｄであり；
Ｘは独立して、ＮまたはＣＲ１ａであり、ここで、Ｘは０、１、または２個の部位においてのみＮであり；
Ｒ１ａはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ１－３フルオロアルコキシであり；
Ｒ１ｂはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキルであり；
Ｒ１ｃは独立して、Ｈ、重水素、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４フルオロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｒ１ｄは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－４フルオロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｙは－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｏ）－、または－ＳＯ２－であり；
Ｖは－Ｏ－、－ＮＲ４－、－ＣＲ５Ｒ５－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、または－Ｃ（Ｏ）－であり；ここで、Ｖが－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、または－Ｃ（Ｏ）－である場合、Ｙは－ＳＯ２－でなく、ここで、Ｖが－Ｏ－、－Ｓ－、またはＮＲ４である場合、ＹはＣ（Ｒ６）２でなく、ここでＶが－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、またはＣ（＝Ｏ）－である場合、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｒ６）２－でなく；
Ｌ１は－Ｃ（Ｒ）２－、－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｒ）２－Ｃ（Ｒ）２－であり；ここで、Ｒは独立して、Ｈ、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルであり；ここで、Ｒが窒素原子に隣接する炭素原子に結合する場合、Ｒは－ＯＨまたはＦでなく；
環Ｂはフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラジニル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピロリジニル、またはイミダゾリジニルであり；
Ｒ２はＣ６－１０アリール、またはＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～１０員のヘテロ環であり、ここで、ヘテロ環は適宜、オキソ置換基を含んでもよく、アリールまたはヘテロ環は０～３個のＲ２ａで置換され；
Ｒ２ａは独立して、ＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４フルオロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－４フルオロアルコキシ、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６シクロアルコキシ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ４ｂＲ４ｂ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－４アルキル、ＳＯ２Ｒｅ、ＮＲ４ｂＳＯ２Ｒ４ｂ、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する、４～６員のヘテロ環であり、ここで、ヘテロ環は適宜、オキソ置換基を含んでもよく、０～３個のＲ２ｂで置換され；
Ｒ２ｂは独立して、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、またはＣ３－６フルオロシクロアルキルであり；
Ｒ３ａはＨ、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１

－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ３－６シクロアルキルであり、ここで、Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、Ｒ３ａはハロでなく、ここで、Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、－Ｓ－である場合、Ｒ３ａはＯＨ、ＣＮでなく；
Ｒ３ｂはＨ、＝Ｏ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｒ４はＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ２－３ヒドロキシアルキル、ＣＯ２Ｒ４ａ、Ｃ（Ｏ）Ｒ４ａ、ＳＯ２Ｒ４ａ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ４ｂＲ４ｂ）、ＳＯ２Ｎ（Ｒ４ｂＲ４ｂ）、またはＯＨであり；
Ｒ４ａはＣ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３または４個のヘテロ原子を有する４～１０員のヘテロ環であり、ここで、アリールまたはヘテロ環は、０～３個のＲ４ｃで置換され；
Ｒ４ｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３または４個のヘテロ原子を有する、４～１０員のヘテロ環であり；
あるいは、２つのＲ４ｂは、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される、０～２個のヘテロ原子をさらに含む、３～６員の飽和環を形成し；
Ｒ４ｃは独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、またはＣ１－３アルキルであり；
Ｒ５は独立して、Ｈ、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３フルオロアルコキシ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、ＮＲ５ｂＲ５ｂ、Ｏ－Ｒ５ｃであるか、あるいは、２つのＲ５は＝Ｏであり；ここで、１つのＲ５がＦ、ＯＨ、またはＮＲ５ｂＲ５ｂである場合、他のＲ５はＯＨ、またはＮＲ５ｂＲ５ｂでなく；
Ｒ５ｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｒａ、ＳＯ２Ｒａ、またはＣ（Ｏ）ＮＲｂＲｂであり；
あるいは、２つのＲ５ｂは、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される、０～２個のヘテロ原子を含む３～６員の飽和環を形成し；
Ｒ５ｃは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、またはＣ（Ｏ）ＮＲｂＲｂであり；
Ｒ６は独立して、Ｈ、ＯＨ、Ｆ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ジュウテロアルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシジュウテロアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルコキシアルキル、またはＮＲ６ｂＲ６ｂであり；ここで、１つの炭素原子上の１つのＲ６が、Ｆ、ＯＨまたはＮＲ６ｂＲ６ｂである場合、同じ炭素原子上の他のＲ６は、ＯＨまたはＮＲ６ｂＲ６ｂではなく；
Ｒ６ｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｒａ、ＳＯ２Ｒａ、またはＣ（Ｏ）ＮＲｂＲｂであるか；あるいは、２つのＲ６は、それらが結合する同じ原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される、０～２個のヘテロ原子を含む、３～６員の飽和環を形成することができ；
Ｒａは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、もしくは４個のヘテロ原子を有する４～１０員のヘテロ環であり；
Ｒｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３もしくは４個のヘテロ原子を有する４～１０員のヘテロ環であり；

あるいは、２つのＲｂ’は、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される０～２個のヘテロ原子を含む、３～６員の飽和環を形成し；
Ｒｄはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３フルオロアルコキシ、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、ハロ、ＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ＯＣＦ３、ＯＣＨＦ２、ＣＨＦ２ＣＦ３、またはＣ（Ｏ）ＮＲｅＲｅであり；
Ｒｅはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ２－３ヒドロキシアルキル、Ｃ２－３アルコキシアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、もしくは４個のヘテロ原子を有する５～１０員のヘテロアリールであり；
あるいは、２つのＲｅは、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される０～２個のヘテロ原子を含む、３～６員の飽和環を形成し；
ｎは０、１、または２である。］
で示される構造を有する化合物、またはその塩。

【請求項２】
Ｒ１が
【化３】

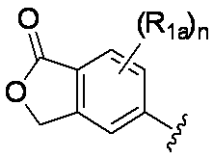


であり；
Ｒ１ａがそれぞれ独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、およびＣ３－６シクロアルキルから選択され；
Ｒ１ｃが独立して、Ｈ、重水素、Ｃ１－２アルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
ｎが０、１、または２である、
請求項１に記載の化合物、またはその塩。

【請求項３】
Ｒ２がフェニル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－オニル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピリジン－２－オニル、ピラゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、チアゾリル、チオフェニル、１，２，３－トリアゾリル、ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、イミダゾリル、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］ピリジニル、ピロリル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、テトラゾリル、１，２，４－トリアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－オニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、またはピロロピリジニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ２ａで置換されている、
請求項１～２に記載の化合物、またはその塩。

【請求項４】
環Ｂが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、またはピリダジニルである、
請求項１～３に記載の化合物、またはその塩。

【請求項５】
Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、－ＣＲ５Ｒ５－、または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；
ここで、Ｖが－Ｏ－、またはＮＲ４である場合、ＹはＣ（Ｒ６）２でなく；
Ｙが－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｒ６）２－、または－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｏ）－であり；
Ｌ１が－Ｃ（Ｒ）２－、－Ｃ（Ｏ）－、または－ＣＨ２－Ｃ（Ｒ）２－であり；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルである、
請求項１～４に記載の化合物、またはその塩。
【請求項６】
Ｒ２がフェニル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、チオフェニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、またはベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ２ａで置換され；
Ｒ２ａがＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、ＳＯ２Ｃ１－４アルキル、０～１個のＲ２ｂで置換されたオキサゾリジン－２－オンであり；
Ｒ２ｂがＣ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ１－３フルオロアルコキシである、
請求項１～５に記載の化合物、またはその塩。
【請求項７】
Ｒ１が
【化４】



であり；
Ｒ１ａが独立して、Ｈまたは－ＣＨ３である、
請求項１～６に記載の化合物、またはその塩。
【請求項８】
環Ｂがピリジニル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、またはピラゾリルであり；
Ｒ２がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、またはオキサジアゾリルであり、かつ、それぞれは０～３個のＲ２ａで置換される、
請求項１～７に記載の化合物、またはその塩。
【請求項９】
Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、または－ＣＲ５Ｒ５－であり；
Ｙが－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｒ６）２－または－Ｃ（Ｒ６）２－であり；
Ｌ１が－Ｃ（Ｒ）２－であり；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルであり；
Ｒ６が独立して、Ｈ、Ｃ１－３－アルキル、Ｃ１－３－フルオロアルキル、またはＣ３－６－シクロアルキルである、
請求項１～８に記載の化合物、またはその塩。

【請求項１０】
化合物が、
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－３－メチル－５－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
５－（４－（（４，４－ジフルオロ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
６－（４－（（４，４－ジフルオロ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
（Ｒ）－６－（５－メトキシ－４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（１－（２－メチルチアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－シクロプロピル－６－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－５－オキソモルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－６－（４－（２－（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－６－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－５－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；

（Ｒ）－４－メトキシ－５’－（（５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）メチル）－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボニトリル；
６－（４－（１－ヒドロキシ－２－（（Ｒ）－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ＆ＩＩ）；
（Ｒ）－３－メチル－５－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－３－メチル－５－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリン－４－カルボニル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
メチル （Ｒ）－４－（（１－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
（Ｓ）－４－メチル－６－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－３－メチル－５－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（５－メトキシ－４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－６－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－６－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－３－メチル－５－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メチル－６－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（２－（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－６－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）チアゾール－２－イル）ニコチノ

ニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（５－（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリン－４－カルボニル）チアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－６－（５－（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリン－４－カルボニル）チアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－５’－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）チアゾール－５－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－１－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（１－（チオフェン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（１－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（１－（６－メチルピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－５－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－３－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－２－メチル－４－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－３－メチル－４－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－５－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピコリノニトリル；
（Ｒ）－２－メトキシ－４－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（１－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；

（Ｒ）－３－メトキシ－４－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（３－メチル－４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（３－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（５－メトキシ－４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－７－フルオロ－３－メチル－５－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－７－メトキシ－３－メチル－５－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－３，７－ジメチル－５－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－３－メチル－５－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メトキシ－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－３－メチル－５－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－５’－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボニトリル；
（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（６－（３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン

－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（４－（（４－アセチル－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（４－メチル－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－３－メチル－５－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－５－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－３－メチル－５－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－５－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－５－オキソピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－５’－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－５－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボニトリル；
（Ｒ）－６－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－４－（（６－（３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－オン；
（Ｒ）－６－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－４－（（６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－オン；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（４－メチル－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－５－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－６－（４－（（５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－６－（５－メトキシ－４－（（５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
（Ｒ）－３－メチル－５－（４－（（５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
６－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
６－（４－（（３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
４－メチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，

３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
２，４－ジメチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
４－メトキシ－２－メチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（（３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－ＩＩＩ）；
６－（４－（（３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－ＩＩＩ）；
６－（４－（（３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル（エナンチオマー－ＩＩＩ）；
６－（４－（（３－（ヒドロキシメチル－ｄ２）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
１－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２，４－ジメチルニコチノニトリル；
２－メトキシ－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（２－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４，６－ジメチル－２－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
４－メチル－２－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
４－メトキシ－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
４－メチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
４－メトキシ－２－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
４－メチル－２－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－

２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
２－メトキシ－４－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル；
４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（１－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－メトキシ－２－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボニトリル；
４－メチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
４－メチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
４－メトキシ－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
３－メチル－１－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
５－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メトキシニコチノニトリル；
６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル；
４，４－メチル－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）チアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（（４－ヒドロキシ－４－メチル－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
４－メチル－６－（４－（（２－メチル－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（（４－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－

ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
４－メチル－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２－オキソオキサゾール－３（２Ｈ）－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（４－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（４－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－１，１－ジオキシド－１，２，５－チアジアゾリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
２－メチル－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
４－メチル－６－（４－（１－（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル（Ｄｉａ－Ｉ：Ｅｎａ－Ｉ）；
４－メチル－６－（４－（１－（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル（Ｄｉａ－ＩＩ：Ｅｎａ－Ｉ）；
４－メチル－６－（３－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（Ｄｉａ－Ｉ：Ｅｎａ－Ｉ）；
６－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（Ｄｉａ－Ｉ：Ｅｎａ－ＩＩ）；
６－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）チアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（２－メトキシピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
１－（ジフルオロメチル）－４－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン；
１－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
１－（ジフルオロメチル）－４－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン；
６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，

３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）オキサゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
４－メチル－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）オキサゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－３，４－ジメチル－５－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－エトキシ－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
（Ｒ）－５－（４－（（２－（２，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－イソプロポキシ－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（４－メチル－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（２－メチル－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４，６’－ジメトキシ－５’－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボニトリル；
（Ｒ）－５－（４－（（５－フルオロ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メチル－６－（３－メチル－４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（５－メチル－４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－５－（４－（（２－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；

（Ｒ）－５－（４－（（４－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－５－（４－（（２－（５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４，６－ジメチル－２－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
３－（３－メチル－５－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）オキサゾリジン－２－オン；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリダジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－メトキシ－６－（３－（（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ）；
４－メトキシ－６－（３－（（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－ＩＩ）；
４－メチル－６－（３－（（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ）；
４－メチル－６－（３－（（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－ＩＩ）；
４－メチル－６－（４－（（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２－オキソピロリジン－１－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－ＩＩ）；
４－メトキシ－６－（４－（（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２－オキソピロリジン－１－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ）；
４－メチル－６－（５－（（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－ＩＩ）；
４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（１－（５－（メチルスルホニル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メトキシベンゾニトリル；
６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
４－メチル－２－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（６’－（メチルスルホニル）－［２，３’－ビピリジン］－５－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン

－１（３Ｈ）－オン；
４－メトキシ－２－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
４－メトキシ－２－（２－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－メチル－５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
４－メトキシ－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２－オキソピロリジン－１－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ）；
６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル；
６－（３－イソプロピル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル；
３－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１－（２－メチルピリミジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン；
３－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－［２，４’－ビピリジン］－２’－イル）オキサゾリジン－２－オン；
６－（４－（（３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－５－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
４－メチル－６－（５－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（１－（１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（１－（ｐ－トリル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（１－（３－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（１－（６－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－

イミダゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メチル－６－（２－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－５－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２，４－ジメチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－３－（２－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オン；
（Ｒ）－２，４－ジメチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－２－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メトキシ－２－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２－メトキシ－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（（３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メトキシニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
４－メチル－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ニコチノニトリル；
４－メトキシ－６－（４－（２－（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）イソオキサゾール－３－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（４－メトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
６－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル；
４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；

（Ｒ）－２－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）イソニコチノニトリル；
６－（４－（（３－ヒドロキシ－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－ＩＶ）；
６－（４－（（３－メトキシ－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－ＩＩ）；
（Ｒ）－５－（４－（（２－（３，５－ジメチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）ピリミジン－５－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
３－メチル－２－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）イソニコチノニトリル；
６－（４－（（３－フルオロ－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
６－（４－（（３－（１－ヒドロキシエチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
６－（４－（（３－（ジフルオロメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（１－（５－メチルピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（１－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－メチル－６－（３－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）イソオキサゾール－５－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（（３－ヒドロキシ－４－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピロリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ：エナンチオマー－Ｉ）；
６－（４－（（３－フルオロ－４－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピロリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ：エナンチオマー－ＩＩ）；
６－（４－（（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
４－メチル－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）イ

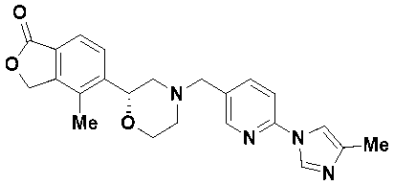
ソオキサゾール－３－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニトリル；
（Ｒ）－３－シクロプロピル－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－３－（ジフルオロメトキシ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－モルホリノニコチノニトリル；
（Ｒ）－３－メチル－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（６－（４－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－３－メトキシ－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－３－エチル－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－３－メトキシ－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－３－エチル－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－３－（ジフルオロメチル）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－２－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボニトリル；
（Ｒ）－２－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフ

ラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－５－（ピロリジン－１－イル）イソニコチノニトリル；
４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－４－オキソピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－６－（３－（ジフルオロメチル）－４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（４－（（２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリミジン－５－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－５－（４－（（６－（４－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（２－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（３－シクロプロピル－４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
１’－メチル－５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－［２，３’－ビピリジン］－６’（１’Ｈ）－オン；
（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
４－メチル－６－（４－（（（６Ｒ）－２－メチル－６－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ）；
（Ｒ）－３－メチル－１－（６－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル；
４－メチル－６－（４－（（２－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル（エナンチオマー－ＩＩ）；
６－（３－（ジフルオロメチル）－４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
４’－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２－オキソ－２Ｈ－［１，２’－ビピリジン］－５’－カルボニトリル；

Ｎ－（１－（（１－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド（ジアステレオマー－ＩＩ：エナンチオマー－Ｉ）；
３－（６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）オキサゾリジン－２－オン；
６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル；
３－（２－メチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オン；
Ｎ－メチル－Ｎ－（６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（４－（１，１－ジオキシドイソチアゾリジン－２－イル）－６－メチルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
１－（２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピロリジン－２－オン（ジアステレオマー－Ｉ）；
（Ｒ）－４－メトキシ－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
６－（４－（（２，２－ジメチル－６－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－ＩＩ）；
Ｎ－（１－（（１－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－３－イル）アセトアミド（エナンチオマー－Ｉ）；
１－（（１－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－４－イル　メチルカルバメート（エナンチオマー－Ｉ）；
４－メチル－６－（３－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－１－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－Ｎ－メチル－４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
６－（４－（（３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（ジアステレオマー－ＩＩ：エナンチオマー－ＩＩ）；
（Ｒ）－１－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
（Ｒ）－４－（メトキシ－ｄ３）－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１

，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（６－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
２－メチル－４－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）ベンゾニトリル；
３－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１－（２－メチルピリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン；
６－（５－（（３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
６－（５－（（３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）イソオキサゾール－３－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
４－メトキシ－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）イソオキサゾール－３－イル）ニコチノニトリル；
１－（ジフルオロメチル）－４－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン；
５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン；
４－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－２－メトキシベンゾニトリル；
６－（５－（（３－（ジフルオロメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル（エナンチオマー－Ｉ）；
４－メトキシ－６－（３－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ）；
１－（２－メトキシピリジン－４－イル）－３－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン；
１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－３－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン；または
４－メトキシ－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル－３，３－ｄ２）ピペラジン－１－イル）メチル）イソオキサゾール－３－イル）ニコチノニトリル
から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその塩。
【請求項１１】
式：

【化５】

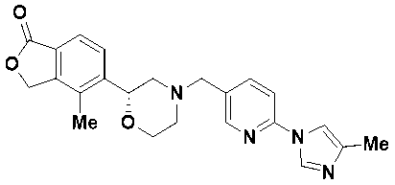


で示される化合物、またはその塩。

【請求項１２】

式：

【化６】

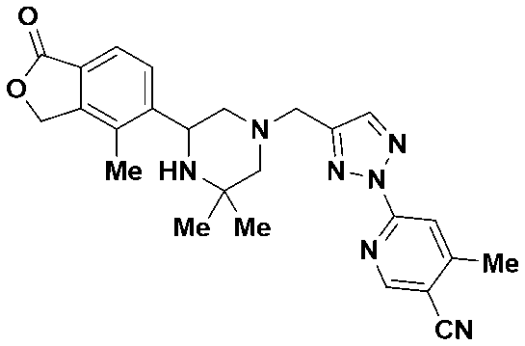


で示される化合物。

【請求項１３】

式：

【化７】

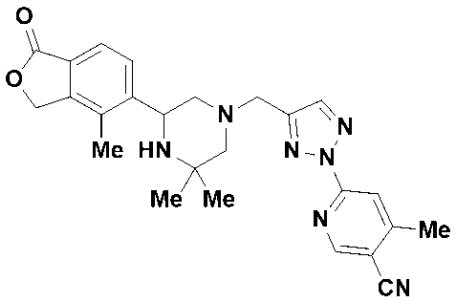


で示される化合物、またはその塩。

【請求項１４】

式：

【化８】

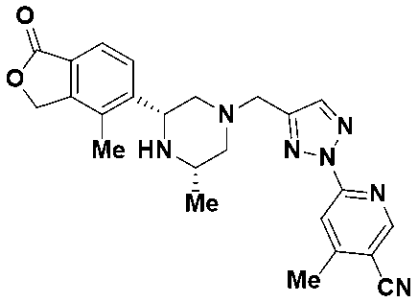


で示される化合物。

【請求項１５】

式：

【化９】

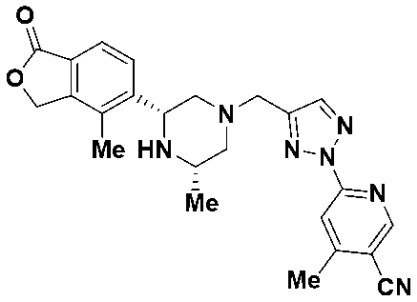


で示される化合物、またはその塩。

【請求項１６】

式：

【化１０】

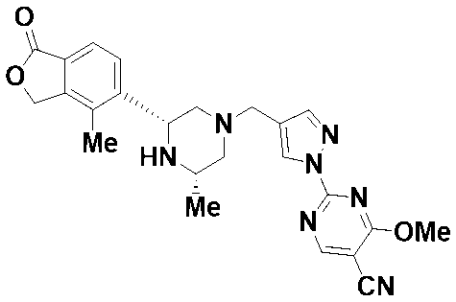


で示される化合物。

【請求項１７】

式：

【化１１】

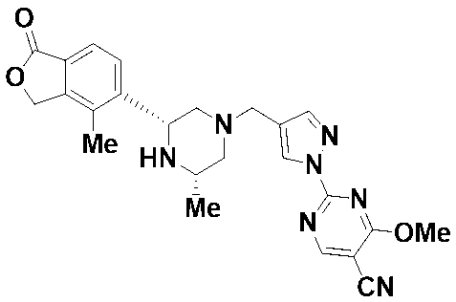


で示される化合物、またはその塩。

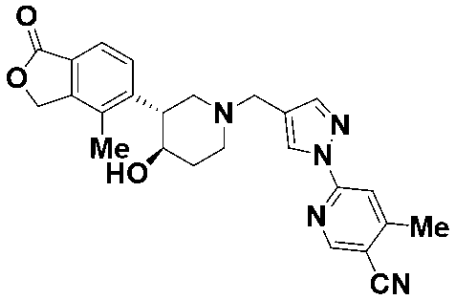
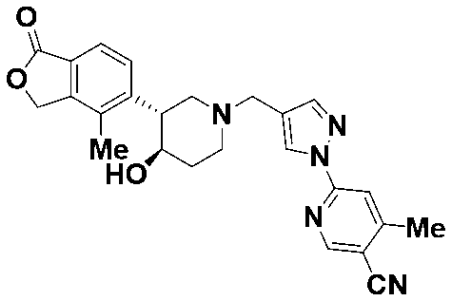
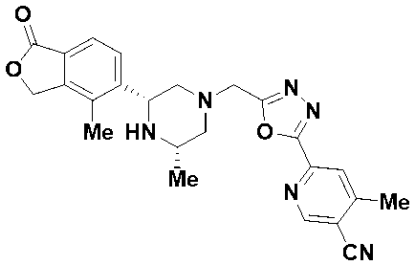
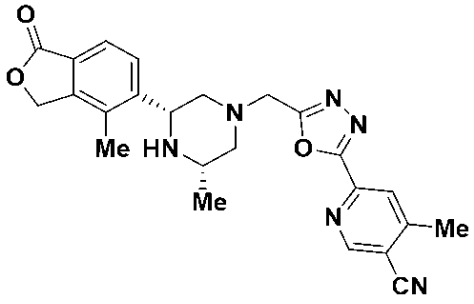
【請求項１８】

式：

【化１２】



で示される化合物。

【請求項１９】
式：
【化１３】

で示される化合物、またはその塩。
【請求項２０】
式：
【化１４】

で示される化合物。
【請求項２１】
式：
【化１５】

で示される化合物、またはその塩。
【請求項２２】
式：
【化１６】


で示される化合物。
【請求項２３】
請求項１～２２のいずれか一項に記載の１つ以上の化合物、またはその塩；並びに薬学的に許容可能な担体、または希釈剤を含む、医薬組成物。
【請求項２４】
薬学的に許容可能な担体および請求項１～２２のいずれか一項に記載の１つ以上の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩のみまたは別の治療剤を組み合わせて含む、医薬組成物。
【請求項２５】
心血管疾患の治療に用いるための、請求項２３または２４に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記疾患が、高血圧、冠動脈疾患、卒中、心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、糖尿病性心不全、急性非代償性心不全、術後容量過負荷、特発性浮腫、肺高血圧、肺動脈性肺高血圧、心不全、ネフローゼ症候群、および急性腎不全から選択される、請求項２５に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
利尿またはナトリウム利尿を促進するための、請求項２３または２４に記載の医薬組成物。
【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、インド仮出願第２０１８１１００４４８６号（２０１８年２月６日出願）、およびインド仮出願第２０１７１１０１９２９３号（２０１７年６月１日出願）の利益を主張し、これらの内容は引用によって具体的に本明細書に援用される。
【０００２】
本発明は一般に、ＲＯＭＫチャネル活性の阻害剤として有用な、置換窒素含有ヘテロ環式化合物に関する。置換窒素含有化合物、そのような化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法が、本明細書において提供される。本発明はさらに、心血管疾患などの、ＲＯＭＫチャネル活性に関連する病状の治療に有用な、本発明に記載される少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００３】
腎臓髄質外部カリウム（ＲＯＭＫ、Ｋｉｒ１．１）チャネルは、腎臓のＫ＋再生および分泌において重要な役割を有する、弱い内向き整流性Ｋ＋チャネルである(Ho et al., Nature, 1993, 362, 31－38; Shuck et al., The Journal of Biological Chemistry, 1994, 269(39), 24261－24270; Lee and Hebert, American Journal of Physiology－Renal Physiology, 1995, 268(6), F1124－F1131; Lu et al., The Journal of Biological Chemistry, 2002, 277, 37881－37887; and Hebert et al., Physiological Reviews, 2005, 85:319－371)。ネフロンの太い上行脚（ＴＡＬ）において、ＲＯＭＫチャネル活性は、Ｎａ＋－Ｋ＋－２Ｃｌ－（ＮＫＣＣ２）共輸送体によって、ＮａおよびＣｌ再吸収に必要なＫ＋勾配を提供する。遠位曲尿細管（ＤＣＴ）および皮質集合管（ＣＣＤ）において、ＲＯＭＫチャネルはＫ＋についての主な分泌経路を形成し、その結果、生理学的条件下でＫ＋の恒常性において重要な役割を有する (Welling and Ho, American Journal of Physiology－Renal Physiology, 2009, 297(4): F849－F863)。
【０００４】
ＲＯＭＫチャネル活性の阻害は、ナトリウム利尿、利尿、および血圧の低下につながることが、多くの証拠から示されている。そのため、ＲＯＭＫ阻害は、高血圧、うっ血性心不全、または他の任意の浮腫性疾患状態を患っている患者における、血圧の調節および利尿の新規メカニズムを提供しうる。ＮＫＣＣ２輸送体の活性は、ＴＡＬ領域におけるＲＯＭＫ活性に密接に関連し、ヒトのＲＯＭＫにおけるホモ接合型機能喪失変異は、ＮＫＣＣ２

ホモ接合型変異と非常に類似した疾患表現型（塩類喪失性腎症、アルドステロン量の増加、代謝性アルカローシス、血圧の低下）を生じるが、より軽度の低カリウム血症を有する(Simon et al., Nature Genetics, 1996, 14: 152－156)。さらに、フラミンガム心臓研究から、ヘテロ接合型ＲＯＭＫ変異が確認されたヒトは、血圧の低下を示した(Ji et al., Nature Genetics, 2008, 40(5): 592－599)。ヒトの遺伝学と同様に、マウスの遺伝学もまた、腎臓におけるＮａ＋再吸収および全体的な血圧調節におけるＲＯＭＫの役割を支持している(Lu et al., The Journal of Biological Chemistry, 2002, 277, 37881－37887; および Lorenz et al., The Journal of Biological Chemistry, 2002, 277: 37871－37880)。さらに、ＲＯＭＫチャネルの薬理学的遮断は、急性投与時にラットにおいて、並びに急性投与および長期投与のいずれの場合にもイヌにおいて、ナトリウム利尿および利尿を誘導することが示されている(Tang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 2013, 23: 5829－5832; Garcia et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2014, 348: 153－164; Walsh et al., ACS Medicinal Chemistry Letters, 2015, 6: 747－752; および Dajee et al., Circulation, 2014, 130: A12397)。ＲＯＭＫチャネルはまた、遠位のネフロンにおける正味のＫ＋分泌の調節に関連しているため、この領域においてＲＯＭＫ阻害によって、ループおよびチアジド利尿剤に関連する、Ｋ＋喪失および低カリウム血症が軽減されると考えられている。急性または長期（最大１２２日）ＲＯＭＫ拮抗作用は、イヌにおいてカリウム利尿または低カリウム血症を誘発しない(Garcia et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2014, 348: 153－164; Walsh et al., ACS Medicinal Chemistry Letters, 2015, 6: 747－752; Dajee et al., Circulation, 2014, 130: A12397)。合わせて、ＲＯＭＫの阻害は、現在利用可能なループ利尿剤と同等、またはそれ以上の利尿剤の有効性を生じ、低カリウム血症の発生率が潜在的に低くなりうることが、これらのデータによって示唆される。

【０００５】

ＷＯ２０１５／０９５０９７は、ＲＯＭＫ阻害剤として有用な化合物を開示する。ＲＯＭＫの阻害剤として有用な化合物を開示する他の文献としては、ＷＯ２０１０／１２９３７９、ＷＯ２０１０／１３６１４４、ＷＯ２０１２／０５８１１６、ＷＯ２０１２／０５８１３４、ＷＯ２０１３／０２８４７４、ＷＯ２０１３／０３９８０２、ＷＯ２０１３／０６２８９２、ＷＯ２０１３／０６２９００、ＷＯ２０１３／０６６７１４、ＷＯ２０１３／０６６７１７、ＷＯ２０１３／０６６７１８、ＷＯ２０１３／０９０２７１、ＷＯ２０１４／０１５４９５、ＷＯ２０１４／０１８７６４、ＷＯ２０１４／０８５２１０、ＷＯ２０１４／０９９６３３、ＷＯ２０１４／１２６９４４、ＷＯ２０１４／１５０１３２、ＷＯ２０１５／０１７３０５、ＷＯ２０１５／０６５８６６、ＷＯ２０１５／０９５０９７、ＷＯ２０１５／１００１４７、ＷＯ２０１５／１０５７３６、ＷＯ２０１６／００８０６４、ＷＯ２０１６／０１０８０１、ＷＯ２０１６／０１０８０２、ＷＯ２０１６／０６０９４１、ＷＯ２０１６／０６５５８２、ＷＯ２０１６／０６５６０２、ＷＯ２０１６／０６５６０３、ＷＯ２０１６／０６９４２６、ＷＯ２０１６／０６９４２７、ＷＯ２０１６／０６９４２８、ＷＯ２０１６／０６９４３０、ＷＯ２０１６／０９１０４２、ＷＯ２０１６／１２２９９４、ＷＯ２０１６／１２７３５８、ＷＯ２０１６／１３０４４４、ＣＮ１０５６９３７０６、およびＷＯ２０１６／０９１０４２が挙げられる。

【０００６】

ＲＯＭＫの阻害に関する治療によって利益が得られると考えられる多くの状況を考慮すると、ＲＯＭＫを阻害することができる新規化合物、およびそれらの化合物の使用方法は、幅広い患者に実質的な治療上の利益を提供するはずであることは、即座に明らかである。本発明は、ＲＯＭＫの有効な阻害剤であることが発見された化合物の新しいクラスに関する。

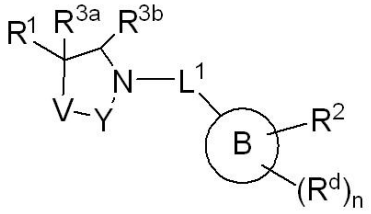
【発明の概要】

【０００７】

本発明は、ＲＯＭＫの阻害剤として有用であり、心血管疾患の治療に有用であり、利尿ま

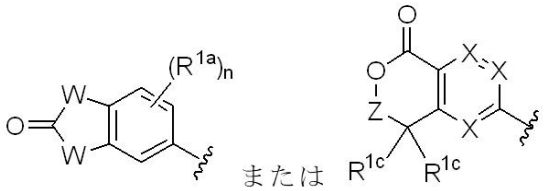
たはナトリウム利尿の促進に有用である、式（Ｉ）の化合物を提供する。
本発明はまた、薬学的に許容可能な担体、および少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物を提供する。
【０００８】
本発明はまた、薬学的に許容可能な担体、および少なくとも１つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。
本発明はまた、治療が必要な宿主に、治療上の有効量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを特徴とする、ＲＯＭＫの阻害方法を提供する。
【０００９】
本発明はまた、治療が必要な宿主に、治療上の有効量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを特徴とする、心血管疾患の治療方法を提供する。
【００１０】
本発明はまた、治療が必要な宿主に、治療上の有効量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを、単体で、または本発明の他の化合物との組み合わせで、または１つ以上の他の薬剤との組み合わせでのいずれかで、投与することを特徴とする、心血管疾患の治療方法を提供する。ある実施態様は、心血管疾患の治療方法を提供する。特定の心血管疾患としては、限定されないが、高血圧、冠動脈疾患、卒中、心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、糖尿病性心不全、急性非代償性心不全、術後容量過負荷、特発性浮腫、肺高血圧、肺動脈性肺高血圧、心不全、ネフローゼ症候群、および急性腎不全が挙げられる。
【００１１】
ある実施態様は、利尿またはナトリウム利尿の促進方法を提供する。
本発明はまた、治療に用いるための、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。
【００１２】
本発明はまた、心血管疾患、または利尿もしくはナトリウム利尿の促進の治療のための治療剤の製造のための、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用を提供する。本発明はまた、式（Ｉ）の化合物または医薬組成物を使用するための説明書を有するキットにおける、式（Ｉ）の化合物または医薬組成物を提供する。
【００１３】
本発明はまた、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。
本発明のこれらの、および他の特徴は、以下にさらに記載する。
【発明を実施するための形態】
【００１４】
詳細な説明
本発明の第一の局面は、少なくとも１つの式（Ｉ）：

【化１】



(I)

［式中、
Ｒ１は
【化２】



であり；
Ｗはそれぞれ独立して、ＮＲ１ｂまたはＯであり；
Ｚは結合またはＣＨＲ１ｄであり；
Ｘは独立して、ＮまたはＣＲ１ａであり、ここで、Ｘは０、１、または２個の部位においてのみＮであり；
Ｒ１ａはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ１－３フルオロアルコキシであり；
Ｒ１ｂはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキルであり；
Ｒ１ｃは独立して、Ｈ、重水素、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４フルオロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｒ１ｄはＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－４フルオロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｙは－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＳＯ２－であり；
Ｖは－Ｏ－、－ＮＲ４－、－ＣＲ５Ｒ５－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；ここで、Ｖが－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、Ｙは－ＳＯ２－でなく、ここで、Ｖが－Ｏ－、－Ｓ－、またはＮＲ４である場合、ＹはＣ（Ｒ６）２でなく、ここで、Ｖが－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、またはＣ（＝Ｏ）－である場合、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｒ６）２－でなく；
Ｌ１は－Ｃ（Ｒ）２－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－Ｃ（Ｒ）２－Ｃ（Ｒ）２－であり；ここで、Ｒは独立して、Ｈ、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルであり；ここで、Ｒが窒素原子に隣接する炭素原子に結合している場合、Ｒは－ＯＨまたはＦでなく；
環Ｂはフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラジニル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピロリジニル、またはイミダゾリジニルであり；
Ｒ２はＣ６－１０アリール、またはＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個のヘテロ原

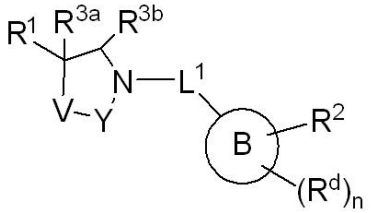
子を有する５～１０員のヘテロ環であり、ここで、当該ヘテロ環は適宜、オキソ置換基を含んでもよく、当該アリールまたはヘテロ環は０～３個のＲ２ａで置換され；
Ｒ２ａは独立して、ＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ジュウテロアルキル、Ｃ１－４フルオロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４ジュウテロアルコキシ、Ｃ１－４フルオロアルコキシ、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６シクロアルコキシ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ４ｂＲ４ｂ）、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－４アルキル、ＳＯ２Ｒｅ、ＮＲ４ｂＳＯ２Ｒ４ｂ、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、もしくは４個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロ環であり、ここで、当該ヘテロ環は適宜、オキソ置換基を含んでもよく、０～３個のＲ２ｂで置換され；
Ｒ２ｂは独立して、Ｃ１－３アルキル　Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキルであり；
Ｒ３ａはＨ、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ３－６シクロアルキルであり、ここで、Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、Ｒ３ａはハロでなく、ここで、Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、－Ｓ－である場合、Ｒ３ａはＯＨ、ＣＮでなく；
Ｒ３ｂはＨ、＝Ｏ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｒ４はＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ２－３ヒドロキシアルキル、ＣＯ２Ｒ４ａ、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ４ａ、ＳＯ２Ｒ４ａ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ４ｂＲ４ｂ）、ＳＯ２Ｎ（Ｒ４ｂＲ４ｂ）、またはＯＨであり；
Ｒ４ａはＣ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３もしくは４個のヘテロ原子を有する４～１０員のヘテロ環であり、ここで、当該アリールまたはヘテロ環は、０～３個のＲ４ｃで置換され；
Ｒ４ｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、Ｎから選択される、１、２、３、もしくは４個のヘテロ原子を有する４～６１０員のヘテロ環であり；
あるいは、２つのＲ４ｂ’は、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される、０～２個のヘテロ原子をさらに含む、３～６員の飽和環を形成し；
Ｒ４ｃは独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、またはＣ１－３アルキルであり；
Ｒ５は独立して、Ｈ、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３フルオロアルコキシ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、ＮＲ５ｂＲ５ｂ、またはＯ－Ｒ５ｃであるか、あるいは、２つのＲ５は＝Ｏであり；ここで、１つのＲ５がＦ、ＯＨ、またはＮＲ５ｂＲ５ｂである場合、他のＲ５はＯＨ、またはＮＲ５ｂＲ５ｂでなく；
Ｒ５ｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｒａ、ＳＯ２Ｒａ、またはＣ（Ｏ）ＮＲｂＲｂであり；
あるいは、２つのＲ５ｂ’は、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される０～２個のヘテロ原子を含む、３～６員の飽和環を形成し；
Ｒ５ｃは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、またはＣ（Ｏ）ＮＲｂＲｂであり；
Ｒ６は独立して、Ｈ、ＯＨ、Ｆ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ジュウテロアルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシジュウテロアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルコキシアルキル、またはＮＲ６ｂＲ６ｂであり；ここで、１つの炭素原子上の１つのＲ６が、Ｆ、ＯＨ、またはＮＲ６ｂＲ６ｂである場合、同じ炭素原子上の他のＲ６は、ＯＨまたはＮＲ６ｂＲ６ｂでなく；

Ｒ６ｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｒａ、ＳＯ２Ｒａ、またはＣ（Ｏ）ＮＲｂＲｂであるか；あるいは、２つのＲ６は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される０～２個のヘテロ原子を含む、３～６員の飽和環を形成することができ；
Ｒａは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、もしくは４個のヘテロ原子を有する、４～１０員のヘテロ環であり；
Ｒｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３または４個のヘテロ原子を有する、４～１０員のヘテロ環であり；
あるいは、２つのＲｂ’は、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される、０～２個のヘテロ原子を含む、３～６員の飽和環を形成し；
Ｒｄはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３フルオロアルコキシ、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、ハロ、ＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ＯＣＦ３、ＯＣＨＦ２、ＣＨＦ２ＣＦ３、またはＣ（Ｏ）ＮＲｅＲｅであり；
Ｒｅはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ２－３ヒドロキシアルキル、Ｃ２－３アルコキシアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する５～１０員のヘテロアリールであり；
あるいは、２つのＲｅ’は、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される、０～２個のヘテロ原子を含む、３～６員の飽和環を形成し；
ｎは０、１、または２である。]
で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００１５】

本発明の別の局面は、少なくとも１つの式（Ｉ）：

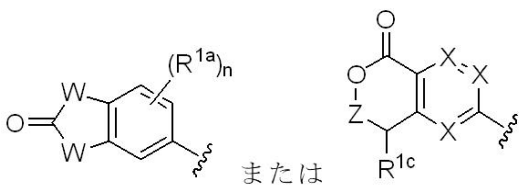
【化３】



(I)

[式中、
Ｒ１は

【化４】



であり；
Ｗはそれぞれ独立して、ＮＲ１ｂまたはＯであり；

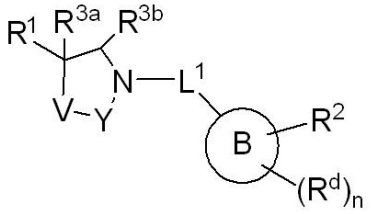
Ｚは結合またはＣＨＲ^{1d}であり；
ＸはＮまたはＣＲ^{1a}であり、ここで、Ｘは、０、１、または２個の部位においてのみＮであり；
Ｒ^{1a}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、またはＣ$_{1-3}$フルオロアルコキシであり；
Ｒ^{1b}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル、またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり；
Ｒ^{1c}はＨ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル、またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり；
Ｒ^{1d}はＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル、またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり；
Ｖは－Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－ＣＲ^{5}Ｒ^{5}－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；ここで、Ｖが－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、Ｙは－ＳＯ$_{2}$でなく、ここで、Ｖが－Ｏ－、－Ｓ－、またはＮＲ^{4}である場合、ＹはＣ（Ｒ^{6}）$_{2}$でなく；
Ｙは－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＳＯ$_{2}$－であり；
Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－、または－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－Ｃ（Ｒ）$_{2}$であり；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシアルキル、またはＣ$_{1-3}$フルオロアルキルであり；ここで、Ｒが窒素原子に隣接する炭素原子に結合している場合、ＲはＯＨまたはＦでなく；
環Ｂはフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、インドリル、インダゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、トリアジニル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル（bezoxazolyl）、ベンゾチアゾリル（bezothiazolyl）、ベンゾフラニル、またはベンゾチオフェニルであり；
Ｒ^{2}はＣ$_{6-10}$アリール、またはＮ、Ｏ、およびＳから選択される、１～４個のヘテロ原子を含む、５～１０員のヘテロ環であり、ここで、当該ヘテロ環は適宜、オキソ置換基を含んでもよく、当該アリールまたはヘテロ環は、０～３個のＲ^{2a}で置換され；
Ｒ^{2a}は独立して、ＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$フルオロアルコキシ、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルコキシ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4b}Ｒ^{4b}）、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{e}、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する、４～６員のヘテロ環であり、ここで、当該ヘテロ環は０～３個のＲ^{2b}で置換され；
Ｒ^{2b}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル　Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1-3}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$フルオロシクロアルキルであり；
Ｒ^{3a}はＨ、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルであり、ここで、Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、Ｒ^{3a}はハロでなく；
Ｒ^{3b}はＨ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルであり；
Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{2-3}$ヒドロキシアルキル、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{4a}、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{4a}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4a}、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4b}Ｒ^{4b}）、またはＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4b}Ｒ^{4b}）であり；
Ｒ^{4a}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$

－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、Ｎから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する、４～１０員のヘテロ環であり、ここで、当該アリールまたはヘテロ環は、０～３個のＲ４ｃで置換され；
Ｒ４ｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６－フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、Ｎから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する、４～１０員のヘテロ環であり；
あるいは、２つのＲ４ｂ’は、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される、０～２個のヘテロ原子をさらに含む、３～６員の飽和環を形成し；
Ｒ４ｃは独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、またはＣ１－３アルキルであり；
Ｒ５は独立して、Ｈ、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３フルオロアルコキシ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、またはＮＲ５ｂＲ５ｂであり；
Ｒ５ｂは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｒａ、ＳＯ２Ｒａ、またはＣ（Ｏ）ＮＲｂＲｂであり；
あるいは、２つのＲ５ｂ’は、それらが結合する原子と一緒になって、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される、０～２個のヘテロ原子を含む、３～６員の飽和環を形成し；
Ｒ６は独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ジュウテロアルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシルアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシジュウテロアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルコキシアルキルであり；
あるいは、同じ原子に結合する２つのＲ６は、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される、０～２個のヘテロ原子を含む、３～６員の飽和環を形成し；
ＲａはＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、Ｎから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する、４～１０員のヘテロ環であり；
ＲｂはＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ３－６フルオロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、Ｎから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する、４～１０員のヘテロ環であり；
Ｒｄはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３フルオロアルコキシ、Ｃ２－３ヒドロキシアルキル、ハロ、ＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ　ＯＣＦ３、ＯＣＨＦ２、ＣＨＦ２、およびＣＦ３であり；Ｒｅはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、Ｃ６－１０アリール、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する、５～１０員のヘテロアリールであり；
ｎは０、１、または２である。］
で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【００１６】

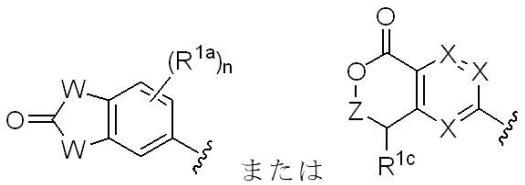
本発明の別の局面において、少なくとも１つの式（Ｉ）：

【化５】



(I)

［式中、
Ｒ１は
【化６】



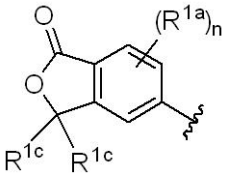
であり；
Ｗはそれぞれ独立して、ＮＲ１ｂまたはＯであり；
Ｚは結合またはＣＨＲ１ｄであり；
ＸはＮまたはＣＲ１ａであり、ここで、Ｘは０、１、または２個の部位においてのみＮであり；
Ｒ１ａはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ１－３フルオロアルコキシであり；
Ｒ１ｂはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｒ１ｃはＨ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４フルオロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｒ１ｄはＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－４フルオロアルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
Ｖは－Ｏ－、－ＮＲ４－、－ＣＲ５Ｒ５－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；ここで、Ｖが－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である場合、Ｙは－ＳＯ２ではなく、ここで、Ｖが－Ｏ－、－Ｓ－、またはＮＲ４である場合、ＹはＣ（Ｒ６）２ではなく；
Ｙは－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＳＯ２－であり；
Ｌ１は－Ｃ（Ｒ）２－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｒ）２－ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｃ（Ｒ）２－、または－Ｃ（Ｒ）２－Ｃ（Ｒ）２であり；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルであり；ここで、Ｒが窒素原子に隣接する炭素原子に結合している場合、Ｒは－ＯＨまたはＦでなく；
環Ｂはフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、インドリル、インダゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、トリアジニル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、またはベンゾチオフェニルであり；

R^2はC_{6-10}アリール、またはN、O、およびSから選択される、1～4個のヘテロ原子を含む、5～10員のヘテロ環であり、ここで、当該ヘテロ環は適宜、オキソ置換基を含んでもよく、当該アリールまたはヘテロ環は、0～3個のR^{2a}で置換され；
R^{2a}は独立して、OH、=O、CN、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}フルオロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}フルオロアルコキシ、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルコキシ、C(=O)N($R^{4b}R^{4b}$)、C(=O)C_{1-4}アルキル、SO_2R^e、またはO、S、およびNから選択される、1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する、4～6員のヘテロ環であり、ここで、当該ヘテロ環は0～3個のR^{2b}で置換され；
R^{2b}は独立して、C_{1-3}アルキル　C_{1-3}フルオロアルキル、C_{1-3}ヒドロキシアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}フルオロシクロアルキルであり；
R^{3a}はH、ハロ、OH、CN、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ヒドロキシアルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{3-6}シクロアルキルであり、ここで、Vが－O－、－NR^4－、－S－、－S(O)－、－SO_2－、または－C(=O)－である場合、R^{3a}はハロでなく；
R^{3b}はH、OH、CN、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ヒドロキシアルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{3-6}シクロアルキルであり；
R^4はH、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}フルオロアルキル、C_{2-3}ヒドロキシアルキル、CO_2R^{4a}、C(=O)R^{4a}、SO_2R^{4a}、C(=O)N($R^{4b}R^{4b}$)、またはSO_2N($R^{4b}R^{4b}$)であり；
R^{4a}はC_{1-3}アルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}フルオロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、またはO、S、Nから選択される、1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する、4～10員のヘテロ環であり、ここで、当該アリールまたはヘテロ環は、0～3個のR^{4c}で置換され；
R^{4b}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}－フルオロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、またはO、S、Nから選択される、1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する、4～10員のヘテロ環であり；
あるいは、2つのR^{4b}'は、それらが結合する原子と一緒になって、O、S、またはNから選択される、0～2個のヘテロ原子をさらに含む、3～6員の飽和環を形成し；
R^{4c}は独立して、H、F、Cl、またはC_{1-3}アルキルであり；
R^5は独立して、H、F、OH、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}フルオロアルコキシ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{1-3}ヒドロキシアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}フルオロシクロアルキル、または$NR^{5b}R^{5b}$であり；
R^{5b}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C(O)R^a、SO_2R^a、またはC(O)NR^bR^bであり；
あるいは、2つのR^{5b}'は、それらが結合する原子と一緒になって、O、S、またはNから選択される、0～2個のヘテロ原子を含む、3～6員の飽和環を形成し；
R^6は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}フルオロシクロアルキル、C_{1-3}ヒドロキシルアルキル、C_{1-3}アルコキシアルキル、またはC_{1-3}フルオロアルコキシアルキルであり；
あるいは、同じ原子に結合した2つのR^6は、O、S、またはNから選択される、0～2個のヘテロ原子を含む、3～6員の飽和環を形成することができ；
R^aはH、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}フルオロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、またはO、S、Nから選択される、1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する、4～10員のヘテロ環であり；
R^bはH、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}フルオロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、またはO、S、Nから選択される、1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する、4～10員のヘテロ環であり；
R^dはそれぞれ独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}フルオロアルキル、C_{1-3}

アルコキシ、Ｃ１－３フルオロアルコキシ、Ｃ２－３ヒドロキシアルキル、ハロ、ＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ　ＯＣＦ３、ＯＣＨＦ２、ＣＨＦ２、およびＣＦ３であり；Ｒｅはそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する、５～１０員のヘテロアリールであり；
ｎは０、１、または２である。]
で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが提供される。

【００１７】

別の局面において、
Ｒ１が
【化７】



であり；
Ｒ１ａがそれぞれ独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、およびＣ３－６シクロアルキルから選択され；
Ｒ１ｃがＨ、重水素、Ｃ１－２アルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
ｎは０、１、または２である、
式（Ｉ）の化合物、または任意の他の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００１８】

別の局面において、
Ｒ２がフェニル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－オニル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピリジン－２－オニル、ピラゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、チアゾリル、チオフェニル、１，２，３－トリアゾリル、ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、イミダゾリル、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］ピリジニル、ピロリル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、テトラゾリル、１，２，４－トリアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－オニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、ピロロピリジニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ２ａで置換される、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００１９】

別の局面において、
環Ｂが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、またはピリダジニルである、

式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００２０】

別の局面において、

Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ^{4}－、－ＣＲ^{5}Ｒ^{5}－、または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；

ここで、Ｖが－Ｏ－、またはＮＲ^{4}である場合、ＹはＣ（Ｒ^{6}）$_{2}$でなく；

Ｙが－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－、または－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）－であり；

Ｌ^{1}が－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－であり；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシアルキル、またはＣ$_{1-3}$フルオロアルキルである、

式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００２１】

別の局面において、

Ｒ^{2}がフェニル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、チオフェニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、またはベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ^{2a}で置換され；

Ｒ^{2a}がＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{1-4}$アルキル、０～１個のＲ^{2b}で置換されたオキサゾリジン－２－オンであり；

Ｒ^{2b}がＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、またはＣ$_{1-3}$フルオロアルコキシである、

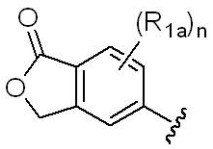
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００２２】

別の局面において、

Ｒ^{1}が

【化８】



であり；

Ｒ^{1a}がＨまたは－ＣＨ$_{3}$である、

式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００２３】

別の局面において、

環Ｂがピリジニル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、またはピラゾリルであり；

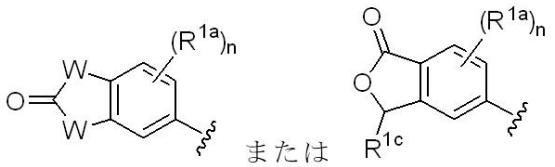
Ｒ２がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、またはオキサジアゾリルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ２ａで置換される、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００２４】

別の局面において、
Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、または－ＣＲ５Ｒ５－であり；
Ｙが－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｒ６）２－、または－Ｃ（Ｒ６）２－であり；
Ｌ１が－Ｃ（Ｒ）２－であり；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルであり；
Ｒ６が独立して、Ｈ、Ｃ１－３－アルキル、Ｃ１－３－フルオロアルキル、またはＣ３－６－シクロアルキルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００２５】

別の局面において、
Ｒ１が
【化９】



であり；
１つのＷがＮＲ１ｂであり；他のＷがＯであり；
Ｒ１ａがそれぞれ独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、およびＣ３－６シクロアルキルから選択され；
Ｒ１ｂがＨ、Ｃ１－３アルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルであり；
Ｒ１ｃがＨ、Ｃ１－２アルキル、またはＣ３－６シクロアルキルであり；
ｎが０、１、または２である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００２６】

別の局面において、
Ｒ２がフェニル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－オニル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピリジン－２－オニル、１Ｈ－ピラゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、チアゾリル、チオフェニル、１，２，３－トリアゾリル、ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、イミダゾリル、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］ピリジニル、ピロリル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジニル、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、テトラゾリル、１，２，４－トリアゾリル、イソ

チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－オニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ２ａで置換される、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００２７】
別の局面において、
環Ｂがフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、インドリル、インダゾリル、チアゾリル、イミダゾリル（imidizolyl）、ピリジノニル、１，２－ジヒドロ－３Ｈピラゾール－３－オニル、１Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、ピラジニル、またはピリダジニル、またはオキサゾリルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００２８】
別の局面において、
環Ｂがフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、インドリル、インダゾリル、チアゾリル、イミダゾリル（imidizolyl）、ピリジノニル、１，２－ジヒドロ－３Ｈピラゾール－３－オニル、１Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、２Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、ピラジニル、またはピリダジニル、またはオキサゾリルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００２９】
別の局面において、
環Ｂがフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラジニル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピロリジニル、オキサゾロニル、オキサゾリジノニル、ピラゾリノニル、イミダゾリジニル、イミダゾロニル、ピロリジノニル、ピリミジノニル、ピリダジノニル、またはピリジノニルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、またはその塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００３０】
別の局面において、
環Ｂがピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル（imidzolyl）、またはイミダゾロニルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００３１】
別の局面において、
Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、－ＣＲ５Ｒ５－、または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；
ここで、Ｖが－Ｏ－、またはＮＲ４である場合、ＹはＣ（Ｒ６）２でなく；
Ｙが－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｒ６）２－、または－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（＝Ｏ）－であり；
Ｌ１が－Ｃ（Ｒ）２－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＣＨ２－Ｃ（Ｒ）２－であり；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルである、

式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００３２】

別の局面において、

Ｒ２がフェニル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、１Ｈ－ピラゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、チオフェニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、またはベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ２ａで置換され；

Ｒ２ａがＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、ＳＯ２Ｃ１－４アルキル、０～１個のＲ２ｂで置換されたオキサゾリジン－２－オンであり；

Ｒ２ｂがＣ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ１－３フルオロアルコキシである、

式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００３３】

別の局面において、

Ｒ２がフェニル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、１Ｈ－ピラゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、チオフェニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、またはベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ２ａで置換され；

Ｒ２ａがＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－４アルキル、ＳＯ２Ｃ１－４アルキル、０～１個のＲ２ｂで置換されたオキサゾリジン－２－オンであり；

Ｒ２ｂがＣ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ１－３フルオロアルコキシである、

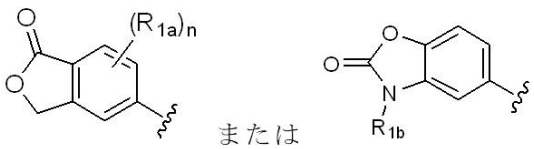
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００３４】

別の局面において、

Ｒ１が

【化１０】



であり；

Ｒ１ａがＨまたは－ＣＨ３である、

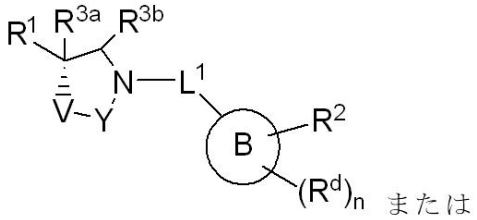
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

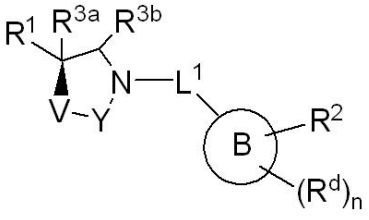
【００３５】

別の局面において、
環Ｂがフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、またはピラゾリル、インダゾリルであり；
Ｒ２がフェニル、インドリル、ピリジニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、またはインダゾリルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００３６】
別の局面において、
Ｒ２がフェニル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、チオフェニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、またはベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ２ａで置換され；
Ｒ２ａがＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、ＳＯ２Ｃ１－４アルキル、０～１個のＲ２ｂで置換されたオキサゾリジン－２－オンであり；
Ｒ２ｂがＣ１－３アルキル、Ｃ１－３フルオロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、またはＣ１－３フルオロアルコキシである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００３７】
別の局面において、
Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、または－ＣＲ５Ｒ５－であり；
Ｙが－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｒ６）２－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（Ｒ６）２－、または－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（＝Ｏ）－であり；
Ｌ１が－Ｃ（Ｒ）２－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＣＨ２－ＣＨ（Ｒ）－であり；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルであり；
Ｒ６が独立して、Ｈ、Ｃ１－３－アルキル、Ｃ１－３－フルオロアルキル、またはＣ３－６－シクロアルキルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００３８】
別の局面において、
Ｖが－Ｏ－、－ＮＲ４－、または－ＣＲ５Ｒ５－であり；
Ｙが－Ｃ（Ｒ６）２－Ｃ（Ｒ６）２－、または－Ｃ（Ｒ６）２－であり；
Ｌ１が－Ｃ（Ｒ）２－であり；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ヒドロキシアルキル、Ｃ１－３アルコキシアルキル、またはＣ１－３フルオロアルキルであり；
Ｒ６が独立して、Ｈ、Ｃ１－３－アルキル、Ｃ１－３－フルオロアルキル、またはＣ３－６－シクロアルキルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００３９】
別の局面において、
R^6が独立して、HまたはC１－３アルキルであり；あるいは、R^6が独立して、Hまたはメチルであり；あるいは、R^6がメチルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００４０】
別の局面において、
R^{2a}がOH、＝O、CN、ハロ、C１－４アルキル、C１－４フルオロアルキル、C１－４アルコキシ、またはC１－４フルオロアルコキシであり；あるいは、R^{2a}がOH、＝O、CN、ハロ、SO_2C１－４アルキル、０～１個のR^{2b}で置換されたオキサゾリジン－２－オンであり；
R^{2b}がC１－３アルキル、C１－３フルオロアルキル、C１－３アルコキシ、またはC１－３フルオロアルコキシである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００４１】
別の局面において、
R^4がH、C１－３－アルキル、CO_2R^{4a}、C（＝O）R^{4a}、SO_2R^{4a}、C（＝O）N（$R^{4b}R^{4b}$）、SO_2N（$R^{4b}R^{4b}$）であり；
R^{4a}がC１－３－アルキル、C１－３－フルオロアルキル、C３－６－シクロアルキルであり；
R^{4b}が独立して、H、C１－３－アルキル、C３－６－シクロアルキルであり；
R^5が独立して、H、F、OH、C１－３－アルコキシ、C１－３－アルキル、C３－６－シクロアルキル、N$R^{5b}R^{5b}$であり；
R^{5b}が独立して、H、C１－３－アルキル、C３－６－シクロアルキル、C（O）R^a、SO_2R^a、またはC（O）NR^bR^bである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００４２】
別の局面において、
R^4がH、C１－３－アルキル、CO_2R^{4a}、C（＝O）R^{4a}、SO_2R^{4a}、C（＝O）N（$R^{4b}R^{4b}$）、SO_2N（$R^{4b}R^{4b}$）であり；
R^{4a}がC１－３－アルキル、C１－３－フルオロアルキル、C３－６－シクロアルキルであり；
R^{4b}が独立して、H、C１－３－アルキル、C３－６－シクロアルキルであり；
R^5が独立して、H、F、OH、C１－３－アルキルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００４３】
別の局面において、
式（Ｉ）の化合物が

【化１１】

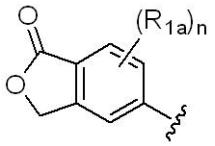


または


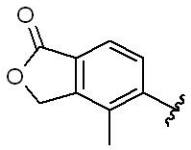
である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００４４】

別の局面において、
Ｒ１が
【化１２】



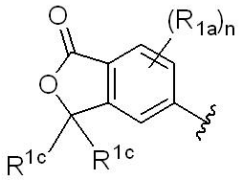
であり；Ｒ１ａがＨまたは－ＣＨ３である；あるいは
Ｒ１が
【化１３】



である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

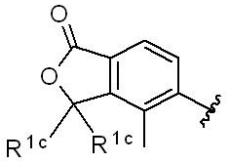
【００４５】

別の局面において、
Ｒ１が
【化１４】



であり；Ｒ１ａがＨまたは－ＣＨ３であり；Ｒ１ｃが独立して、Ｈまたは重水素である；あるいは
Ｒ１が

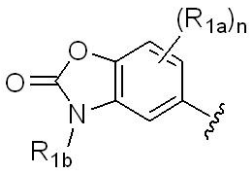
【化１５】



であり、Ｒ１ｃが独立して、Ｈまたは重水素である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

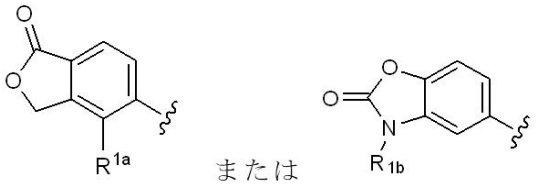
【００４６】
別の局面において、
Ｒ３ａおよび Ｒ３ｂがＨである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００４７】
別の局面において、
Ｒ１が
【化１６】



である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００４８】
別の局面において、
Ｒ１が
【化１７】



または

であり；
Ｒ１ａがＨまたは－ＣＨ３であり；Ｒ１ｂがＨまたは－ＣＨ３であり；Ｌ１が結合、－ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ（ＣＨ２ＯＨ）－、または－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２－である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００４９】
別の局面において、
Ｒ１ａがＨ、Ｆ、Ｃ１－３アルキル、またはＣＦ３である；あるいは、Ｒ１ａがＨである、

式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアスレテオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５０】

別の局面において、

Ｒ１ｂがそれぞれ独立して、Ｈ、またはＣ１－３アルキルである；あるいは、Ｒ１ｂがそれぞれ独立してＨである、

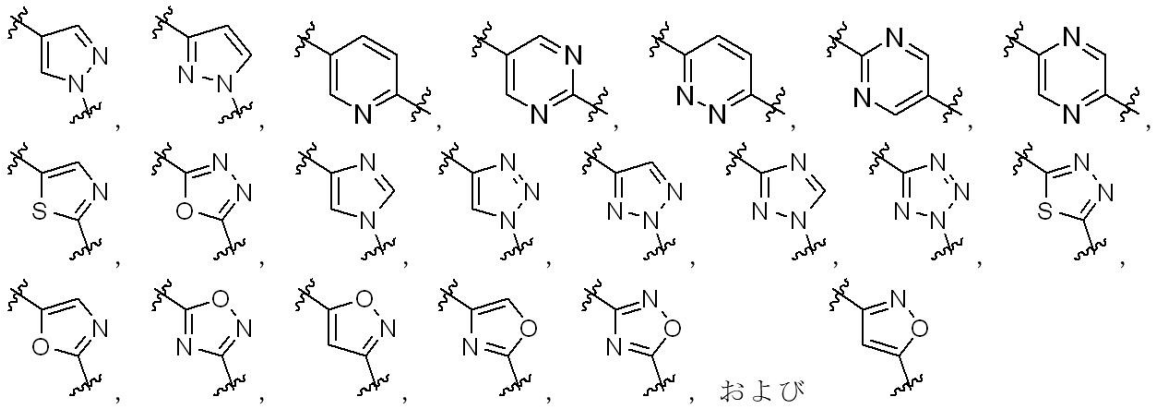
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアスレテオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５１】

別の局面において、

環Ｂが

【化１８】



である、

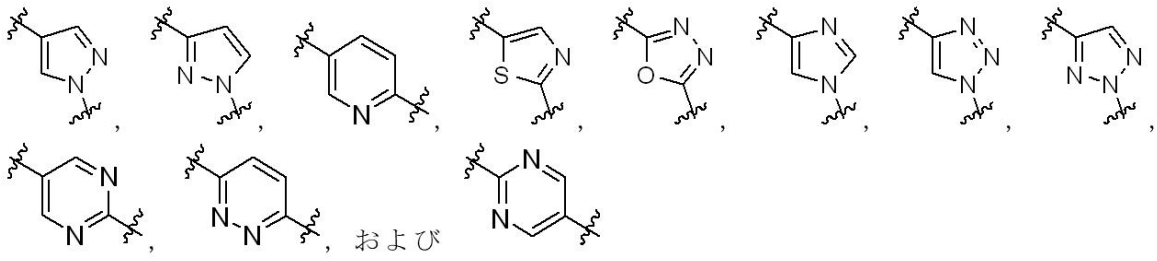
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５２】

別の局面において、

環Ｂが

【化１９】



である、

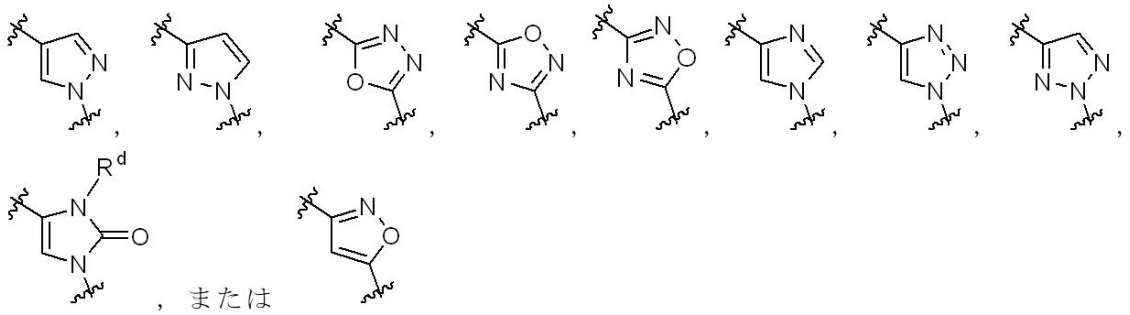
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５３】

別の局面において、

環Ｂが

【化２０】



であり、これらの任意の基が０～１個のＲｄで置換される、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５４】

本発明の第９の局面において、
環Ｂがフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、ピラゾリル、またはインダゾリルであり；
Ｒ２がフェニル、インドリル、ピリジニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、またはインダゾリルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５５】

本発明の第９の局面において、
環Ｂがフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、ピラゾリル、トリアゾリル、またはインダゾリルであり；
Ｒ２がフェニル、インドリル、ピリジニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、またはインダゾリルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５６】

本発明の別の局面において、
環Ｂがフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、またはトリアゾリルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５７】

本発明の別の局面において、
Ｒ２がフェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾロピリミジニル、ピリミジニル、チアゾリル、チオフェニル、またはトリアゾリルである、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５８】

別の局面において、
Ｒ２ａがＣＮ、ハロ、またはＣ１－４アルキルである、

式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００５９】

別の局面において、

R^{2a}がＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}フルオロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}フルオロアルコキシ、SO_2R^e、または０～１個のR^{2b}で置換されたオキサゾリジン－２－オンである、

式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００６０】

別の局面において、

R^{2a}が独立して、ＯＨ、＝Ｏ、ＣＮ、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ジュウテロアルキル、C_{1-4}フルオロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ジュウテロアルコキシ、C_{1-4}フルオロアルコキシ、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルコキシ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{4b}R^{4b}$）、Ｃ（＝Ｏ）C_{1-4}アルキル、SO_2R^e、$NR^{4b}SO_2R^{4b}$、またはＯ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する４～６員ヘテロ環であり、ここで、当該ヘテロ環は適宜、オキソ置換基を含み、０～３個のR^{2b}で置換されている；

あるいは、隣接する原子における２つのR^{2a}は、－Ｏ－CH_2－Ｏ－、または－Ｏ－CF_2－Ｏ－を形成する、

式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００６１】

別の局面において、

L^1が－CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－CH_2－ＣＨ（Ｒ）－である；ここで、Ｒは独立して、水素、Ｆ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ヒドロキシアルキル、C_{1-3}アルコキシアルキル、またはC_{1-3}フルオロアルキルである；あるいは

L^1が－CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－CH_2－ＣＨ（Ｒ）－である；ここで、Ｒは独立して、水素、またはＯＨである；あるいは

L^1が－CH_2－、または－CH_2－CH_2－である、

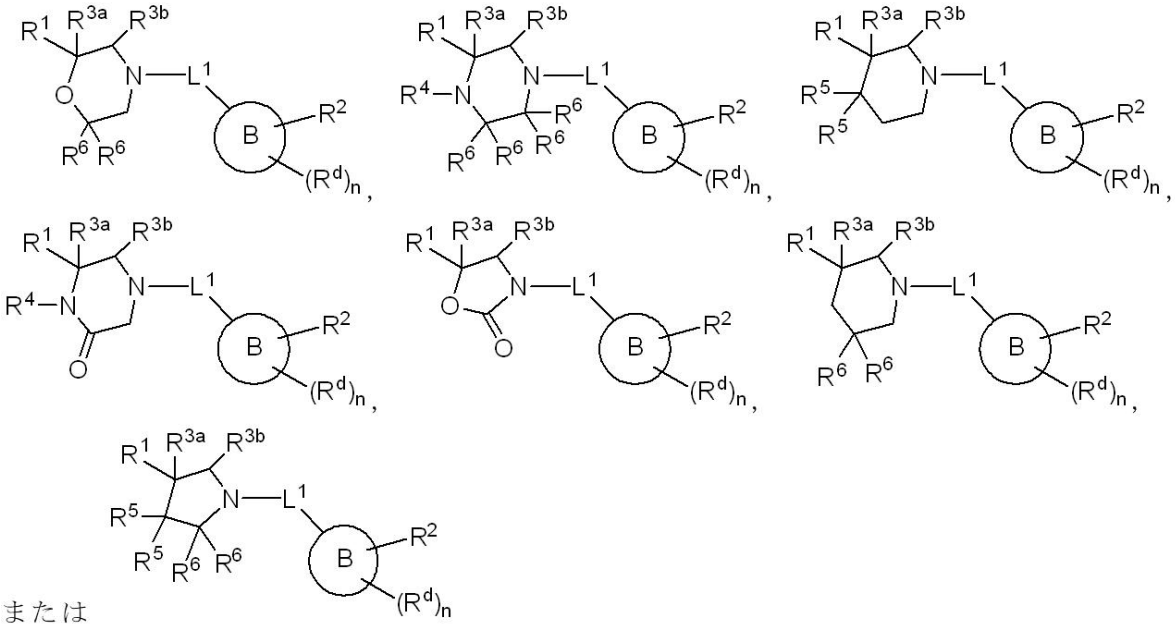
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００６２】

別の局面において、

式（Ｉ）の化合物が、

【化２１】



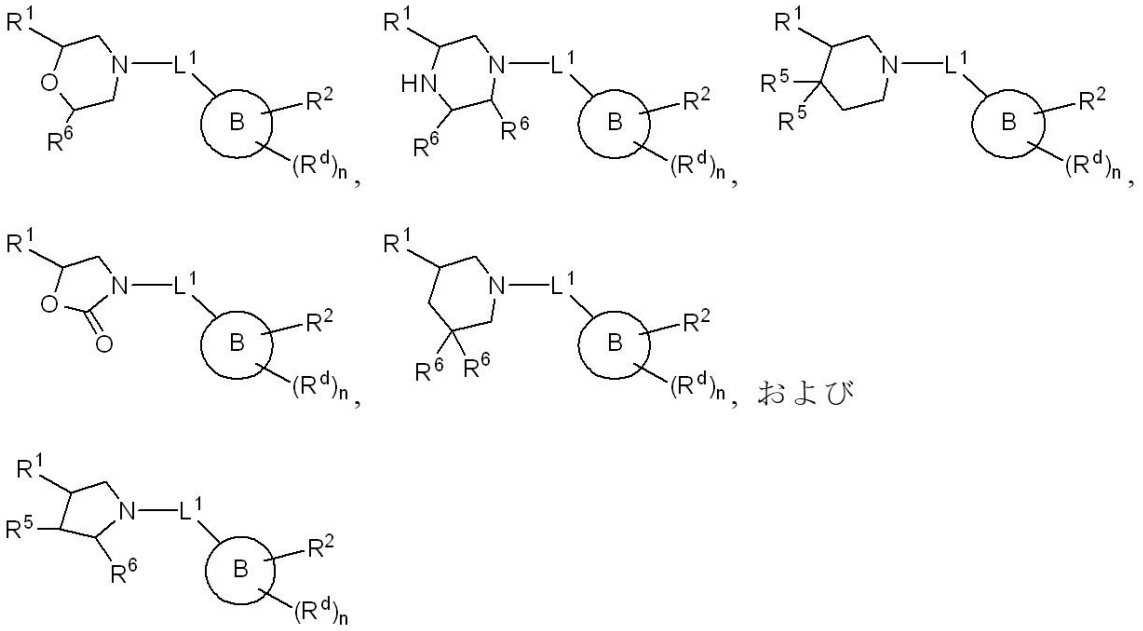
または

である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００６３】

別の局面において、

【化２２】

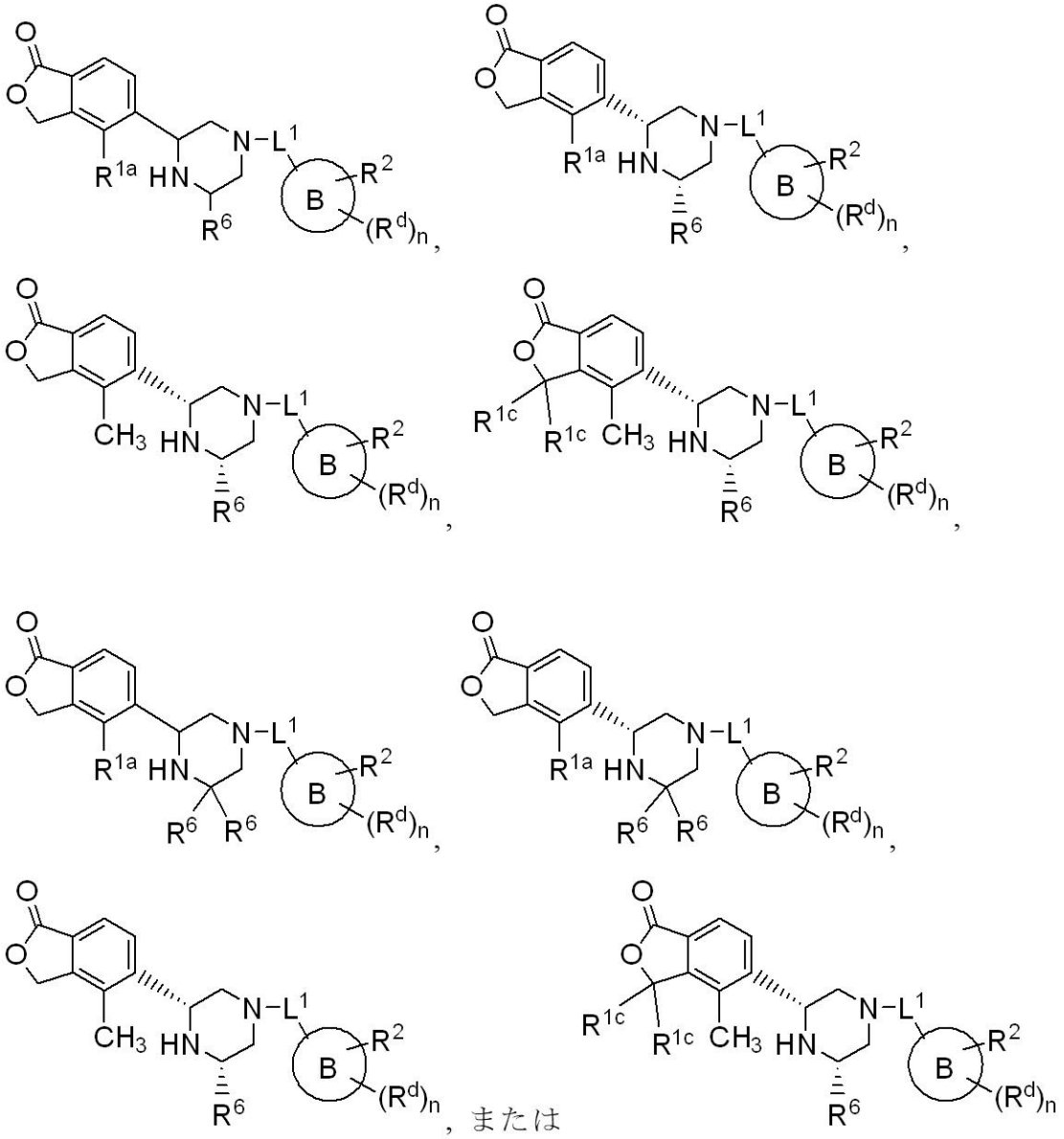


である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００６４】

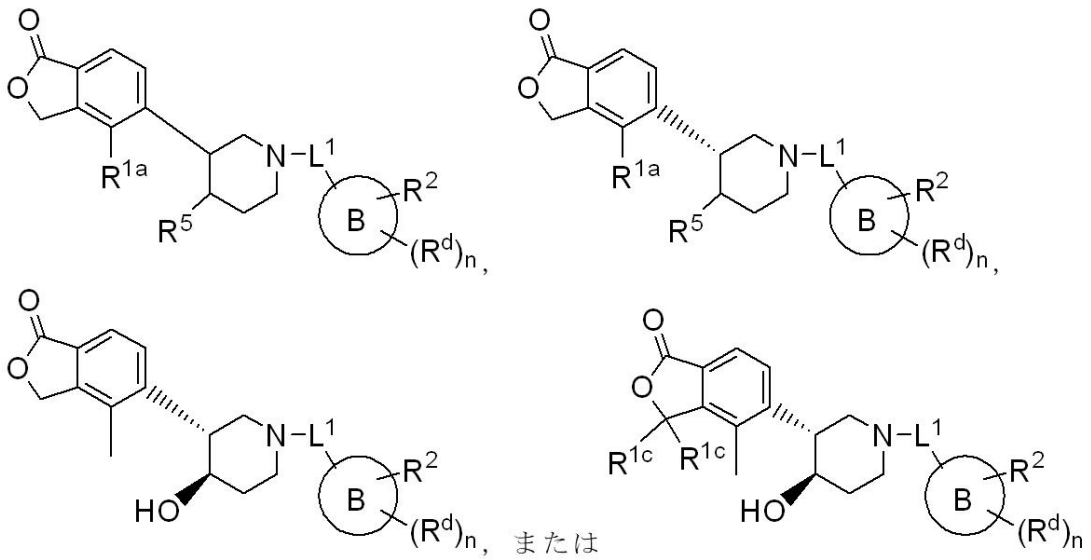
別の局面において、
式（Ｉ）の化合物が、

【化２３】



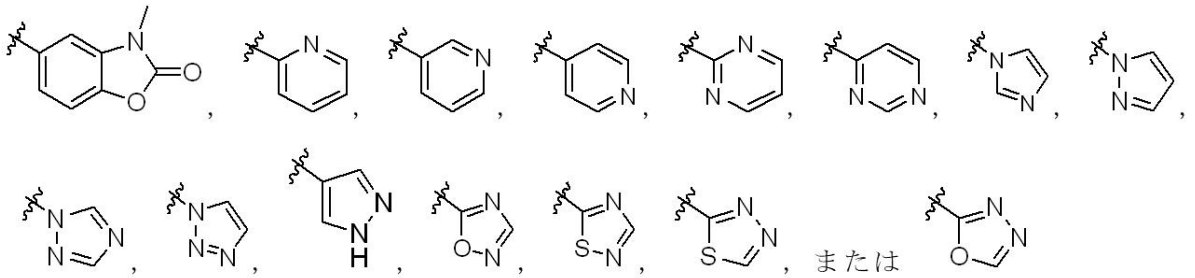
である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００６５】
別の局面において、
式（Ｉ）の化合物が、

【化２４】



である、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００６６】
別の局面において、
Ｒ２がフェニル、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピリジン－２（１Ｈ）－ｏｎｙｌ、１Ｈ－ピラゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、チアゾリル、チオフェニル、１Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、１Ｈ－イミダゾリル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピロリル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、１Ｈ－テトラゾリル、４Ｈ－１，２，４－トリアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニルであり、かつ、それぞれが０～３個のＲ２ａで置換されている、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。
【００６７】
別の局面において、
Ｒ２が、フェニル、

【化２５】



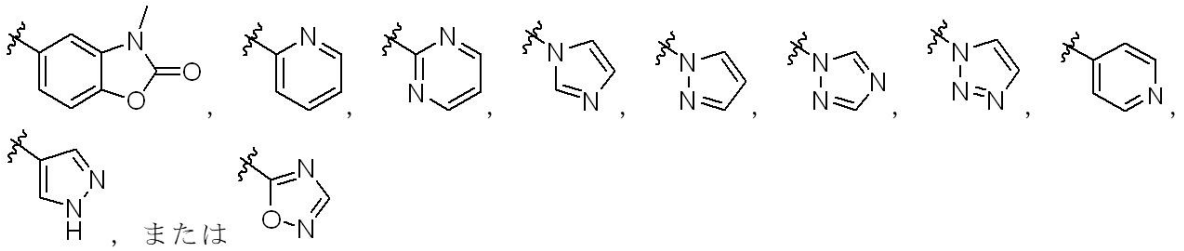
であり、かつ、（価数が許容する限りで）それぞれが０～３個のＲ２ａで置換されている、式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００６８】

別の実施態様において、

Ｒ２がフェニル、

【化２６】



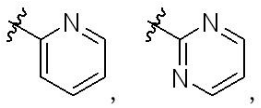
であり、かつ、（価数が許容する限りで）それぞれが０～３個のＲ２ａで置換されている、式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００６９】

別の局面において、

Ｒ２がフェニル、

【化２７】



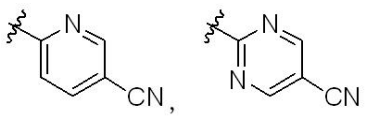
であり、かつ、（価数が許容する限り）それぞれが０～３個のＲ２ａで置換される、式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００７０】

別の局面において、

Ｒ２がフェニル、

【化２８】



であり、かつ、（価数が許容する限り）それぞれが０～２個のＲ２ａで置換される、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００７１】

別の局面において、
化合物が実施例から選択される、
式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物、その塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、または溶媒和物が開示される。

【００７２】

別の局面において、薬学的に許容可能な担体、および任意の１つ以上の式(Ｉ)の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面もしくは実施例によって記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が開示される。

【００７３】

別の局面において、治療または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面もしくは実施例によって記載される式（Ｉ）の化合物を投与することを特徴とする、ＲＯＭＫの阻害によって調節することができる、１つ以上の疾患または障害の治療方法が開示され、ここで、当該疾患または障害は、利尿またはナトリウム利尿の促進によって治療される。

【００７４】

別の局面において、ＲＯＭＫ阻害によって調節することができる、１つ以上の疾患または障害の治療または予防方法が開示され、ここで、任意の実施態様の化合物は、少なくとも１つの他の種類の治療剤との組み合わせで投与される。

【００７５】

別の局面において、治療または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、または他の任意の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物を投与することを特徴とする、多くの疾患または障害、またはＲＯＭＫ関連障害の治療または予防方法であって、当該疾患または障害が、利尿またはナトリウム利尿の促進によって治療される方法が開示される。

【００７６】

別の局面において、任意の実施態様の化合物が、少なくとも１つの他の種類の治療剤と組み合わせて投与される、疾患または障害の治療または予防方法が開示される。別の局面において、本発明は、実施例化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物から選択される化合物を提供する。

【００７７】

別の局面において、本発明は、実施例の範囲内の化合物の一覧の任意のサブセットから選択される化合物を提供する。
別の局面において、本発明は、利尿またはナトリウム利尿が必要な患者のための、高血圧または心不全の治療を提供する。

【００７８】

別の局面において、本発明は高血圧の治療を提供する。
別の局面において、本発明は高血圧、特発性高血圧、治療抵抗性高血圧、および／または肺高血圧の治療を提供する。

【００７９】

別の局面において、本発明は心不全の治療を提供する。
別の局面において、本発明は、浮腫、心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、糖尿病性心不全、および／または急性非代償性心不全の治療を提供する。

【００８０】

本発明は、その精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の具体的な形態におい

て実施されうる。本発明は、本明細書に記載される、本発明の好ましい局面の全ての組み合わせを含む。本発明の任意のおよび全ての実施態様は、さらなる実施態様を記載するために、他の任意の実施態様と組み合わせられうることが理解される。実施態様の個々の要素は、それ自体で独立した実施態様であることもまた理解される。さらに、実施態様の任意の要素は、さらなる実施態様を記載するために、任意の実施態様からの任意の、および全ての他の要素と組み合わされることを意味する。

【００８１】

定義

本発明の特徴および利点は、以下の詳細な記載を読めば、当業者にさらに容易に理解されうる。明確性の理由のため、別個の実施態様の文脈において、前記および下記で記載される本発明のいくつかの特徴はまた、組み合わされて単一の実施態様を形成しうることを理解されたい。逆に、簡潔性の理由のため、単一の実施態様の文脈において記載される本発明の様々な特徴はまた、組み合わされてそれらのサブコンビネーションを形成しうる。本明細書で例示的または好ましいと特定された実施態様は、例示することを意図し、限定することを意図しない。

本明細書において特に記載しない限り、単数形での言及はまた、複数形を含みうる。例えば、「ａ」および「ａｎ」は、１、または１以上のいずれかをいいうる。

【００８２】

本明細書で用いられる語句「化合物」は、少なくとも１つの化合物をいう。例えば、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物；および２つ以上の式（Ｉ）の化合物を含む。

特に言及されない限り、不飽和な価数を有する任意のヘテロ原子は、価数を飽和させるのに十分な水素原子を有すると推定される。

【００８３】

本明細書に記載される定義は、引用によって本明細書に援用される任意の特許、特許出願、および／または特許出願公開に記載される定義よりも優先される。

本発明を記載するために用いられる様々な用語の定義を、以下に列挙する。これらの定義は、個別に、またはより大きなグループの一部としてのいずれかで、（特定の場合に限定されない限り）明細書を通して使用される用語に適用される。

【００８４】

明細書を通して、その基および置換基は、安定な部位および化合物を提供するように、当業者によって選択されうる。置換基の定義が１つより多い置換基を表している場合、それぞれの置換基は独立して、他の置換基から選択される。

【００８５】

当技術分野で用いられる慣習に従って、

【化２９】



は、コアまたは骨格構造への基または置換基の結合点である結合を表すために、本明細書における構造式において用いられる。

【００８６】

本明細書で用いられる用語「ハロ」および「ハロゲン」は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩをいう。

用語「シアノ」は、基－ＣＮをいう。

用語「アミノ」は、基－ＮＨ$_2$をいう。

用語「オキソ」は、基＝Ｏをいう。

【００８７】

本明細書で用いられる用語「アルキル」は、例えば、１～１２個の炭素原子、１～６個の炭素原子、および１～４個の炭素原子を含む、分岐鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方をいい、Ｃ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、およびＣ$_4$アルキル基を含むことが意図される。アルキ

ル基の例としては、限定されないが、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（例えば、ｎ－プロピルおよびｉ－プロピル）、ブチル（例えば、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、およびｔ－ブチル）、およびペンチル（例えば、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）、ｎ－ヘキシル、２－メチルペンチル、２－エチルブチル、３－メチルペンチル、および４－メチルペンチルが挙げられる。記号「Ｃ」の後の下付文字において数字が現れる場合、当該下付文字は、特定の基が含みうる炭素原子の数をさらに具体的に定義する。例えば、「Ｃ１－６アルキル」は、１～６個の炭素原子を有する、直鎖および分岐鎖アルキル基を表す。

【００８８】

本明細書で用いられる用語「ハロアルキル」は、１つ以上のハロゲン原子で置換された、分岐鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。例えば、「Ｃ１－４ハロアルキル」は、１つ以上のハロゲン原子で置換された、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、およびＣ４アルキル基を含むことが意図される。ハロアルキル基の代表的な例としては、限定されないが、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＦＣｌ２、および－ＣＨ２ＣＦ３が挙げられる。

【００８９】

本明細書で用いられる用語「フルオロアルキル」は、１つ以上のフッ素原子で置換された、分岐鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。例えば、「Ｃ１－４フルオロアルキル」は、１つ以上のフッ素原子で置換された、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、およびＣ４アルキル基を含むことが意図される。フルオロアルキル基の代表的な例としては、限定はされないが、－ＣＦ３および－ＣＨ２ＣＦ３が挙げられる。

【００９０】

用語「ヒドロキシアルキル」は、１つ以上のヒドロキシル基で置換された、分岐鎖および直鎖飽和アルキル基を含む。例えば、「ヒドロキシアルキル」としては、－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、およびＣ１－４ヒドロキシアルキルが挙げられる。

【００９１】

本明細書で用いられる用語「シクロアルキル」は、飽和環炭素原子から１つの水素原子を除去した、非芳香族単環式または多環式炭化水素分子に由来する基をいう。シクロアルキル基の代表的な例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。記号「Ｃ」の後の下付文字において数字が現れる場合、当該下付文字は、特定のシクロアルキル基が含みうる炭素原子の数をさらに具体的に定義する。例えば、「Ｃ３－６シクロアルキル」は、３～６個の炭素原子を有するシクロアルキル基を表す。

【００９２】

本明細書で用いられる用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子基に結合したアルキル基、例えば、メトキシ基（－ＯＣＨ３）をいう。例えば、「Ｃ１－３アルコキシ」は、１～３個の炭素原子を有するアルコキシ基をいう。

【００９３】

用語「ハロアルコキシ」および「－Ｏ（ハロアルキル）」は、酸素結合（－Ｏ－）を介して結合した、前記で定義されたハロアルキル基を表す。例えば、「Ｃ１－４ハロアルコキシ」は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、およびＣ４ハロアルコキシ基を含むことを意図する。

【００９４】

用語「フルオロアルコキシ」および「－Ｏ（フルオロアルキル）」は、酸素結合（－Ｏ－）を介して結合した、前記で定義されたフルオロアルキル基を表す。例えば、「Ｃ１－４フルオロアルコキシ」は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、およびＣ４フルオロアルコキシ基を含むことを意図する。

【００９５】

本明細書で用いられる用語「アリール」は、４～１０、または６～１０個の炭素原子を含む芳香環に結合した１つの水素を除去した、芳香環を含む分子に由来する原子の基をいう。２つ以上の環を有するアリール基は、芳香環のみを含まなければならない。アリール基の代表的な例としては、限定されないが、フェニルおよびナフチルが挙げられる。アリー

ル環は非置換であってもよく、価数が許容する限りで１つ以上の置換基を含んでもよい。
【００９６】
本明細書で用いられる用語「ベンジル」は、メチル基の水素原子の１つがフェニル基で置き換えられたものをいう。フェニル環は非置換であってもよく、価数が許容する限りで１つ以上の置換基を含んでもよい。
【００９７】
用語「ヘテロ原子」は、酸素（Ｏ）、硫黄（Ｓ）、および窒素（Ｎ）をいう。
本明細書で用いられる用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」は、置換および非置換の、飽和、部分的に飽和な、芳香族３～７員の単環式基、７～１１員の二環式基、および１０～１５員の三環式基をいい、ここで、当該環の少なくとも１つは、少なくとも１つのヘテロ原子（Ｏ、Ｓ、またはＮ）を有し、前記ヘテロ環を含む環は、Ｏ、Ｓ、およびＮから選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むそのような基のそれぞれの環は、１または２個の酸素または硫黄原子、および／または１から４個の窒素原子を含むことができ、ただし、それぞれの環におけるヘテロ原子の総数は４以下であり、さらに、当該環は少なくとも１つの炭素原子を含む。窒素および硫黄原子は適宜、酸化されていてもよく、窒素原子は適宜、４級化されていてもよい。二環式および三環式基を完成させる縮合環は、他のヘテロ原子、または炭素原子のみを含んでもよく；飽和、部分的に飽和、または芳香族であってもよい。ヘテロシクロ基は、ヘテロシクロ基中の任意の利用可能な窒素または炭素原子において、結合されうる。用語「ヘテロ環」は、「ヘテロアリール」基を含む。価数が許容する限り、前記のさらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合、それは適宜、＝Ｏ（オキソ）でさらに置換されていてもよい。
【００９８】
用語「ヘテロアリール」は、少なくとも１つの環において少なくとも１つのヘテロ原子（Ｏ、Ｓ、またはＮ）を有する、置換および非置換の、芳香族５～６員単環式基、９～１０員の二環式基、および１１～１４の三環式基をいい、ここで、前記ヘテロ原子含有環は、好ましくは、独立してＯ、Ｓ、および／Ｎから選択される、１、２、または３個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むヘテロアリール基のそれぞれの環は、１または２個の酸素または硫黄原子、および／または１～４個の窒素原子を含むことができ、ただし、それぞれの環におけるヘテロ原子の総数は４以下であり、それぞれの環は少なくとも１つの炭素原子を有する。二環式基を完成させる縮合環は芳香族であり、他のヘテロ原子または炭素原子のみを含むことができる。窒素および硫黄原子は適宜酸化されていてもよく、窒素原子は適宜、４級化されていてもよい。二環式および三環式ヘテロアリール基は、芳香環のみを含まなければならない。ヘテロアリール基は、任意の環の利用可能な任意の窒素または炭素原子において結合されうる。ヘテロアリール環系は非置換であってもよく、１つ以上の置換基を含んでもよい。
【００９９】
単環式ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルが挙げられる。
【０１００】
二環式ヘテロアリール基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、およびピロロピリジルが挙げられる。
【０１０１】
語句「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー性応答、または他の問題もしくは合併症がなく、合理的なベネフィット／リスク比

に見合った、ヒトおよび動物の組織と接触させて用いるのに適切な、これらの化合物、物質、組成物および／または投与形態を指すために、本明細書において用いられる。

【０１０２】

式（Ｉ）の化合物は、非晶質固体または結晶固体として提供されうる。式（Ｉ）の化合物を非晶質固体として得るために、凍結乾燥を用いることができる。

【０１０３】

式（Ｉ）の化合物の溶媒和物（例えば、水和物）はまた、本発明の範囲内であることが、さらに理解されるべきである。用語「溶媒和物」は、式（Ｉ）の化合物と、有機または無機であるかに関わらず、１つ以上の溶媒分子の物理的な会合を意味する。この物理的会合としては、水素結合が挙げられる。溶媒和物を単離することができるいくつかの例としては、例えば、１つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれている場合が挙げられる。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を含む。溶媒和物の例としては、水和物、エタノラート、メタノラート、イソプロパノラート、アセトニトリル溶媒和物、および酢酸エチル溶媒和物が挙げられる。溶媒和の方法は、当技術分野において既知である。

【０１０４】

プロドラッグの様々な形態は、当技術分野において周知であり、以下に記載される：

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard－Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 － 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); and

d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley－VCH, 2003).

【０１０５】

さらに、式（Ｉ）の化合物は、合成の後、単離および精製して、９９％以上の重量比の式（Ｉ）の化合物を含む組成物を得ることができ（「実質的に純粋」）、これを次いで、本明細書に記載されるように使用または製剤化する。そのような「実質的に純粋な」式（Ｉ）の化合物はまた、本明細書において、本発明の一部として考慮される。

【０１０６】

本明細書に記載される式Ｉの化合物、および／または実施例は、いくつかの場合において、本発明の範囲内でもある塩を形成しうる。本明細書に記載される式Ｉの化合物、および／または実施例についての言及は、特に言及されない限り、それらの塩についての言及を含むと理解される。本明細書で用いられる用語「塩」は、無機および／または有機酸および塩基と共に形成される、酸性および／または塩基性塩を表す。双性イオン（分子内塩、または内部塩）は、本明細書で用いられる用語「塩」に含まれる（例えば、Ｒ置換基がカルボキシル基などの酸性基を含む場合、双性イオンが形成されうる）。また、アルキルアンモニウム塩などの４級アンモニウム塩も、本明細書に含まれる。薬学的に許容可能な（すなわち、非毒性の、生理学的に許容可能な）塩が好ましいが、他の塩は、例えば、合成の間に用いられうる単離または精製ステップにおいて有用である。式Ｉの化合物の塩は、例えば、化合物Ｉを、当量などの分量の酸または塩基と、塩が沈殿するような溶媒において、または水性溶媒において反応させ、次いで凍結乾燥させることによって形成されうる。本明細書において用いられる「薬学的に許容可能な塩」は、親化合物がその酸性または塩基性塩を形成することによって修飾された、本開示の化合物の誘導体をいう。薬学的に許容可能な塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性基の無機酸または有機酸；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機性塩が挙げられる。薬学的に許容可能な塩としては、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成される、親化合物の従来の非毒性塩、または４級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来の非毒性塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸な

どの無機酸に由来するもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸などの有機酸などから合成される塩が挙げられる。

【０１０７】

「塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的有効性および性質を保持し、生物学的に、またはその他の点で望ましくないものではない塩をいう。これらの塩は、遊離酸に無機塩基または有機塩基を添加することによって合成される。無機塩基に由来する塩としては、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが挙げられる。ある局面において、無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。有機塩基に由来する塩としては、限定されないが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの、１級、２級、および３級アミン、天然に存在する置換アミンなどの置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂の塩が挙げられる。別の局面において、有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

【０１０８】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な程度の純度に単離すること、および有効な治療剤への製剤化に耐えるのに十分に頑強な化合物を示すことを意図する。本発明は安定な化合物を具体化することを意図する。置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ、許容される。

【０１０９】

「治療上の有効量」は、本発明の化合物のみの分量、または請求される化合物の組み合わせの分量、またはＲＯＭＫの阻害剤として働くのに有効な、もしくは心血管疾患の治療または予防に有効な他の活性成分との組み合わせにおける、本発明の化合物の分量を含むことが意図される。

【０１１０】

別の局面において、治療上の有効量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、または他の実施態様もしくは局面によって記載される式（Ｉ）の化合物を、治療または予防が必要な患者に投与することを特徴とする、ＲＯＭＫ阻害によって調節することができる、１つ以上の疾患または障害の治療または予防のための方法が開示され、ここで、当該疾患または障害は、利尿またはナトリウム利尿の促進によって治療される。

【０１１１】

別の局面において、利尿またはナトリウム利尿の促進によって治療することができる、１つ以上の疾患または障害の治療方法が開示され、ここで、当該心血管疾患としては、限定されないが、高血圧、冠動脈疾患、卒中、心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、糖尿病性心不全、急性非代償性心不全、術後容量過負荷、特発性浮腫、肺高血圧、肺動脈性肺高血圧、難治性高血圧心不全、ネフローゼ症候群、および急性腎不全が挙げられる。

【０１１２】

本明細書で用いられる「治療する」または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける、疾患状態の治療を含み、（ａ）特に、哺乳動物が疾患状態の素因を有するが、未だ疾患を有すると診断されていない場合に、そのような哺乳動物において疾患状態の発症を予防すること；（ｂ）疾患状態を抑制すること、すなわち、その進行を停止させること；および／

または（ｃ）疾患状態を緩和すること、すなわち、疾患状態の退縮を引き起こすことを含む。

【０１１３】

本発明の化合物は、同位体が天然の存在比で生じるか、あるいは天然の存在比よりも大きい量に濃縮されているかに関わらず、本発明の化合物中に生じる原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体としては、同じ原子数を有するが、異なる質量数を有する原子が挙げられる。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体としては、重水素（Ｄ）およびトリチウム（Ｔ）が挙げられる。炭素の同位体としては、１３Ｃおよび１４Ｃが挙げられる。例えば、メチル（－ＣＨ３）はまた、－ＣＤ３、－ＣＨＤ２、または－ＣＨ２Ｄなどの重水素化メチル基を含む。

【０１１４】

式（Ｉ）で記載される化合物は、治療される状態に適切な任意の手段によって投与することができ、部位特異的治療の必要性または送達される式（Ｉ）の化合物の量によって変化しうる。

【０１１５】

式（Ｉ）の化合物、および１つ以上の非毒性の薬学的に許容可能な担体、および／または希釈剤、および／またはアジュバント（本明細書において、合わせて「担体」物質と称される）、および必要に応じて、他の活性成分を含む医薬組成物のクラスもまた、本発明の範囲内に含まれる。式（Ｉ）の化合物は、任意の適切な経路によって、好ましくはそのような経路に適合する医薬組成物の形態において、意図される治療のために有効な用量において、投与されうる。本発明の化合物および組成物は、従来の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含む単位剤形において、例えば、経口投与、粘膜投与、または血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、および胸骨内投与などの、非経口投与されうる。例えば、医薬担体は、マンニトールまたはラクトース、および微結晶セルロースの混合物を含みうる。混合物は、例えばステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、およびクロスポビドンなどの崩壊剤などの、さらなる成分を含みうる。担体混合物は、ゼラチンカプセルに充填されうる、または錠剤として圧縮されうる。医薬組成物は、例えば、経口剤形、または点滴として投与されうる。

【０１１６】

経口投与のために、医薬組成物は例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液、または液体の形態でありうる。医薬組成物は好ましくは、特定の分量の活性成分を含む、単位剤形の形態に製造される。例えば、医薬組成物は、約０．１から１０００ｍｇ、好ましくは約０．２５から２５０ｍｇ、およびさらに好ましくは約０．５から１００ｍｇの範囲の分量の活性成分を含む、錠剤またはカプセルとして提供されうる。ヒトまたは他の哺乳動物に適切な１日用量は、患者の病状および他の因子に応じて大きく変化しうるが、従来の方法を用いて決定することができる。

【０１１７】

本明細書において考慮される任意の医薬組成物は、例えば、任意の許容可能で適切な経口製剤によって、経口送達されることができる。経口製剤の例としては、限定はされないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、硬および軟カプセル、液体カプセル、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。経口投与を意図した医薬組成物は、経口投与を意図した医薬組成物の製造のための、当技術分野において既知の任意の方法に従って、合成することができる。薬学的に口当たりの良い製剤を提供するために、本発明に記載される医薬組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤、および防腐剤から選択される、少なくとも１つの薬剤を含むことができる。

【０１１８】

錠剤は、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を、錠剤の製造に適切な、少なくとも１つの非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合することによって、製造することができる。賦形剤の例としては、限定はされないが、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウ

ム、ラクトース、リン酸カルシウム、およびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンデンプン、およびアルギン酸などの造粒および崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニル－ピロリドン、およびアカシアなどの結合剤；並びに、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびタルクなどの滑沢剤が挙げられる。さらに、錠剤はコーティングされてなくても、または不快な味の薬物の悪い味を隠すため、または消化管において活性成分の崩壊および吸収を遅らせ、それによって活性成分の効果を長期間維持するためのいずれかのために、既知の技術によってコーティングされていてもよい。水可溶性の矯味物質の例としては、限定はされないが、ヒドロキシプロピル－メチルセルロースおよびヒドロキシプロピル－セルロースが挙げられる。除放性物質の例としては、限定されないが、エチルセルロースおよびセルロースアセテートブチレートが挙げられる。

【０１１９】

硬ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を、例えば、炭酸カルシウム；リン酸カルシウム；およびカオリンなどの、少なくとも１つの不活性個体希釈剤と混合することによって、製造することができる。

【０１２０】

軟ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を、例えば、ポリエチレングリコールなどの、少なくとも１つの水可溶性担体；および、例えば、ピーナツ油、流動パラフィン、およびオリーブ油などの、少なくとも１つの油媒体と混合することによって、製造することができる。

【０１２１】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を、水性懸濁液の製造に適切な、少なくとも１つの賦形剤と混合することによって製造することができる。水性懸濁液の製造に適切な賦形剤の例としては、限定されないが、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニル－ピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガムなどの懸濁化剤；例えば、天然に存在するフォスファチド、例えばレシチンなどの分散または湿潤剤；例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレンなどの、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物；例えば、ヘプタデカエチレン－オキシセタノールなどの、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物；例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどの、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物；並びに、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物が挙げられる。水性懸濁液はまた、例えば、エチルおよびｎ－プロピル ｐ－ヒドロキシベンゾエートなどの、少なくとも１つの防腐剤；少なくとも１つの着色剤；少なくとも１つの香味剤；および／または少なくとも１つの甘味剤、例えば、限定されないが、スクロース、サッカリン、およびアスパルテームなどを含むことができる。

【０１２２】

油性懸濁液は、例えば、落花生油；オリーブ油；ゴマ油；およびココナッツ油などの植物油、または例えば、流動パラフィンなどの鉱油のいずれかに、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を懸濁されることによって製造することができる。油性懸濁液はまた、例えば、蜜蝋；固形パラフィン；およびセチルアルコールなどの、少なくとも１つの濃化剤を含むことができる。口当たりの良い油性懸濁液を提供するために、前記で既に記載された少なくとも１つの甘味剤、および／または少なくとも１つの香味剤を、油性懸濁液に加えることができる。油性懸濁液はさらに、例えば、限定されないが、例えばブチルヒドロキシアニソール、およびアルファ－トコフェロールなどの抗酸化剤などの、少なくとも１つの防腐剤を含むことができる。

【０１２３】

分散性粉末および顆粒は、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を、少なくとも１

つの分散および／または湿潤剤；少なくとも１つの懸濁化剤；および／または少なくとも１つの防腐剤と混合することによって製造することができる。適当な分散剤、湿潤剤、および懸濁化剤は、前記で既に記載される。防腐剤の例としては、限定されないが、例えば、アスコルビン酸などの抗酸化剤が挙げられる。さらに、分散性粉末および顆粒はまた、例えば、限定されないが、甘味剤；風味剤；および着色剤などの、少なくとも１つの賦形剤を含むことができる。

【０１２４】

少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして製造することができる。式（Ｉ）の化合物を含むエマルジョンの油層は、既知の方法において既知の成分から構成されうる。油層は、限定されないが、例えば、オリーブ油および落花生油などの植物油；例えば、流動パラフィンなどの鉱油；およびそれらの混合物によって製造されうる。当該語句が単に乳化剤を含みうる場合、少なくとも１つの乳化剤と、脂肪または油との混合物、または脂肪および油の両方との混合物を含みうる。適切な乳化剤としては、限定されないが、例えば、大豆レシチンなどの、天然に存在するフォスファチド；例えば、ソルビタンモノオレエートなどの、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する、エステルまたは部分エステル；並びに、例えば、ポリオキシエチレン ソルビタンモノオレエートなどの、部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物が挙げられる。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として働く親油性乳化剤と共に含まれる。油および脂肪の両方を含むのもまた好ましい。合わせて、安定化剤を含む、または含まない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、油および脂肪を共に含むワックスは、クリーム製剤の油性分散層を形成する、いわゆる乳化軟膏基質を構成する。エマルジョンはまた、甘味剤、香味剤、防腐剤、および／または抗酸化剤を含むことができる。本発明の製剤において使用するのに適切な、乳化剤およびエマルジョン安定化剤としては、単体で、またはワックス、もしくは当技術分野において周知の他の物質と共に、Ｔｗｅｅｎ ６０、Ｓｐａｎ ８０、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリルが挙げられる。

【０１２５】

式（Ｉ）の化合物はまた、任意の薬学的に許容可能な、適切な注入可能な形態において、例えば、静脈内、皮下、および／または筋肉内投与することができる。注入可能な形態の例としては、限定されないが、例えば、水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液などの許容可能なビヒクルおよび溶媒を含む、無菌水溶液；無菌水中油型マイクロエマルジョン；および、水性または油性懸濁液が挙げられる。

【０１２６】

非経口投与のための製剤は、水性または非水性の等張無菌注入可能溶液または懸濁液の形態でありうる。これらの溶液および懸濁液は、経口投与製剤において使用するための、前記の１つ以上の担体または希釈剤を用いて、または他の適切な分散または湿潤剤、および懸濁化剤を用いて、無菌粉末または顆粒から製造されうる。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガム、および／または様々な緩衝液中に溶解されうる。他のアジュバントおよび投与形態は、医薬品分野において、十分に広く知られている。活性成分はまた、食塩水、デキストロース、または水などの適切な担体と共に、またはシクロデキストリン（すなわち、Ｃａｐｔｉｓｏｌ）、共溶媒可溶化剤（すなわち、プロピレングリコール）、またはミセル可溶化剤（すなわち、Ｔｗｅｅｎ ８０）と共に、組成物として注射によって投与されうる。

【０１２７】

無菌注入可能製剤はまた、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の、無菌注入可能溶液または懸濁液でありうる。許容可能なビヒクルとして利用されうるものは、水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液でありうる。さらに、無菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として従来から用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドなどの、任意の無味の不揮発

性油が用いられうる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の製造において使用される。

【０１２８】

無菌注入可能な水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、１）油層、例えば、大豆油およびレシチンの混合物などに、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を溶解させ；２）式（Ｉ）を含む油層を、水およびグリセロール混合物と組み合わせて；３）当該混合物を処理して、マイクロエマルジョンを形成させることによって製造することができる。

【０１２９】

無菌水性または油性懸濁液は、当技術分野において既知である方法に従って、合成することができる。例えば、無菌水溶液または懸濁液は、例えば、１，３－ブタンジオールなどの非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒と共に製剤化することができ；無菌油性懸濁液は、例えば、合成モノまたはジグリセリドなどの、無菌不揮発性油などの、無菌非毒性の許容可能な溶媒または懸濁媒；並びに、例えば、オレイン酸などの脂肪酸と共に、製造することができる。

【０１３０】

本発明の医薬組成物において用いられうる、薬学的に許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルとしては、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、ｄ－アルファ－トコフェロールポリエチレングリコール１０００スクシネートなどの自己乳化型薬物送達システム（ＳＥＤＤＳ）、Ｔｗｅｅｎなどの薬学的剤形に用いられる界面活性剤、クレモフォール界面活性剤（ＢＡＳＦ）などのポリエトキシ化ヒマシ油、または他の同様のポリマー性送達物質、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどの緩衝液物質、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、マグネシウム三ケイ酸、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、ポリアクリル酸、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂などの、飽和植物脂肪酸、水、塩、または電解質の部分グリセリド混合物が挙げられる。アルファ－、ベータ－、およびガンマ－シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または２－および３－ヒドロキシプロピル－シクロデキストリンなどの、ヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、または他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載される式の化合物の送達を向上させるために、有利に用いられうる。

【０１３１】

医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物を含む、１つ以上の単位剤形を含みうる、パックまたはディスペンサー中で提供されうる。パックは、例えば、ブリスターパックなどの、金属またはプラスチック箔を含むことができる。パックまたはディスペンサー装置には、投与の説明書を添付することができる。

【０１３２】

本発明の薬学的に活性な化合物は、ヒトおよび他の哺乳動物などの患者への投与のための医学的薬剤を製造するために、薬学の従来の方法に従って合成することができる。医薬組成物は、安定化などの従来の製剤工程に付され、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、および緩衝液などの従来のアジュバントを含みうる。錠剤および丸剤はさらに、腸溶性コーティングとともに製造することができる。そのような組成物はまた、湿潤剤、甘味剤、風味剤、および芳香剤などのアジュバントを含みうる。

【０１３３】

本発明の化合物および／または組成物によって、疾患状態を治療するために投与される化合物の分量、および用量レジメンは、対象の年齢、体重、性別、病状、疾患の種類、疾患の重症度、投与経路および頻度、並びに用いられる特定の化合物などの様々な因子に応じて変化する。そのため、用量レジメンは大きく変化しうるが、標準的な方法を用いて規定通りに決定することができる。約０．００１～１００ｍｇ／体重ｋｇ、好ましくは約０．

００２５および約５０ｍｇ／体重ｋｇの間、最も好ましくは約０．００５～１０ｍｇ／体重ｋｇの間の１日用量が適切でありうる。１日用量は、１日あたり１～４回で投与することができる。他の投与スケジュールとしては、週に１回投与、および２日に１回投与のサイクルが挙げられる。

【０１３４】

治療上の目的のために、本発明の活性な化合物は通常、適応する投与経路に適切な、１つ以上のアジュバントと組み合わせられる。経口投与される場合、化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカノン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および／またはポリビニルアルコールと組み合わせてもよく、その後、簡便な投与のために錠剤化またはカプセル化されうる。そのようなカプセルまたは錠剤は、活性な化合物のヒドロキシプロピルメチルセルロース中の懸濁液で提供されうるような、除放性製剤を含みうる。

【０１３５】

本発明の医薬組成物は、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、並びに、適宜、薬学的に許容可能な任意の担体、アジュバント、およびビヒクルから選択されるさらなる薬剤を含んでもよい。本発明の代替組成物は、本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物、またはそのプロドラッグ、および薬学的に許容可能な担体、アジュバント、またはビヒクルを含む。

【０１３６】

医薬組成物は、他の治療剤を含んでもよく、例えば、従来の固体または液体ビヒクルまたは希釈剤、並びに医薬製剤の分野において周知のものなどの技術に従って、目的の投与形態に適切な種類の薬学的な添加物（例えば、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定化剤、および香味剤）などを用いることによって、製剤化されうる。

【０１３７】

本発明はまた、製品を含む。本明細書で用いられる製品は、限定されないが、キットおよびパッケージを含むことが意図される。本発明の製品は、（ａ）第一容器；（ｂ）第一容器内に位置する医薬組成物、ここで、当該組成物は、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、第一治療剤を含む；および（ｃ）当該医薬組成物が、心血管障害、利尿、および／またはナトリウム利尿の治療のために用いることができることを記載した添付文書を含む。別の実施態様において、添付文書は、当該医薬組成物を（前記で定義されるように）第二治療剤と組み合わせて、心血管障害、利尿、および／またはナトリウム利尿を治療することができることを記載する。製品はさらに、（ｄ）第二容器、ここで、構成成分（ａ）および（ｂ）は、第二容器内に位置し、成分（ｃ）は第二容器の内部および外部に位置する、を含むことができる。第一および第二容器内に位置するとは、それぞれの容器が、その境界内にその品目を保持することを意味する。

【０１３８】

第一容器は、医薬組成物を保持するために用いられる容器である。この容器は、製造、保管、配送、および／または個別／大量販売のためでありうる。第一容器は、ボトル、瓶、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ（例えば、クリーム製剤用）、または医薬製品の製造、保持、保管、もしくは流通に用いられる、他の任意の容器を含むことが意図される。

【０１３９】

第二容器は、第一容器、および適宜、添付文書を保持するために用いられるものである。第二容器の例としては、限定はされないが、箱（例えば、ボール紙またはプラスチック）、クレート、カートン、袋（例えば、紙またはプラスチック袋）、小袋、および大袋が挙げられる。添付文書は、第一容器の外側に、テープ、のり、ホチキス、または他の添付方法によって物理的に添付することができ、あるいは、最初の容器に物理的な手段で添付することなく、第二容器内に置くことができる。あるいは、添付文書は第二容器の外側に位置する。第二容器の外側に位置する場合、添付文書は、テープ、糊、ホチキス、または他

の添付方法によって、物理的に添付されているのが好ましい。あるいは、物理的に添付することなく、第二容器の外側に隣接または接触することができる。

【０１４０】

添付文書は、第一容器内に位置する医薬組成物に関する情報を記載するラベル、タグ、標識、または他の記載シートである。記載される情報は、通常、製品が販売される地域を管理する規制当局（例えば、米国食品医薬品局）によって決定される。好ましくは、添付文書は、当該医薬組成物が承認された適応症を具体的に記載する。添付文書は、その中またはその上に含まれる情報を読むことができる任意の材料で作られうる。好ましくは、添付文書は、その上に目的の情報を形成された（例えば、印刷または適用された）、印刷可能な物質（例えば、紙、プラスチック、ボール紙、ホイル、接着剤付き紙またはプラスチック）である。

【０１４１】

有用性

本発明の化合物は、ＲＯＭＫの活性を阻害する。そのため、式（Ｉ）の化合物は、ＲＯＭＫの阻害に関連する病状の治療において、有用性を有する。

【０１４２】

本明細書において記載される化合物は、体からの水およびナトリウムの排泄の増加によって利益を生じる、任意の疾患の治療および／または予防、または利尿またはナトリウム利尿が必要な任意の患者を意図する。具体的な障害としては、高血圧または心不全（急性非代償性および慢性、拡張期および収縮期）の任意の形態が挙げられる。心不全の治療では、化合物は急性非代償性心不全を治療し、浮腫および他の症状を減少させるため、および／または他の種類の利尿剤に対する耐性を克服させるため、または入院期間を短縮させるために用いられうる。化合物はまた、退院後、または慢性治療における心不全において用いて、症状を治療し、急性代償不全および入院の再発を減少させることができうる。利尿剤またはナトリウム利尿またはその両方が治療上または予防上の利益を有しうる他の障害としては、術後容量過負荷、特発性浮腫などの任意の浮腫性状態、肺動脈性肺高血圧などの高血圧、心不全、ネフローゼ症候群、および急性腎不全が挙げられる。

【０１４３】

本発明に記載される化合物は、様々なヒトの病気の治療および／または予防に有用である。本発明に記載される化合物は、単独療法として、または治療的により大きな利益を提供しうる他の治療剤との組み合わせにおいてのいずれかで、有用でありうる。本発明の化合物が有用でありうる病気としては、心血管疾患：および利尿またはナトリウム利尿の促進が挙げられる。

【０１４４】

ある実施態様において、心血管疾患の治療方法が提供される。特に、心血管疾患としては、限定はされないが、高血圧、冠動脈疾患、卒中、心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、糖尿病性心不全、急性非代償性心不全、術後容量過負荷、特発性浮腫、肺高血圧、肺動脈性肺高血圧、心不全、ネフローゼ症候群、および急性腎不全が挙げられる。例えば、障害を治療するための治療上の有効量は、本実施態様の方法において投与されうる。

【０１４５】

ある実施態様において、利尿またはナトリウム利尿の促進のための方法が提供される。

１つ以上のさらなる薬学的に活性な薬剤は、他の任意の利尿剤のクラス（チアジド、ループ、カリウム保持性、浸透圧性、炭酸脱水酵素阻害剤、鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト）、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、アンギオテンシン受容体遮断剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、デュアル・アンギオテンシン受容体アンタゴニストおよび中性エンドペプチダーゼ阻害剤、アルドステロンアンタゴニスト、ナトリウム利尿ペプチド、カルシウムチャネル遮断剤、リラキシンまたはリラキシン模倣物、変力剤、末梢血管拡張剤、または鉱質コルチコイド受容体アンタゴニストからの任意の他の利尿剤などの、本明細書に記載される化合物との組み合わせで投与されうる。ある実施態様は、治療に用いるための式（Ｉ）の化合物を提供する。本実施態様において、治療における使用としては、

治療上の有効量の式（Ｉ）の化合物の投与が挙げられる。
【０１４６】
本発明はまた、心血管疾患の治療のための医薬の製造のための、式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。本実施態様において、医薬の製造のための使用としては、心血管疾患の治療のための、治療上の有効量の式（Ｉ）の化合物の投与が挙げられる。
【０１４７】
本発明はまた、利尿またはナトリウム利尿の促進のための医薬の製造のための、式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。
ある実施態様において、式（Ｉ）の化合物は、タリウム・フラックス・アッセイで測定して、１０μＭ未満、例えば、０．００１から１０μＭ未満のＩＣ５０値でＲＯＭＫ活性を阻害する。好ましくは、式（Ｉ）の化合物は、１μＭ、例えば、０．００１から１μＭ未満のＩＣ５０値でＲＯＭＫ活性を阻害する。他の化合物は、１００ｎＭ未満、例えば、１から１００ｎＭのＩＣ５０値でＲＯＭＫ活性を阻害する。
【０１４８】
以下の「実施例」の節で具体化される、式（Ｉ）の化合物の例は、以下に記載される１つ以上のアッセイにおいて試験された。
製造方法
用いられる記号の定義は以下の通りである。
【表１】

Ａｒ	アリール
ＡＣＮ	アセトニトリル
$BF_3.OEt_2$	三フッ化ホウ素エーテラート
CH_2Cl_2	ジクロロメタン
$CHCl_3$	クロロホルム
$CDCl_3$	重水素化クロロホルム
CD_3OD	重水素化メタノール
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＭＡＰ	４－ジメチルアミノピリジン

【表２】

ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＤＭＳＯ－ｄ$_6$	重水素化ジメチルスルホキシド
Ｅｔ	エチル
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥｔＯＨ	エタノール
ＨＡＴＵ	（Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）
ＨＣｌ	塩酸
ＨＣＯＯＨ	ギ酸
ＨＣＯＯＮＨ$_4$	ギ酸アンモニウム
ＫＩ	ヨウ化カリウム
Ｋ$_2$ＣＯ$_3$	炭酸カリウム
ＫＯＡｃ	酢酸カリウム
Ｋ$_3$ＰＯ$_4$	リン酸カリウム
ＬｉＯＨ	水酸化リチウム
Ｍｅ	メチル
ＭｅＯＨ	メタノール

【表３】

ＮａＨ	水素化ナトリウム
$NaHCO_3$	重炭酸ナトリウム
$NaNO_2$	亜硝酸ナトリウム
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム
$Na_2S_2O_3$	チオ硫酸ナトリウム
NH_3	アンモニア
NH_4OAc	酢酸アンモニウム
Ｐｄ／Ｃ	パラジウム／炭素
Pd_2（ｄｂａ）$_3$	トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）
$Pd(dppf)_2Cl_2:CH_2Cl_2$	［１，１’ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ジクロロメタン錯体
ＰＯＣｌ$_3$	オキシ塩化リン
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
キサントホス	４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン
ＩＰＡ	イソプロピルアルコール
ＤＥＡ	ジエチルアミン
ＳＴＡＢ	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド

【０１４９】

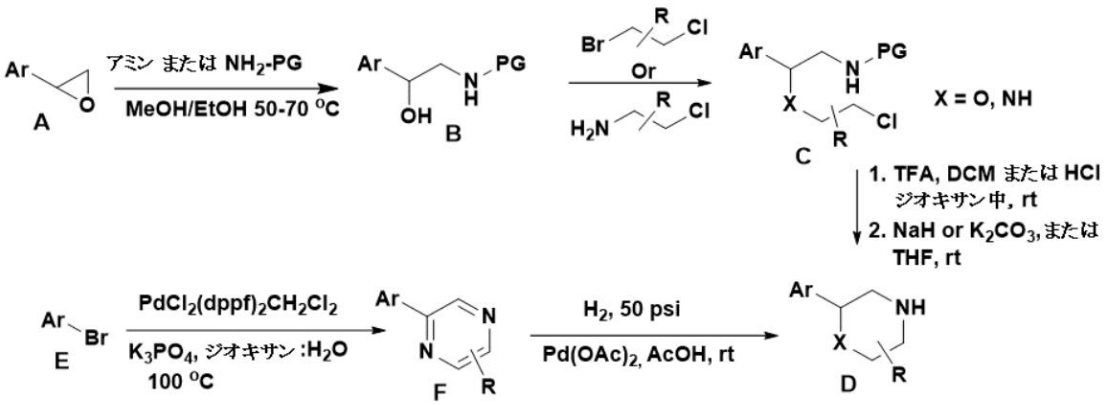
合成

本発明の化合物の合成に適用されうる合成方法の特に有用な概要は、Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York (1989)に存在しうる。好ましい方法としては、限定はされないが、以下に記載されるものが挙げられる。本明細書に引用される全ての文献は、引用によってその全体が本明細書に援用される。

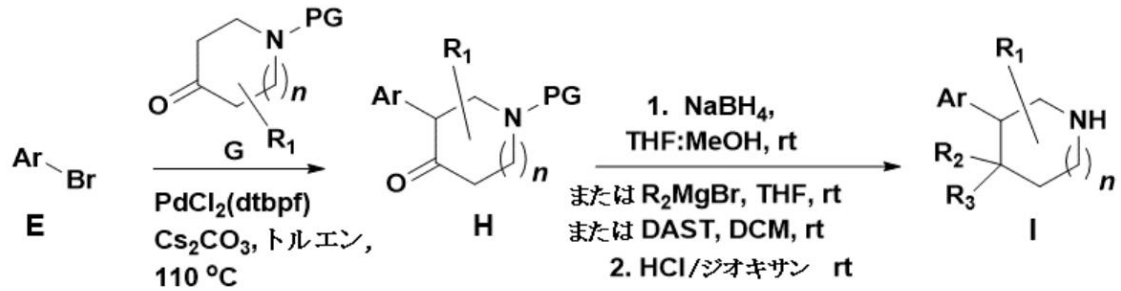
【０１５０】

本発明の新規化合物は、この節に記載される反応および技術を用いて合成されうる。また、以下に記載される合成方法の記載において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験時間、および後処理の手順の選択などの全ての提案される反応条件は、その反応についての標準的な条件であるように選択され、これは当業者に容易に認識されるはずであることが理解されうる。反応条件と適合可能である置換基についての制限は、当業者に容易に明らかであり、その時は代替方法を用いなければならない。

【０１５１】
当技術分野の任意の合成経路の設計における主な考慮事項は、本発明に記載される化合物中に存在する、反応性官能基の保護のために用いられる保護基の賢明な選択であることもまた理解される。熟練した医師に対して多くの代替案を説明する、権威ある記載は、Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1991))である。
【０１５２】
【化３０】
スキーム1:



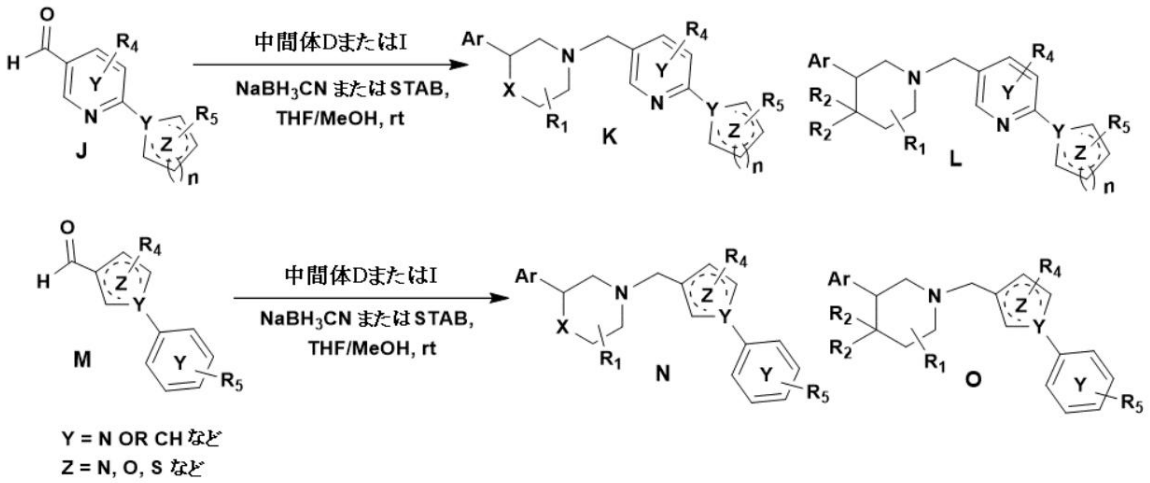
一般式Ｄの中間体は、スキーム１に従って合成されうる。
置換エポキシド（Ａ）を適切なアミンと反応させることによって、（Ｂ）に変換した。Ｂを、適切な置換アルキルアミンまたはアルキル／アシルハライドと共に、アルキル化、アシル化、または光延転位反応に付し、（Ｃ）を生成した。化合物Ｃをクロロギ酸クロロエチル、ＴＦＡを用いて脱保護し、またはＰｄ／Ｃの存在下で水素付加し、次いで環化して、中間体（Ｄ）を生成した。中間体Ｄ（Ｘ＝Ｎ）はまた、適切に置換されたアリールハライド（Ｅ）を用いた代替経路によって合成され、Ｅを適切に置換されたハロピラジンの鈴木カップリングを用いて（Ｆ）に変換し、次いで酢酸パラジウム（ＩＩ）の存在下、水素圧下でＦを還元して、中間体（Ｄ）を生成した。
【０１５３】
【化３１】
スキーム2:



一般的な式Ｉの中間体は、スキーム２に従って合成されうる。
適切に置換されたアリールハライド（Ｅ）は、Ｎが保護された適切に置換されたピペリジノン／ピロリジノンの存在下で、Ｃ－Ｈ活性化反応を受け、Ｈを生成した。化合物Ｈを還元および／またはフッ素化に付し、次いでＮ－脱保護を行い、一般式（Ｉ）の中間体を生成した。
【０１５４】

【化３２】

スキーム3:

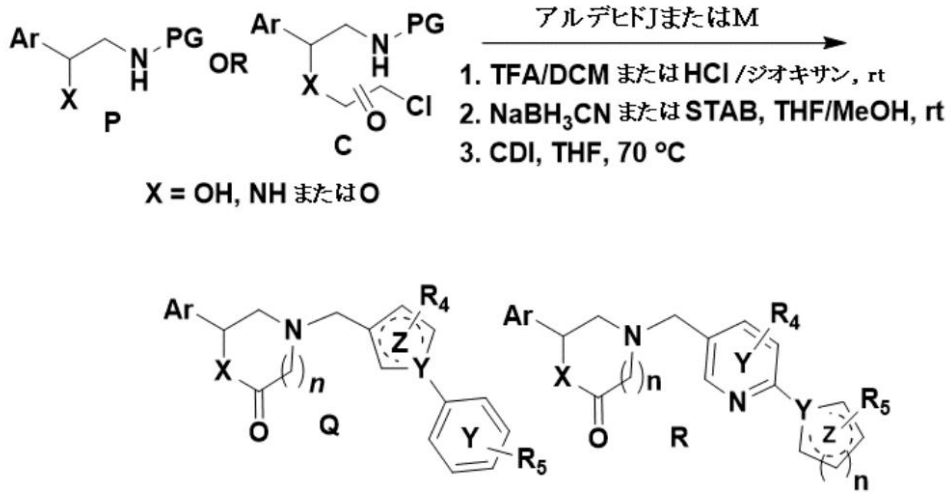


一般式Ｋ、Ｌ、Ｎ、およびＯの化学式は、スキーム３に従って合成されうる。
アルデヒドＪおよびＭは、文献に従って合成し、ＪおよびＭは、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどのボラン試薬、および適切に置換された中間体（ＤまたはＩ）と共に、還元的アミノ化に付し、一般式Ｋ、Ｌ、Ｎ、およびＯの化合物を生成した。

【０１５５】

【化３３】

スキーム4:



一般式ＱおよびＲの化合物は、スキーム４に従って合成されうる。
中間体ＰおよびＣは、文献に従って合成した。中間体ＰおよびＣを、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどのボラン試薬の存在下で、脱保護および、脱保護されたアミンの還元的アミノ化に付し、次いで環化によって一般式ＱおよびＲの化合物を生じる。

【０１５６】

一般的方法：
以下の方法は、そうでないと記載されている場合を除いて、実施例において用いた。
分析ＨＰＬＣおよびＨＰＬＣ／ＭＳ法は、実施例の特性評価において用いた：
逆相分析ＨＰＬＣ／ＭＳは、Waters ZMD マススペクトロメーターを備えたShimadzu LC10ASシステム、またはWaters Micromass ZQ マススペクトロメーターを備えたWate

rs Aquityシステムにおいて行った。キラル分析ＬＣは、Berger Analytical SFC機器において行った。

【０１５７】

方法Ａ：Ａｓｃｅｎｔｉｓ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｃ１８（２．１ｘ５０ｍｍ）２．７ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル、０．１％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：９５％アセトニトリル、５％水、０．１％ＴＦＡ；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで１分間、１００％Ｂで保持；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

方法Ｂ：Ａｓｃｅｎｔｉｓ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｃ１８（２．１ｘ５０ｍｍ）２．７ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５％水、５％アセトニトリル；溶媒Ｂ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウムを含む、９５％アセトニトリル、５％水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで１分間、１００％Ｂで保持；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

方法Ｃ：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８（４．６ｘ１５０ｍｍ）５．０ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；勾配：１５分にわたり、５０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

方法Ｄ：Ｋｉｎｅｔｅｘ、ＸＢ Ｃ１８（２．６μｍｘ７５．３ｍｍ）；溶媒Ａ：９８％水、２％アセトニトリル中の１０ｍＭ NH_4CO_2H；溶媒Ｂ：２％水、９８％アセトニトリル中の１０ｍＭ NH_4CO_2H、勾配：４分にわたり、２０－１００％Ｂ、次いで０．６分間、１００％Ｂで保持；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

方法Ｅ：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８（４．６ｘ１５０ｍｍ）３．５ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；勾配：２５分にわたり、１０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２５４ｎｍ。

方法Ｆ：Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８（４．６ｘ１５０ｍｍ）３．５ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；勾配：１８分にわたり、１０－１００％溶媒Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

【０１５８】

方法Ｇ：ＸＢｒｉｄｇｅ フェニル（４．６ｘ１５０ｍｍ）３．５ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；勾配：１８分にわたり、１０－１００％溶媒Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

方法Ｈ：ＺＯＲＢＡＸ ＳＢ Ｃ１８（４．６ｘ５０ｍｍ）５．０ミクロン；溶媒Ａ：９８％水、２％アセトニトリル中の１０ｍＭ NH_4CO_2H；溶媒Ｂ：２％水、９８％アセトニトリル中の、１０ｍＭ NH_4CO_2H、勾配：４分にわたり、３０－１００％Ｂ、次いで０．６分間、１００％Ｂで保持；流速：１．０ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

方法Ｉ：Ａｃｑｕｉｔｙ ＢＥＨ Ｃ８（２．１ｘ５０ｍｍ）１．７ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル中の１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル中の、１０ｍＭ 酢酸アンモニウム、勾配：１．１分にわたり、２０－９０％Ｂ、次いで０．７分間、９０％Ｂで保持；流速：０．５ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

方法Ｊ：Ｋｉｎｅｔｅｘ ＸＢ－Ｃ１８（３ｘ７５ｍｍ）２．６ミクロン；溶媒Ａ：水中の０．１％ＨＣＯＯＨ；溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１．１分にわたり、２０－９０％Ｂ、次いで０．７分間、９０％Ｂで保持；流速：０．５ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

方法Ｋ：Ｋｉｎｅｔｅｘ Ｃ１８（２．１ｘ５０ｍｍ）２．６ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル中の５ｍＭ 酢酸アンモニウム；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル中の、５ｍＭ 酢酸アンモニウム、勾配：１．１分にわたり、２０－９０％Ｂ、次いで０．６分間、９０％Ｂで保持；流速：０．７ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。

方法Ｌ：Ａｃｑｕｉｔｙ ＢＥＨ Ｃ１８（３ｘ５０ｍｍ）１．７ミクロン；溶媒Ａ：水中の０．１％ＴＦＡ、溶媒Ｂ：ＡＣＮ中の０．１％ＴＦＡ、勾配：１．０分にわたり、２０

－９０％Ｂ、次いで０．６分間、９０％Ｂで保持；流速：０．７ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。
方法Ｍ：Ｘｂｒｉｄｇｅ フェニル（２１．２ｘ２５０ＩＤ）５ミクロン；溶媒Ａ：水中の０．１％ＴＦＡ、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１．０分にわたり、５－２５％Ｂ、次いで０．６分間、９０％Ｂで保持、流速：０．７ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。
方法Ｎ：ＺＯＲＢＡＸ ＳＢ Ｃ１８（４．６ｘ５０ｍｍ）５．０ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル中の０．１％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル中の０．１％ＴＦＡ、勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。
方法Ｏ：Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８（３ｘ５０ｍｍ）１．７ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル中の５ｍＭ 酢酸アンモニウム；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル中の５ｍＭ 酢酸アンモニウム、勾配：１．１分にわたり、２０－９０％Ｂ、次いで０．６分間、９０％Ｂで保持；流速：０．７ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。
【０１５９】
方法Ｐ：Ｋｉｎｅｔｅｘ ＥＶＯ Ｃ１８（４．６ｘ１００ｍｍ）２．６ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；勾配：１１分にわたり、２０－１００％Ｂ、次いで１．５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．０ｍＬ／分、ＵＶ３００ｎｍ。
方法Ｑ：Ｋｉｎｅｔｅｘ ビフェニル（４．６ｘ１１ｍｍ）２．６ミクロン；溶媒Ａ：水中の０．０５％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１１分にわたり、２０－１００％Ｂ、次いで１．５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．０ｍＬ／分、ＵＶ３００ｎｍ。
方法Ｒ：ＸＢｉｄｇｅ ＢＥＨ ＸＰ Ｃ１８（２．１ｘ５０ｍｍ）２．５ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル中の、０．１％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル中の、０．１％ＴＦＡ、勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。
方法Ｓ：ＸＢｉｄｇｅ ＢＥＨ ＸＰ Ｃ１８（２．１ｘ５０ｍｍ）２．５ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル中の、１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル中の、１０ｍＭ 酢酸アンモニウム、勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ；流速：１．１ｍＬ／分、ＵＶ２２０ｎｍ。
方法Ｔ：ＤＡＤ－１ Ｋｉｎｅｔｉｘ ビフェニル（４．６ｘ１００ｍｍ）２．６ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；勾配：１２．５分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで１．５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．０ｍＬ／分、ＵＶ３００ｎｍ。
方法Ｕ：ＤＡＤ－１ Ｋｉｎｅｔｅｘ ＥＶＯ Ｃ１８（４．６ｘ１００ｍｍ）２．６ミクロン；溶媒Ａ：９５％水、５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：５％水、９５％アセトニトリル、０．０５％ＴＦＡ；勾配：１２．５分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで１．５分間、１００％Ｂで保持；流速：１．０ｍＬ／分、ＵＶ３００ｎｍ。
【０１６０】
ＳＦＣおよびキラル精製方法：
方法Ｉ：Ｌｕｘ Ａｍｙｌｏｓｅ２（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；ｎ－ヘキサン：ＥｔＯＨ：５：９５中の、０．２％ＤＥＡ、流速：２．０ｍＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２７０ｎｍ。
方法ＩＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；ｎ－ヘキサン：ＥｔＯＨ：５：９５中の、０．２％ＤＥＡ、流速：２．０ｍＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２７０ｎｍ。
方法ＩＩＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＥ（２５０ｘ４．６ｍｍ）５．０ミクロン；ＥｔＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．０ｍＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２２０ｎｍ。
方法ＩＶ：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＩＥ（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；ｎ－ヘキサン：ＥｔＯＨ：５０：５０中の、０．２％ＤＥＡ、流速：１．０ｍＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２６０ｎｍ。

【０１６１】
方法Ｖ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＢ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＥｔＯＨ中の０．１％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２７０ｎｍ。
方法ＶＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＤ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；０．１％ＤＥＡ／ＥｔＯＨ、流速：１．０mＬ／分。温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法ＶＩＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＦ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＥｔＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法ＶＩＩＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＡ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：４．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２８０ｎｍ。
方法ＩＸ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＤ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ｎ－ヘキサン中の０．２％ＴＥＡ：ＥｔＯＨ（１０：９０）流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法Ｘ：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：４．０mＬ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２９６ｎｍ。
方法ＸＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．１％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法ＸＩＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤＨ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ＋ＩＰＡ（１：１）中の、０．２％ＤＥＡ、流速：１．２mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２３３ｎｍ。
方法ＸＩＩＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－Ｈ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．２mＬ／分、温度：２３．３℃、ＵＶ：２７１ｎｍ。
方法ＸＩＶ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＢ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法ＸＶ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＤ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法ＸＶＩ：Ｌｕｘ Ａｍｙｌｏｓｅ２（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．１％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法ＸＶＩＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＦ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法ＸＶＩＩＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＥ（２５０ｘ４．６mm）５．０ミクロン；ＭＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２２０ｎｍ。
方法ＸＩＸ：Ｌｕｘセルロース４（２５０ｘ４．６mm）５．０ミクロン；ＥｔＯＨ中の０．１％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２２０ｎｍ。
方法ＸＸ：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＤ－Ｈ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２２０ｎｍ。
【０１６２】
方法ＸＸＩ：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＤ－Ｈ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨおよびＡＣＮ（１：１）中の０．２％ＮＨ４ＯＨ、流速：４．０mＬ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２９０ｎｍ。
方法ＸＸＩＩ：Ｌｕｘセルロース Ｃ２（２５０ｘ４．６mm）５．０ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２２０ｎｍ。
方法ＸＸＩＩＩ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ＩＣ（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＥｔＯＨ中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法ＸＸＩＶ：Ｗｈｅｌｋ－１（Ｒ，Ｒ）（２５０ｘ４．６mm）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．１％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２２０ｎｍ。
方法ＸＸＶ：セルロース－４（２５０ｘ４．６mm）５．０ミクロン；ＡＣＮ中の０．１％ＤＥＡ、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２５４ｎｍ。
方法ＸＸＶＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ（２５０ｘ４．６mm）５．０ミクロン；ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）中の０．２％アンモニア、流速：１．０mＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２２０nm

方法ＸＸＶＩＩ：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（１：１）中の、０．２％ＮＨ４ＯＨ、流速：１．２ｍＬ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ
方法ＸＸＶＩＩＩ：Ｌｕｘセルロース－２（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；ＭｅＯＨ中の０．２％ＮＨ４ＯＨ、流速：１．２ｍＬ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２４０ｎｍ

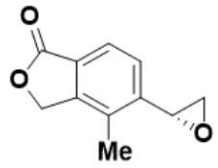
【０１６３】

ＮＭＲを実施例の特性評価に用いた：
ＮＭＲスペクトルは、以下の周波数において作動する、ＢｒｕｋｅｒまたはＪＥＯＬフーリエ変換分光計によって得た：１Ｈ ＮＭＲ：４００ＭＨｚまたは３００ＭＨｚ（Ｂｒｕｋｅｒ）。１３Ｃ ＮＭＲ：１００ＭＨｚまたは７５ＭＨｚ（Ｂｒｕｋｅｒ）。スペクトルデータは、化学シフト（多重度、カップリング定数、および水素の数）の形式で報告する。化学シフトはテトラメチルシラン内部標準（ｄ単位、テトラメチルシラン＝０ｐｐｍ）の低磁場のｐｐｍにおいて特定され、および／または１Ｈ ＮＭＲスペクトルにおいて、ＣＤ２ＨＳＯＣＤ３について２．４９ｐｐｍ、ＣＤ２ＨＯＤについて３．３０ｐｐｍ、および７．２４ｐｐｍについてＣＨＣｌ３に現れる溶媒ピーク、１３Ｃ ＮＭＲスペクトルにおいて、ＣＤ３ＳＯＣＤ３について３９．７ｐｐｍ、ＣＤ３ＯＤについて４９．０ｐｐｍ、およびＣＤＣｌ３について７７．０ｐｐｍに現れる溶媒ピークを参照とする。全ての１３ＣＮＭＲスペクトルは、プロトンデカップリングされた。

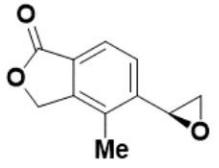
【０１６４】

中間体１－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－５－（オキシラン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン
中間体１－ＩＩ：（Ｓ）－４－メチル－５－（オキシラン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３４】



エナンチオマーI (1-I)



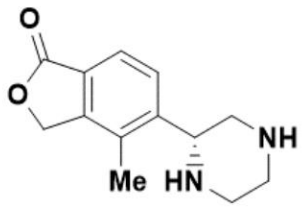
エナンチオマーII (1-II)

両方のエナンチオマーは、文献（ＷＯ２０１０／１２９３７９）に従って合成した。

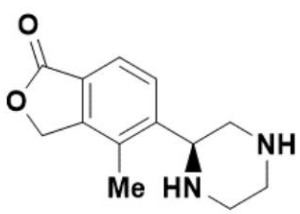
【０１６５】

中間体２－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－５－（ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン
中間体２－ＩＩ：（Ｓ）－４－メチル－５－（ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３５】



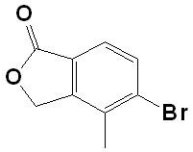
エナンチオマーI (2-I)



エナンチオマーII (2-II)

中間体２Ａ：５－ブロモ－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３６】

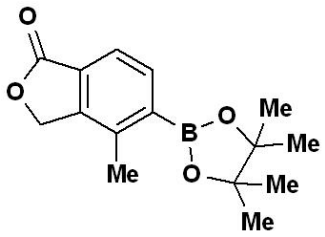


文献（ＰＣＴ国際出願２０１５０９５０９７号）に従って合成した。

【０１６６】

中間体２Ｂ：４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３７】

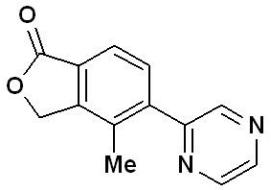


中間体２Ａ（１２．５０ｇ、５５．１０ｍｍｏｌ）、ビスピナコラトジボロン（２０．９７ｇ、８３．００ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（１６．２１ｇ、１６５．００ｍｍｏｌ）のジオキサン（２００ｍＬ）中の溶液を、窒素で２０分間脱気した。$PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$（４．５０ｇ、５．５１ｍｍｏｌ）を加えて、得られた混合物を１０分間再び脱気し、次いで１００℃で１２時間加熱した。反応液を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮した。生じた残留物をｎ－ヘキサンで洗浄し、中間体２Ｂ（８．５５ｇ、５６．７０％）を黒色の固形物として得た。化合物をさらに精製を行わず、直接次のステップに用いた。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.28 － 1.43 (m, 12 H), 2.46 (s, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.72 － 7.87 (m, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.43 分、[M+H] 275.1。

【０１６７】

中間体２Ｃ：４－メチル－５－（ピラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

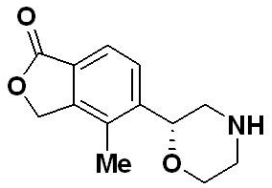
【化３８】



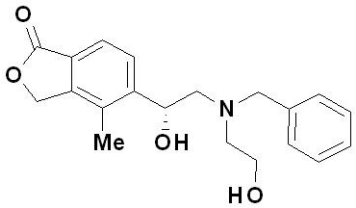
２－クロロピラジン（７．９４ｇ、６９．３０ｍｍｏｌ）、中間体２Ｂ（１９．００ｇ、６９．３０ｍｍｏｌ）、およびリン酸三カリウム（３６．８０ｇ、１７３．００ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）およびH_2O（２０ｍＬ）の混合物中の溶液を、窒素で１０分間脱気した。$PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$（２．８３ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）を加えて、得られた混合物を１０分間再び脱気し、次いで１００℃で１２時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－３３０ｇ、４０％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体２Ｃ（１３．００ｇ、８３．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.32 (s, 3 H)、5.50 (s, 2 H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.77 － 8.87 (m, 1 H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 1.06 分、[M+H] 227.0。

【０１６８】
中間体２－Ｉおよび２－ＩＩ：
中間体２Ｃ（１３．００ｇ、５７．５０ｍｍｏｌ）の酢酸（１５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１．９４ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をH_2ガス圧力（５０ｐｓｉ）下、環境温度で１４時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。濾液を真空で留去し、超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤＨ（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；ＭｅＯＨ＋ＩＰＡ（１：１）中の０．２％ＤＥＡ、流速：１．２ｍＬ／分。温度：２３．８℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって、ラセミ体を２つの個々のエナンチオマーに分離した。中間体２－Ｉと表記された、第一溶出化合物（保持時間２．９８分）を、黄色の半固形物として得た（４．００ｇ、３０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.37 － 2.39 (m, 1 H), 2.57 － 2.68 (m, 2 H), 2.71 － 2.85 (m, 4 H), 2.91 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 9.79、2.76 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－H) 保持時間 0.74 分、[M+H] 233.0。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 3.00 分、99.0% ee。SOR: [α]$^{25}_D$ = － 52.00 (c 0.05、MeOH)。中間体２－ＩＩと表記された、第二溶出化合物（保持時間 ３．９０分）を、黄色の固形物として得た（４．００ｇ、３０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.37 － 2.39 (m, 1 H), 2.57 － 2.68 (m, 2 H), 2.71 － 2.85 (m, 4 H), 2.91 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 9.79、2.76 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－H) 保持時間 3.73 分、[M+H] 233.0。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 3.73 分、100 % ee。SOR: [α]$^{25}_D$ = + 62.00 (c 0.05、MeOH)。

【０１６９】
中間体３－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－５－（モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン
【化３９】



中間体３Ａ－Ｉ：（Ｒ）－５－（２－（ベンジル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－ヒドロキシエチル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン
【化４０】



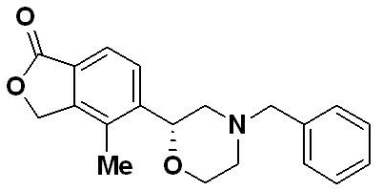
中間体１－Ｉ（１．００ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）のエタノール（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、２－（ベンジルアミノ）エタノール（０．７５ｍＬ、５．２６ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を８５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で濃縮し、水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をｎ－ヘキサン（５０ｍＬ）で洗浄し、中間体３Ａ－Ｉ（１．２０ｇ、６６．９０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.11 (s, 3 H), 2.56 － 2.7

2 (m, 4 H), 3.40 － 3.53 (m, 3 H), 3.72 (s, 2 H), 4.45 － 4.51 (m, 1 H), 4.98 (dd, J = 7.53, 4.52 Hz, 1 H), 5.27 － 5.37 (m, 2 H), 5.75 (s, 3 H), 7.18 － 7.34 (m, 3 H), 7.62 (s, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 1.48 分、[M+H] 342.2。

【０１７０】

中間体３Ｂ－Ｉ：（Ｒ）－５－（４－ベンジルモルホリン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４１】



中間体３Ａ－Ｉ（１．２０ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）中の溶液に、トリ－Ｎ－ブチルホスフィン（１．４２ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＡＤ（０．８２ｍＬ、４．２２ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で２時間攪拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、５５％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体３Ｂ－Ｉ（０．７５ｇ、６６．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.18 － 2.22 (m, 3 H), 2.23 － 2.28 (m, 1 H), 2.51 － 2.56 (m, 1 H), 2.75 (d, J = 12.55 Hz, 1 H), 2.85 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.55 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 3.73 － 3.80 (m, 1 H), 3.99 (dd, J = 11.55, 2.01 Hz, 1 H), 4.82 (dd, J = 10.04, 2.51 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 2.01 Hz, 2 H), 7.24 － 7.29 (m, 1 H), 7.34 (d, J = 4.52 Hz, 4 H), 7.58 － 7.70 (m, 2 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.74 分、[M+H] 324.2。

【０１７１】

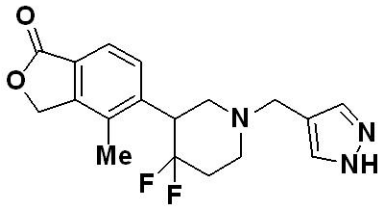
中間体３－Ｉ：

中間体３Ｂ－Ｉ（０．７５ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）のエタノール（５０ｍＬ）の溶液を窒素で２分間パージした。１０％Ｐｄ／Ｃ（０．２５ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）を加えて、反応混合物をH_2雰囲気下、環境温度で３時間攪拌した。得られた反応混合物を真空で濃縮し、水で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で中性にし、酢酸エチル（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（アルミナ－２４ｇ、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、中間体３－Ｉ（０．２５ｇ、４６．２０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.45 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 2.77 － 2.81 (m, 2 H), 2.93 (dd, J = 12.55, 2.51 Hz, 1 H), 3.63 － 3.70 (m, 1 H), 3.90 － 3.95 (m, 1 H), 4.71 (dd, J = 10.04, 2.51 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 3.01 Hz, 2 H), 7.60 － 7.63 (m, 1 H), 7.66 － 7.69 (m, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－H): 保持時間 0.89 分、[M+H] 234.2。

【０１７２】

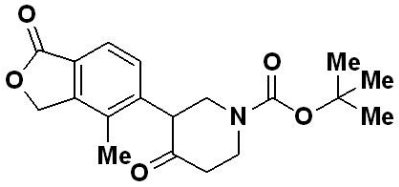
中間体４：５－（１－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４２】



中間体４Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル ３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート

【化４３】

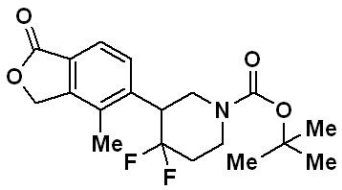


５－ブロモ－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１．７０ｇ、７．５３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル ４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２．５０ｇ、１２．５５ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４．９１ｇ、１５．０６ｍｍｏｌ）の、トルエン（５０ｍＬ）中の溶液を、窒素で２０分間脱気した。ＰｄＣｌ$_2$（ｄｔｂｐｆ）（０．８１ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１０分間、再び脱気し、次いで１１０℃で１２時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、６０％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体４Ａ（０．９０ｇ、２０．７７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d$_6$) δ ppm 1.41 － 1.47 (m, 9 H), 2.21 (s, 3 H), 2.39 － 2.48 (m, 1 H), 2.65 － 2.76 (m, 1 H), 3.47 (br. s., 2 H), 4.04 － 4.21 (m, 3 H), 5.41 (d, J = 3.01 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 1.92 分、[M+H$_2$0] 363.2

【０１７３】

中間体４Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル ４，４－ジフルオロ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４４】

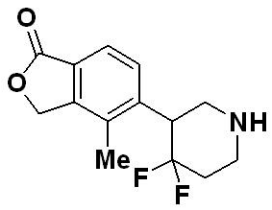


中間体４Ａ（０．０５ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の攪拌溶液に、０℃で、ＤＡＳＴ（０．１９ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で２時間攪拌した。得られた反応混合物を真空で濃縮し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）で中性化し、ＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１２ｇ、３５％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体４Ｂ（０．０２ｇ、３７．６０％）を得た。。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d$_6$) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 2.12 － 2.19 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 3.09 (br. s., 1 H), 3.37 － 3.44 (m, 1 H), 3.60 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 3.98 (d, J = 17.07 Hz, 1 H), 4.13 (br. s., 1 H), 5.43 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d$_6$) δ ppm － 93.57、－ 111.02。LCMS (方法－H): 保持時間 2.45 分、[M+H] 368.2。

【０１７４】

中間体４Ｃ：５－（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４５】



中間体４Ｂ（０．２４ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）中の溶液に、０℃で、４Ｎ ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ、１．１４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を環境温度で２時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、水（１０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、１０％ＮａＨＣＯ３溶液で塩基性にし、ＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体４Ｃ（０．１２ｇ、６８．７０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.94 － 2.12 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.76 (td, J = 12.93、3.26 Hz, 1 H), 2.96 － 3.06 (m, 2 H), 3.14 (d, J = 12.05 Hz, 1 H), 3.51 － 3.63 (m, 1 H), 5.38 － 5.43 (m, 2 H), 7.52 － 7.57 (m, 1 H), 7.67 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) (交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm － 88.62、－ 110.24。LCMS (方法－H): 保持時間 1.34 分、[M+H] 268.0。

【０１７５】

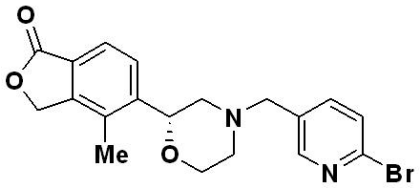
中間体４：

中間体４Ｃ（０．１０ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の溶液に、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．０３０ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を加えて、反応混合物を環境温度で１５分間攪拌した。この混合物に、ＮａＣＮＢＨ３（０．０７１ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を加えて、攪拌を１２時間継続した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。得られた残留物をジエチルエーテル（２０ｍＬ）で洗浄し、中間体４（０．０８ｇ、６１．６０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.08 － 2.18 (m, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.76 (d, J = 11.04 Hz, 1 H) 2.86 (d, J = 11.55 Hz, 1 H) 3.45 (s, 2 H) 3.65 － 3.80 (m, 2 H) 4.78 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) 5.33 － 5.43 (m, 2 H) 7.41 (br. s., 1 H) 7.52 － 7.71 (m, 3 H) 12.64 (br. s., 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 1.121 分、[M+H] 348.2。

【０１７６】

中間体５－Ｉ：（Ｒ）－５－（４－（（６－ブロモピリジン－３－イル）メチル）モルホリン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４６】

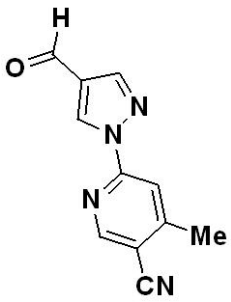


中間体５－Ｉは、６－ブロモニコチンアルデヒド（０．１５ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）および中間体３－Ｉから開始し、中間体４と同様の合成方法を用いて合成した（０．２５ｇ、７２．３０％）。LCMS (方法－I): 保持時間 0.68 分、[M+H] 403.0。化合物をさらに精製および特性評価を行うことなく、直接次のステップに用いた。

【０１７７】

中間体６：６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化４７】

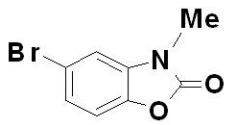


１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（１．００ｇ、１０．４０ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（２．０５ｇ、１０．４０ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（１５ｍＬ）中の攪拌溶液に、K_2CO_3（４．３１ｇ、３１．２０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を窒素で５分間脱気し、次いでヨウ化銅（Ｉ）（０．５９ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を加え、次いでトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２．５９ｍＬ、１６．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１０分間再び脱気し、マイクロ波照射下、１１０℃で１時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、有機層を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、２０－４０％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体６（１．１５ｇ、５２．１０％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.62 (s, 3 H), 8.10 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H). LCMS (方法－D)、保持時間 1.68 分、[M+H] 213.2。

【０１７８】

中間体７：５－ブロモ－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

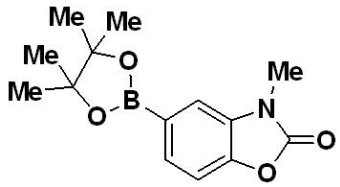
【化４８】



文献（ＰＣＴ国際出願２０１０１３０７７３号）に従って合成した。

中間体８：３－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化４９】

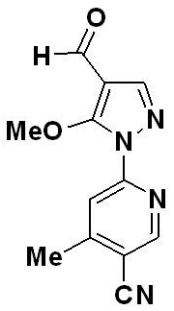


中間体８は、中間体２Ａに記載されるものと同様の方法において、中間体７（１．５０ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）を用いて、黄色の固形物として合成した（１．３０ｇ、５９．８０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.31 (s, 12 H), 3.37 (s, 3 H), 7.34 (d, J = 7.93 Hz, 1 H), 7.41 － 7.54 (m, 2 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.79 分、[M－H] 292.2 (水付加体)。

【０１７９】

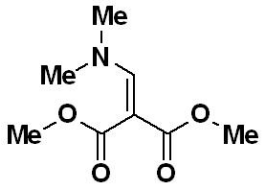
中間体９：６－（４－ホルミル－５－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化５０】



中間体９Ａ：ジメチル ２－（（ジメチルアミノ）メチレン）マロネート

【化５１】

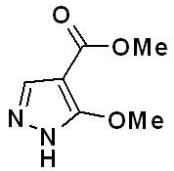


ジメチルマロネート（１０．００ｇ、７６．００ｍｍｏｌ）のトルエン（１００ｍＬ）中の溶液に、窒素雰囲気下、環境温度でＤＭＦ－ＤＭＡ（２０．２７ｍＬ、１５１．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を１００℃で５時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で濃縮し、中間体９Ａ（１３．００ｇ、８４．００％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.92 － 3.07 (m, 6 H), 3.66 － 3.72 (br. s., 3 H), 3.74 － 3.79 (br. s., 3 H), 7.53 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.63 分、[M+H] 188.2。化合物をさらに精製および特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０１８０】

中間体９Ｂ：メチル ５－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

【化５２】

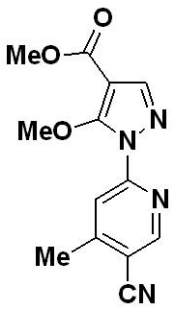


中間体９Ａ（１３．００ｇ、６９．４０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の溶液に、窒素雰囲気下、環境温度でNH_2NH_2 ２ＨＣｌ（７．２９ｇ、６９．４０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で５時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で濃縮した。残留物をＤＣＭ（２５０ｍＬ）中に溶解させ、飽和$NaHCO_3$溶液（０．５Ｌ）で塩基性にした。有機層を分離し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１２０ｇ、４５－５０％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体９Ｂ（２．５０ｇ、１３．１４％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.67 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 8.11 (d, J = 2.27 Hz, 1 H), 12.56 (br. s., 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.48 分、[M+H] 157.0。

【０１８１】

中間体９Ｃ：メチル １－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－５－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

【化５３】

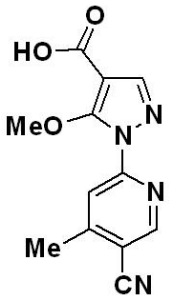


中間体９Ｃ、中間体９Ｂ（２．５０ｇ、１６．０１ｍｍｏｌ）から開始し、中間体６と同様の合成方法を用いて、ベージュ色の固形物として合成した（０．８０ｇ、１５．４２％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.64 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 7.81 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 1.81 分、[M+H] 273。

【０１８２】

中間体９Ｄ：１－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－５－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸

【化５４】

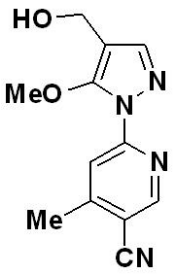


中間体９Ｃ（０．８０ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）中の溶液に、（ＣＨ３）３ＳｉＯＫ（１．５０ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）を加えて、攪拌を環境温度で１６時間継続した。反応混合物を水（８０ｍＬ）で希釈し、固体のクエン酸で中性化し、酢酸エチル（２ｘ８０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体９Ｄ（０．７５ｇ、６１．３０％）をベージュ色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 12.37 － 12.91 (br. s., 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 0.40 分、[M+H] 259.5。

【０１８３】

中間体９Ｅ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化５５】



中間体９Ｄ（０．７５ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の溶液に、窒素雰囲気下、０℃で、ＴＥＡ（１．２１ｍＬ、８．７１ｍｍｏｌ）、次いでイソブチルクロ

ロホルメート（０．７６ｍＬ、５．８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を環境温度で１６時間攪拌した。反応混合物を、焼結ガラスフィルターを介して濾過し、濾液を０℃に冷却し、ＮａＢＨ４（０．２２ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）溶液で１０分間処理した。生じた混合物を環境温度に昇温させ、１６時間攪拌した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、１０％ ＮａＨＣＯ３溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体９Ｅ（０．４３ｇ、５３．３０％）をベージュ色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.54 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.30 (d, J = 5.02 Hz, 2 H), 4.97 (t, J = 5.52 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.681 分、[M+H] 245.0。

【０１８４】

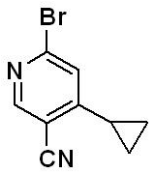
中間体９：

中間体９Ｅ（０．４０ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の溶液に、窒素雰囲気下、環境温度でデス・マーチン・ペルヨージナン（１．３９ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）を加え、攪拌を２０時間継続した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ３（５０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体９（０．３０ｇ、６８．１０％）をベージュの固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.61 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 7.91 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 2.13 分、[M+H] 243.0。

【０１８５】

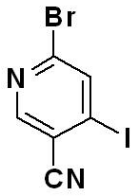
中間体１０：６－ブロモ－４－シクロプロピルニコチノニトリル

【化５６】



中間体１０Ａ：６－ブロモ－４－ヨードニコチノニトリル

【化５７】



ジイソプロピルアミン（７．７９ｍＬ、５４．６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液に、窒素雰囲気下、－７８℃で、ｎ－ＢｕＬｉ（２１．８６ｍＬ、５４．６０ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－ブロモニコチノニトリル（１０．００ｇ、５４．６ｍｍｏｌ）、次いでＴＨＦ（１０ｍＬ）中のヨウ素（１５．２６ｇ、６０．１０ｍｍｏｌ）を加え、攪拌を２時間継続した。得られた反応混合物を、飽和ＮＨ４Ｃｌ（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－８０ｇ、１０－１５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１０Ａ（６．５０ｇ、３８．５０％）を褐色の固形物として得た。。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.51 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０１８６】

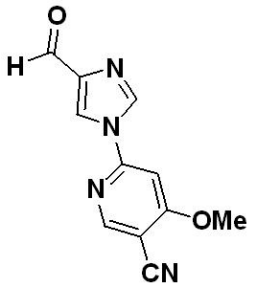
中間体１０：

中間体１０Ａ（０．６０ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）の、トルエン（１０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の混合物中の溶液に、シクロプロピルボロン酸（０．２０ｇ、２．３３ｍｍｏｌ）、次いでＫ３ＰＯ４（０．８２ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１５分間脱気した。酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）およびトリシクロヘキシルホスフィン（０．１１ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１０分間再び脱気し、マイクロ波において１４０℃で１時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過した。濾液を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１２ｇ、１５－２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１０（０．１０ｇ、２３．０８％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.93 － 1.02 (m, 1 H), 1.04 － 1.13 (m, 1 H), 1.19 － 1.35 (m, 2 H), 2.05 － 2.21 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.25 分、[M+2H] 223.0。

【０１８７】

中間体１１：６－（４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化５８】

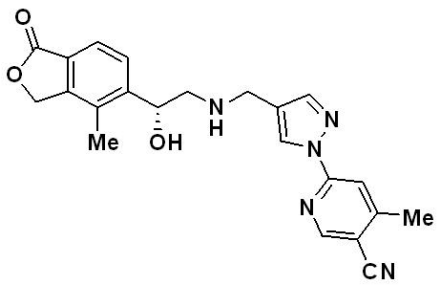


１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．５０ｇ、５．２０ｍｍｏｌ）および６－クロロ－４－メトキシニコチノニトリル（１．０５ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、窒素雰囲気下、環境温度でＫ２ＣＯ３（１．０８ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を９０℃で１時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、氷水（３０ｍＬ）で希釈した。得られた沈殿を濾過し、エタノール（２ｍＬ）で希釈し、中間体１１（０．３０ｇ、２５．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.13 (s, 3 H), 7.81 (s, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 8.95 (d, J = 1.19 Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.75 分、[M+H] 229.1。

【０１８８】

中間体１２－Ｉ：（Ｒ）－６－（４－（（（２－ヒドロキシ－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

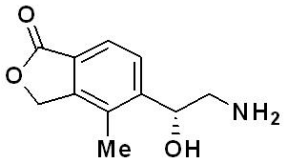
【化５９】



【０１８９】

中間体１２Ａ－Ｉ：（Ｒ）－５－（２－アミノ－１－ヒドロキシエチル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化６０】



中間体１－Ｉ（１．００ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中の溶液に、－１０℃で、過剰量のアンモニアガスをパージし、得られた反応混合物を密閉したチューブにおいて、５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残留物をエーテル（３０ｍＬ）で洗浄し、中間体１２Ａ－Ｉ（０．７５ｇ、６８．８０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.52 － 2.56 (m, 1 H), 2.69 (dd, J = 13.05, 4.02 Hz, 1 H), 4.80 (dd, J = 8.03, 3.51 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 1.51 Hz, 3 H), 7.65 (s, 2 H), (２つの交換可能なプロトンは観察されなかった)。LCMS (方法－H): 保持時間 0.54 分、[M+H] 208.2。

【０１９０】

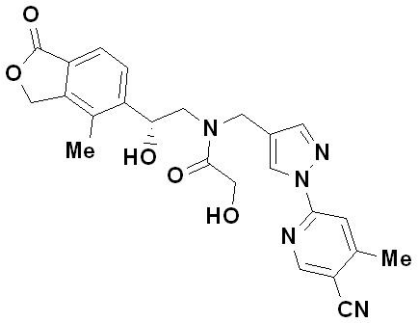
中間体１２－Ｉ：

中間体－６（０．２０ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の溶液に、酢酸（０．０８ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）、次いで中間体１２Ａ－Ｉ（０．２３ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１０分間撹拌した。反応液に、ＮａＣＮＢＨ３（０．１８ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を１２時間継続した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＮａＨＣＯ３溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をＨＰＬＣ［Ｌｕｎａ Ｃ１８（２５０ｘ３０ＩＤ） ５ミクロン；溶媒Ａ：０．１％ＴＦＡ／Ｈ２Ｏ、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１４分にわたり、２０－１００、流速：２５ｍＬ／分、保持時間 １１．１６分、ＵＶ ２２０ｎｍ］によって精製し、中間体１２－Ｉ（０．０９ｇ、２２．８６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.28 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.77 － 2.67 (m, 1 H), 3.03 － 2.93 (m, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.86 (d, J = 6.00 Hz, 2 H), 5.10 － 5.03 (m, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 7.80 － 7.74 (m, 3 H), 7.95 (d, J = 0.80 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 0.80 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－H): 保持時間 1.80 分、[M+H] 404.2、純度: 99.7%。(方法－C): 保持時間 10.54 分、純度: 99.70%。キラル純度 (方法－VI): 保持時間 9.44 分、100% ee。

【０１９１】

中間体１３－Ｉ：（Ｒ）－Ｎ－（（１－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－２－ヒドロキシ－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）アセトアミド

【化６１】



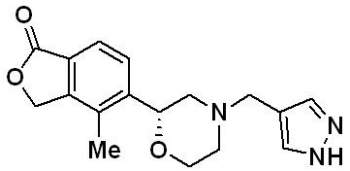
中間体１２－Ｉ（０．２３ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）および２－ヒドロキシ酢酸（０．０５ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．４３ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＰＥＡ（０．２９ｍＬ、１．７１ｍｍｏｌ）を加えた

。反応混合物を環境温度で一晩撹拌した。水（３０ｍＬ）を反応混合物に加え、次いでＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラム クロマトグラフィー (Redisep－12 g、10－12% MeOH／DCM)によって精製し、中間体13－I (0.15 g、57.00%)を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.21 － 2.35 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.14 － 3.29 (m, 1 H), 3.37 － 3.68 (m, 1 H), 4.10 － 4.36 (m, 2 H), 4.41 － 4.78 (m, 3 H), 5.08 － 5.30 (m, 1 H), 5.31 － 5.45 (m, 2 H), 5.66 － 5.92 (m, 1 H), 7.61 － 7.77 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.94 － 8.02 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.382 分、[M+H] 462.1、純度: 98.52%。(方法－B): 保持時間 1.372 分、[M+H] 462.1、純度: 99.62%。

【０１９２】

中間体１４－Ｉ：（Ｒ）－５－（４－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化６２】

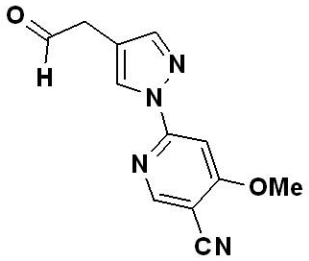


中間体１４－Ｉは、中間体３－Ｉ（２．００ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）から開始して、中間体４と同様の合成方法を用いて合成した（０．７５ｇ、２７．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.78 － 1.87 (m, 1 H), 2.11 － 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.76 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 2.86 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.45 (s, 2 H), 3.67 － 3.79 (m, 1 H), 3.97 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 2.01 Hz, 2 H), 7.41 (br. s., 1 H), 7.57 － 7.62 (m, 2 H), 7.64 － 7.69 (m, 1 H), 12.64 (br. s., 1 H). LCMS/HPLC (方法－H): 保持時間 0.767 分、[M+H] 314.2。

【０１９３】

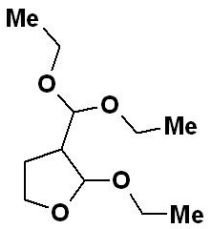
中間体１５：４－メトキシ－６－（４－（２－オキソエチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化６３】



中間体１５Ａ：３－（ジエトキシメチル）－２－エトキシテトラヒドロフラン

【化６４】

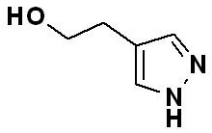


ＦｅＣｌ$_3$（０．０２ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を、トリエトキシメタン（２３．２６ｇ、１５７．００ｍｍｏｌ）を含むフラスコに加えて、１０℃に冷却した。得られた反応混合物を同じ温度で３０分間攪拌し、２，３－ジヒドロフラン（１０．００ｇ、１４３．００ｍｍｏｌ）を３０分にわたり滴下して加えた。反応混合物を１０℃で１時間攪拌し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、セライト（登録商標）を介して濾過した。濾液を真空で濃縮し、中間体１５Ａ（３０．００ｇ、９６．００％）を褐色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 － 1.29 (m, 9 H), 1.76 (dd, J = 12.55, 5.52 Hz, 1 H), 1.84 － 2.13 (m, 1 H), 2.29 － 2.57 (m, 1 H), 3.38 － 3.81 (m, 6 H), 3.82 － 4.14 (m, 2 H), 4.33 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 4.88 － 5.09 (m, 1 H).

【０１９４】

中間体１５Ｂ：２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノール

【化６５】

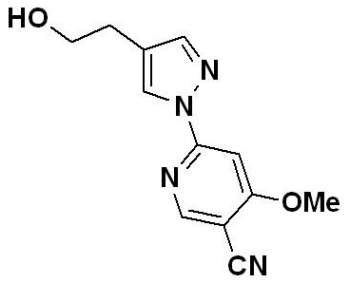


NH_2NH_2 ２ＨＣｌ（１８．７５ｇ、１７９．００ｍｍｏｌ）の、水（５０ｍＬ）およびエタノール（２５ｍＬ）中の溶液に、中間体１５Ａ（３０．００ｇ、１３７．００ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を０℃で１時間、および環境温度で１時間攪拌した。炭酸ナトリウム（３０．００ｇ）を反応混合物に加えて乾燥するまで真空で留去した。残留物をエタノール（１００ｍＬ）で洗浄し、留去させて、中間体１５Ｂ（１５．００ｇ、９２．００％）を褐色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.78 (t, J = 6.38 Hz, 2 H), 3.72 (d, J = 7.25 Hz, 1 H), 3.77 － 3.88 (m, 2 H), 7.49 (s, 2 H), 9.52 － 10.74 (m, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.40 分、[M+H] 113.0。

【０１９５】

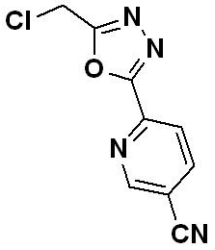
中間体１５Ｃ：６－（４－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化６６】

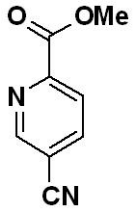


中間体１５Ｂ（０．５０ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メトキシニコチノニトリル（０．９５ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（２０ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（１．５４ｇ、１１．１５ｍｍｏｌ）およびキサントホス（０．５２ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を窒素で５分間脱気した。Pd_2（ｄｂａ）$_3$（０．４１ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を５分間再び脱気し、１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、２－２．５％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、中間体１５Ｃ（０．４０ｇ、３６．７０％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.65 (t, J = 6.78 Hz, 2 H), 3.61 (td, J = 6.78, 5.02 Hz, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 4.62 － 4.76 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.83 分、[M+H] 245.3。

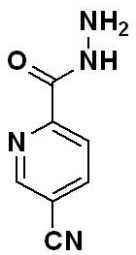
【０１９６】
中間体１５：
中間体１５Ｃ（０．２０ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（０．５２ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１０分間撹拌した。反応混合物を１０％ ＮａＨＣＯ３（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出した。抽出物を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体１５（０．２０ｇ、４５．３２％）を得た。LCMS (方法－I): 保持時間 0.95 分、[M+H] 243.0。化合物をさらに精製または特性評価を行うことなく、直接次のステップに用いた。
【０１９７】
中間体１６：６－（５－（クロロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ニコチノニトリル
【化６７】



中間体１６Ａ：メチル ５－シアノピコリネート
【化６８】



６－ブロモニコチノニトリル（３．００ｇ、１６．３９ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）およびＤＭＦ（８０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）－ＣＨ２Ｃｌ２（２．６８ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５．７１ｍＬ、４１．００ｍｍｏｌ）を加えた。生じた混合物をＣＯ雰囲気（５０ｐｓｉ圧力）下、６０℃で１４時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過した。濾液を真空で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０．００ｇ、６０％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１６Ａ（２．２５ｇ、８５．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.93 (s, 3 H), 8.20 (dd, J = 8.03, 1.00 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J = 8.03, 2.01 Hz, 1 H), 9.09 － 9.25 (m, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.70 分、[M+H] 163.1。
【０１９８】
中間体１６Ｂ：５－シアノピコリノヒドラジド
【化６９】



中間体１６Ａ（２．２５ｇ、１３．８８ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ヒドラジン水和物（３．３９ｍＬ、６９．４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１４時間撹拌し、次いで環境温度に冷却した。生じた沈殿を濾過し、ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）で洗浄し、中間体１６Ｂ（１．９０ｇ、８４．００％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.68 (d, J = 4.02 Hz, 2 H), 7.91 － 8.23 (m, 1 H), 8.42 － 8.61 (m, 1 H), 8.92 － 9.24 (m, 1 H), 10.21 (br. s., 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.45 分、[M+H] 163.1

【０１９９】

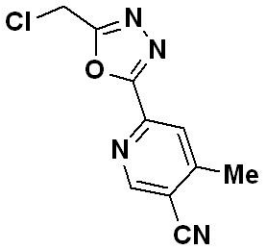
中間体１６：

中間体１６Ｂ（１．００ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）のＰＯＣｌ$_3$（１５ｍＬ）中の撹拌溶液に、２－クロロ酢酸（０．５８ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を１００℃で１４時間還流し、次いで環境温度に冷却した。ＰＯＣｌ$_3$を真空で留去し、混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈した。酸性溶液を、固体のＮａＨＣＯ$_3$をゆっくりと加えて塩基性にし、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１６（０．２５ｇ、１８．３７％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 5.20 (s, 2 H), 8.38 (dd, J = 8.53, 1.00 Hz, 1 H), 8.55 － 8.64 (m, 1 H), 9.24 (dd, J = 2.01, 1.00 Hz, 1 H). (方法－I): 保持時間 0.84 分、[M+H] 221.4。

【０２００】

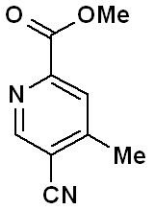
中間体１７：６－（５－（クロロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化７０】



中間体１７Ａ：メチル ５－シアノ－４－メチルピコリネート

【化７１】

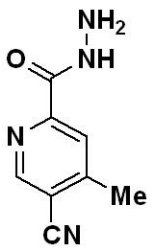


中間体１７Ａは、６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（３．００ｇ、１５．２３ｍｍｏｌ）から開始して、中間体１６Ａと同様の合成方法を用いて、灰白色の固形物として合成した（１．０５ｇ、３９．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.85 － 8.33 (m, 1 H), 9.04 (s, 1 H). (方法－I): 保持時間 0.76 分、[M+H] 177.2。

【０２０１】

中間体１７Ｂ：５－シアノ－４－メチルピコリノヒドラジド

【化７２】



中間体１７Ｂは、中間体１７Ａ（０．５５ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）から開始して、中間体１６Ｂと同様の合成方法を用いて、白色の固形物として合成した（０．４５ｇ、８２．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 4.67 (br. s., 2 H), 8.07 (s, 1 H), 8.74 － 9.05 (m, 1 H), 10.15 (br. s., 1 H). (方法－I): 保持時間 0.51 分、[M+H] 177.2。

【０２０２】

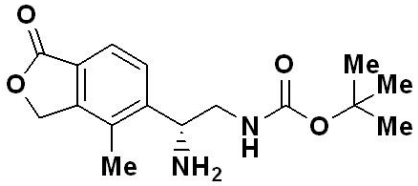
中間体１７：

中間体１７は、中間体１７Ｂ（０．６０ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）から開始して、中間体１６と同様の合成方法を用いて、黄色の固形物として合成した（０．２０ｇ、２５．０３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.64 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H). (方法－I): 保持時間 0.93 分、[M－H] 232.9。

【０２０３】

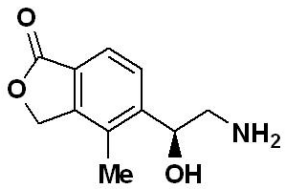
中間体１８－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－（２－アミノ－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）カルバメート

【化７３】



中間体１８Ａ－ＩＩ：（Ｓ）－５－（２－アミノ－１－ヒドロキシエチル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化７４】

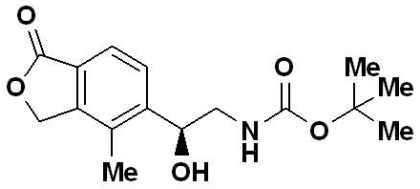


中間体１８Ａ－ＩＩは、中間体１２Ａ－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１－ＩＩ（４０．００ｇ、２１０．００ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（４０．００ｇ、６８．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.52 － 2.56 (m, 1 H), 2.69 (dd, J = 13.05, 4.02 Hz, 1 H), 4.80 (dd, J = 8.03, 3.51 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 1.51 Hz, 3 H), 7.65 (s, 2 H). (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－H): 保持時間 0.54 分、[M+H] 208.2。

【０２０４】

中間体１８Ｂ－ＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル （Ｓ）－（２－ヒドロキシ－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）カルバメート

【化７５】

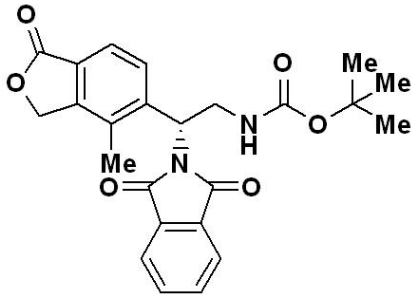


中間体１８Ａ－ＩＩ（４０．００ｇ、１４５．００ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（４００ｍＬ）中の撹拌溶液を、０℃に冷却した。ＴＥＡ（６０．５０ｍＬ、４３４．００ｍｍｏｌ）、次いでＢＯＣ$_2$Ｏ（４０．３０ｍＬ、１７４．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で一晩撹拌し、水（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－７５０ｇ、２％ＭｅＯＨ／クロロホルム）によって精製し、中間体１８Ｂ－ＩＩ：（４８．００ｇ、８０．００％）を無色の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 2.29 (s, 3 H), 2.96 (ddd, J = 13.70, 7.90, 6.00 Hz, 1 H), 3.20 － 3.06 (m, 1 H), 4.89 － 5.02 (m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.54 (d, J = 4.50 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 5.80 Hz, 1 H), 7.66 (s, 2 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.93 分、[M+H] 308.4。

【０２０５】

中間体１８Ｃ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）カルバメート

【化７６】



中間体１８Ｂ－ＩＩ（４７．００ｇ、１１３．００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８００ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリフェニルホスフィン（６５．３０ｇ、２４９．００ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＡＤ（３９．６０ｍＬ、２０４．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で２時間撹拌し、水（１．５Ｌ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１．５ｋｇ、４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１８Ｃ－Ｉ（５０．００ｇ、９１．００％）を無色の油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.19－1.33 (m, 9 H), 2.28 (s, 3 H), 3.63 (dt, J = 13.79, 5.57 Hz, 1 H), 3.94－4.15 (m, 1 H), 5.26－5.46 (m, 2 H), 5.65 (dd, J = 9.44, 4.15 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.78－7.94 (m, 5 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.23 分、[M+H] 437.2。

【０２０６】

中間体１８－Ｉ：

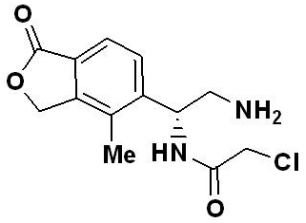
中間体１８Ｃ－Ｉ（４０．００ｇ、９２．００ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の撹拌溶液に、ヒドラジン水和物（４４．８０ｍＬ、９１６．００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を６０℃で１４時間加熱し、環境温度に冷却し、酢酸エチル（２００ｍ

Ｌ）で希釈した。生じた固形物を濾過し、濾液を真空で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－３３０ｇ、２％ＭｅＯＨ／クロロホルム）によって精製し、中間体１８－Ｉ（２８．５０ｇ、９１．００％）を緑がかった油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 1.87－2.01 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.85－2.97 (m, 1 H), 3.10 (dd, J = 12.30, 6.27 Hz, 1 H), 4.24－4.34 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 6.87－6.98 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.84 分、[M+H] 307.1。

【０２０７】

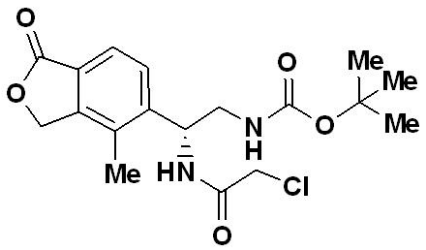
中間体１９－Ｉ：（Ｒ）－Ｎ－（２－アミノ－１－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）－２－クロロアセトアミド

【化７７】



中間体１９Ａ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－（２－（２－クロロアセトアミド）－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）カルバメート

【化７８】



中間体１８－Ｉ（０．５０ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、０℃で、ＴＥＡ（０．６８ｍＬ、４．９０ｍｍｏｌ）、次いでクロロアセチルクロライド（０．１３ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で１４時間撹拌し、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１２ｇ、２％ＭｅＯＨ／クロロホルム）によって精製し、中間体１９Ａ－Ｉ（０．４０ｇ、６４．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.34 (s, 9 H), 2.34 (s, 3 H), 3.15 － 3.26 (m, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 5.25 (q, J = 7.36 Hz, 1 H), 5.34 － 5.45 (m, 2 H), 7.00 (t, J = 5.77 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 7.53 Hz, 1 H). (方法－H): 保持時間 1.53 分、[M+H)] 383.0。

【０２０８】

中間体１９－Ｉ：

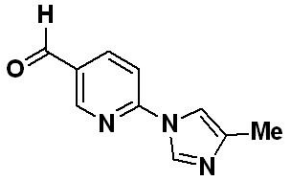
中間体１９Ａ－Ｉ（０．０５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍｌ、１２．９８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で３０分間撹拌した。反応混合物を真空で乾燥するまで濃縮した。残留物をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中に溶解させ、水（０．３ｍＬ）およびNa_2CO_3（０．０７ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、過剰量の固体の炭酸ナトリウムを濾過によって除去した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、

真空で濃縮し、中間体１９－Ｉ（０．０４ｇ、９５．００％）を無色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.36 (s, 3 H), 3.04 － 3.27 (m, 2 H), 4.04 － 4.23 (m, 2 H), 5.37 － 5.53 (m, 3 H), 7.61 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.01 (br. s., 2 H), 8.91 (d, J = 8.53 Hz, 1 H). (方法－I): 保持時間 0.53 分、[M－1] 281.3。

【０２０９】

中間体２０：６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチンアルデヒド

【化７９】

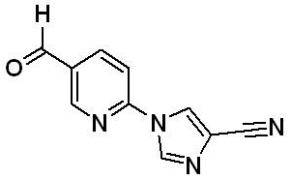


６－ブロモニコチンアルデヒド（１．２５ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の攪拌溶液に、K_2CO_3（２．３２ｇ、１６．８０ｍｍｏｌ）および４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．５５ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃で１時間加熱し、次いで環境温度に冷却した。反応液を氷水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２ｘ７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、０－１００％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン））によって精製し、中間体２０（０．５０ｇ、３９．７０％）を淡褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.50 (s, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 7.95 (dd, J = 6.00, 1.20 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J = 6.60, 1.80 Hz, 1 H), 8.55 (d, 1.20 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), LCMS:(方法－H) 保持時間 :1.03 分、[M+1]: 188.0。

【０２１０】

中間体２１：１－（５－ホルミルピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリル

【化８０】

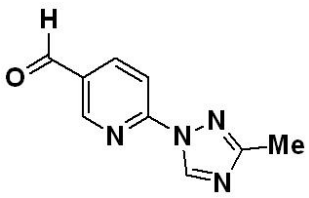


中間体２１は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－ブロモニコチンアルデヒド（１．００ｇ、５．３８ｍｍｏｌ）および１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリルから開始して、灰白色の固形物として合成した（０．４０ｇ、３７．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.11 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 8.53 (dd, J = 8.28, 2.26 Hz, 1 H), 8.89 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 9.03 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 9.05 － 9.10 (m, 1 H), 10.14 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (方法－H) 保持時間 0.85 分、[M+1]: 199.2。

【０２１１】

中間体２２：６－（３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ニコチンアルデヒド

【化８１】

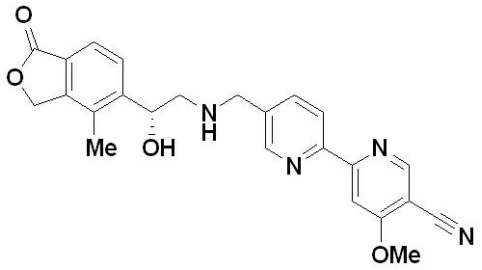


中間体２２は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－ブロモニコチンアルデヒド（０．５０ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）および３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（０．３３ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．３０ｇ、５９．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.42 (s, 3 H), 7.99 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 8.47 (dd, J = 8.53, 2.01 Hz, 1 H), 9.02 － 9.04 (m, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (方法－H) 保持時間 0.88 分、[M+1]: 189.0。

【０２１２】

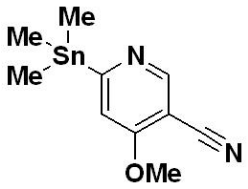
中間体２３－Ｉ：（Ｒ）－５’－（（（２－ヒドロキシ－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）アミノ）メチル）－４－メトキシ－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボニトリル

【化８２】



中間体２３Ａ：４－メトキシ－６－（トリメチルスタンニル）ニコチノニトリル

【化８３】

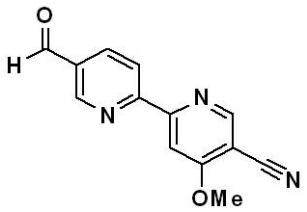


６－クロロ－４－メトキシニコチノニトリル（２．００ｇ、１１．８６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中の溶液を、窒素で２０分間脱気した。ヘキサメチルジチン（２．７１ｍＬ、１３．０５ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）クロライド（０．７７ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を１０分間再び脱気し、１００℃で１２時間加熱し、環境温度に冷却した。反応混合物を、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮して、中間体２３Ａ：（５．００ｇ、３９．５０％）を暗色の油状物として得た。LCMS (方法－I): 保持時間 1.26 分、[M+H] 299.1。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０２１３】

中間体２３Ｂ：５’－ホルミル－４－メトキシ－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボニトリル

【化８４】



６－ブロモニコチンアルデヒド（１．１０ｇ、５．９１ｍｍｏｌ）および中間体２３Ａ（４．８３ｇ、６．５１ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）中の溶液を、窒素で２０分間脱気した。撹拌溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．６８ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、次いでヨウ化銅（Ｉ）（０．１１ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１０分間再び脱気した。得られた反応混合物を１００℃で１６時間加熱し、次いで環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過した。濾液を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、０－４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体２３Ｂ（１．６０ｇ、７９．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.16 (s, 3 H), 8.22 (d, J = 14.35 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.55 － 8.72 (m, 1 H), 8.99 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (方法H) 保持時間: 1.63 分、[M+1]: 240.0。

【０２１４】

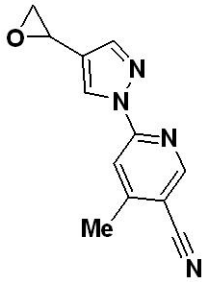
中間体２３－Ｉ：

中間体２３Ｂ（０．６０ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（２０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（６ｍＬ）の混合物中の溶液に、１２Ａ－Ｉ（０．３６ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、次いでＡｃＯＨ（０．４０ｍＬ、７．０２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で２時間撹拌し、次いでＮａＢＨ（ＣＨ３ＣＯ２）３（０．３７ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を加えた。撹拌を１２時間継続した。反応液を次いで、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物を分取ＨＰＬＣ［Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ８（３００ｘ１９ＩＤ）９ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：２１分にわたり、０－１００％Ｂ、流速：１８ｍＬ／分、保持時間 １２．５０分、ＵＶ ２２０ｎｍ］で精製し、中間体２３－Ｉ（０．１０ｇ、１３．７６％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 2.58 － 2.71 (m, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 4.12 (s,3 H), 5.04 (br. s., 1 H), 5.30 － 5.42 (m, 2 H), 5.52 (br. s., 1 H), 7.59 － 7.71 (m, 2 H), 7.94 (dd, J = 8.19, 2.32 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS/HPLC :(方法－D) 保持時間: 1.70 分、[M+1]: 431.0。

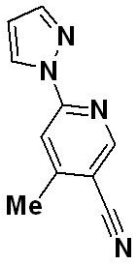
【０２１５】

中間体２４：４－メチル－６－（４－（オキシラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル）

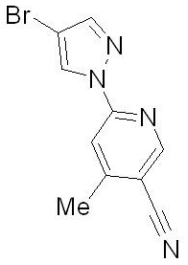
【化８５】



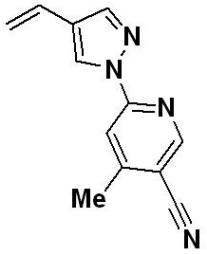
中間体２４Ａ：４－メチル－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル
【化８６】



中間体２４Ａは、中間体６と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール（０．５２ｇ、７．６１ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．８５ｇ、６０．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 2.50 (s, 3 H), 6.65 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.02 (s, 1H)、8.66(s, 1 H), 8.85 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (方法－H) 保持時間: 1.63 分、[M+1]: 185.0。
【０２１６】
中間体２４Ｂ：６－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル
【化８７】



中間体２４Ａ（０．８５ｇ、４．６１ｍｍｏｌ）の、ＡｃＯＨ（２０ｍＬ）中の溶液に、ＡｃＯＨ（３ｍＬ）中の臭素（０．５９ｍＬ、１１．５４ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。得られた混合物を環境温度で１６時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、次いで飽和チオ硫酸アンモニウム（１０ｍＬ）を加えた。得られた沈殿を濾過し、真空で乾燥させて、中間体２４Ｂ（１．１２ｇ、９２．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 8.02 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.88 (s, 2 H). LCMS/HPLC: (方法－D) 保持時間: 2.89 分、[M+2]: 265.0。
【０２１７】
中間体２４Ｃ：４－メチル－６－（４－ビニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル
【化８８】



中間体２４Ｂ（１．１２ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリブチルビニルチン（１．６６ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を窒素で１５分間脱気した。トリフェニルホスフィン（０．３４ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、次いで酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１５ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１０分間

再び脱気した。得られた反応混合物を８０℃で４８時間加熱し、次いで環境温度に冷却した。反応液を、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、０－１０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体２４Ｃ（０．８０ｇ、８７．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d6) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 5.76 (d, J = 17.70 Hz, 1 H), 5.23 (d, J = 11.10 Hz, 1 H), 6.61 － 6.71 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (方法－H) 保持時間: 2.06 分、[M+1]: 211.2。

【０２１８】

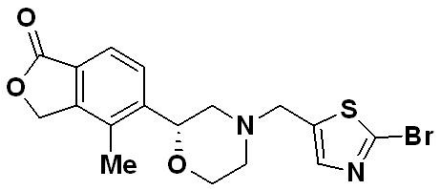
中間体２４：

中間体２４Ｃ（０．４０ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（１０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）中の攪拌溶液に、ＮＢＳ（０．４０ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を４０℃で１時間加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、水（５ｍＬ）中のＮａＯＨ（０．２３ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を環境温度で２時間攪拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去させ、中間体２４（０．３０ｇ）を得た。LCMS: (方法－I) 保持時間: 1.06 分、[M+1]: 227.0。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０２１９】

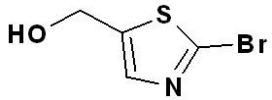
中間体２５－Ｉ：（Ｒ）－５－（４－（（２－ブロモチアゾール－５－イル）メチル）モルホリン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化８９】



中間体２５Ａ：（２－ブロモチアゾール－５－イル）メタノール

【化９０】

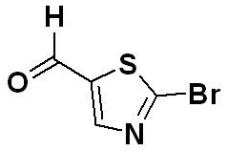


メチル ２－ブロモチアゾール－５－カルボキシレート（２．００ｇ、９．０１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）中の攪拌溶液に、ＬｉＢＨ４（１．９６ｇ、９０ｍｍｏｌ）を加え、攪拌を環境温度で４８時間継続した。反応混合物を真空で留去し、残留物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、０－３５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体２５Ａ（０．６５ｇ、３７．２０％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 4.63 (d, J = 5.60 Hz, 2 H), 5.67 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H). LCMS: (方法－D) 保持時間: 0.68 分、[M+2]: 196.0。

【０２２０】

中間体２５Ｂ：２－ブロモチアゾール－５－カルボアルデヒド

【化９１】



中間体２５Ｂは、中間体９から９Ｅの合成と同様の合成方法を用いて、中間体２５Ａ（０．６０ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）から、白色の固形物として合成した（０．３８ｇ、６４．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されなかった。

【０２２１】

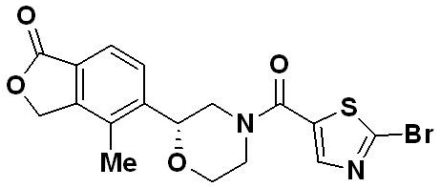
中間体２５－１：

中間体２５－Ｉは、中間体２３－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体２５Ｂ（０．１８ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）および中間体３－Ｉ（０．２２ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．３５ｇ、４５．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H), 2.27－2.36 (m, 1 H), 2.76 － 2.85 (m, 1 H), 2.89 － 2.95 (m, 1 H), 3.68 － 3.77 (m, 1 H), 3.78 (br. s., 2 H), 3.95 － 4.05 (m, 1 H), 4.64 (d, J = 5.02 Hz, 1 H), 4.76 － 4.85 (m, 1 H), 5.39 (d, J = 2.01 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H) 7.59 － 7.63 (m, 1 H), 7.64 － 7.70 (m, 1 H). LCMS: (方法－I) 保持時間: 1.23 分、[M+2]: 411.0。

【０２２２】

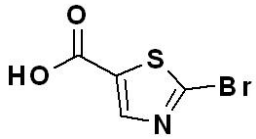
中間体２６－Ｉ：（Ｒ）－５－（４－（２－ブロモチアゾール－５－カルボニル）モルホリン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化９２】



中間体２６Ａ：２－ブロモチアゾール－５－カルボン酸

【化９３】



メチル ２－ブロモチアゾール－５－カルボキシレート（１．５０ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（０．８１ｇ、３３．８０ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で２時間継続した。反応混合物を真空で濃縮し、水（１０ｍＬ）で希釈し、２Ｎ ＨＣｌで酸性化した。固体の沈殿を濾過し、真空で乾燥させ、中間体２６Ａ（０．７０ｇ、４９．８０％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 8.21 (s, 1 H), 13.83 (br. s., 1 H). LCMS: (方法－D) 保持時間: 0.38 分、[M+2]: 208.0。

【０２２３】

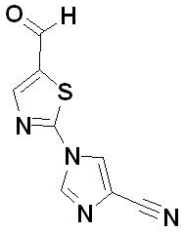
中間体２６－Ｉ：

中間体２６Ａ（０．４０ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）および中間体３－Ｉ（０．４５ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．８０ｍＬ、５．７７ｍｍｏｌ）、次いでプロピルホスホン無水物（１．２２ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で３時間継続した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物をＤＣＭ／ｎ－ヘキサンでトリチュレートし、中間体２６－Ｉ（０．８０ｇ、６７．８０％）を灰白色の固形物として得た。LCMS: (方法－D) 保持時間: 2.06 分、[M+2]: 425.0。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０２２４】

中間体２７：１－（５－ホルミルチアゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリル

【化９４】

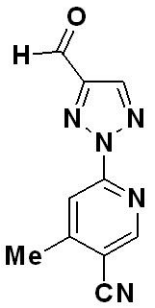


中間体２７は、中間体１１と同様の合成方法を用いて、中間体２５Ｂ（０．２０ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）から開始して、淡褐色の固形物として合成した（０．１２ｇ、３７．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H). LCMS: (方法－D) 保持時間: 0.96 分、[M+1]: 205.0。

【０２２５】

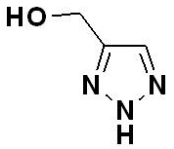
中間体２８：６－（４－ホルミル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化９５】



中間体２８Ａ：（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メタノール

【化９６】

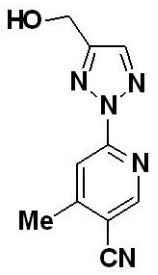


密閉したチューブにおいて、プロプ－２－イン－１－オール（２．００ｇ、３５．７０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１８ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５０ｍＬ）の混合物中の溶液に、環境温度で、ＴＭＳ－Ｎ$_3$（７．１０ｍＬ、５３．５０ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（０．３４ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を９５℃で１２時間加熱し、環境温度に冷却し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、セライト（登録商標）を介して濾過した。濾液を真空で留去して、中間体２８Ａ（３．３０ｇ　９３．００％）を褐色の液状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.55 (d, J = 3.51 Hz, 2 H), 5.12 － 5.27 (m, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 14.58 － 15.07 (br. s., 1 H). GCMS: 保持時間 9.36 分、[M] 99.0。化合物をさらに精製を行わず、直接次のステップに用いた。

【０２２６】

中間体２８Ｂ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化９７】



中間体２８Ｂは、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体２８Ａ（１．００ｇ、１０．０９ｍｍｏｌ）から開始して、淡褐色の固形物として合成した（０．５０ｇ、２０．９５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.62 (s, 3 H), 4.67 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 5.49 － 5.54 (m, 1 H), 8.12 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.951 分、[M+H] 216.2。

【０２２７】

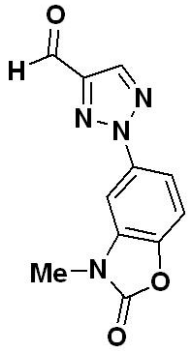
中間体２８：

中間体２８は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体２８Ｂ（１．４０ｇ、６．５１ｍｍｏｌ）から開始して、黄色の固形物として合成した（０．９０ｇ、６４．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.67 (s, 3 H), 8.29 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.32 分、[M+H] 214.2。

【０２２８】

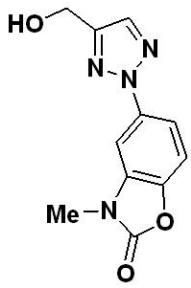
中間体２９：２－（３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボアルデヒド

【化９８】



中間体２９Ａ：５－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化９９】



中間体２９Ａは、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体２８Ａ（１．５０ｇ、１５．１４ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．６５ｇ、１３．７８％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.42 (s, 3 H), 4.65 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 5.43 (t, J = 5.77 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.

78, 2.26 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.04 分、[M+H] 247.2。

【０２２９】

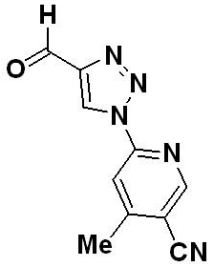
中間体２９：

中間体２９は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体２９Ａ（０．１５ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１２ｇ、７９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 3.44 (s, 3 H), 7.57 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 8.78, 2.26 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.687 分、[M+H] 245.2。

【０２３０】

中間体３０：６－（４－ホルミル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１００】



中間体３０Ａ：６－アジド－４－メチルニコチノニトリル

【化１０１】

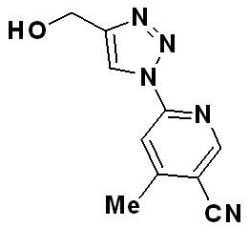


６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（２．００ｇ、１０．１５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ナトリウムアジド（１．３２ｇ、２０．３０ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で１２時間継続した。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、２０－３５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体３０Ａ（０．８７ｇ、５４．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.62 (d, J = 1.00 Hz, 3 H), 8.28 (t, J = 1.00 Hz, 1 H), 10.21 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.88 分、[M+H] 160.2。

【０２３１】

中間体３０Ｂ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１０２】



中間体３０Ｂは、中間体２８Ａと同様の合成方法を用いて、中間体３０Ａ（０．５０ｇ、

３．１４ｍｍｏｌ）から合成した（０．２１ｇ、３１．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 4.63 (d, J = 6.53 Hz, 2 H), 5.33 － 5.39 (m, 1 H), 8.30 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.87 分、[M+H] 216.2。

【０２３２】

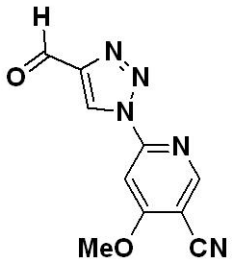
中間体３０：

中間体３０は、中間体９から中間体９Ｅの合成と同様の合成方法を用いて、中間体３０Ｂから合成した（０．１３ｇ、６５．６０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.64 － 2.70 (m, 3 H), 8.39 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H). LCMS (方法－ D): 保持時間 1.42 分、[M+H] 214.2。

【０２３３】

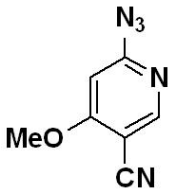
中間体３１：６－（４－ホルミル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化１０３】



中間体３１Ａ：６－アジド－４－メトキシニコチノニトリル

【化１０４】

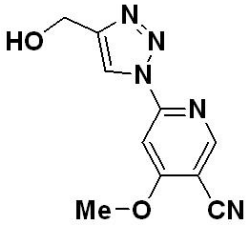


中間体３１Ａは、中間体３０Ａと同様の合成方法を用いて、６－クロロ－４－メトキシニコチノニトリル（２．００ｇ、１１．８６ｍｍｏｌ）から合成した（１．４０ｇ、６７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.10 (s, 3 H), 7.81 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.79 分、[M+H] 176.0。

【０２３４】

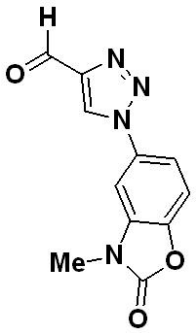
中間体３１Ｂ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化１０５】

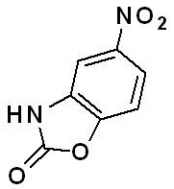


中間体３１Ｂは、中間体２８Ａと同様の合成方法を用いて、中間体３１Ａ（１．３０ｇ、７．４２ｍｍｏｌ）から合成した（０．２３ｇ、１３．４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.15 － 4.19 (m, 3 H), 4.64 (s, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－D): 保持時間 1.01 分、[M+H] 232.2。

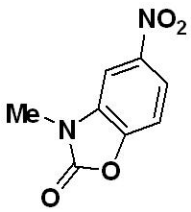
【０２３５】
中間体３１：
中間体３１は、中間体９から中間体９Ｅの合成と同様の合成方法を用いて、中間体３１Ｂ（０．２０ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）から合成した（０．１２ｇ、６０．５０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.19 (s, 3 H), 7.99 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.1.42 分、[M+H] 230.2。
【０２３６】
中間体３２：１－（３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボアルデヒド
【化１０６】



中間体３２Ａ：５－ニトロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン
【化１０７】



２－アミノ－４－ニトロフェノール（５．００ｇ、３２．４０ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＣＤＩ（６．８４ｇ、４２．２０ｍｍｏｌ）を７０℃で加え、撹拌を環境温度で３時間継続した。反応混合物を真空で濃縮し、水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体３２Ａ（５．５０ｇ、９４．００％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 7.49 (d, J = 8.69 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 2.27 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 8.69, 2.27 Hz, 1 H). (交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－H): 保持時間 0.69 分、[M－H] 179.0。
【０２３７】
中間体３２Ｂ：３－メチル－５－ニトロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン
【化１０８】



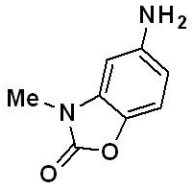
中間体３２Ａ（５．００ｇ、２７．８０ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５５ｍＬ）中の撹拌溶液に、K_2CO_3（４．２２ｇ、３０．５０ｍｍｏｌ）、次いでヨウ化メチル（５．２１ｍＬ、８３．００ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で１２時間継続した。反応混合物を０

℃に冷却し、氷水（１５０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液を環境温度で１時間撹拌した。精製した固形物を濾過し、真空で乾燥させ、中間体３２Ｂ（４．５０ｇ、８３．００％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 7.57 (d, J = 8.69 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J = 8.69, 2.27 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 2.64 Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H). LCMS (方法－ H): 保持時間 1.23 分、[M+H] 195.2。

【０２３８】

中間体３２Ｃ：５－アミノ－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１０９】

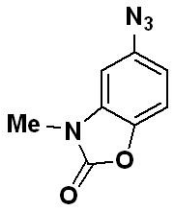


中間体３２Ｂ（１．８０ｇ、９．２７ｍｍｏｌ）の酢酸（５０ｍＬ）中の溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１０ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を水素雰囲気下、環境温度で１４時間撹拌した。反応混合物を、セライト（登録商標）を介して濾過し、次いで１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空で留去して、中間体３２Ｃ（１．２０ｇ、８０．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.23 (s, 3 H), 5.06 (br. s., 2 H), 6.28 (dd, J = 8.53、2.51 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.53 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.59 分、[M+H] 165.2。

【０２３９】

中間体３２Ｄ：５－アジド－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１１０】

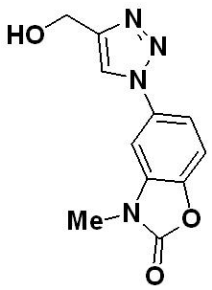


中間体３２Ｃ（１．５０ｇ、９．１４ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２０ｍＬ）中の溶液に、０℃で、亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．２６ｍＬ、２７．４０ｍｍｏｌ）、次いでアジドトリメチルシラン（３．６１ｍＬ、２７．４０ｍｍｏｌ）を加えた。生じた反応混合物を環境温度で２時間撹拌した。これを水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空で留去して、中間体３２Ｄ（１．００ｇ、５７．２０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.34 (s, 3 H), 6.85 (dd, J = 8.53, 2.01 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.53 Hz, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 2.30 分、[M+H] 191.2。

【０２４０】

中間体３２Ｅ：５－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１１１】



中間体３２Ｄ（１．３０ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）およびプロプ－２－イン－１－オール（０．８３ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）の、ｔ－ブタノール（８ｍＬ）および水（８ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液に、新たに調製したアスコルビン酸ナトリウムの１Ｍ溶液（０．５５ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）、次いで硫酸銅（ＩＩ） 五水和物（０．０１４ｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を、環境温度で８時間撹拌し、ＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、２０－３５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体３２Ｅ（１．４０ｇ、８３．００％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.32 (s, 3 H), 4.62 (d, J = 5.67 Hz, 2 H), 5.35 (t, J = 5.67 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.69 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 8.50, 2.08 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.27 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 0.62 分、[M+H] 247.0。

【０２４１】

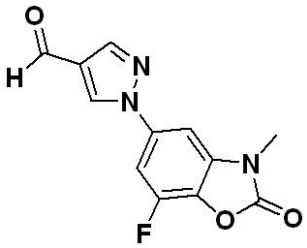
中間体３２：

中間体３２は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体３２Ｅ（１．３０ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）から合成した（１．００ｇ、７８．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.41 (s, 3 H), 7.58 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.69 － 7.80 (m, 1 H), 7.98 (d, J = 2.27 Hz, 1 H), 9.55 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.55 分、[M+H] 245.0。

【０２４２】

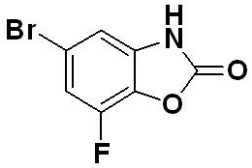
中間体３３：１－（７－フルオロ－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化１１２】



中間体３３Ａ：５－ブロモ－７－フルオロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１１３】



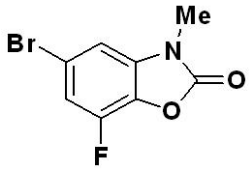
２－アミノ－４－ブロモ－６－フルオロフェノール（２．００ｇ、９．７１ｍｍｏｌ）お

よびＣＤＩ（１．７３ｇ、１０．６８ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の溶液を、７０℃で２時間加熱した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、水（３０ｍＬ）で希釈した。沈殿した固形物を濾過し、真空で乾燥させて、中間体３３Ａ（２．００ｇ、８９．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 7.13 (d, J = 1.50 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 10.00, 2.0 Hz, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H). LCMS: (方法－I) 保持時間: 1.17 分、[M+2]: 232.0。

【０２４３】

中間体３３Ｂ：５－ブロモ－７－フルオロ－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１１４】



中間体３３Ｂは、中間体３２Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体３３Ａ（２．００ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）から、黒色の固形物として合成した（１．９０ｇ、９０．００％）。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.40 (s, 3 H), 6.94 (dd, J = 1.60, 0.90 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1 H). LCMS: (方法－I) 保持時間: 1.17 分、[M+2]: 248.0。

【０２４４】

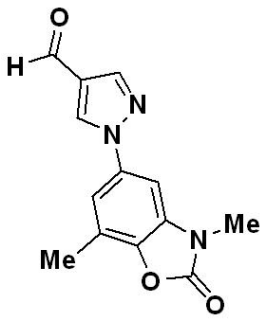
中間体３３：

中間体３３は、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体３３Ｂ（０．５０ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）およびピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．４９ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）から、褐色の固形物として合成した（０．０６ｇ、１１．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.41 (s, 3 H), 7.73 (dd, J = 11.55, 2.01 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H). LCMS: (方法－L) 保持時間: 0.95 分、[M+1]: 262.0。

【０２４５】

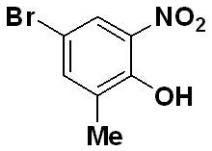
中間体３４：１－（３，７－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化１１５】



中間体３４Ａ：４－ブロモ－２－メチル－６－ニトロフェノール

【化１１６】



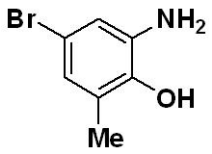
４－ブロモ－２－メチルフェノール（３．００ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ）の、水（２５ｍＬ）中の懸濁液に、ＡｃＯＨ（１．８４ｍＬ、３２．１０ｍｍｏｌ）、次いで硝酸（３．

５８ｍＬ、８０．００ｍｍｏｌ）を０℃で加え、生じた反応混合物を環境温度で３０分間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、０－１５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体３４Ａ（１．２０ｇ、３０．００％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 8.38 (dd, J = 3.02, 0.76 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 3.02 Hz, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D) 保持時間: 2.93 分、[M+2]: 234.0

【０２４６】

中間体３４Ｂ：２－アミノ－４－ブロモ－６－メチルフェノール

【化１１７】

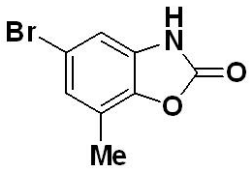


塩化スズ（ＩＩ）（５．３１ｇ、２８．００ｍｍｏｌ）および濃ＨＣｌ（６．００ｍＬ、１９７．００ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の溶液に、０℃で、中間体３４Ａ（１．３０ｇ、５．６０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を環境温度で１４時間撹拌し、真空で濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈した。混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$を用いて塩基性にし、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液をＤＣＭ（２ｘ７５ｍｌ）で抽出した。有機性抽出物を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮し、中間体３４Ｂ（０．９０ｇ、８０．００％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.15 (s, 3 H), 4.83 (br. s., 2 H), 6.44 (d, J = 2.64 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 2.27 Hz, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H). LCMS: (方法－D) 保持時間: 2.93 分、[M+2]: 204.0

【０２４７】

中間体３４Ｃ：５－ブロモ－７－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１１８】

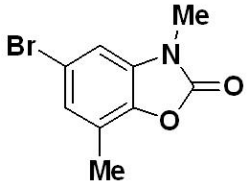


中間体３４Ｃは、中間体３３Ａと同様の合成方法を用いて、中間体３４Ｂ（０．９０ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）から合成し、淡褐色の固形物として合成した（０．８５ｇ、８４．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 7.08 (d, J = 1.51 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H), 11.80 (br. s., 1 H). LCMS: (方法－D) 保持時間: 2.93 分、[M+2]: 230.0。

【０２４８】

中間体３４Ｄ：５－ブロモ－３，７－ジメチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１１９】



中間体３４Ｄは、中間体３２Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体３４Ｃ（０．９５ｇ、４．１７ｍｍｏｌ）から、淡褐色の固形物として合成した（０．９０ｇ、８９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.35 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 6.94 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.08 － 7.10 (m, 1 H). LCMS: (方法－H) 保持時間: 2.09 分、[M+H_2O]: 260.0。

【０２４９】

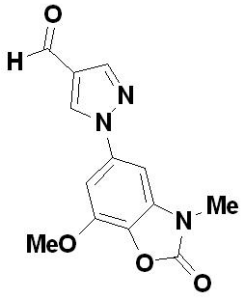
中間体３４：

中間体３４は、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体３４Ｄ（０．５０ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）から、灰白色の固形物として合成した（０．０８ｇ、１５．０６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 7.58 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H). LCMS: (方法－L) 保持時間: 0.94 分、[M+1]: 258.4。

【０２５０】

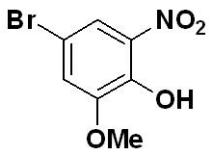
中間体３５：１－（７－メトキシ－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化１２０】



中間体３５Ａ：４－ブロモ－２－メトキシ－６－ニトロフェノール

【化１２１】

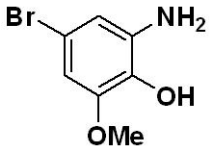


４－ブロモ－２－メトキシフェノール（４．５０ｇ、２２．１６ｍｍｏｌ）の、ジエチルエーテル（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液に、５分にわたり硝酸（１．１９ｍＬ、２６．６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で３０分間攪拌し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、０－２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体３５Ａ（２．５０ｇ、４５．５０％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.90 (s, 3 H), 7.43 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 7.60 － 7.64 (m, 1 H), 10.70 (br. s., 1 H). LCMS: (方法 I) 保持時間: 0.94 分、[M+2]: 250.2。

【０２５１】

中間体３５Ｂ：２－アミノ－４－ブロモ－６－メトキシフェノール

【化１２２】

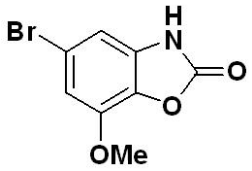


中間体３５Ｂは、中間体３４Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体３５Ａ（２．５０ｇ、１０．０８ｍｍｏｌ）から、灰白色の固形物として合成した（１．５０ｇ、６８．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.73 (s, 3 H), 4.79 (br. s., 2 H), 6.36 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 6.43 － 6.47 (m, 1 H), 8.34 (br. s., 1 H). LCMS: (方法－D) 保持時間: 1.51 分、[M+2]: 220.0。

【０２５２】

中間体３５Ｃ：５－ブロモ－７－メトキシベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１２３】

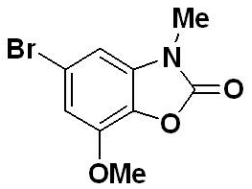


中間体３５Ｃは、中間体３３Ａと同様の合成方法を用いて、中間体３５Ｂ（１．６３ｇ、７．４８ｍｍｏｌ）から、灰白色の固形物として合成した（１．５０ｇ、８２．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.90 (s, 3 H), 6.89 (d, J = 1.13 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 11.80 (br. s., 1 H). LCMS: (方法－D) 保持時間: 1.79 分、[M+2]: 246.0。

【０２５３】

中間体３５Ｄ：５－ブロモ－７－メトキシ－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１２４】



中間体３５Ｄは、中間体３２Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体３５Ｃ（１．５０ｇ、６．１５ｍｍｏｌ）から、灰白色の固形物として合成した（１．４０ｇ、８８．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.31 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.06 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 1.13 Hz, 1 H). LCMS: (方法－H) 保持時間 1.84 分、[M+H_2O]: 275.0。

【０２５４】

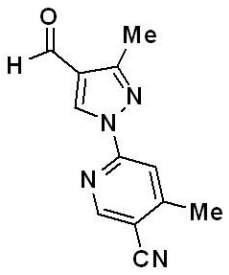
中間体３５：

中間体３５は、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体３５Ｄ（０．５０ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）から、灰白色の固形物として合成した。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.34 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 7.42 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H). LCMS: (方法－L) 保持時間: 0.90 分、[M+1]: 274.1。

【０２５５】

中間体３６：６－（４－ホルミル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１２５】

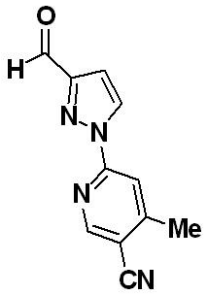


中間体３６は、中間体６と同様の合成方法を用いて、３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．４０ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリルから開始して、ベージュ色の固形物として合成した（０．２１ｇ、２５．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.52 (s, 3 H), 2.6 (s, 3 H), 8.01 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H). LCMS: (方法－H) 保持時間 1.85 分、[M+H] 227.0。

【０２５６】

中間体３７：６－（３－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１２６】

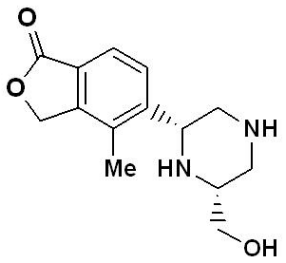


中間体３７は、中間体６と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－３－カルボアルデヒド（０．４０ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリルから合成した（０．２７ｇ、３０．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.50 － 2.68 (s, 3 H), 7.20 － 7.22 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.09 － 8.17 (s, 1 H), 8.95 － 8.99 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H). LCMS: (方法－I) 保持時間 1.00 分、[M+H] 213.0。

【０２５７】

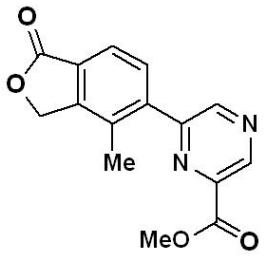
中間体３８－Ｉ：５－（（２Ｒ，６Ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１２７】



中間体３８Ａ：メチル ６－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピラジン－２－カルボキシレート

【化１２８】

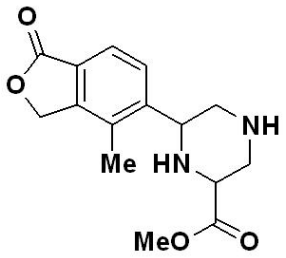


中間体３８Ａは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体２Ｂ（８．７４ｇ、３１．９０ｍｍｏｌ）および６－クロロピラジン－２－カルボキシレート（５．００ｇ、２９．００ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（６．２０ｇ、７５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 5.52 (s, 2 H), 7.76 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H). LCMS (方法－J): 保持時間 1.15 分、[M+H] 285.2。

【０２５８】

中間体３８Ｂ：メチル ６－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－２－カルボキシレート

【化１２９】

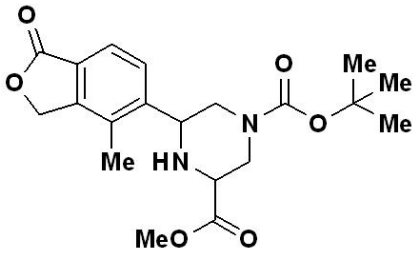


中間体３８Ｂは、中間体２－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体３８Ａ（４．００ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ）から合成した（４．００ｇ、９７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 － 2.32 (m, 4 H), 2.54 － 2.62 (m, 1 H), 2.82 (d, J = 12.55 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 12.05 Hz, 1 H), 3.54 － 3.60 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.06 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 5.32 － 5.43 (m, 2 H), 7.62 － 7.71 (m, 1 H), 7.76 － 7.83 (m, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－I): 保持時間 0.49 分、[M+H] 291.5。

【０２５９】

中間体３８Ｃ：１－（ｔｅｒｔ－ブチル） ３－メチル ５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１，３－ジカルボキシレート

【化１３０】



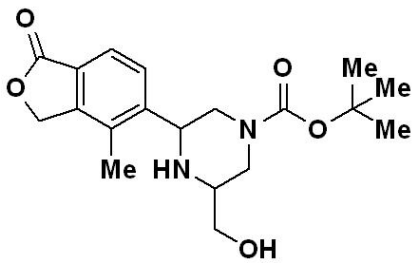
中間体３８Ｃは、中間体１８Ｂ－ＩＩと同様の合成方法を用いて、中間体３８Ｂ（３．５０ｇ、１２．０６ｍｍｏｌ）から合成した（４．５０ｇ、９５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.31 － 1.51 (m, 9 H), 2.26 － 2.39 (m, 3 H), 2.74 － 2.95 (m, 1 H), 3.06 (br. s., 1 H), 3.58 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H),

3.82 － 3.94 (m, 1 H), 4.03 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 4.13 － 4.28 (m, 1 H), 5.38 － 5.46 (m, 2 H), 7.64 － 7.76 (m, 1 H), 7.82 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－I): 保持時間 1.17 分、[M+H] 391.6。

【０２６０】

中間体３８Ｄ－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ：ｔｅｒｔ－ブチル ３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化１３１】



中間体３８Ｃ（６．２０ｇ、１１．１２ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（５０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（５０ｍＬ）の混合物中の溶液に、窒素雰囲気下、ＬｉＣｌ（０．９４ｇ、２２．２３ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ４（０．８４ｇ、２２．２３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１４時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウムの１０％水溶液（１５０ｍＬ）で反応を停止させ、酢酸エチル（３ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物を分取ＨＰＬＣ［Ｓｕｎｆｉｒｅ ＯＢＤ（２５０ｘ３０ ＩＤ）５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム／水、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１６分にわたり、３０－１００％Ｂ、流速：２５ｍＬ／分］によって精製し、ジアステレオマー－ＩおよびＩＩを得た。ジアステレオマー－Ｉを、超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤＨ（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；０．２％ ＮＨ４ＯＨ／ＭｅＯＨ、流速：３．０ｍＬ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２１０ｎｍ］によって、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間２．６７分）は、中間体３８Ｄ－Ｉと表され、白色の固形物として得た（１．１０ｇ、２７．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 2.78 (dd, J = 10.79, 3.26 Hz, 1 H), 3.37 － 3.43 (m, 3 H), 3.79 － 4.11 (m, 4 H), 4.73 (br. s., 1 H), 5.41 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 0.97 分、[M+H] 363.2。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 2.69 分、100% ee。SOR: $[\alpha]^{25}$ D = －26.00 (c 0.1、MeOH)。

【０２６１】

第二溶出化合物（保持時間３．７２分）は、中間体３８Ｄ－ＩＩと表され、白色の固形物として得た（１．１０ｇ、２７．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 2.78 (dq、J = 13.62, 2.99 Hz, 1 H), 3.38 － 3.44 (m, 3 H), 3.82 － 4.12 (m, 4 H), 4.74 (br. s., 1 H), 5.41 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－I): 保持時間 0.97 分、[M+H] 363.2。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 3.81 分、100% ee。

【０２６２】

ジアステレオマー－ＩＩは、ＳＦＣ［Ｌｕｘセルロース－２（２５０ｘ２１．５ｍｍ）５ミクロン；ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（１：１）中に０．２％ ＮＨ４ＯＨ、流速：３．０ｇ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ６．６４分）は、中間体３８Ｄ－ＩＩＩと表され、灰白色の固

形物として得た（０．２５ｇ、６．２１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.41 (s, 9 H), 2.26 － 2.37 (m, 3 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.39 (br. s., 2 H), 3.57 (d, J = 10.54 Hz, 2 H), 3.70 － 3.92 (m, 3 H), 4.67 (br. s., 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 0.92 分、[M+H] 363.2。キラル純度 (方法－XIX): 保持時間 6.69 分、100% ee。SOR: [α]^{25} D = + 26.00 (c 0.1、MeOH)。

【０２６３】

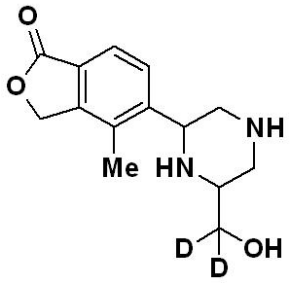
中間体３８－Ｉ：

中間体３８Ｄ－Ｉ（１．５０ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の溶液に、４Ｎ ＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ、８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を環境温度で１時間撹拌し、乾燥するまで濃縮した。残留物をＭｅＯＨ（１００ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却し、アンモニアを５分間パージした。得られた透明な溶液を真空で濃縮して、中間体３８－Ｉ（１．００ｇ、９２．００％）を得た。化合物をさらに精製を行わず、直接次のステップに用いた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 2.59 － 2.77 (m, 2 H), 2.82 － 2.95 (m, 2 H), 3.38 － 3.44 (m, 2 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.87 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 4.04 － 4.23 (m, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 0.40 分、[M+H] 263.2。中間体３８－Ｉの立体化学を決定するために、５－（（２Ｒ，６Ｒ）－４－（４－ブロモベンゾイル）－６－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを、文献方法（ＵＳ２００２／１５６０８１Ａ１、２００２）に従って合成し、単結晶Ｘ線回折法によって、絶対配置を決定した。

【０２６４】

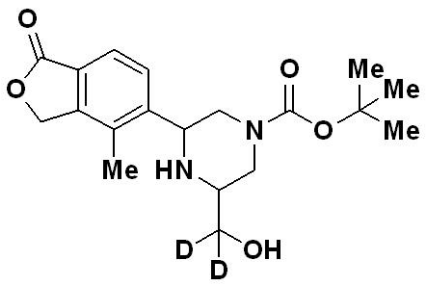
中間体３９－Ｉ：５－（６－（ヒドロキシメチル－ｄ２）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１３２】



中間体３９Ａ－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶ：ｔｅｒｔ－ブチル ３－（ヒドロキシメチル－ｄ２）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化１３３】



中間体３９Ａ－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶは、中間体３８Ａ－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩおよび

ＩＶと同様の合成方法を用いて、中間体３８Ｃ（１．４０ｇｍ、２．５１ｍｍｏｌ）およびＮａＢＤ４（０．２１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）から合成した。粗製残留物を分取ＨＰＬＣ［Ｓｕｎｆｉｒｅ ＯＢＤ（２５０ｘ３０ ＩＤ）５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム／水、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１６分にわたり、３０－１００％Ｂ、流速：２５ｍＬ／分］によって精製し、ジアステレオマー－ＩおよびＩＩを得た。ジアステレオマー－Ｉは、ＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤＨ（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；０．２％ ＮＨ４ＯＨ／ＭｅＯＨ、流速：３．０ｇ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２１０ｎｍ］によって、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ２．６７分）は、中間体３９Ａ－Ｉとして表され、白色の固形物として得た（０．２０ｇ、２１．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.43 (s, 9 H), 2.33 (s, 3 H), 2.39 － 2.47 (m, 2 H), 2.65 － 2.81 (m, 2 H), 3.86 － 4.14 (m, 3 H), 4.72 (s, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.97 分、[M+H] 365.3。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 2.27 分、100% ee。第二溶出化合物（保持時間 ３．７２分）は、中間体３９Ａ－１１として表され、白色の固形物として得た（０．２０ｇ、２１．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.43 (s, 9 H), 2.33 (s, 3 H), 2.38 － 2.47 (m, 2 H), 2.67 － 2.83 (m, 2 H), 3.84 － 4.08 (m, 3 H), 4.69 － 4.75 (m, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.97 分、[M+H] 365.3。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 2.97 分、95.40% ee。

【０２６５】

ジアステレオマー－ＩＩは、ＳＦＣ［Ｌｕｘセルロース－２（２５０ｘ２１．５ｍｍ）５ミクロン；ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（１：１）中の０．２％ ＮＨ４ＯＨ 流速：７０．０ｇ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ６．５９分）は、中間体３９Ａ－ＩＩＩと表され、白色の固形物として得た（０．０５ｇ、５．４７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 2.28 － 2.36 (m, 3 H), 2.64 － 2.74 (m, 2 H), 2.87 － 3.02 (m, 1 H), 3.18 (s, 2 H), 3.70 － 3.94 (m, 2 H), 4.26 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.93 分、[M+H] 365.3。キラル純度 (方法－XIX): 保持時間 6.56 分、100% ee。第二溶出化合物（保持時間 ８．３２分）は、中間体３９Ａ－ＩＶと表され、白色の固形物として得た（０．０５ｇ、５．４７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 2.28 － 2.37 (m, 3 H), 2.66 － 2.72 (m, 2 H), 2.87 － 3.02 (m, 1 H), 3.18 (s, 2 H), 3.70 － 3.94 (m, 2 H), 4.26 (d, J = 10.54 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 7.53 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.93 分、[M+H] 365.3。キラル純度 (方法－XIX): 保持時間 8.32 分、98% ee。

【０２６６】

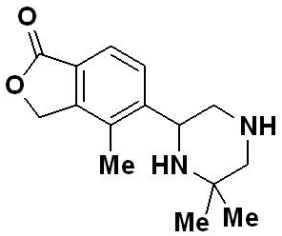
中間体３９－Ｉ：

中間体３９－Ｉは、中間体３８－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体３９Ａ－Ｉ（０．２０ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１３ｇ、９３．００％）。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.57 － 2.69 (m, 2 H), 3.17 (d, J = 10.54 Hz, 1 H), 3.21 － 3.31 (m, 2 H), 4.59 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.96 (br. s., 1 H), 5.33 － 5.48 (m, 2 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 0.39 分、[M+H] 265.2。

【０２６７】

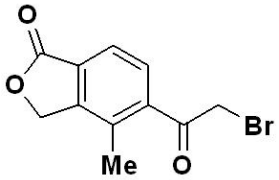
中間体４０－Ｉ：５－（６，６－ジメチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１３４】



中間体４０Ａ：５－（２－ブロモアセチル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１３５】

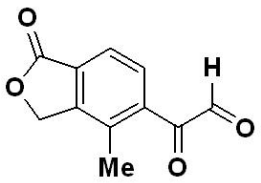


文献方法（ＷＯ２０１０／１２９３７９、Ａ１、２０１０）に従って合成した。

【０２６８】

中間体４０Ｂ：２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソアセトアルデヒド

【化１３６】

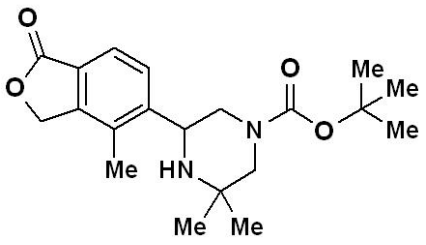


中間体４０Ａ（２．６５ｇ、７．８８ｍｍｏｌ）の、ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）および水（０．１４２ｍＬ）の混合物中の溶液に、４８％ＨＢｒ／水（０．０１８ｍＬ、０．１５８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で５時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、重炭酸ナトリウムの１０％水溶液（５０ｍＬ）で塩基性にし、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体４０Ｂ（１．００ｇ、４３．５０％）を灰白色の固形物として得た。化合物をさらに精製を行わず、直接次のステップに用いた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 5.54 (br. s., 2 H), 7.20 (dd, J = 8.07, 0.98 Hz, 1 H), 7.74 － 7.88 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 8.31 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.82 分、[M－H] 203.0。

【０２６９】

中間体４０Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル ３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化１３７】



中間体４０Ｂ（０．９５ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（２４ｍＬ）およびＭｅＯＨ

（６ｍＬ）の混合物中の溶液に、２－メチルプロパン－１，２－ジアミン（０．３３ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１時間攪拌した。ＮａＢＨ$_4$（０．２８ｇ、７．４４ｍｍｏｌ）を加えて、得られた混合物を３０分間攪拌した。ＴＥＡ（１．５５６ｍＬ、１１．１７ｍｍｏｌ）、次いでＢＯＣ$_2$Ｏ（０．８６４ｍＬ、３．７２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１４時間攪拌し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、５０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、ラセミ体（１．１０ｇ）を得た。ラセミ体をＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤＨ（２５０ｘ２１．５ｍｍ）５ミクロン；ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（１：１）中の０．２％ ＮＨ$_4$ＯＨ、流速；３．０ｇ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ３．０２分）は、中間体４９Ｃ－Ｉと表され、白色の固形物として得た（０．４０ｇ、２９．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.13 (d, J = 16.56 Hz, 6 H), 1.37 － 1.48 (m, 9 H), 2.34 (s, 3 H), 2.64 － 2.77 (m, 2 H), 3.71 (br. s., 1 H), 3.97 (br. s., 1 H), 4.26 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 5.33 － 5.48 (m, 2 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－I): 保持時間 1.61 分、[M+H] 361.4。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 3.04 分、100% ee。第二溶出化合物（保持時間 ４．４２分）は、中間体４０Ｃ－ＩＩと表され、白色の固形物として得た（０．４０ｇ、２９．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.13 (d, J = 16.56 Hz, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 2.30 － 2.40 (m, 3 H), 2.68 (d, J = 2.01 Hz, 2 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.94 (s, 1 H), 4.26 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 1.61 分、[M+H] 361.4。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 4.44 分、100% ee。

【０２７０】

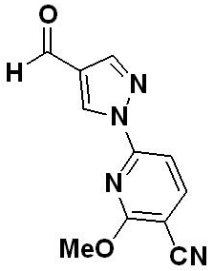
中間体４０－Ｉ：

中間体４０－Ｉは、中間体３８－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体４０Ｃ－Ｉ（０．４０ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．２６ｇ、９０．００％）。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.46 (dd, J = 12.01, 10.51 Hz, 1 H), 2.54 － 2.60 (m, 1 H), 2.64 － 2.71 (m, 1 H), 2.95 (dt, J = 12.01, 1.50 Hz, 1 H), 4.31 (dd, J = 10.51, 2.75 Hz, 1 H), 5.12 － 5.20 (m, 2 H), 7.63 － 7.70 (m, 1 H), 7.71 － 7.78 (m, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 0.47 分、[M－H] 261.3。

【０２７１】

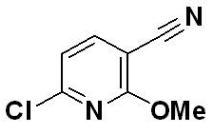
中間体４１：６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メトキシニコチノニトリル

【化１３８】

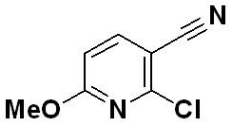


中間体４１Ａ：６－クロロ－２－メトキシニコチノニトリル、および中間体４１Ｂ：２－クロロ－６－メトキシニコチノニトリル

【化１３９】



41A



41B

２，６－ジクロロニコチノニトリル（０．５０ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液に、ナトリウムメトキシド（０．６２ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）を環境温度で加え、得られた混合物を６０℃で１２時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、乾燥するまで真空で濃縮させた。残留物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物を分取ＨＰＬＣ［Ｘｂｒｉｄｇｅ フェニル（２５０ｘ２１．２ ＩＤ）５ミクロン；溶媒Ａ：０．１％ＴＦＡ／水、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：２０分にわたり、０－１００％Ｂ、流速：２０ｍＬ／分、ＵＶ ２２０ｎｍ］によって精製した。第一溶出化合物（保持時間 １５．３４分）は、中間体４１Ａと表されるが、白色の固形物として得た（０．１０ｇ、１９．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.08 (s, 3 H), 7.02 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.83 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.94 分、[M+1H] 169.2。第二溶出化合物（保持時間 １６．７４分）は、中間体４１Ｂと表され、灰白色の固形物として得た（０．０４ｇ、１．６４％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 3.95 (s, 3 H), 7.07 (s, 1 H), 8.29 (d, J = 8.53 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.89 分、[M+1H] 169.2。中間体４１Ａおよび４１Ｂの構造は、単結晶Ｘ線回折法によって決定した。

【０２７２】

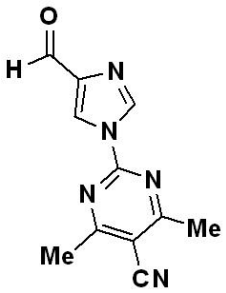
中間体４１：

中間体４１は、中間体１１と同様の合成方法を用いて、中間体４１Ａ（０．１６ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．１５ｇ、６２．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 4.15 (s, 3 H), 7.65 － 7.67 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.45 － 8.47 (d, J = 6 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されなかった。

【０２７３】

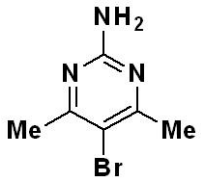
中間体４２：２－（４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボニトリル

【化１４０】



中間体４２Ａ：５－ブロモ－４，６－ジメチルピリミジン－２－アミン

【化１４１】

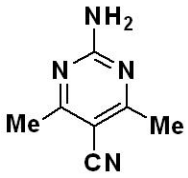


文献方法（ＷＯ２０１１／１０３５３６　Ａ１，２０１１）に従って合成した。

【０２７４】

中間体４２Ｂ：２－アミノ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボニトリル

【化１４２】

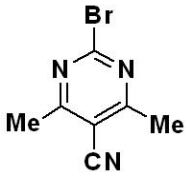


中間体４２Ａ（６．００ｇ、２９．７０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、シアン化銅（Ｉ）（３．９９ｇ、４４．５５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１８０℃で１６時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、水（５０ｍＬ）および酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮して、中間体４２Ｂ（３．００ｇ、５４．００％）を得た。化合物をさらに精製を行わず、直接次のステップに用いた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.32－2.41 (m, 6 H), 7.533 (s, 2 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.72 分、[M+H] 149.1。

【０２７５】

中間体４２Ｃ：２－ブロモ－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボニトリル

【化１４３】



亜硝酸イソアミル（４．９１ｍＬ、３６．４ｍｍｏｌ）の、アセトニトリル（５０ｍＬ）中の溶液に、０℃で、臭化銅（ＩＩ）（８．１４ｇ、３６．４０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で１０分間攪拌し、アセトニトリル（１０ｍＬ）中の中間体４２Ｂ（２．７０ｇ、１８．２２ｍｍｏｌ）を加え、攪拌を３時間継続した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、１０－２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体４２Ｃ（０．９０ｇ、２３．９０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.50－2.63 (m, 6 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.692 分、[M+H] 211.9。

【０２７６】

中間体４２：

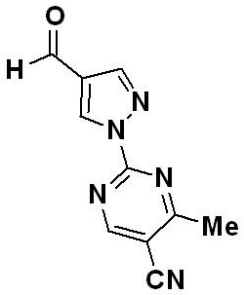
１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．５０ｇ、５．２０ｍｍｏｌ）および中間体４２Ｃ（１．１０ｇ、５．２０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の溶液に、トリエチルアミン（２．１８ｍＬ、１５．６１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で１．５時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで真空で濃縮した。残留物をカラ

ムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体４２（０．２５ｇ、２１．１４％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.89－2.73 (s, 6 H), 8.80 (s, 2 H), 9.88 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.41 分、[M+H] 228.2。

【０２７７】

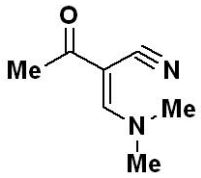
中間体４３：２－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボニトリル

【化１４４】



中間体４３Ａ：（Ｅ）－２－（（ジメチルアミノ）メチレン）－３－オキソブタンニトリル

【化１４５】



３－オキソブタンニトリル（１０．００ｇ、１２０．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中の溶液に、ＤＭＦ－ＤＭＡ（１９．３４ｍＬ、１４４．００ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応液を環境温度に冷却し、真空で乾燥するまで濃縮し、ｎ－ヘキサン（２００ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿を濾過し、真空で乾燥させ、中間体４３Ａ（１３．００ｇ、７８．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 7.83 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.54 分、[M+H] 139.2。

【０２７８】

中間体４３Ｂ：２－アミノ－４－メチルピリミジン－５－カルボニトリル

【化１４６】



中間体４３Ａ（１２．００ｇ、８７．００ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２５ｍＬ）中の撹拌溶液に、炭酸グアニジン（３１．３０ｇ、１７４．００ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（２１．３７ｇ、２６１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応液を８０℃で５時間撹拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、乾燥するまで濃縮し、ｎ－ヘキサン（２００ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿を濾過し、ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）で洗浄し、真空で乾燥させ、中間体４３Ｂ（９．５０ｇ、８２．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.38 (s, 3 H), 7.62 (s, 2 H), 8.53 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.54 分、[M+H] 135.1。

【０２７９】

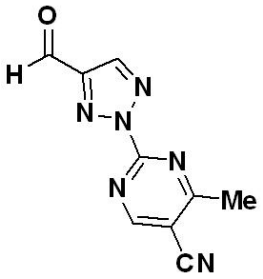
中間体４３Ｃ：２－ブロモ－４－メチルピリミジン－５－カルボニトリル
【化１４７】



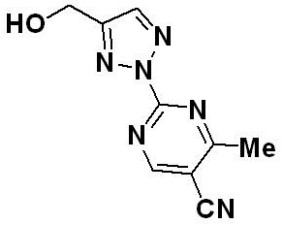
中間体４３Ｂ（５．００ｇ、３７．３０ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（７５ｍＬ）およびＤＭＦ（１５ｍＬ）の混合物中の溶液に、臭化銅（ＩＩ）（１６．６５ｇ、７４．５０ｍｍｏｌ）、亜硝酸イソアミル（７．５３ｍｌ、５５．９ｍｍｏｌ）を環境温度で加え、反応混合物を１時間還流した。反応混合物を環境温度に冷却し、乾燥するまで真空で濃縮し、ＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、固体の沈殿を濾過し、ＴＨＦ（２００ｍＬ）で洗浄した。有機性濾液を合わせて、重炭酸ナトリウムの１０％水溶液（１５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１２０ｇ、０－１５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体４３Ｃ（０．７５ｇ、１０．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 9.08 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.92 分、[M+2H] 199.1。

【０２８０】
中間体４３：
中間体４３は、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体４３Ｃ（０．３０ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．１８ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）から合成した（０．０４ｇ、１４．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.66 (s, 3 H), 8.37 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.74 分、[M+H] 214.1。

【０２８１】
中間体４４：２－（４－ホルミル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボニトリル
【化１４８】



中間体４４Ａ：２－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボニトリル
【化１４９】



（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メタノール（０．７５ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（１．０８ｇ、７．８１ｍｍｏｌ

）、中間体４３Ｃ（０．１０ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えて、反応混合物を環境温度で１時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮し、中間体４４Ａ（０．０２ｇ、１８．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.75 (s, 3 H), 4.68 (s, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観察されなかった)。LCMS (方法－O): 保持時間 0.74 分、[M－H] 215.1

【０２８２】

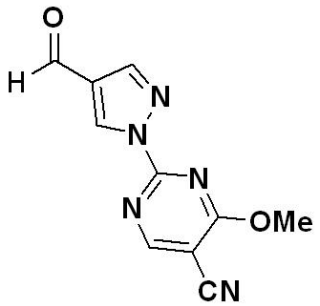
中間体４４：

中間体４４は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体４４Ａ（０．２５ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．６１ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）から合成した（０．１９ｇ、７７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.80 (s, 3 H), 8.80 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.59 分、[M+H] 215.1。

【０２８３】

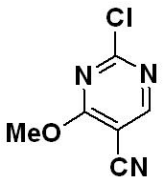
中間体４５：２－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メトキシピリミジン－５－カルボニトリル

【化１５０】



中間体４５Ａ：２－クロロ－４－メトキシピリミジン－５－カルボニトリル

【化１５１】



文献方法（ＵＳ２０１５／２９１６２９ Ａ１、２０１５）に従って合成した。

【０２８４】

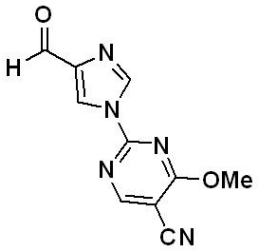
中間体４５：

中間体４５は、中間体１１と同様の合成方法を用いて、中間体４５Ａ（０．２０ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．１７ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１５ｇ、５５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.20 (s, 3 H), 8.38 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.75 分、[M+H] 230.1。

【０２８５】

中間体４６：２－（４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシピリミジン－５－カルボニトリル

【化１５２】

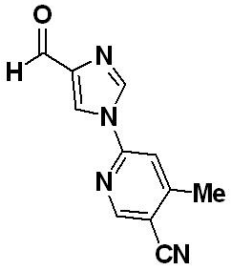


中間体４６は、中間体１１と同様の合成方法を用いて、中間体４５Ａ（１．００ｇ、５．９０ｍｍｏｌ））および１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（１．１３ｇ、１１．７９ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．７５ｇ、５５．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.23 (s, 3 H), 8.84 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.80分、[M+H] 230.2。

【０２８６】

中間体４７：６－（４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１５３】

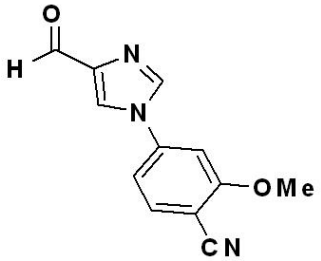


中間体４７は、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（１．０ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）および１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．６１ｇ、６．３４ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１０ｇ、９．２８％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 8.17 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.73 分、[M+H] 213.1。

【０２８７】

中間体４８：４－（４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メトキシベンゾニトリル

【化１５４】



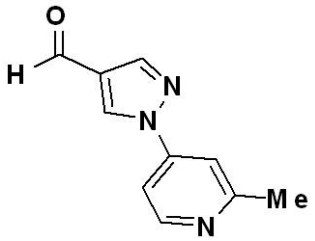
１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（１．００ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、４－ブロモ－２－メトキシベンゾニトリル（２．２０ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシン（１．０７３ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（３．３９ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）、次いでヨウ化銅（Ｉ）（１．９８ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を、密閉したチュー

ブにおいて、１１０℃で１６時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で乾燥するまで濃縮し、水（４０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、中間体４８（０．８０ｇ、３３．８０％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.04 (s, 3 H), 7.56 (dd, J = 8.35, 1.95 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 1.44 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 8.41 Hz, 1 H), 8.67 － 8.72 (m, 1 H), 8.85 － 8.89 (m, 1 H), 9.84 － 9.87 (m, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.76 分、[M+H] 228.1。

【０２８８】

中間体４９：１－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化１５５】

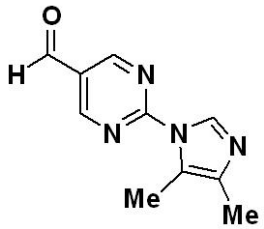


中間体４９は、中間体４８と同様の合成方法を用いて、４－ブロモ－２－メチルピリジン（１．００ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．８４ｇ、８．７２ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．５０ｇ、４９．５０％）。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。LCMS (方法－O): 保持時間 0.69 分、[M+H] 188.2。

【０２８９】

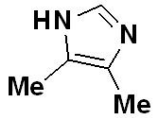
中間体５０：２－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボアルデヒド

【化１５６】



中間体５０Ａ：４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール

【化１５７】



文献方法（Angewandte Chemie、49、(2010)、5322 － 5326）に従って合成した。

【０２９０】

中間体５０：

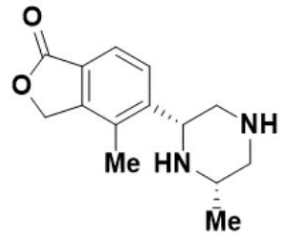
４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（０．１５ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の、アセトニトリル（１０ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（０．４４ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、２－ブロモピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．２０ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を環境温度で１．５時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈して、セライト（登録商標）を介して濾過した。濾液を真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で

精製し、中間体５０（０．１８ｇ、８６．００％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.13 (d, J = 0.49 Hz, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 8.47 (s, 1 H), 9.27 (s, 2 H), 10.11 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

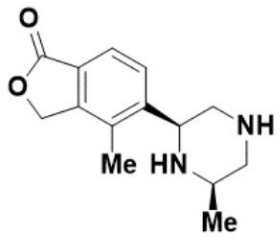
【０２９１】

中間体５１－Ｉ：４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン４－メチル－５－（６－メチルピラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、および中間体５１－ＩＩ：４－メチル－５－（（２Ｓ，６Ｒ）－６－メチルピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１５８】



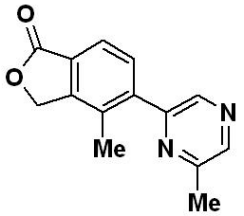
エナンチオマーI(51-I)



エナンチオマーII(51-II)

中間体５１Ａ：４－メチル－５－（６－メチルピラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１５９】



中間体５１Ａは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体２Ｂ（２０．００ｇ、７３．００ｍｍｏｌ）および２－クロロ－６－メチルピラジン（９．３８ｇ、７３．０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（１４．００ｇ、８０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 2.23 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H) 5.50 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.41 分、[M+H] 241.2。

【０２９２】

中間体５１－Ｉおよび５１－ＩＩ：

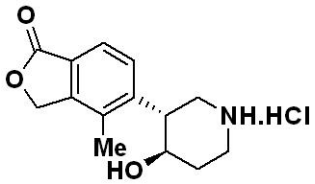
中間体５１－Ｉおよび５１－ＩＩは、中間体２－Ｉおよび２－ＩＩと同様の合成方法を用いて、中間体５１Ａ（１０．００ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）から合成した。ラセミ体をＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（１：１）中の０．２％ ＮＨ$_4$ＯＨ、流速：１．２ｍＬ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって、２つの個別ののエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ４．８３分）は、中間体５１－Ｉと表され、褐色の固形物として得た（３．５０ｇ、４１．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.96 (d, J = 6.02 Hz, 3 H) 2.14 － 2.22 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.74 － 2.84 (m, 3 H) 4.02 (dd, J = 10.04, 2.51 Hz, 1 H) 5.38 (s, 2 H) 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) 7.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観察されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 0.636 分、[M+H] 247.2。キラル純度 (方法－XXVII): 保持時間 4.86 分、99.30% ee。SOR: $[\alpha]^{25}_D$ = － 38.00 (c 0.10、MeOH)。中間体５１－Ｉの立体化学を決定するために、

文献方法（ＷＯ２０１１／０１２８９６、２０１１）に従って、５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３，５－ジブロモベンゾイル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを合成し、単結晶Ｘ線回折法によって絶対配置を決定した。第二溶出化合物（保持時間 ６．１２分）は、中間体５１－ＩＩと表され、褐色の固形物として得た（３．１０ｇ、３６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 0.97 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 2.12 － 2.26 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.74 － 2.84 (m, 3 H), 4.02 (dd, J = 10.04, 2.51 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観察されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 0.548 分、[M+H] 247.2。キラル純度 (方法－XXVIII): 保持時間 5.96 分、96.00% ee。SOR: [α]$^{25}_{D}$ = + 32.00 (c 0.10、MeOH)。

【０２９３】

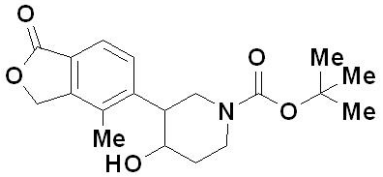
中間体５２－Ｉ：５－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン ヒドロクロライド

【化１６０】



中間体５２Ａ－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ：ｔｅｒｔ－ブチル ４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化１６１】



中間体４Ａ（４．００ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の溶液に、ＮａＢＨ$_4$（１．４６ｇ、２３．１６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で２時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで真空で濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿を濾過し、真空で乾燥させ、ジアステレオマー－Ｉ（２．７ｇｍ）を得た。濾液を１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、ジアステレオマー－ＩＩ（０．８ｇ）を得た。ジアステレオマー－Ｉを、ＳＦＣ［Ｌｕｘセルロース－２（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；０．２％ ＮＨ$_4$ＯＨ／ＭｅＯＨ、流速：１．２ｍＬ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２４０ｎｍ］によって、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ３．９８分）は、中間体５２Ａ－Ｉと表され、灰白色の固形物として得た（１．２０ｇ、３０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d$_6$) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 1.89 － 1.98 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 9.54 Hz, 3 H), 3.17 (d, J = 4.02 Hz, 1 H), 3.78 (br. s., 1 H), 3.95 (br. s., 2 H), 4.70 (br. s., 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.55 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). キラル純度 (方法－XXVIII): 保持時間 3.98 分、100% ee。SOR: [α]$^{25}_{D}$ = － 38.00 (c 0.1、MeOH)。LCMS: 化合物は十分にイオン化されなかった。第二溶出化合物（保持時間 ５．８５分）は、中間体５２Ａ－ＩＩと表され、灰白色の固形物として得た（１．３０ｇ、３２．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d$_6$) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 1.89 － 1.98 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 9.54 Hz, 3 H), 3.17 (d, J = 4.02 Hz, 1 H), 3.78 (br. s., 1 H), 3.95 (br. s., 2 H), 4.70 (br. s., 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.5

5 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). キラル純度 (方法－XXVIII): 保持時間 5.85 分、99.3% ee。LCMS: 化合物は十分にイオン化されなかった。ジアステレオマー－ＩＩは、ジアステレオマー－Ｉと同様のＳＦＣ法を用いて、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ８．６１分）は、中間体５２Ａ－ＩＩＩとして表され、灰白色の固形物として得た（０．２０ｇ、５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.40 (s, 9 H), 1.64 － 1.82 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 3.06 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 3.17 (d, J = 5.52 Hz, 1 H), 3.52 (br. s., 1 H), 3.81 (br. s., 2 H), 3.97 (br. s., 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.59 － 7.65 (m, 1 H). キラル純度 (方法－XXVIII): 保持時間 8.61 分、100% ee。LCMS: 化合物は十分にイオン化されなかった。第二溶出化合物（保持時間 ９．８２分）は、中間体５２Ａ－ＩＶと表され、灰白色の固形物として得た（０．２１ｇ、５．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.40 (s, 9 H), 1.64 － 1.82 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 3.06 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 3.17 (d, J = 5.52 Hz, 1 H), 3.52 (br. s., 1 H), 3.81 (br. s., 2 H), 3.97 (br. s., 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.59 － 7.65 (m, 1 H). キラル純度 (方法－XXVIII): 保持時間 9.82 分、97.80% ee。LCMS: 化合物は十分にイオン化されなかった。

【０２９４】

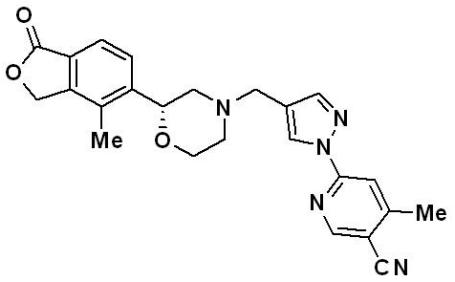
中間体５２－Ｉ：

中間体５２Ａ－Ｉ（１．２０ｇ、３．４５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の溶液に、０℃で、４Ｎ ＨＣｌ／ジオキサン（１２．９５ｍＬ、５１．８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を環境温度で２時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、ジエチルエーテル（２ｘ５０ｍＬ）で洗浄し、真空で乾燥させ、中間体５２－Ｉ（０．９０ｇ、９２．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.72 － 1.85 (m, 1 H), 2.08 (d, J =13.05 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 3.08 (d, J = 9.04 Hz, 2 H), 3.12 － 3.20 (m, 2 H), 3.97 (br. s., 1 H), 4.99 (br. s., 1 H), 5.40 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.96 (br. s., 1 H), 9.05 (br. s., 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－D) 保持時間 0.395 分、[M+H] 248.0。中間体５２－Ｉの立体化学を決定するために、文献方法（ＷＯ２０１１／０１２８９６、２０１１）に従って、５－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（４－ブロモベンゾイル）－４－ヒドロキシピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを合成し、単結晶Ｘ線回折法によって絶対配置を決定した。

【０２９５】

実施例１－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化１６２】



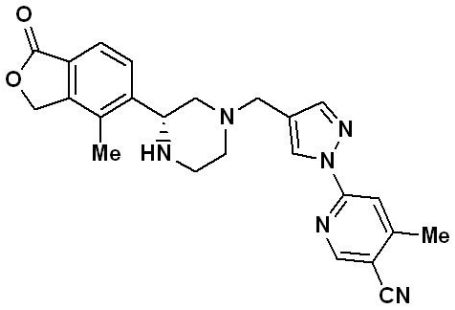
中間体６（０．０５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液に、中間体３－Ｉ（０．０５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１５分間撹拌した。ＮａＣＮＢＨ３（０．０４ｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で１２時間継続した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥さ

せ、真空で留去した。残留物をＨＰＬＣ［ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（１９ｘ１５０ｍｍ）５ミクロン；溶媒Ａ：０．１％ＴＦＡ；溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：２５分にわたり、１０－１００％Ｂ、流速：１５ｍＬ／分、保持時間 １．６０分、ＵＶ ２２０ｎｍ］によって精製し、実施例１－Ｉ（０．０２ｇ、１７．１０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.86 － 1.96 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.23 － 2.29 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.71 － 3.81 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 4.89 Hz, 2 H), 7.57 － 7.63 (m, 1 H), 7.64 － 7.71 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.25 分、[M+H] 430.0、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 1.90 分、[M+H] 430.0、純度: 98.3%。キラル純度 (方法－ I): 保持時間 10.04 分、100% ee、

【０２９６】

実施例２－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化１６３】

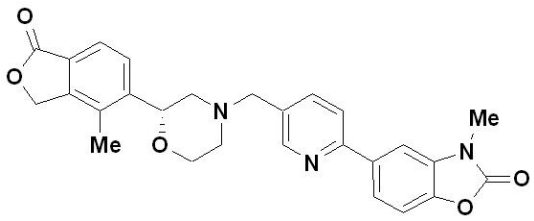


実施例２－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体６（０．２５ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）および中間体２－Ｉから開始して、白色の固形物として合成した（０．１１ｇ、２１．３６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.79 (t, J = 10.29 Hz, 1 H), 2.03 － 2.18 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.66 － 2.67 (m, 4 H), 2.79 (t, J = 9.04 Hz, 2 H), 2.84 － 2.92 (m, 1 H), 2.94 － 3.05 (m, 1 H), 3.45 － 3.59 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 5.36 (d, J = 1.51 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H). HPLC (方法－F): 保持時間 5.62 分、純度: 98.55%。(方法－G): 保持時間 5.62 分、純度: 98.55%。LCMS (方法－H): 保持時間 1.82 分、[M+H] 429.0。キラル純度 (方法－VII): 保持時間 4.29 分、100% ee。

【０２９７】

実施例３－１：（Ｒ）－３－メチル－５－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）ピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１６４】



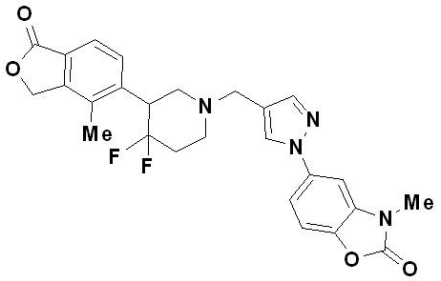
実施例３－Ｉは、中間体２Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体８（０．０６ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）および中間体５－Ｉから開始して、白色の固形物として合成した（０．００６ｇ、５．１３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.99 (t, J = 10.76

Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.26 － 2.35 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 11.25 Hz, 1 H), 2.90 (d, J = 10.52 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 3.74 － 3.83 (m, 1 H), 4.01 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 3.67 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.60 － 7.66 (m, 1 H), 7.66 － 7.71 (m, 1 H), 7.83 － 7.92 (m, 2 H), 7.96 (d, J = 1.47 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.21 分、[M+H] 472.2、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 1.83 分、[M+H] 472.2、純度: 99.40%。キラル純度 (方法－XVIII): 保持時間 24.29 分、100% ee。

【０２９８】

実施例４：５－（４－（（４，４－ジフルオロ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化１６５】

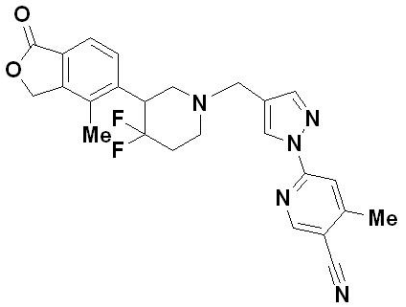


実施例４は、中間体６について記載される合成方法と同様に、中間体４（０．０５ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を用いて合成した（０．０１ｇ、１３．７７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.16 (br. s., 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.33 (s, 1 H), 2.65 － 2.73 (m, 1 H), 2.90 (br. s., 1 H), 3.01 (br. s., 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 3.68 － 3.80 (m, 1 H), 5.40 (q, J = 15.41 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.56, 2.20 Hz, 1 H), 7.62 － 7.68 (m, 2 H), 7.69 － 7.71 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.29 分、[M+H] 495.0、純度: 94.70%。(方法－B): 保持時間 1.87 分、[M+H] 495.1、95.90%。

【０２９９】

実施例５：６－（４－（（４，４－ジフルオロ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１６６】



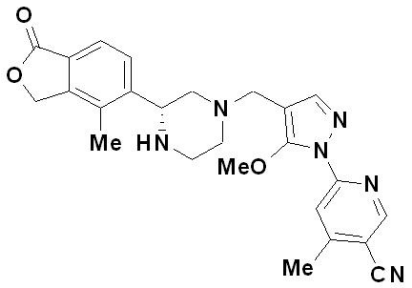
実施例５は、実施例１－Ｉについて記載される合成方法と同様に、中間体６（０．０４ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）および中間体４Ｃを用いて合成した（０．０１ｇ、１２．９２％）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.44 (br. s., 2 H), 2.66 (s, 3 H), 3.04 (d, J = 10.58 Hz, 1 H), 3.22 (t, J = 2.46 Hz, 1 H), 3.64 (t, J = 15.86 Hz, 2 H), 4.09 － 4.18 (m, 1 H), 4.20 － 4.40 (m, 2 H), 5.26 － 5.33 (m, 2 H),

7.48 (d, J = 8.69 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm － 96.34、－ 110.26。LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.375 分、[M+H] 464.0、純度: 95.80%。(方法－B): 保持時間 2.11 分、[M+H] 464.0、95.20%。

【０３００】

実施例６－Ｉ：（Ｒ）－６－（５－メトキシ－４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１６７】

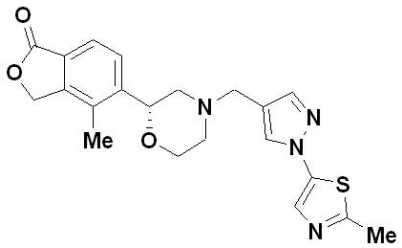


実施例６－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体９（０．０５ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および中間体２－Ｉから開始して、灰白色の固形物として合成した（０．０２ｇ、２２．０８%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.87 (t, J = 10.76 Hz, 1 H), 2.14 (s, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 10.76 Hz, 2 H), 2.85 － 2.93 (m, 1 H), 2.99 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 3.40 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.09 (d, J = 10.27 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.73 － 7.78 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.31 分、[M+H] 459、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 1.78 分、[M+H] 459、純度: 99.40%。キラル純度 (方法－XV): 保持時間 9.83 分、82.80% ee。

【０３０１】

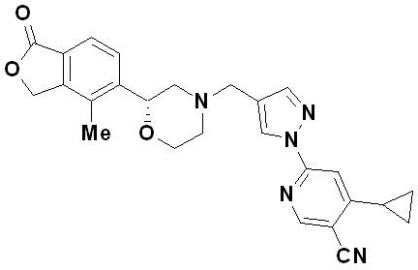
実施例７－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（１－（２－メチルチアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１６８】

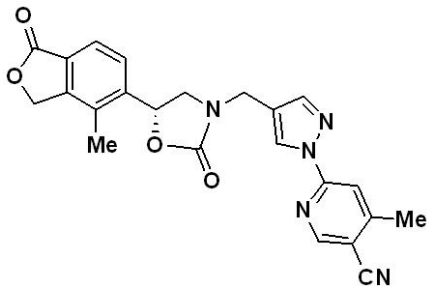


実施例７－Ｉは、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体１４－Ｉ（０．１０ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．０２ｇ、１７．２５%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.87 － 1.95 (m, 1H)、2.16 － 2.22 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 2.91 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 3.49 (s, 2 H), 3.71 － 3.80 (m, 1 H), 3.99 (dd, J = 11.49, 2.20 Hz, 1 H), 4.81 (dd, J = 10.03, 2.20 Hz, 1 H), 5.33 － 5.44 (m, 2 H), 7.59 － 7.70 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.06 分、[M+H] 411.1、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 1.52 分、[M+H] 411.1、純度: 99.60%。キラル純度 (方法－XVI): 保持時間 11.36 分、100% ee。

【０３０２】
実施例８－１：（Ｒ）－４－シクロプロピル－６－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル
【化１６９】



実施例８－Ｉは、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体１４－Ｉ（０．０５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および中間体１０（０．０５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．００３ｇ、４．２７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.02 － 1.11 (m, 2 H), 1.26 － 1.40 (m, 2 H), 2.19 － 2.30 (m, 4 H), 3.61 (s, 2 H), 3.90 (d, J = 11.49 Hz, 2 H), 4.18 (d, J = 11.25 Hz, 4 H), 5.05 (br. s., 1 H), 5.33 － 5.52 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.72 － 8.90 (m, 2 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.40 分、[M+H] 456.1、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 2.09 分、[M+H] 456.1、純度: 94.50%。キラル純度 (方法－V): 保持時間 10.54 分、100% ee。
【０３０３】
実施例９－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル
【化１７０】



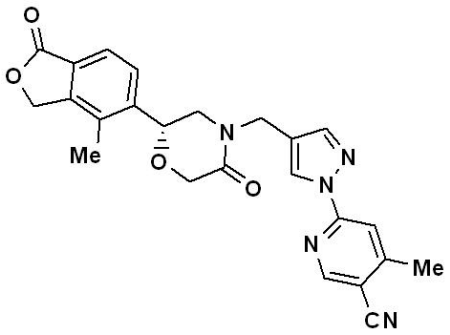
中間体１２－Ｉ（０．０６ｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液に、ジピリジル－２－カルボネート（０．０３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．０４ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で１６時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ［ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（１９ｘ１５０ｍｍ）５μｍ；溶媒Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム、溶媒Ｂ：メタノール、勾配：２０分にわたり、１５－５７％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流速：１５ｍＬ／分、保持時間 ２．７０分、ＵＶ ２２０ｎｍ］によって精製し、実施例９－Ｉ（０．１３ｇ、１９．３４％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) d ppm 2.23 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 4.10 (t, J = 9.04 Hz, 1 H), 4.28 － 4.53 (m, 3 H), 5.35 － 5.48 (m, 2 H), 5.97 (dd, J = 9.04, 7.03 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.69 分、[M+H] 430.1、純度: 95.30%。(方法－B): 保持時間 1.70 分、[M+H] 430.1、純度: 94.30%。キラル

純度 (方法－X): 保持時間 5.58 分、100% ee。

【０３０４】

実施例１０－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－５－オキソモルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化１７１】

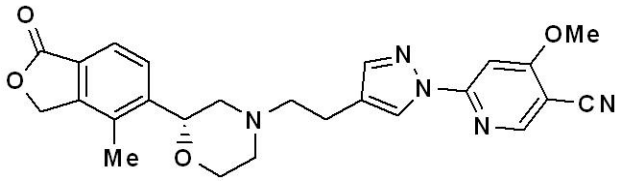


中間体１３－Ｉ（０．０５ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、トリ－Ｎ－ブチルホスフィン（０．０８ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）、次いでジイソプロピルアゾジカルボキシレート（０．０４ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で１時間攪拌し、水（３０ｍＬ）で希釈した。反応混合物を酢酸エチル（３ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物を分取ＨＰＬＣ［ＸＢｒｉｄｇｅ フェニル（１９ｘ２５０ｍｍ）５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ ＣＨ３ＣＯＯＮＨ４－ＰＨ－４．５、溶媒Ｂ：アセトニトリル；勾配：２４分にわたり、４０－６５％；流速：１７ｍＬ／分、保持時間 １１．２４分、ＵＶ ２５４ｎｍ］で精製し、実施例１０－Ｉ（０．００１ｇ、２．５０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 3.36 － 3.46 (m, 1 H), 3.57 (dd, J = 12.23, 3.18 Hz, 1 H), 4.28 － 4.51 (m, 3 H), 4.60 (d, J = 14.92 Hz, 1 H), 5.29 (dd, J = 10.52, 3.42 Hz, 1 H), 5.34 － 5.50 (m, 2 H), 7.58 － 7.66 (m, 1 H), 7.67 － 7.76 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.67 分、[M+H] 444.1、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 1.65 分、[M+H] 444.1、純度: 100%。キラル純度 (方法－I): 保持時間 22.89 分、100% ee。

【０３０５】

実施例１１－Ｉ：（Ｒ）－４－メトキシ－６－（４－（２－（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化１７２】



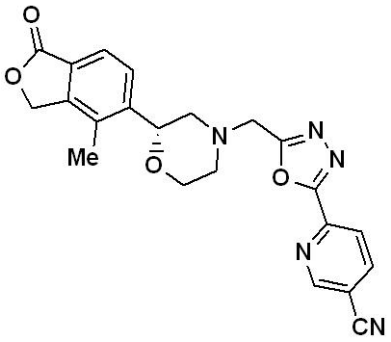
実施例１１－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１５（０．０７ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）および中間体３－Ｉから合成した（０．０５ｇ、３２．６５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.85 － 2.00 (m, 1 H), 2.22 － 2.33 (m, 3 H), 2.60 (br. s., 3 H), 2.71 (d, J = 5.87 Hz, 2 H), 2.89 (d, J = 11.98 Hz, 1 H), 2.99 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 3.75 (t, J = 11.13 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 4.80 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 5.30 － 5.51 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 － 7.76 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H). LCMS/

HPLC (方法－A): 保持時間 1.29 分、[M+H] 460.1、純度: 98.12%。(方法－B): 保持時間 1.95 分、[M+H] 460.1、純度: 97.20%。キラル純度 (方法－I): 保持時間 10.17 分、100% ee。

【０３０６】

実施例１２－Ｉ：（Ｒ）－６－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ニコチノニトリル

【化１７３】

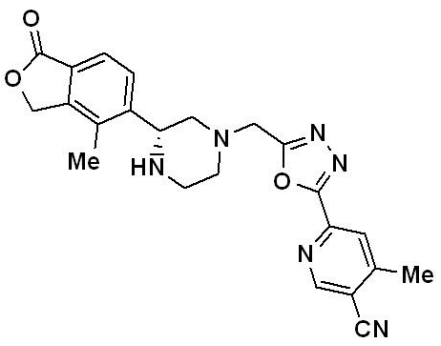


中間体１６（０．０４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）および中間体３－Ｉ（０．０４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の、ＡＣＮ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．０７ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、次いでＫＩ（０．００３ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を環境温度で１４時間撹拌し、水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ１５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をＨＰＬＣ［ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（１９ｘ１５０ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸；溶媒Ｂ：アセトニトリル；勾配：２０分にわたり、５－３２％、流速：１５ｍＬ／分、保持時間 １０．６３分、ＵＶ ２２０ｎｍ］で精製し、実施例１２－Ｉ（０．０５８ｇ、７６．３１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.18 (t, J = 10.64 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.39 － 2.48 (m, 1 H), 2.89 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 3.05 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 3.69 － 3.84 (m, 1 H), 3.96 － 4.12 (m, 3 H), 4.85 (dd, J = 9.90, 2.08 Hz, 1 H), 5.31 － 5.47 (m, 2 H), 7.57 － 7.63 (m, 1 H), 7.65 － 7.73 (m, 1 H), 8.35 (dd, J = 8.31, 0.98 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 8.19, 2.08 Hz, 1 H), 9.23 (dd, J = 2.08, 0.86 Hz, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.26 分、[M+H] 418.1、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 1.41 分、[M+H] 418.0、純度: 100%。キラル純度 (方法－VII): 保持時間 17.41 分、100% ee。

【０３０７】

実施例１３－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ニコチノニトリル

【化１７４】

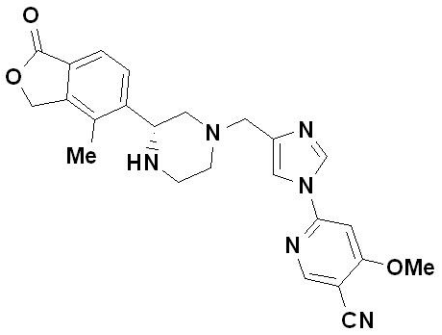


実施例１３－Ｉは、実施例１２－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１７（０．０４ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および中間体２－Ｉから合成した（０．０２ｇ、２１．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.00 － 2.10 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.63 (s, 4 H), 2.89 (t, J = 10.76 Hz, 4 H), 2.97 － 3.06 (m, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 4.11 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.12 分、[M+H] 431.1、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 1.66 分、[M+H] 431.1、純度: 99.56%。キラル純度 (方法－V): 保持時間 8.77 分、100% ee。

【０３０８】

実施例１４－Ｉ：（Ｒ）－４－メトキシ－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化１７５】

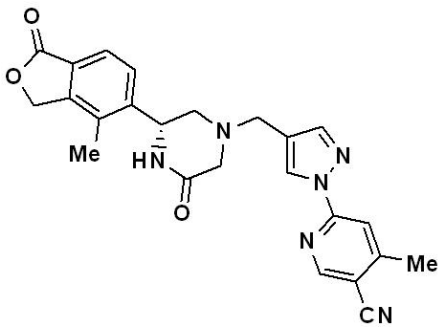


実施例１４－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１１（０．２５ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）および中間体２－Ｉから合成した（０．１０ｇ、２０．１３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.89 (br. s., 1 H), 2.19 (br. s., 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.81 － 3.05 (m, 5 H), 3.50 (s, 2 H), 4.03 － 4.14 (m, 4 H), 5.37 (s, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 0.99 分、[M+H] 445.1、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 1.28 分、[M+H] 445.0、純度: 99.56%。キラル純度 (方法－V): 保持時間 7.10 分、84.55% ee。

【０３０９】

実施例１５－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－５－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化１７６】



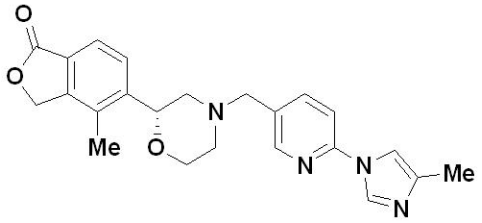
実施例１５－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体６（０．０３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および中間体１９－Ｉから開始して、白色の固形物として合成した（０．００８ｇ、１２．９５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 2.41 (dd, J = 11.62, 6.24 Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.90 (dd, J = 11.98, 4.16 Hz, 1 H), 3.05 － 3.22 (m, 2 H), 3.47 － 3.65 (m, 2 H), 4.94 (br. s., 1 H), 5.21

－ 5.34 (m, 1 H), 5.36 － 5.46 (m, 1 H), 7.56 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.68 － 7.80 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.23 分、[M+H] 443.1、純度: 96.48%。(方法－B): 保持時間 1.51 分、[M+H] 443.1、純度: 100%。キラル純度 (方法－V): 保持時間 12.48 分、92% ee。

【０３１０】

実施例１６－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－５－（４－（（６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）メチル）モルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１７７】

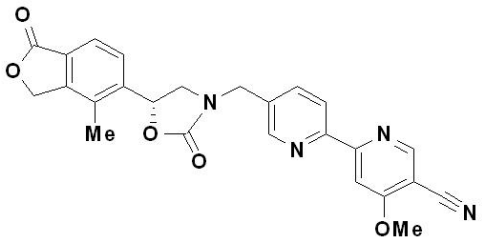


実施例１６－Ｉは、中間体２３－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体２０（０．０５ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）および中間体３－Ｉから合成した（０．０１ｇ、９．２６%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.23 － 2.36 (m, 2 H), 2.77 (d, J = 11.25 Hz, 1 H), 2.87 (d, J = 11.98 Hz, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.69 － 3.85 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 5.26 － 5.45 (m, 2 H), 7.54 － 7.75 (m, 4 H), 7.92 (dd, J = 8.31, 2.20 Hz, 1 H), 8.39 (s, 2 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 0.83 分、[M+H] 405.1、純度: 99.20%。(方法－B): 保持時間 1.56 分、[M+H] 405.0、純度: 95.99%。キラル純度 (方法－X): 保持時間 12.55 分、96.10% ee

【０３１１】

実施例１７－Ｉ：（Ｒ）－４－メトキシ－５’－（（５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）メチル）－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボニトリル

【化１７８】



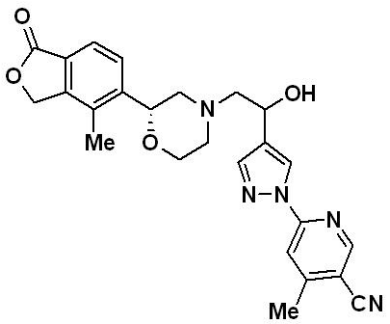
中間体２３－Ｉ（０．１５ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の溶液に、７０℃で、１，１’－カルボニルジイミダゾール（０．０６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で留去した。残留物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ１５ｍＬ）で希釈した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をＨＰＬＣ［Ｉｎｔｅｒｔｓｉｌ ＯＤＳ（２５０ｘ１０ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＯＡｃ／Ｈ$_2$Ｏ、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１４分にわたり、２０－６５%、流速：１７ｍＬ／分 保持時間 １５．０６分、ＵＶ ２５４ｎｍ］によって精製し、実施例１７－Ｉ（０．０２ｇ、８．６８%）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 4.03 － 4.07 (m, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 4.51 (d, J = 16.00 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 16.00 Hz, 1 H), 5.22 － 5.48 (m, 2 H), 6.02 (t, J = 8.19 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.95

(d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H). LCMS/HPLC: (方法－A) 保持時間:1.59 分、[M+1]: 457.1、純度: 100%。(方法－B) 保持時間: 1.65 分、[M+1]: 457.0、純度: 100%。キラル純度 (方法－XVII): 保持時間 6.39 分、100% ee

【０３１２】

実施例１８－Ｉ：６－（４－（１－ヒドロキシ－２－（（Ｒ）－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（ジアステレオマー－Ｉ＆ＩＩ）

【化１７９】



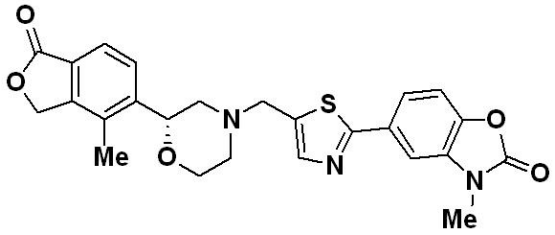
中間体２４（０．１２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液に、中間体３－Ｉ（０．１２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を８５℃で４８時間攪拌した。エタノールを真空で留去して、残留物をＨＰＬＣ［ＸＢｒｉｄｇｅ フェニル（２５０ｘ１９ ＩＤ） ５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３－ＰＨ－９．５、溶媒Ｂ：アセトニトリル；勾配：１５分にわたり、０－６２％；流速：１６ｍＬ／分、ＵＶ ２５４ｎｍ］で精製した。実施例１８－Ｉ ジア－Ｉ（ジアステレオマー－１）として表される、第一溶出化合物（保持時間 １５．３３分）を合成した（０．００９ｇ、１９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.01 － 2.08 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.31 － 2.34 (m, 1 H), 2.36 (d, J = 3.01 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.65 － 2.68 (m, 1 H) 2.85 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 3.72 － 3.80 (m, 1 H), 3.95 － 4.03 (m, 1 H), 4.79 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 6.53 Hz, 1 H), 5.22 (d, J = 5.02 Hz, 1 H), 5.39 (d, J,= 4.52 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 1.93 分、[M+H] 460.1、純度: 98.60%。HPLC (方法－F): 保持時間 5.12 分、純度: 99.14%。(方法－G): 保持時間 6.03 分、純度: 99.42%。キラル純度 (方法－X): 保持時間 10.19 分、97.70% ee。

【０３１３】

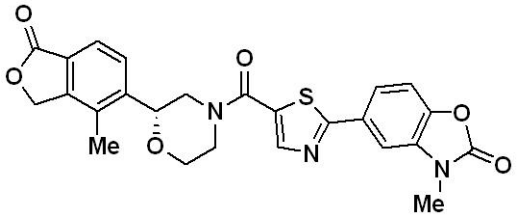
実施例１８－Ｉ ジア－ＩＩ(ジアステレオマー－ＩＩ）として表される、第二溶出化合物（保持時間 １７．０２分）を合成した（０．００８ｇ １６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.01 － 2.08 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.31 － 2.34 (m, 1 H), 2.36 (d, J = 3.01 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.65 － 2.68 (m, 1 H) 2.96 (t, J = ,11.80 Hz, 2 H), 3.72 － 3.80 (m, 1 H), 3.95 － 4.03 (m, 1 H), 4.79 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 6.53 Hz, 1 H), 5.22 (d, J = 5.02 Hz, 1 H), 5.39 (d, J, = 4.52 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 1.92 分、[M+H] 460.1、純度: 95.43%。HPLC (方法－F): 保持時間 5.11 分、純度: 90.01%。(方法－G): 保持時間 6.00 分、純度: 88.76%。キラル純度 (方法－X): 保持時間 12.55 分、96.10% ee。

【０３１４】

実施例１９－Ｉ：（Ｒ）－３－メチル－５－（５－（（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリノ）メチル）チアゾール－２－

イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン
【化１８０】


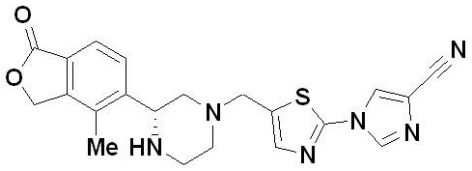
実施例１９－Ｉは、実施例３－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体２５－Ｉ（０．１０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および中間体８から合成した（０．０１ｇ、１６．９７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.94 － 2.07 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.28 － 2.37 (m, 1 H), 2.83 － 2.91 (m, 1 H), 2.96 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.72 － 3.83 (m, 1 H), 3.87 (s, 2 H) 4.03 (d, J = 9.29 Hz, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 5.38 (d, J = 2.45 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.70 (dd, J = 8.00 Hz, 1.60 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H) 7.79 (d, J = 1.71 Hz, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.23 分、[M+H] 478.1、純度: 99.56%。(方法－B): 保持時間 1.89 分、[M+H] 478.0、純度: 99.59%。キラル純度 (方法－X): 保持時間 9.67 分、100% ee。

【０３１５】
実施例２０－Ｉ：（Ｒ）－３－メチル－５－（５－（２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）モルホリン－４－カルボニル）チアゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン
【化１８１】


実施例２０－Ｉは、実施例３－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体２６－Ｉ（０．１５ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）および中間体８から開始して合成した（０．０１ｇ、５．２９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H), 2.20 － 2.37 (m, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.83 (dd, J = 11.49, 8.80 Hz, 1 H), 4.12 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 4.15 － 4.31(br. s., 1 H), 4.94 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 5.42 (br. s., 2 H), 7.49 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.66 － 7.83 (m, 3 H), 7.87 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.71 分、[M+H] 492.1、純度: 96.82%。(方法－B): 保持時間 1.73 分、[M+H] 492.0、純度: 97.44%。キラル純度 (方法－XVI): 保持時間 3.40 分、100% ee。

【０３１６】
実施例２１－Ｉ：（Ｒ）－１－（５－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリル

【化１８２】

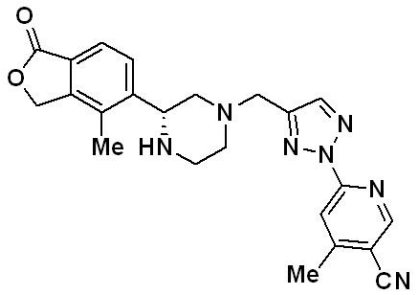


実施例２１－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体２７（０．０３ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および中間体２－Ｉから開始して、白色の固形物として合成した（０．００６ｇ、９．１１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.84 － 2.00 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.78 － 2.94 (m, 4 H), 3.02 (d, J = 12.23 Hz, 1 H), 3.69 － 3.85 (m, 2 H), 4.07 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 5.27 － 5.41 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.07 分、[M+H] 421.1、純度: 100%。(方法－B): 保持時間 1.32 分、[M+H] 421.0、純度: 100%。キラル純度 (方法－XVIII): 保持時間 11.69 分、100% ee。

【０３１７】

実施例２２－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル

【化１８３】

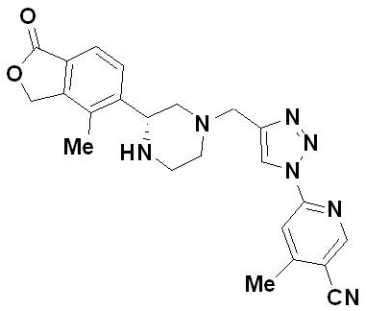


実施例２２－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体２８（０．０４ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）および中間体２－Ｉ（０．０５ｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０１ｇ、１０．８３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.87 － 1.95 (m, 1 H), 2.17 － 2.23 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.80 － 3.03 (m, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 4.10 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 5.37 (d, J = 2.45 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), (交換可能なプロトンが存在する)。LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.15 分、[M+H] 430、純度: 96.70%。(方法－B): 保持時間 1.36 分、[M+H] 430、純度: 100 %。キラル純度 (方法－XVIII): 保持時間 26.46 分、100% ee。

【０３１８】

実施例２３－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化１８４】

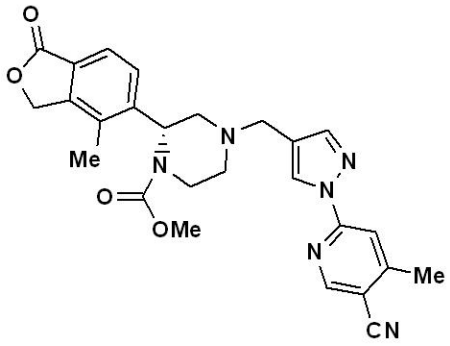


実施例２３－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体３０（０．０４ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）および中間体２－Ｉから開始して合成した（０．００８ｇ、８．８３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.86 － 1.95 (m, 1 H), 2.15 － 2.29 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 2.81 － 3.03 (m, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 4.09 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 5.32 － 5.43 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.43 分、[M+H] 430.0、純度: 98.88%、(方法－B): 保持時間 1.23 分、[M+H] 430.1、純度: 98.70%。キラル純度 (方法－ IX): 保持時間 12.83 分。98.50% ee。

【０３１９】

実施例２４－Ｉ：メチル （Ｒ）－４－（（１－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化１８５】



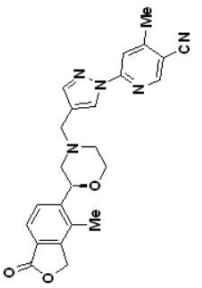
実施例２－Ｉ（０．０３ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．００ｍＬ）中の攪拌溶液に、０℃で、ＴＥＡ（０．０３ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）、次いでクロロギ酸メチル（４．５２μＬ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で１８時間攪拌し、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ１５ｍＬ）で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をＨＰＬＣ［ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（１９ｘ１５０ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１５分にわたり、２０－１００％Ｂ、流速：１５ｍＬ／分、保持時間 ２．８０分、ＵＶ ２２０ｎｍ］によって精製し、実施例２４－Ｉ（０．００３ｇ、９．１５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.19 (br. s., 1 H), 2.20 － 2.26 (m, 3 H), 2.46 (d, J = 4.89 Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.89 － 3.05 (m, 2 H), 3.43 － 3.54 (m, 2 H), 3.57 (s, 4 H), 3.87 (d, J = 11.98 Hz, 1 H), 5.25 － 5.33 (m, 1 H), 5.34 － 5.43 (m, 2 H), 7.69 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－A): 保持時間 1.26 分、[M+H] 487.1、純度: 98.94%。(方法－B): 保持時間 2.02 分、[M+H] 487.1、純度: 100%。キラル純度 (方法－ X): 保持時間 25.56 分、86.55% ee。

【０３２０】

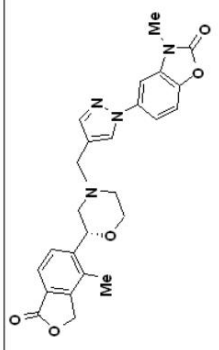
表１の実施例は、実施例１から２４－Ｉにおける方法を用いて合成した。

【表４】

表1

実施例	構造	名前	LCMS $(M+H)^+$	HPLC/LCMS 方法: RT(分)、純度	NMR
1-II		(S)-4-メチル-6-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	468.1	A: 1.27, 97.90 % B: 1.89, 97.30 % XVIII: 18.26, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.86 – 1.96 (m, 1 H), 2.18 – 2.29 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.71 – 3.81 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 4.89 Hz, 2 H), 7.57 – 7.63 (m, 1 H), 7.64 – 7.71 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H).

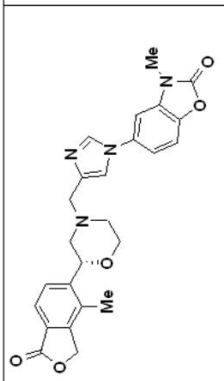
【表５】

25-I		(R)-3-メチル-5-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	461.1	A: 1.16, 96.80 % B: 1.66, 98.20 % XIV: 11.59, 100 % ee	400 MHz, DMSO-d6: δ 2.29 (s, 3 H), 3.03-3.41 (m, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.96 (d, J = 12.40 Hz, 2 H), 4.23-4.32 (m, 3 H), 5.11 (d, J = 10.40 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 4.00 Hz, 2 H), 7.47 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 2.40, 8.60 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2.00 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H).
26-I		(R)-6-(5-メトキシ-4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル	460.1	A: 1.40, 100 % B: 2.12, 100 % XIV: 11.66, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.01 - 3.26 (m, 3 H), 3.83 - 3.95 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.10 - 4.31 (m, 3 H), 4.99 - 5.12 (m, 1 H), 5.42 (d, J = 3.51 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.67 - 8.78 (m, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 10.15 - 10.34 (m, 1 H).

【表６】

27-I		(R)-4-メトキシ-6-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ニコチノニトリル	446.1	A: 1.57, 100 % B: 1.19, 99.86 % V: 8.64, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98-2.0 (m,1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.27 - 2.36 (m, 1 H), 2.79 - 2.90 (m, 1 H), 2.95 - 3.02 (m, 1 H), 3.55 (br. s., 2 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 4.80 - 4.83 (m, 1 H), 5.39 (d, J = 4.28 Hz, 2 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 7.65 - 7.69 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H).
28-I		(R)-6-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ニコチノニトリル	416.1	A: 1.43, 96.32 % V: 8.62, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.26 - 2.34 (m, 1 H), 2.82 - 2.88 (m, 1 H), 2.93 - 3.01 (m, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.71 - 3.80 (m, 1 H), 3.94 - 4.01 (m, 1 H), 4.79 - 4.84 (m, 1 H), 5.38 (d, J = 4.46 Hz, 2 H), 7.59 - 7.63 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.68 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 1.10 Hz, 1 H), 8.96 (d, J = 2.08 Hz, 1 H).

【表７】

29-I		(R)-3-メチル-5-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	461.1	A: 1.43、98.01 % B: 1.08、99.47 % V: 10.25、99.38 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.84 - 2.91 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.39-3.40 (m, 1 H), 3.50 - 3.53 (m, 2 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 4.81 (dd, J = 10.12, 1.80 Hz, 1 H), 5.33 - 5.35 (m, 2 H), 7.36 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 4 H), 8.17 (d, J = 1.22 Hz, 1 H).
30-I		(R)-4-メチル-8-(5-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ニコチノニトリル	432.1	A: 1.39、98.15 % B: 1.54、97.20 % X: 6.62、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 - 2.33 (m, 4 H), 2.57 (br. s., 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.96 (d, J = 10.76 Hz, 1 H), 3.11 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 4.04 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.13 (br. s., 2 H), 4.79 - 4.93 (m, 1 H), 5.40 (d, J = 2.93 Hz, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H).

【０３２１】

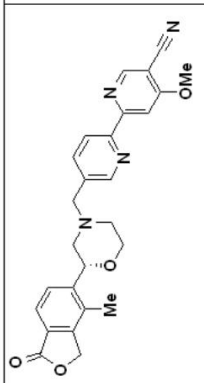
【表８】

31-I		(R)-4-メチル-6-(4-(2-(2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	444.1	A: 1.84, 99.37 % B: 2.04, 99.95 % XIX: 9.24, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.86 - 2.00 (m, 1 H), 2.17 - 2.26 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.58 - 2.64 (m, 4 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 2.99 (d, J = 11.25 Hz, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 4.00 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 5.29 - 5.46 (m, 2 H), 7.66 (q, J = 8.07 Hz, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.79 - 8.87 (m, 1 H).
32-I		(R)-4-メトキシ-6-(5-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)ニコチノニトリル	463.1	A: 1.31, 100 % B: 1.88, 99.23 % XV: 11.34, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 (t, J = 10.64 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.28 - 2.37 (m, 1 H), 2.82 - 3.00 (m, 2 H), 3.68 - 3.88 (m, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 4.02 (d, J = 13.21 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 4.84 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 5.30 - 5.45 (m, 2 H) 7.63 (s, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.90 - 8.01 (m, 1 H), 8.87 (s, 1 H).

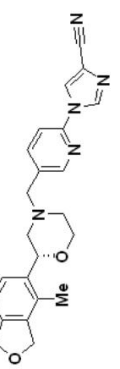
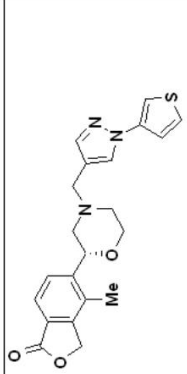
【表９】

33-I		(R)-4-メチル-8-(5-(2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル)ニコチノニトリル	461.2	A: 1.61, 99.48 % A: 1.62, 100 % V: 16.98, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.27 (br. s., 2 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.66 - 2.70 (m, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 4.11 (br. s., 1 H), 4.95 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 5.41 (br. s., 2 H), 7.68 - 7.76 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H).
34-I		(R)-4-メトキシ-8-(5-(2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリン-4-カルボニル)チアゾール-2-イル)ニコチノニトリル	477.1	A: 1.82, 96.63 % B: 1.81, 96.20 % V: 17.05, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.27 (br. s., 2 H), 2.31 - 2.35 (m, 1 H), 2.67 (br. s., 1 H), 3.83 (t, J = 11.62 Hz, 1 H), 4.04 - 4.11 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 4.94 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 5.40 (br. s., 2 H), 7.65 - 7.78 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H).

【表１０】

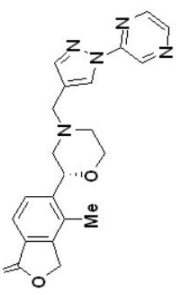
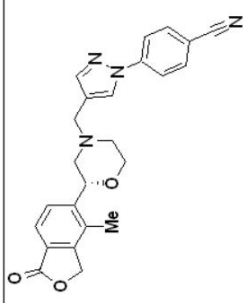
35-I		(R)-4-メトキシ-5'-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-[2,2'-ビピリジン]-5-カルボニトリル	457.1	A: 1.27、94.23 % B: 1.95、95.37 % X: 10.00、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H), 2.27-2.36 (m, 1 H), 2.76 - 2.85 (m, 1 H), 2.89 - 2.95 (m, 1 H), 3.68 - 3.77 (m, 1 H), 3.78 (br. s., 2 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 4.64 (d, J = 5.02 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 4.98 (br. s., 1 H), 5.34 - 5.47 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 7.34 Hz, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.77 (br. s., 1 H), 8.94 (s, 1 H).
36-I		(R)-4-メチル-5-(4-((2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)チアゾール-5-イル)メチル)モルホリン-2-イル)インベンゾフラン-1(3H)-オン	411.1	A: 0.88、96.07 % B: 1.59、94.02 % XIV: 8.91、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.22 - 2.43 (m, 2H), 2.85 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 2.95 (d, J = 11.25 Hz, 1 H), 3.73 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 4.02 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 5.33 - 5.47 (m, 2 H), 7.49 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H).

【表１１】

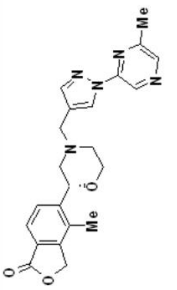
37-I		(R)-1-(5-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロインベンゾフラン-5-イル)モルホリン)メチル)ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	390.0	A: 0.92, 95.02 % B: 1.18, 95.73 % X: 2.76, 100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H), 2.24 - 2.36 (m, 2 H), 2.77 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 2.89 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 3.72 - 3.86 (m, 1 H), 4.00 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 4.75 - 4.93 (m, 1 H), 5.29 - 5.46 (m, 2 H), 7.52 - 7.73 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J = 8.31, 2.20 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.91 (d, J = 1.22 Hz, 1 H).
38-I		(R)-4-メチル-5-(4-((1-(チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)モルホリン-2-イル)インベンゾフラン-1(3H)-オン	396.2.0	A: 0.96 96.60 %, B: 1.50, 97.10 % XVIII: 9.15, 100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 2.18 - 2.21 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 3.50 (br. s., 2 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.34 - 5.44 (m, 2 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 5 H), 8.29 (s, 1 H).

【０３２２】

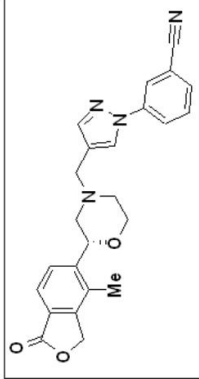
【表１２】

39-I		(R)-4-メチル-5-(4-((1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)モルホリン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	392.2	A: 0.77, 95.20 % B: 1.31, 95.20 % XVIII: 21.35, 100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 2.18 - 2.21 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 11.49 Hz, 1 H), 3.50 (br. s., 2 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 4.82 (dd, J = 10.03, 2.20 Hz, 1 H), 5.33 - 5.45 (m, 2 H), 7.57 - 7.69 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.49 - 8.56 (m, 2 H), 8.60 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 9.20 (d, J = 1.22 Hz, 1 H).
40-I		(R)-4-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリン)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル	415.2	A: 1.00, 96.90 % B: 1.55, 96.50 % XVIII: 11.29, 100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (t, J = 10.76 Hz, 1 H), 2.18 - 2.21 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 11.25 Hz, 1 H), 2.93 (d, J = 10.76 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 9.29 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 5.32 - 5.43 (m, 2 H), 7.58 - 7.70 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.92 - 8.00 (m, 2 H), 8.00 - 8.06 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H).

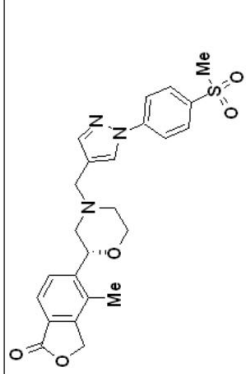
【表１３】

41-I		(R)-4-メチル-5-(4-((1-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)モルホリン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	406.2	A: 0.87, 99.10 % B: 1.44, 98.50 % XVIII: 20.05, 100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.84 - 1.97 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.90 - 2.98 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.72 - 3.84 (m, 1 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 4.78 - 4.87 (m, 1 H), 5.39 (d, J = 4.89 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 14.92 Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 8.47 - 8.52 (m, 2 H), 8.99 (s, 1 H).
42-I		(R)-5-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロインベンゾフラン-5-イル)モルホリン)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	416.2	A: 0.86, 93.10 % B: 1.50, 97.10 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.87 - 2.01 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 4 H), 2.82 (br. s., 1 H), 2.94 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.77 (dd, J = 11.55, 9.04 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 5.34 - 5.42 (m, 2 H), 7.59 - 7.74 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.71 - 8.78 (m, 1 H), 8.93 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 9.38 (d, J = 2.51 Hz, 1 H).

【表１４】

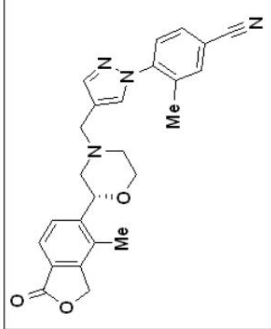
43-I		(R)-3-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリン)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル	415.2	A: 1.02、97.60 %、B: 1.57、96.70 %、XVIII: 11.61、100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 (s, 1 H), 2.22 - 2.28 (m, 3 H), 2.83 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 10.54 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H) 3.77 (dd, J = 11.29, 9.29 Hz, 2 H), 4.01 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 4.52 Hz, 2 H), 7.59 - 7.78 (m, 5 H), 8.19 (dt, J = 8.03, 1.76 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H).
44-I		(R)-4-メチル-5-(4-((1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)モルホリン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	391.2	A: 0.54、99.20 %、B: 1.18、98.9 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 - 1.96 (m, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.82 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 2.93 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 4.00 (dd, J = 11.29, 1.76 Hz, 1 H), 4.82 (dd, J = 10.04, 2.51 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 4.52 Hz, 2 H), 7.65 - 7.69 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 8.63 (s, 3 H).

【表１５】

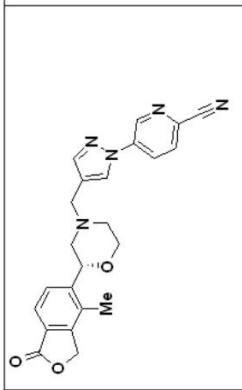
45-I		(R)-4-メチル-5-(4-((1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)モルホリン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	468.2	A: 0.86、99.30 %、B: 1.32、97.80 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.87 - 2.01 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 3 H), 2.34 (dt, J = 3.76, 1.63 Hz, 1 H), 2.82 (br. s., 1 H), 2.94 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.55 (s, 2 H), 3.77 (dd, J = 11.55, 9.04 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 5.34 - 5.42 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.54 - 7.67 (m, 6 H), 8.22 (s, 1 H).
46-I		(R)-2-メチル-4-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル	429.2	A: 1.09、98.60 %、B: 1.68、98.20 %、XVIII: 13.04、100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.87 - 1.97 (m, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.52 (br. s., 2 H), 3.76 (t, J = 11.04 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 10.04 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 9.04 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 4.52 Hz, 2 H), 7.59 - 7.69 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 8.51 - 8.59 (m, 3 H), 9.19 (s, 1 H).

【０３２３】

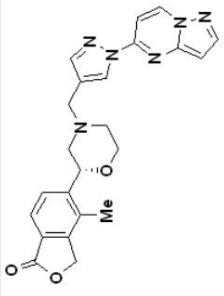
【表１６】

47-I		(R)-3-メチル-4-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル	429.2	A: 1.01, 97.80 % B: 1.56, 99.10 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (t, J = 11.04 Hz, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.76 (td, J = 11.29, 2.51 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 11.04, 2.01 Hz, 1 H), 4.81 (dd, J = 10.04, 2.01 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 4.02 Hz, 2 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.03, 1.51 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H).

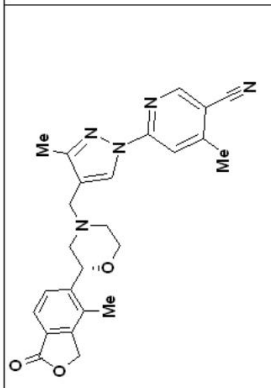
【表１７】

48-I		(R)-5-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピコリノニトリル	416.2	A: 0.89, 94.50 % B: 1.39, 94.60 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.83 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 1 H), 4.00 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 4.82 (dd, J = 10.04, 2.01 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 7.57 - 7.71 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 9.04 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J = 8.53, 2.51 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 9.28 (d, J = 2.01 Hz, 1 H).
49-I		(R)-2-メトキシ-4-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル	445.1	A: 1.32, 97.40 % B: 1.83, 97.60 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.83 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 1 H), 4.00 - 4.05 (m, 4 H), 4.82 (br. s., 1 H), 5.39 (d, J = 4.02 Hz, 2 H), 7.53 - 7.70 (m, 4 H), 7.78 - 7.84 (m, 2 H), 8.78 (s, 1 H).

【表１８】

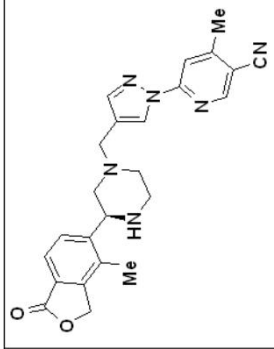
50-I		(R)-4-メチル-5-(4-((1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)モルホリン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	431.2	A: 0.08、98.80 % B: 1.41、99.30 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.87 - 1.98 (m, 1 H), 2.24 (s, 4 H), 2.82 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.77 (td, J = 11.42, 2.26 Hz, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 4.83 (dd, J = 9.79, 2.26 Hz, 1 H), 5.34 - 5.44 (m, 2 H), 6.56 - 6.64 (m, 1 H), 7.50 - 7.73 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.19 (dd, J = 7.53, 1.00 Hz, 1 H).
51-I		(R)-3-メトキシ-4-(4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル	445.2	A: 1.03、98.40 % B: 1.59、99.40 % XVIII: 12.11、100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.86 - 1.94 (m, 1 H), 2.22 - 2.28 (m, 4 H), 2.81 (d, J = 12.05 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.72 - 3.79 (m, 1 H), 3.98 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 4.00 (br. s., 3 H), 4.81 (dd, J = 10.04, 2.01 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 3.51 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J = 8.28, 1.76 Hz, 1 H), 7.60 - 7.63 (m, 1 H), 7.65 - 7.69 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H).

【表１９】

52-I		(R)-4-メチル-6-(3-メチル-4-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	444.1	A: 1.26、100 % B: 2.13、98.47 % XIV: 10.49、99.69 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (s, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 2.77 - 2.84 (m, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.49 (s, 2 H) 3.75 (d, J = 1.71 Hz, 1 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 4.80 (d, J = 8.31 Hz, 1 H) 5.38 (d, J = 3.91 Hz, 2 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H).
53-I		(R)-4-メチル-6-(3-((2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	430.2.	A: 1.17、100 % B: 2.04、95.89 % XVIII: 11.72、100 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98 - 2.08 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.28 - 2.36 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.75 - 2.82 (m, 1 H) 2.88 - 2.94 (m, 1 H) 3.56 - 3.68 (m, 1 H) 3.90 - 3.97 (m, 1 H) 4.00 - 4.19 (m, 2 H) 4.64 - 4.73 (m, 1 H) 5.39 (d, J = 6.11 Hz, 2 H) 6.60 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 1 H) 7.81 (d, J = 1.71 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H).

【０３２４】

【表２０】

2-II		(S)-4-メチル-6-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	429.2	E: 10.23、99.23 % G: 11.07、99.52 % II: 3.56 100% ee.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.79 (t, J = 10.29 Hz, 1 H), 2.03 - 2.18 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.66 - 2.67 (m, 4 H), 2.79 (t, J = 9.04 Hz, 2 H), 2.84 - 2.92 (m, 1 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 3.45 - 3.59 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 5.36 (d, J = 1.51 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H).
54-I		(R)-5-(5-メトキシ-4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	490.1	A: 1.19、98.00 % B: 1.55、98.47 % XVIII: 14.42、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.37 (s, 3 H), 2.72 - 2.79 (m, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.47 - 3.50 (m, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 2 H), 3.89 - 3.96 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.19 - 4.25 (m, 1 H), 4.72 - 4.77 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 6.50 Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H).

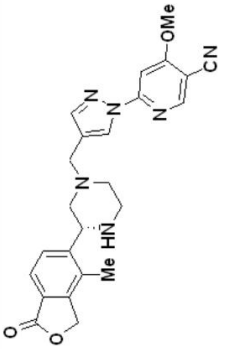
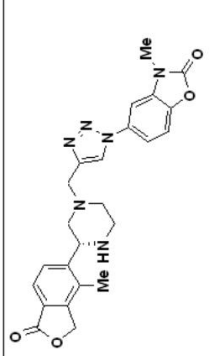
【表２１】

55-I		(R)-7-フルオロ-3-メチル-5-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	478.0	A: 1.18, 98.05 % B: 1.52, 98.34 % XI: 13.14, 100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 - 1.85 (m, 1 H), 2.05 -2.15 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.75 - 3.01 (m, 4 H), 3.39 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 4.10 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.57 - 7.70 (m, 4 H), 7.78 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった).
56-I		(R)-7-メトキシ-3-メチル-5-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	490.2	A: 0.90, 92.18 % B: 1.20, 95.48 % XX: 10.23, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 2.12 - 2.20 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.86 - 3.04 (m, 4 H), 3.35 (s, 3 H), 3.51 (br. s., 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.38 (d, J = 2.20 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表２２】

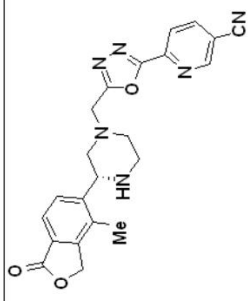
57-I		(R)-3,7-ジメチル-5-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	474.1	A: 1.61、97.04 % B: 1.49、98.74 % XIV: 9.11、100% ee	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.42 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.65 - 2.78 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.45 - 3.58 (m, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 4.77 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.38 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった).
58-I		(R)-3-メチル-5-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-yl)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	460.0	A: 1.08、95.95 % B: 1.38、95.74 % V: 9.53、92.68 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (s, 1 H), 2.17 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.87 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.06 (br. s., 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.52 (br. s., 2 H), 4.19 (br. s., 1 H), 5.38 (d, J = 2.45 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 8.68, 2.32 Hz, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 7.72 - 7.80 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表２３】

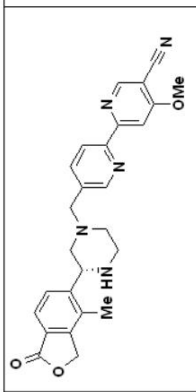
59-I		(R)-4-メトキシ-6-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	445.1	A: 1.15, 98.35 % B: 1.51, 98.43 % V: 8.30, 98.31 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 (br. s., 1 H), 2.20 (br. s., 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.85 (br. s., 2 H), 2.95 - 3.12 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 4.10 (s, 3 H), 4.20 (br. s., 1 H), 5.30 - 5.47 (m, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.73 - 7.81 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H).
61-I		(R)-3-メチル-5-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	461.0	A: 1.07, 96.74 % B: 1.24, 98.65 % V: 8.68, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 (br. s., 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.33 (s, 1 H), 2.67 (s, 1 H), 2.90 (d, J = 11.74 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.08 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.74 (s, 2 H), 4.19 (br. s., 1 H), 5.33 - 5.44 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 7.78 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった)

【０３２５】

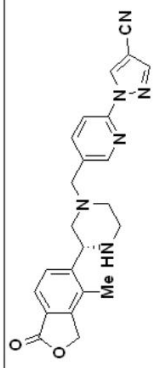
【表２４】

62-I		(R)-6-(5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ニコチノニトリル	417.0	A: 0.99, 100 % B: 1.14, 98.88 % XX: 8.88, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 (t, J = 10.27 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.33 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 2.80 - 2.94 (m, 3 H), 3.00 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 4.09 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 8.19, 2.08 Hz, 1 H), 9.22 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった).

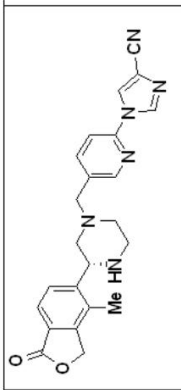
【表２５】

63-I		(R)-4-メトキシ-5'-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-[2,2'-ビピリジン]-5-カルボニトリル	456.1	A: 1.23、100 % B: 1.63、100 % VIII: 13.51、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (br. s., 1 H), 2.16 - 2.20 (br. s., 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.80 (t, J = 11.13 Hz, 2 H), 2.87 - 3.10 (m, 2 H), 3.53 - 3.76 (m, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 4.12 - 4.19 (br. s., 1 H), 5.26 - 5.43 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 8.31, 1.96 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表２６】

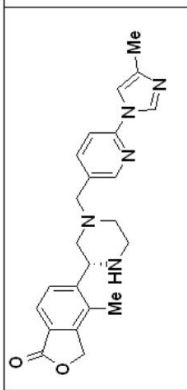
64-I		(R)-1-(5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	415.1	A: 1.19, 100 % B:1.54, 100 % IV: 14.93, 99.42 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 (t, J = 10.39 Hz, 1 H), 2.15 (d, J = 10.76 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.64 - 2.84 (m, 2 H), 2.86 - 3.04 (m, 2 H), 3.54 - 3.68 (m, 2 H), 4.08 (d, J = 10.76 Hz, 1 H), 5.36 (d, J = 2.20 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.90 - 7.97 (m, 1 H), 7.99 - 8.07 (m, 1 H), 8.37 - 8.48 (m, 2 H), 9.39 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表２７】

65-I		(R)-1-(5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル	415.2	A: 0.84、 98.26 % B: 1.08、 98.91 % IV: 15.06、 98.12 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.86 (t, J = 9.90 Hz, 1 H), 2.14 (d, J = 10.76 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.76 (t, J = 8.07 Hz, 2 H), 2.90 (d, J = 10.52 Hz, 1 H), 2.99 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 3.55 - 3.69 (m, 2 H), 4.08 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 5.36 (d, J = 3.42 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 8.56, 1.96 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.91 (d, J=1.22 Hz, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０３２６】

【表２８】

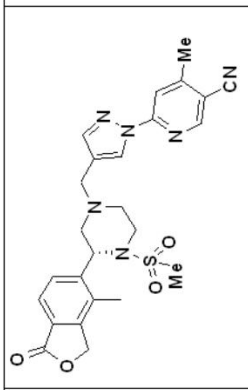
66-I		(R)-4-メチル-5-(4-((6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)インベンゾフラン-1(3H)-オン	404.2	F: 6.15, 97.63 % G: 6.93, 98.08 % V: 6.36, 100 % ee

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.84 (t, J = 9.90 Hz, 1 H), 2.17 (s, 4 H), 2.33 (d, J = 1.71 Hz, 3 H), 2.71 - 2.81 (m, 2 H), 2.86 - 2.93 (m, 1 H), 2.99 (d, J = 11.25 Hz, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 2 H), 4.07 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 7.70 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 8.19, 2.08 Hz, 1 H), 8.33 - 8.50 (m, 2 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった).

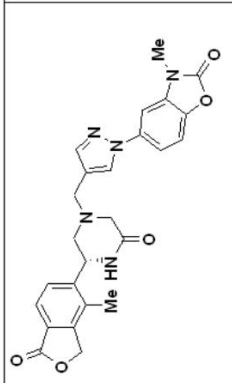
【表２９】

67-I		(R)-4-メチル-5-(4-((6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	405.1	A: 1.01, 100 % B: 1.25, 99.51 % V: 6.16, 96.86 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.75-1.92 (m, 1 H), 2.08-2.18 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.64-2.82 (m, 2 H), 2.91 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 2.96-3.05 (m, 1 H), 3.48-3.71 (m, 2 H), 4.08 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 8.19, 3.30 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J = 8.31, 1.96 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H), (交換可能なプロトンは観測されなかった).
68-I		(R)-6-(4-((4-アセチル-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル	471.1	A: 1.16, 100 % B: 1.77, 100 % X: 9.45, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 (d, J = 13.69 Hz, 3 H), 2.13 - 2.31 (m, 4 H), 2.40 (br. s., 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.91 - 3.15 (m, 2 H), 3.46 - 3.86 (m, 3 H), 3.72 (br. s., 1 H), 5.15 - 5.42 (m, 2 H), 5.72 (br. s., 1 H), 7.68 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.06 - 8.51 (m, 2 H), 8.78 (s, 1 H).

【表３０】

69-I		(R)-4-メチル-6-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	507.0	A: 1.27、100 % B: 1.85、100 % XIX: 11.31、87.54 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.07 (s, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.45 (dd, J = 11.37, 5.75 Hz, 1 H), 2.55 - 2.69 (m, 3 H), 2.73 - 2.84 (m, 4 H), 2.90 (d, J = 10.76 Hz, 1 H), 3.44 - 3.51 (m, 1 H), 3.53 - 3.65 (m, 3 H), 5.15 (t, J = 3.67 Hz, 1 H), 5.25 - 5.34 (m, 1 H), 5.37 - 5.47 (m, 1 H), 7.71 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H).
70-I		(R)-4-メチル-6-(4-((4-メチル-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	443.0	F: 5.38、95.73 % XX: 6.21、95.67 % X: 4.82、91.28 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 (br. s., 1 H), 1.94 (s, 3 H), 2.26 (br. s., 4 H), 2.30 - 2.35 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.71 (d, J = 10.54 Hz, 1 H), 2.81 - 2.97 (m, 2 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 5.30 - 5.43 (m, 2 H), 7.65 (s, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H).

【表３１】

71-I		(R)-3-メチル-5-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-5-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	474.0	A: 1.09, 97.66 % B: 1.32, 94.12 % IV: 6.81, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.22 (s, 3 H), 2.33-2.44 (m, 1 H), 2.94 (dd, J = 11.98, 4.40 Hz, 1 H), 3.14 (s, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.47-3.63 (m, 2 H), 4.95 (br. s., 1 H), 5.29 (s, 1 H), 5.36-5.45 (m, 1 H), 7.39 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.44-7.52 (m, 1 H), 7.54-7.63 (m, 2 H), 7.67-7.77 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H).
72-I		(R)-3-メチル-5-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-5-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	475.0	A: 1.21, 97.22 % B: 1.12, 100 % V: 13.58, 88 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 11.74, 6.60 Hz, 1 H), 3.04 (dd, J = 12.10, 4.77 Hz, 1 H), 3.21 (s, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 4.96 (br. s., 1 H), 5.23-5.42 (m, 2 H), 7.46-7.59 (m, 3 H), 7.72 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

【０３２７】

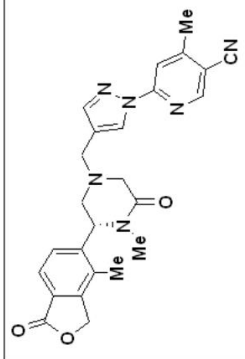
【表３２】

73-I		(R)-1-(5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-5-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル	430.1	A: 1.35、100 % B: 1.43、100 % XIV: 8.05、91.59 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 3.01 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 3.11 - 3.25 (m, 3 H), 3.76 (br. s., 2 H), 4.88 (br. s., 1 H), 5.38 (q, J = 15.65 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H).
74-I		(R)-4-メトキシ-5'-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-5-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-[2,2'-ビピリジン]-5-カルボニトリル	470.1	A: 1.32、94.19 % B: 1.51、94.93 % XVIII: 14.74、95.27 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.91 - 2.94 (m, 1 H), 3.16 (q, J = 16.30 Hz, 2 H), 3.57 - 3.76 (m, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 4.96 (br. s., 1 H), 5.20 - 5.31 (m, 1 H), 5.33 - 5.43 (m, 1 H), 7.58 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H).

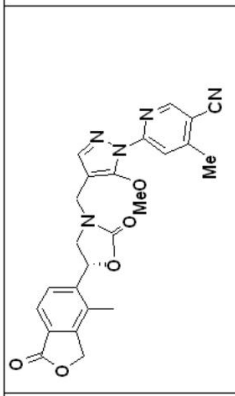
【表３３】

75-I		(R)-6-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-4-((6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-2-オン	419.1	A: 1.06、100 % B: 1.18、100 % XIV: 7.21、94.14 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.41 - 2.44 (m, 1 H), 2.93 - 2.96 (m, 1 H), 3.05 - 3.19 (m, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 4.96 (br. s., 1 H), 5.29 - 5.46 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 15.77, 8.19 Hz, 2 H), 7.82 (dd, J = 8.44, 2.08 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H).
76-I		(R)-6-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-4-((6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-2-オン	418.0	A: 0.90、100 % B: 1.21、100 % IV: 13.83、94.47 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.16 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.44 (dd, J = 11.86, 6.48 Hz, 1 H), 2.93 (dd, J = 11.74, 4.40 Hz, 1 H), 3.03 - 3.19 (m, 2 H), 3.62 (s, 2 H) 4.95 (br. s., 1 H), 5.37 (q, J = 15.65 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.67 - 7.76 (m, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H).

【表３４】

77−I		(R)−4−メチル−6−(4−((4−メチル−3−(4−メチル−1−オキソ−1,3−ジヒドロイソベンゾフラン−5−イル)−5−オキソピペラジン−1−イル)メチル)−1H−ピラゾール−1−イル)ニコチノニトリル	457.2	A: 1.15, 97.87 % B: 1.39, 99.90 % XI: 9.28, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO−d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.65 (s, 4 H), 2.67 − 2.69 (m, 1 H), 2.86 − 2.90 (m, 1 H), 3.07 − 3.12 (m, 1 H), 3.31 − 3.57 (m, 2 H), 4.97 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 5.25 − 5.29 (m, 1 H), 5.39 − 5.43 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H).
78−I		(R)−4−メトキシ−6−(4−((5−(4−メチル−1−オキソ−1,3−ジヒドロイソベンゾフラン−5−イル)−2−オキソオキサゾリジン−3−イル)メチル)−1H−イミダゾール−1−イル)ニコチノニトリル	446.0	A: 1.45, 95.92 % B: 1.31, 95.39 % III: 18.26, 91.42 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO−d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H), 3.33 − 3.38 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 4.10 − 4.14 (m, 2 H), 4.31 − 4.35 (m, 1 H), 5.41 (d, J = 7.03 Hz, 2 H), 5.94 − 6.01 (m, 1 H), 7.57 (d, J = 8.01 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 7.95 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H).

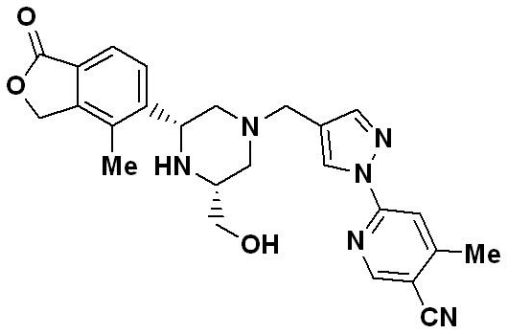
【表３５】

79−I		(R)−6−(5−メトキシ−4−((5−(4−メチル−1−オキソ−1,3−ジヒドロイソベンゾフラン−5−イル)−2−オキソオキサゾリジン−3−イル)メチル)−1H−ピラゾール−1−イル)−4−メチルニコチノニトリル	460.1	A: 2.19, 100 % B: 2.19, 100 % XVIII: 9.18, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO−d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 3.23 − 3.28 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.04−4.08 (m, 1 H), 4.28 (d, J = 6.85 Hz, 2 H), 5.40 (d, J = 7.58 Hz, 2 H), 5.92 − 5.98 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.73 − 7.78 (m, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H).
80−I		(R)−3−メチル−5−(4−((5−(4−メチル−1−オキソ−1,3−ジヒドロイソベンゾフラン−5−イル)−2−オキソオキサゾリジン−3−イル)メチル)−1H−ピラゾール−1−イル)ベンゾ[d]オキサゾール−2(3H)−オン	461.1	A: 1.50, 98.39 % B: 1.48, 98.56 % V:13.40, 97.89 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO−d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 4.05 − 4.12 (m, 2 H), 4.38 (d, J = 19.56 Hz, 2 H), 5.40 (d, J = 7.58 Hz, 2 H), 5.92 − 6.01 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.51 − 7.59 (m, 2 H), 7.69 − 7.79 (m, 3 H), 8.48 (s, 1 H).

【０３２８】

実施例８１－Ｉ：６－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１８６】

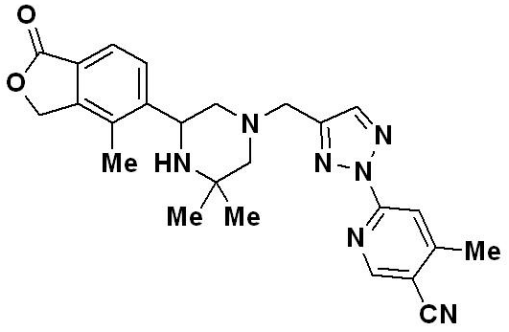


実施例８１－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体３８－Ｉ（０．３５ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）および中間体６（０．２０ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１３０ｇ、３０．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.73 (dt, J = 15.90, 10.15 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 2.88 － 3.02 (m, 2 H), 3.37 － 3.43 (m, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 4.17 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 4.61 (br. s., 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。HPLC (方法－U): 保持時間 4.78 分、純度: 99.33%、(方法－T): 保持時間 4.90 分、純度: 98.18%、LCMS (方法 D): 保持時間 1.66 分、[M+H] 459.2。キラル純度 (方法－XIX): 保持時間 11.50 分、100% ee。

【０３２９】

実施例８２－Ｉ：６－（４－（（３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１８７】



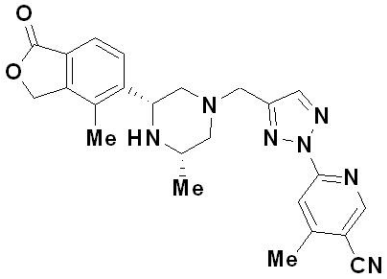
実施例８２－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体４０－Ｉ（０．３０ｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）および中間体２８（０．２５ｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２５ｇ、４６．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 1.07 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.83 (t, J = 10.1 Hz, 1 H), 1.92 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.06 (br. s., 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.57 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.88 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.79 － 3.70 (m, 2 H), 4.41 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H). HPLC (方法－U): 保持時間 4.84 分、純度: 96.03%、(方法－T): 保持時間 6.27 分、純度: 97.15%、LCMS (方法－D): 保持時間 2.15 分、[M+H] 458.4。キラル純度 (方法－XV): 保持時間 4.60 分、100% ee。SOR: [α]^{25} D = －30.00 (c 0.1、DMSO)。

【０３３０】

実施例８３－Ｉ：４－メチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－

メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル

【化１８８】

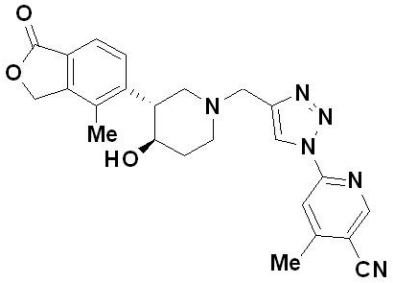


実施例８３－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体５１－Ｉ（０．１２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）および中間体２８（０．１０２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０４５ｇ、２０．４１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.02 (d, J = 5.9 Hz, 3 H), 1.80 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.75 (s, 2 H), 4.15 (br. s., 1 H), 5.45 － 5.30 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 HPLC (方法－U): 保持時間 6.50 分、純度: 97.70%。(方法－T): 保持時間 7.53 分、純度: 98.10%。LCMS (方法－J): 保持時間 1.86 分、[M+H] 444.2、純度: 99.60%。 キラル純度 (方法－XIV): 保持時間 7.27 分、100% ee。

【０３３１】

実施例８４－Ｉ：６－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１８９】



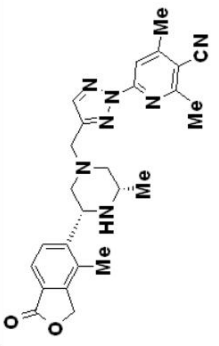
実施例８４－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体５２－Ｉ（０．０５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）および中間体３０（０．０４ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０２ｇ、２０．６８％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.92 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 2.18 －2.06 (m, 1 H), 2.25 (s, 4 H), 2.67 － 2.60 (m, 3 H), 2.80 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.94 (br. s., 1 H), 3.07(br. s., 1 H), 3.75 (br. s., 3 H), 4.56 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.46 － 5.26 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz,1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－R): 保持時間 0.89 分、[M+H] 445.2、純度: 95.00%、(方法－S): 保持時間 1.20 分、[M+H] 445.2、純度: 100%。キラル純度 (方法－XVIII): 保持時間 14.30 分、98.40% ee。

【０３３２】

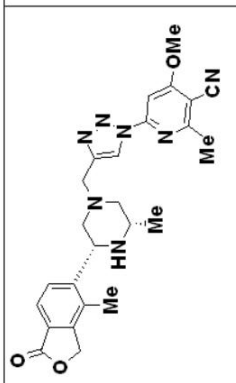
表２の実施例は、実施例１－Ｉから２４－Ｉ、および８１－Ｉから８４－Ｉにおける方法を用いて合成した。

【表３６】

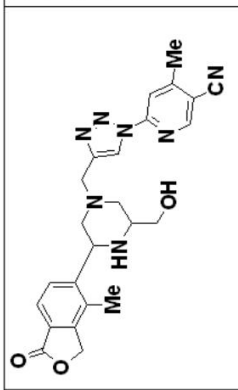
表2

実施例	構造	名前	LCMS (M+H)+	HPLC/LCMS 方法: RT(分)、純度	NMR
85-I		2,4-ジメチル-6-(4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル	458.3	S: 1.50、 98.42 % R: 1.15、 98.95 % V: 7.33、 98.50 % ee	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.04 (d, J = 5.9 Hz, 3 H), 1.84 (br. s., 2 H), 2.24 - 2.31 (m, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.69 - 2.74 (m, 3 H), 2.77 - 2.88 (m, 2 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.77 (s, 2 H), 4.20 (br. s., 1 H), 5.31 - 5.46 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

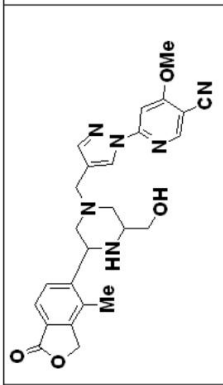
【表３７】

86−I		4−メトキシ−2−メチル−6−(4−(((3S,5R)−3−メチル−5−(4−メチル−1−オキソ−1,3−ジヒドロイソベンゾフラン−5−イル)ピペラジン−1−イル)メチル)−1H−1,2,3−トリアゾール−1−イル)ニコチノニトリル	474.3	S: 1.50、94.55 % R: 1.49、99.47 % XVIII: 13.27、100 % ee	^{1}H NMR (400MHz, DMSO−d6) δ 1.20 − 1.34 (m, 3 H), 2.37 (s, 4 H), 2.68 (s, 3 H), 3.18 (s, 2 H), 3.94 − 3.99 (m, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 4.78 (br. s., 1 H), 5.37 − 5.58 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
87−III		6−(4−((3−(ヒドロキシメチル)−5−(4−メチル−1−オキソ−1,3−ジヒドロイソベンゾフラン−5−イル)ピペラジン−1−イル)メチル)−1H−ピラゾール−1−イル)−4−メチルニコチノニトリル、(エナンチオマー−III)	459.3	S: 1.39、100 % R: 1.15、100 % XXIV: 5.80、100 % ee	^{1}H NMR (400MHz, DMSO−d6) δ 1.98 − 2.14 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.41 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.65 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 2.73 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.46 − 3.58 (m, 3 H), 3.76 (br. s., 1 H), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.58 (br. s., 1 H), 5.29 − 5.45 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.93 − 8.05 (m, 2 H), 8.53 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表３８】

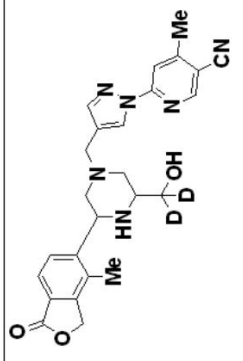
88－III		6－(4－((3－(ヒドロキシメチル)－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)－4－メチルニコチノニトリル、(エナンチオマー－III)	460.2	S: 1.28、100 % R: 1.09、97.86 % XIX: 7.63、100 % ee	^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d6) δ 2.02 － 2.17 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.45 (br. s., 1 H), 2.63 － 2.69 (m, 4 H), 2.79 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 2.91 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.53 (br. s., 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.40 (br. s., 1 H), 4.59 (br. s., 1 H), 5.38 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表３９】

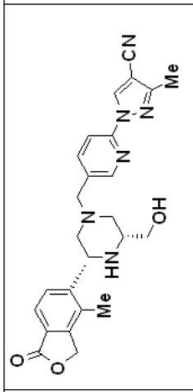
89-III		8-(4-((3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチル-1-オキシ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メトキシニコチノニトリル、(エナンチオマー-III)	475.3	S: 1.34, 96.27 % R: 1.11, 97.98 % VI: 17.65, 100 % ee	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1.99 - 2.11 (m, 2 H), 2.21 - 2.31 (m, 3 H), 2.40 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1 H), 2.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 2.73 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.90 - 2.96 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.75 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 4.36 - 4.43 (m, 1 H), 4.57 (br. s., 1 H), 5.32 - 5.42 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H).

【０３３３】

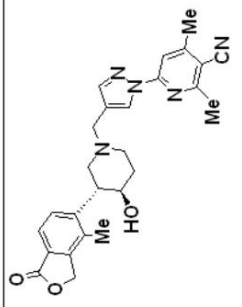
【表４０】

90－I		6－(4－((3－(ヒドロキシメチル－d2)－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－4－メチルニコチノニトリル、(エナンチオマー－I)	461.3	S: 1.33、100 % R: 1.05、99.36 % XVIII: 14.17、100 % ee	^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d6) δ 1.73 (br. s., 2 H), 1.92 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.88 － 3.03 (m, 2 H), 3.54 (br. s., 2 H), 4.18 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.60 (br. s., 1 H), 5.30 － 5.49 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H).

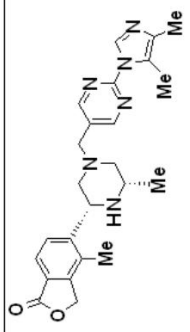
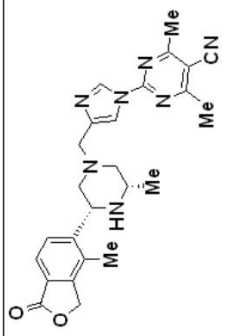
【表４１】

91－I		1－(5－(((3R,5R)－3－(ヒドロキシメチル)－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリジン－2－イル)－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボニトリル	460.3	S: 1.13、100 % R: 0.96、100 % XV: 5.55、100 % ee	^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d6) δ 1.80 (d, J = 10.3 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 3.37 (br. s., 2 H), 3.65 (s, 2 H), 4.21 (br. s., 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 5.30 － 5.47 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.84 (s, 2 H), 9.36 (s, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表４２】

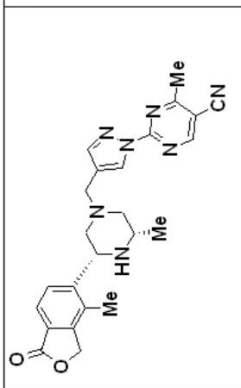
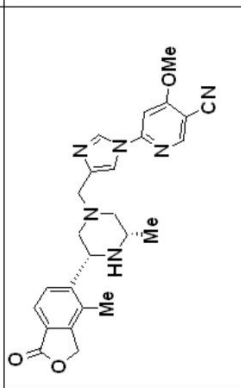
92－I		6－(4－(((3R,4R)－4－ヒドロキシ－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－2,4－ジメチルニコチノニトリル	458.2	S: 1.47、99.34 % R:1.06、100 % XXI: 3.85、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.54 － 1.70 (m, 1 H), 1.93 (d, J = 9.78 Hz, 1 H), 1.98 － 2.10 (m, 1 H), 2.18 (t, J = 10.76 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.73 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 12.23 Hz, 1 H), 3.01 － 3.12 (m, 1 H), 3.43 － 3.57 (m, 2 H), 3.72 (br. s., 1 H), 4.56 (br. s., 1 H), 5.26 － 5.44 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.59 － 7.67 (m, 1 H), 7.82 (s, 2 H), 8.49 (s, 1 H).
93－I		2－メトキシ－6－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ニコチノニトリル	459.2	S: 1.60、95.30 % R: 1.12、95.10 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.05 (d, J = 5.1 Hz, 3 H), 1.76 (br. s., 2 H), 2.31 － 2.19 (m, 3 H), 2.83 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.52 (s, 2 H), 4.13 － 3.99 (m, 4 H), 4.17 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.49 － 5.26 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.64 － 7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

【表４３】

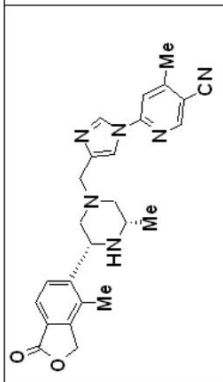
94－I		5－((2R,6S)－4－((2－(4,5－ジメチル－1H－イミダゾール－1－イル)ピリミジン－5－イル)メチル)－6－メチルピペラジン－2－イル)－4－メチルインベンゾフラン－1(3H)－オン	433.3	S: 1.44、100 % R: 0.77、98.00 % XXI: 6.06 96.51 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.81 (d, J = 10.3 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.31 － 2.20 (m, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 3 H), 3.61 (s, 2 H), 4.20 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.52 － 5.30 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.77 (s, 2 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
95－I		4,6－ジメチル－2－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロインベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－イミダゾール－1－イル)ピリミジン－5－カルボニトリル	458.2	S: 1.36、100 % R: 0.96、100 % XIX: 9.54 92.65 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 1.23 (d, J = 10.8 Hz, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.70 (s, 6 H), 3.09 (br. s., 2 H), 3.69 (br. s., 4 H), 4.63 (br. s., 1 H), 5.55 － 5.33 (m, 2 H), 7.15 (br. s., 1 H), 7.80 (br. s., 2 H), 7.89 (br. s., 1 H), 8.60 (br. s., 1H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０３３４】

【表４４】

96－I		4－メチル－2－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ピリミジン－5－カルボニトリル	444.3	S: 1.21、100 % B: 0.86、100 % XVIII : 14.76、97.78 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 1.04 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 1.76 (br. s., 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.82 (br. s., 2 H), 3.01 (br. s., 1 H), 3.17 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 3.54 (br. s., 2 H), 4.20 (br. s., 1 H), 5.45 － 5.30 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H).
97－I		4－メトキシ－6－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－イミダゾール－1－イル)ニコチノニトリル	459.3	S: 1.25、99.45 % R: 8.78、100 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.63 － 2.55 (m, 1 H), 2.81 － 2.70 (m, 1 H), 3.30 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 3.66 (br. s., 1 H), 3.92 (br. s., 3 H), 4.13 (s, 3 H), 4.79 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 5.57 － 5.35 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.88 － 8.75 (m, 2 H).

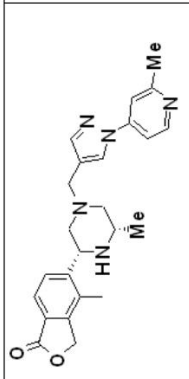
【表４５】

98－I		4－メチル－6－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－イミダゾール－1－イル)ニコチノニトリル	443.3	R: 0.85、97.18 % S: 1.25、98.65 % XVIII : 13.30、95.52 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.84 (br. s., 2 H), 2.32 － 2.23 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.90 － 2.78 (m, 2 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.52 (s, 2 H), 4.18 (br. s., 1 H), 5.50 － 5.26 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.63 － 8.45 (m, 1 H), 8.86 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
99－I		4－メトキシ－2－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ピリミジン－5－カルボニトリル	460.3	R: 0.92、96.64 % S: 1.27、98.14 % XVIII : 14.63、100 % ee	'H NMR (400MHz, DMSO－d6) δ 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.73 (td, J = 10.5、3.8 Hz, 2 H), 1.88 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 10.5 Hz, 2 H), 2.97 (br. s.,1 H), 3.52 (s, 2 H), 4.26 － 4.08 (m, 4 H), 5.48 － 5.28 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H).

【表４６】

100-I		4-メチル-2-(4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	445.2	S: 1.14、94.5 % R: 8.87、97.32 % XI : 16.27、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.87 - 1.69 (m, 2 H), 2.30 - 2.21 (m, 3 H), 2.78 - 2.70 (m, 3 H), 2.82 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.78 (s, 2 H), 4.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.45 - 5.27 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H),（1つの交換可能なプロトンは観測されなかった）.
101-I		2-メトキシ-4-(4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル	458.2	S: 1.28、95.64 % R: 0.88、100 % XI : 5.88、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.10 - 0.93 (m, 4 H), 1.83 - 1.68 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.84 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.00 - 2.91 (m, 1 H), 3.46 (s, 2 H), 4.08 - 3.95 (m, 3 H), 4.15 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 - 7.75 (m, 3 H), 8.40 (s, 1 H).

【表４７】

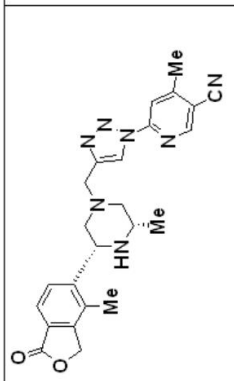
102－I		4－メチル－5－((2R,6S)－6－メチル－4－((1－(2－メチルピリジン－4－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)インベンゾフラン－1(3H)－オン	418.2	S: 1.21、100 %。R: 0.63、100 %。XI：4.31、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 1.34 － 1.23 (m, 3 H), 2.44 － 2.34 (m, 3 H), 2.59 (br. s., 1 H), 2.69 － 2.63 (m, 3 H), 3.17 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.67 (br. s., 1 H), 3.80 (br. s., 2 H), 4.77 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 5.46 (q, J = 15.5 Hz, 2 H), 7.90 － 7.76 (m, 2 H), 8.05 － 7.91(m, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
103－I		4－メトキシ－2－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロインベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－イミダゾール－1－イル)ピリミジン－5－カルボニトリル	460.2	S: 1.28、97.98 %。R: 0.90、97.82 %。XVIII :18.68、100 % ee	^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d6) δ 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.88 － 1.74 (m, 2 H), 1.92 (s, 1 H), 2.31 － 2.24 (m, 3 H), 2.85 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.56 － 3.48 (m, 2 H), 4.24 － 4.07 (m, 4 H), 5.47 － 5.30 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.87 － 7.74 (m, 2 H), 8.62 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H).

【０３３５】

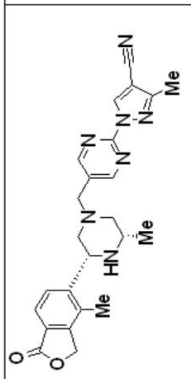
【表４８】

104－I		2－(4－(((3R,5R)－3－(ヒドロキシメチル)－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)－4－メチルピリミジン－5－カルボニトリル	461.2	S: 0.95、96.95 %。R: 0.82、100 %。	'H NMR (400MHz, DMSO－d6) 1.94 － 1.72 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.79 － 2.70 (m, 4 H), 3.05 － 2.80 (m, 4 H), 3.45 － 3.35 (m, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 4.20 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.64 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 5.48 － 5.32 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H).
105－I		4－メチル－6－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ニコチノニトリル	443.3	R: 1.01、100 %S: 1.48、100 %XXV: 6.28、97.70 % ee	'H NMR (400MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.52 (s, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.44 － 5.27 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

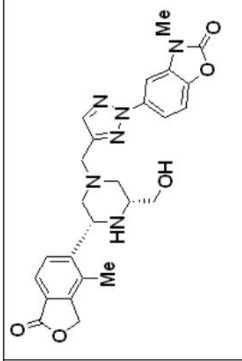
【表４９】

106－I		4－メチル－6－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)ニコチノニトリル	444.3	R: 0.99、100 % S: 1.29、98.10 % XII: 19.17、98.2 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.02 (d, J = 5.9 Hz, 3 H), 1.80 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.75 (s, 2 H), 4.15 (br. s., 1 H), 5.45 － 5.30 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
107－I		4－メトキシ－6－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ニコチノニトリル	460.3	R: 1.02、95.00 % S: 1.30、94.00 % XVIII: 16.50、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.02 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 1.83 (br. s., 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.77 (br. s., 2 H), 4.23 － 4.07 (m, 4 H), 5.50 － 5.28 (m, 2 H), 7.72 － 7.49 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表５０】

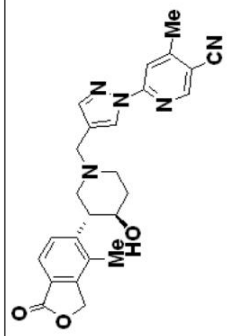
108－I		3－メチル－1－(5－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリミジン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボニトリル	444.1	R: 1.01, 99.20 % S: 1.33, 99.00 % XII: 8.83, 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.91 － 1.67 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.79 (t, J = 9.3 Hz, 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.63 (s, 2 H), 4.17 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.50 － 5.24 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 9.35 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表５１】

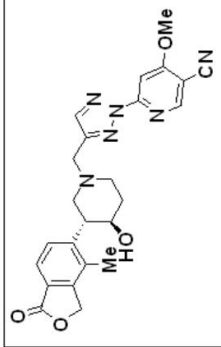
109-I		5-(4-(((3R,5R)-3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-3-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	491.2	R: 1.26、100 % S: 1.05、95.00 % XXVI: 3.72、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.93 - 1.74 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.74 (s, 2 H), 3.03 - 2.80 (m, 2 H), 3.37 (br. s., 2 H), 3.42 (s, 2 H), 3.80 - 3.68 (m, 2 H), 4.20 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.65 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 5.46 - 5.33 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０３３６】

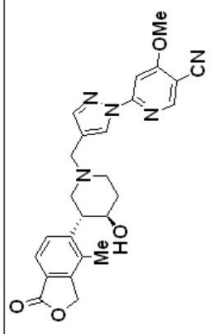
【表５２】

110-I		6-(4-(((3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル	444.2	C: 6.01、99.30 % G: 6.78、99.30 % X: 6.97 99 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 (d, J = 12.47 Hz, 1 H), 1.93 (d, J = 10.76 Hz, 1 H), 2.04 (t, J = 11.25 Hz, 1 H), 2.14 - 2.20 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.74 (d, J = 11.74 Hz, 1 H), 2.93 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 3.49 - 3.56 (m, 2 H), 3.71 (br. s., 1 H), 4.59 (br. s., 1 H), 5.37 (d, J = 7.34 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 7.85 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 0.73 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.83 (d, J = 1.96 Hz, 1 H).

【表５３】

111-I		6-(4-(((3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-4-メトキシニコチノニトリル	461.1	R: 0.90、95.30 % S: 1.20、94.00 % XVIII: 16.31、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.70 - 1.54 (m, 1 H), 1.93 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.16 (t, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.35 - 2.21(m, 4 H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.93 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.16 - 3.03 (m, 1 H), 3.88 - 3.59 (m, 3 H), 4.12 (s, 3 H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.50 - 5.22 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H).

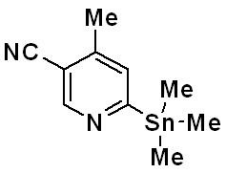
【表５４】

112－I		6－(4－(((3R,4R)－4－ヒドロキシ－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－4－メトキシニコチノニトリル	460.2	R: 0.94、100 % S: 1.30、100 % XVIII: 12.2、99.1 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.63 (br. s., 1 H), 1.91 (s, 1 H), 2.05 (br. s., 1 H), 2.25 (s, 4 H), 2.75 (br. s., 1 H), 2.92 (br. s., 1 H), 3.07 (br. s., 1 H), 3.53 (br. s., 2 H), 3.72 (br. s., 1 H), 4.10 (s, 3 H), 4.57 (br. s., 1 H), 5.45 － 5.26 (m, 2 H), 7.54 (br. s., 1 H), 7.72 － 7.57 (m, 2 H), 7.87 (br. s., 1 H), 8.52 (br. s., 1 H), 8.74 (s, 1 H).

【０３３７】

中間体５３：４－メチル－６－（トリメチルスタンニル）ニコチノニトリル

【化１９０】

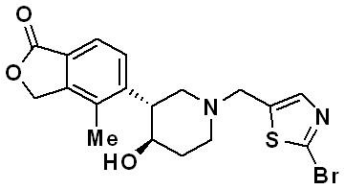


中間体５３は、中間体２３Ａと同様の合成方法を用いて、６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（１．００ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）から開始して、黒色のシロップ状物として合成した（１．８０ｇ、粗製）。LCMS (方法－I): 保持時間 1.40 分、[M+H] 283.1。化合物はさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０３３８】

中間体５４－Ｉ：５－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（（２－ブロモチアゾール－５－イル）メチル）－４－ヒドロキシピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１９１】

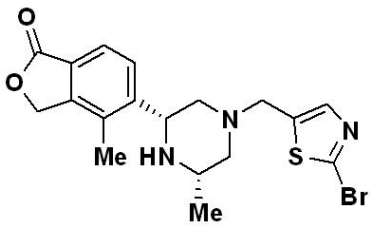


中間体５４－Ｉは、中間体２３－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体５２－Ｉ（０．３６ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）および中間体２５Ｂ（０．２５ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．３０ｇ、２１．７７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.56 － 1.58 (m, 1 H), 1.89 － 1.90 (m, 1 H), 2.10 (br. s., 1 H), 2.20 － 2.22 (m, 4 H), 2.80 (br. s., 1 H), 2.90 (br. s., 1 H), 3.10 (br. s., 1 H), 3.80 － 3.85 (m, 3 H), 4.62 (br. s., 1 H), 5.25 － 5.27 (m, 2 H), 7.50 － 7.52 (m, 2 H), 7.70 (d, J = 8.00 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.01 分、[M+H] 423.2。

【０３３９】

中間体５５－Ｉ：５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（２－ブロモチアゾール－５－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化１９２】

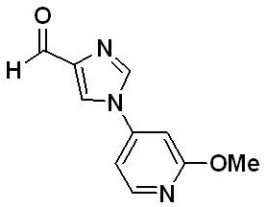


中間体５５－Ｉは、中間体２３－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体５１－Ｉ（０．３８ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）および中間体２５Ｂ（０．３０ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．４０ｇ、６０．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.10 (s, 3 H), 1.80 (br. s., 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 2 H), 2.84 (br. s., 1 H), 3.85 (s, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.37 (br. s., 2 H), 7.79 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.91 － 7.92 (m, 2 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 1.10 分、[M+H] 422.2。

【０３４０】

中間体５６：１－（２－メトキシピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド

【化１９３】

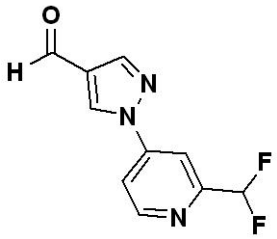


中間体５６は、中間体１１と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．５１ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－２－メトキシピリジン（１．００ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．２０ｇ、１９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.92 (s, 3 H), 7.36 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 7.48 － 7。50 (m, 1 H), 8.31 (d, J = 6.00 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 1.20 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 6.00 Hz, 1 H), 9.82 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.08 分、[M+H] 204.2。

【０３４１】

中間体５７：１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化１９４】

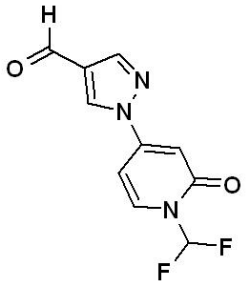


中間体５７は、中間体１１と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．１１ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）および（４－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ピリジン（０．２０ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１２ｇ、５５．９０％）。LCMS (方法－S): 保持時間 0.49 分、[M+H] 224.3。化合物は、さらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０３４２】

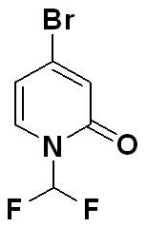
中間体５８：１－（１－（ジフルオロメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化１９５】



中間体５８Ａ：４－ブロモ－１－（ジフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン

【化１９６】



４－ブロモ－２－クロロピリジン（１．２５ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（１００ｍＬ）中の溶液に、ＮａＨＣＯ３（８．７３ｇ、１０ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を８０℃で３０分間加熱した。２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（５．３８ｍＬ、５２．００ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の溶液を、１０分にわたり加え、反応混合物を８０℃で２時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＮａＨＣＯ３水溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、中間体５８Ａ（３．００ｇ、２５．８０％）を淡黄色の液状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz DMSO－d_6) δ ppm 6.6 (dd, J = 1.20, 3.20 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 3.20 Hz, 1 H), 7.75 (t, J = 5.60 Hz, 1 H), 7.8 (d, J = 3.20 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.64 分 [M+H] 224.2。

【０３４３】

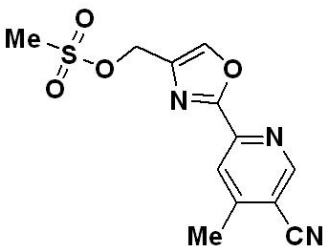
中間体５８：

中間体５８は、中間体６と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．０９ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）および中間体５８Ａ（０．２０ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１０ｇ、５０．００％）。LCMS (方法－D): 保持時間 0.73 分。[M+H] 240.2。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０３４４】

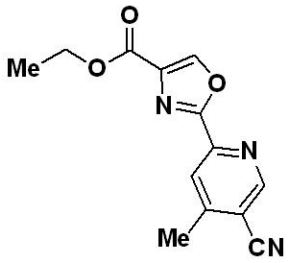
中間体５９：（２－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）オキサゾール－４－イル）メチル メタンスルホネート

【化１９７】



中間体５９Ａ：エチル ２－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）オキサゾール－４－カルボキシレート

【化１９８】



６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（１．３４ｇ、７．０９ｍｍｏｌ）のトルエン

（１０ｍＬ）中の溶液に、エチル オキサゾール－４－カルボキシレート（１．００ｇ、７．０９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４．６２ｇ、１４．１７ｍｍｏｌ）およびトリ－ｏ－トリルホスフィン（０．２１ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を窒素で２０分間脱気した。Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．１６ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１０分間再び脱気し、次いで１１０℃で１２時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、３０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体５９Ａ（０．２５ｇ、１３．７１％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 4.34 (q, J = 7.00 Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.99 分、[M+H] 258.2。

【０３４５】

中間体５９Ｂ：６－（４－（ヒドロキシメチル）オキサゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化１９９】



中間体５９Ａ（０．１３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（２．１０ｍＬ、２．５３ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で１時間撹拌した。反応混合物をNH_4Clの飽和溶液（２ｍＬ）、水（１０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去させ、中間体５９Ｂ（０．０６ｇ、５５．２０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 4.49 (br. s., 2 H), 5.32 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H). LCMS (方法 D): 保持時間 0.93 分 [M+H] 216.2。

【０３４６】

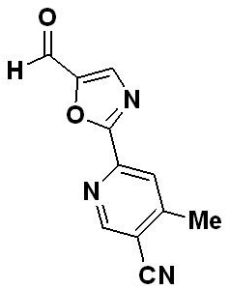
中間体５９：

中間体５９Ｂ（０．０４ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液に、ＴＥＡ（０．０８ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）およびメシルクロライド（０．０２ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で３０分間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、６０－７０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体５９（０．０４ｇ、７３．４０％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 5.75 (s, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.65 分、[M+H] 294.0。

【０３４７】

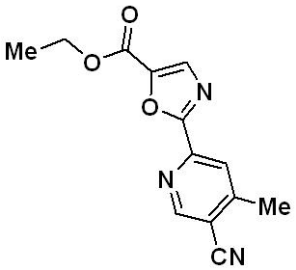
中間体６０：６－（５－ホルミルオキサゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化２００】



中間体６０Ａ：エチル ２－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）オキサゾール－５－カルボキシレート

【化２０１】

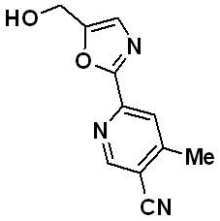


中間体６０Ａは、中間体５９Ａと同様の合成方法を用いて、エチル オキサゾール－５－カルボキシレート（０．８０ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（１．１１ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．５０ｇ、３４．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.34 (t, J = 7.00 Hz, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 4.34 (q, J = 7.00 Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.26 分、[M+H] 258.2。

【０３４８】

中間体６０Ｂ：６－（５－（ヒドロキシメチル）オキサゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

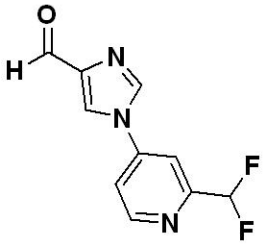
【化２０２】



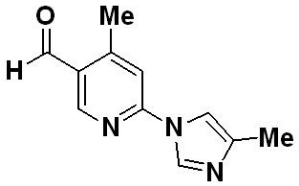
中間体６０Ａ（０．１０ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の溶液に、ＮａＢＨ$_4$（０．０５ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で３０分間攪拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４ｇ、６０－７０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体６０Ｂ（０．０４ｇ、４７．８０％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 5.65 (t, J = 5.60 Hz, 1 H), 5.85 － 5.99 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 0.70 分、[M+H] 216.2。

【０３４９】

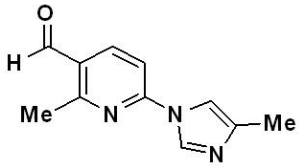
中間体６０：
中間体６０は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体６０Ｂ（０．０７ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．１８ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．０６ｇ、８７．００％）。LCMS (方法－I): 保持時間 0.60 分、[M+H] 214.2。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。
【０３５０】
中間体６１：１－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド：
【化２０３】



中間体６１は、中間体６と同様の合成方法を用いて、４－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ピリジン（０．２０ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）および１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．０９ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．０３ｇ、１３．９８％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 7.00 (t, J = 7.20 Hz, 1 H), 7.94 － 7.91 (m, 1 H), 8.44 － 8.41 (m, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 8.80 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 9.16 (d, J = 3.20 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.66 分 [M+H] 224.0。
【０３５１】
中間体６２：４－メチル－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチンアルデヒド
【化２０４】



中間体６２は、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．２４ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）および６－クロロ－４－メチルニコチンアルデヒド（０．３０ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２１ｇ、５４．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.19 (d, J = 0.98 Hz, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 7.75 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.20 分、[M+H] 202.2。
【０３５２】
中間体６３：２－メチル－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチンアルデヒド
【化２０５】

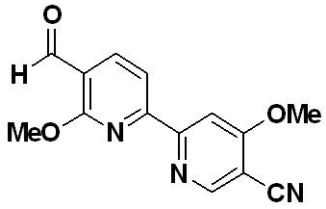


中間体６３は、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．２４ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）および６－クロロ－２－メチルニコチンアルデヒド（０．３０ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２５ｇ、６４．４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.19 (d, J = 0.98 Hz, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 7.75 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.20 分、[M+H] 202.2。

【０３５３】

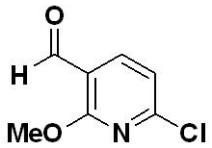
中間体６４：５’－ホルミル－４，６’－ジメトキシ－［２，２’－ビピリジン］－５－カルボニトリル

【化２０６】



中間体６４Ａ：６－クロロ－２－メトキシニコチンアルデヒド

【化２０７】



文献方法（ＥＰ１４０５８５９Ａ１、２００４）に従って合成した。

【０３５４】

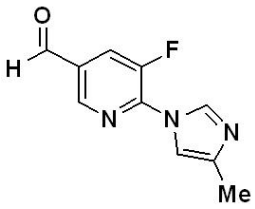
中間体６４：

中間体６４は、中間体２３Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体２３Ａ（０．６２ｇ、２．０９ｍｍｏｌ）および中間体６４Ａ（０．３０ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．１５ｇ、３９．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.14 － 4.24 (m, 6 H), 8.15 － 8.22 (m, 2 H), 8.28 － 8.36 (m, 1 H), 8.95 － 9.01 (m, 1 H), 10.27 － 10.35 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.603 分、[M+H] 270.1。

【０３５５】

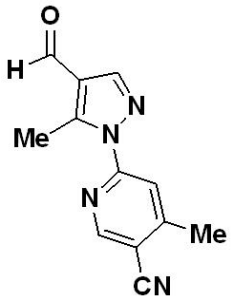
中間体６５：５－フルオロ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチンアルデヒド

【化２０８】

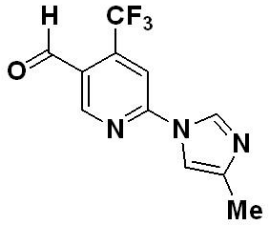


中間体６５は、中間体１１と同様の合成方法を用いて、４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．１８ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－５－フルオロニコチンアルデヒド（０．３０ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．１８ｇ、５９．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.18 － 2.24 (m, 3 H), 7.63 － 7.72 (m, 1 H), 8.31 － 8.44 (m, 2 H), 8.87 － 8.92 (m, 1 H), 10.04 － 10.13 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.16 分、[M+H] 206.0。

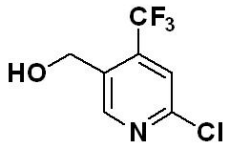
【０３５６】
中間体６６：６－（４－ホルミル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル
【化２０９】



中間体６６は、中間体６と同様の合成方法を用いて、３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．４０ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．５４ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．０９ｇ、１４．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.15 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 7.89 － 7.94 (m, 1 H), 7.97 － 8.07 (m, 1 H), 8.38 － 8.46 (m, 1 H), 8.75 － 8.83 (m, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.14 分、[M+H] 227.0。
【０３５７】
中間体６７：６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ニコチンアルデヒド
【化２１０】

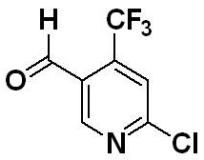


中間体６７Ａ：（６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）メタノール
【化２１１】



６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ニコチネート（２．００ｇ、８．３５ｍｍｏｌ）のトルエン（２５ｍＬ）中の撹拌溶液に、－７８℃で、１Ｍ ＤＩＢＡＬ－Ｈ／トルエン（１２．５２ｍＬ、１２．５２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。得られた反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、中間体６７Ａ（２．２０ｇ、８７．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.70 (s, 2 H), 5.65 － 5.77 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。
【０３５８】
中間体６７Ｂ：６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ニコチンアルデヒド

【化２１２】



中間体６７Ｂは、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体６７Ａ（１．３０ｇ、６．１４ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（２．６１ｇ、６．１４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．９７ｇ、７５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.16 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 10.24 (q, J = 1.71 Hz, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０３５９】

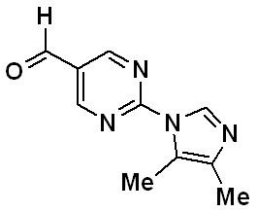
中間体６７：

中間体６７は、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体６７Ｂ（０．３０ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）および４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．１７ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２３ｇ、４７．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.72 － 3.76 (m, 3 H), 6.88 － 6.95 (m, 2 H), 7.10 － 7.17 (m, 2 H), 7.77 － 7.81 (m, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.05 分、[M+H] 256.4。

【０３６０】

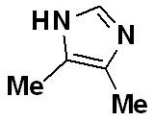
中間体６８：２－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボアルデヒド

【化２１３】



中間体６８Ａ：４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール

【化２１４】



文献方法(Angewandte Chemie, 5322 －5326, 49, 2010)に従って合成した。

【０３６１】

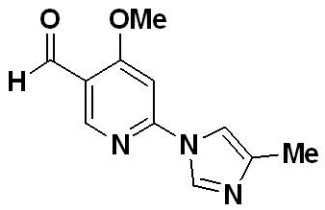
中間体６８：

２－ブロモピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．２０ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２０ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（４４３ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、次いで中間体６８Ａ（０．１６ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を５０℃で１．５時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、セライト（登録商標）で濾過した。濾液を真空で留去して、中間体６８（０．１９ｇ、８６．００％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.13 (d, J = 0.49 Hz, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 8.47 (s, 1 H), 9.27 (s, 2 H), 10.11 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０３６２】

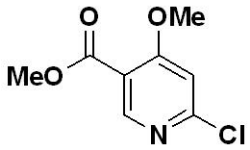
中間体６９：４－メトキシ－６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチンアルデヒド

【化２１５】



中間体６９Ａ：メチル ６－クロロ－４－メトキシニコチネート

【化２１６】

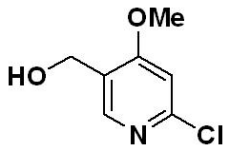


文献方法(US2015/166505 A1、2015)に従って合成した。

【０３６３】

中間体６９Ｂ：（６－クロロ－４－メトキシピリジン－３－イル）メタノール

【化２１７】

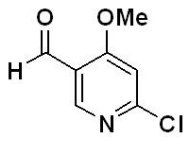


中間体６９Ａ（２．２０ｇ、１０．９１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ヘプタン中の１Ｍ ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１６．３７ｍＬ、１６．３７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で１時間撹拌した。得られた反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ（４０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体６９Ｂ（１．２０ｇ、６３．３０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 4.46 (dd, J = 5.52, 1.00 Hz, 2 H), 5.19 (t, J = 5.77 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.69 分、[M+H] 174.4。

【０３６４】

中間体６９Ｃ：６－クロロ－４－メトキシニコチンアルデヒド

【化２１８】



中間体６９Ｃは、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体６９Ｂ（１．２０ｇ、６．９１ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（２．９３ｇ、６．９１ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．７５ｇ、６３．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.02 (s, 3 H), 7.45 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.06 分、[M+H] 172.2。

【０３６５】

中間体６９：

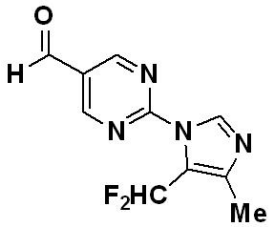
中間体６９は、中間体６８と同様の合成方法を用いて、中間体６９Ｃ（０．２５ｇ、１．

４６ｍｍｏｌ）および４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．２４ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１２ｇ、３７．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.19 (s, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 7.49 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.89 分、[M+H] 218.3。

【０３６６】

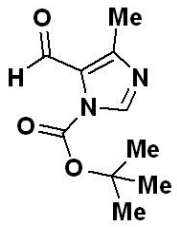
中間体７０：２－（５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボアルデヒド

【化２１９】



中間体７０Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル ５－ホルミル－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレート

【化２２０】

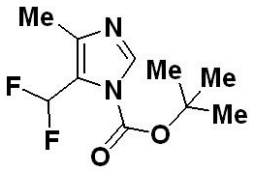


中間体７０Ａは、中間体１８Ｂ－ＩＩと同様の合成方法を用いて、４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボアルデヒド（２．００ｇ、１８．１６ｍｍｏｌ）およびBOC_2O（５．０６ｍＬ、２１．８０ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（２．８０ｇ、７３．３０％）。LCMS (方法－I): 保持時間 1.07 分、[Ｍ－56] 155.9。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０３６７】

中間体７０Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル ５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレート

【化２２１】



中間体７０Ｂは、中間体４Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体７０Ａ（１．５０ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）およびＤＡＳＴ（１．８９ｍＬ、１４．２７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．８５ｇ、５１．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.58 (s, 9 H), 2.44 (t, J = 2.26 Hz, 3 H), 6.82 － 7.18 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H). 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０３６８】

中間体７０Ｃ：５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール

【化２２２】



中間体７０Ｃは、中間体４Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体７０Ｂ（０．８５ｇ、３．６６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．４８ｇ、９９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.38 (t, J = 2.08 Hz, 3 H), 7.06 － 7.52 (m, 1 H), 9.02 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－I): 保持時間 0.58 分、[M+H] 133.4。

【０３６９】

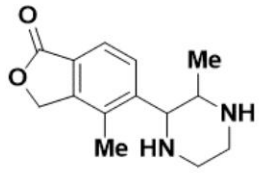
中間体７０：

中間体７０は、中間体６８と同様の合成方法を用いて、中間体７０Ｃ（０．２８ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）および２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．２０ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１０ｇ、２０．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.69 (t, J = 2.32 Hz, 3 H), 6.92 － 7.26 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.34 (s, 2 H), 10.15 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.50 分、[M+H] 239.0。

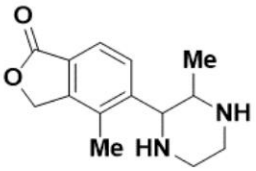
【０３７０】

中間体７１－Ｉおよび７１－ＩＩ：４－メチル－５－（３－メチルピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化２２３】



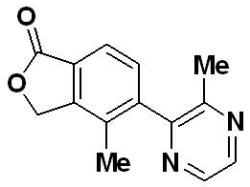
エナンチオマーI (71-I)



エナンチオマーII (71-II)

中間体７１Ａ：４－メチル－５－（３－メチルピラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化２２４】



中間体７１Ａは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体２Ｂ（５．００ｇ、１８．２４ｍｍｏｌ）および２－クロロ－３－メチルピラジン（２．８１ｇ、２１．８９ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（３．００ｇ、６５．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 5.49 (s, 2 H), 7.51 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 8.56 － 8.64 (m, 2 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.77 分、[M+H] 241.4。

【０３７１】

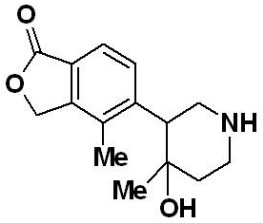
中間体７１－Ｉおよび７１－ＩＩ：

中間体７１－Ｉおよび７１－ＩＩは、中間体２－Ｉおよび２－ＩＩと同様の合成方法を用いて、中間体７１Ａ（１０．００ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）から開始して合成した。ラセミ体をＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ）、５ミクロン；０．２％ ＮＨ４ＯＨ／ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（１：１）、流速：１．２ｍＬ／分。温度：２７℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ３．３７分）は、中間体７１－Ｉと表され、褐色の固形物として得た（０．６５ｇ、２１．１３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.7 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 2.14 － 2.22 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.74 － 2.84 (m, 3 H), 4.02 (dd, J = 10.04, 2.51 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－O): 保持時間 0.77 分、[M+H] 241.4。第二溶出化合物（保持時間 ４．７９分）は、中間体７１－ＩＩとして表され、褐色の固形物として得た（１．２０ｇ、３９．００％）。LCMS (方法－O): 保持時間 0.77 分、[M+H] 241.4。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.70 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 2.14 － 2.22 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.74 － 2.84 (m, 3 H), 4.02 (dd, J = 10.04, 2.51 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。

【０３７２】

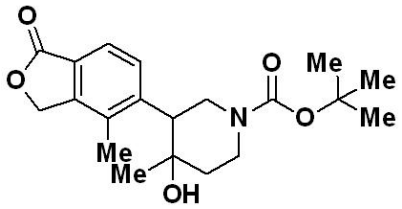
中間体７２：５－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化２２５】



中間体７２Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル ４－ヒドロキシ－４－メチル－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

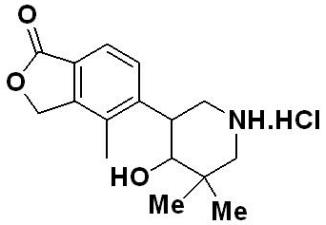
【化２２６】



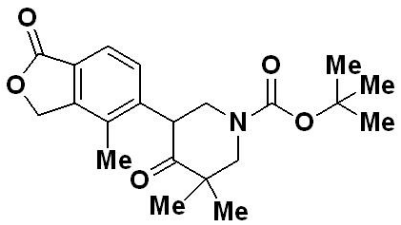
中間体４Ａ（１．８０ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の３Ｍ メチルマグネシウムクロライド（５．２１ｍＬ、１５．６３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で１時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、２０－４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体７２Ａ（１．００ｇ、５３．１０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.94 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.59 (br. s., 2 H), 1.89 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.88 － 2.96 (m, 1 H), 3.52 － 3.65 (m, 1 H), 3.79 － 3.94 (m, 1 H), 4.61 － 4.72 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.82 － 7.93 (m, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 2.22 分、[M+H] 362.2。

【０３７３】
中間体７２：
中間体７２は、中間体１９－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体７２Ａ（１．００ｇ、２．７７ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（４ｍＬ、５１．９ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．９０ｇ、８７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.95 (s, 3 H), 1.71 － 1.84 (m, 1 H), 1.87 － 1.96 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.96 － 3.02 (m, 1 H), 3.26 (br. s., 2 H), 3.37 (br. s., 2 H), 5.41 (d, J = 5.02 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－O) 保持時間 0.52 分、[M+H] 262.2。

【０３７４】
中間体７３－Ｉ：５－（４－ヒドロキシ－５，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン ヒドロクロライド（ジアステレオマー－Ｉ：エナンチオマー－Ｉ）
【化２２７】



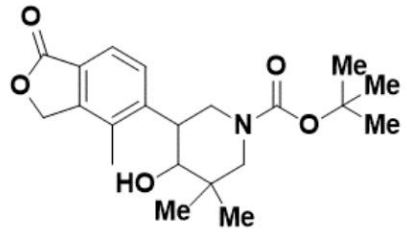
中間体７３Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル ３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート
【化２２８】



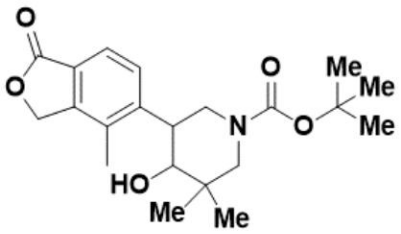
中間体７３Ａは、中間体４Ａと同様の合成方法を用いて、中間体２Ａ（５．００ｇ、２２．０２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル ３，３－ジメチル－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（１０．０１ｇ、４４．０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（２．３０ｇ、２８．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.01 － 1.07 (m, 3 H), 1.21 － 1.26 (m, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 2.28 (s, 3 H), 2.11 － 2.18 (m, 4 H), 4.34 － 4.44 (m, 1 H), 5.35 － 5.44 (m, 2 H), 7.35 － 7.42 (m, 1 H), 7.60 － 7.70 (m, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.29 分、[M+H] 374.6。

【０３７５】
中間体７３Ｂ－Ｉおよび７３Ｂ－ＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル ４－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２２９】



エナンチオマー-I (73B-I)



エナンチオマー-II (73B-II)

中間体７３Ａ（３．５０ｇ、９．３７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ ＬｉＢＨ４（４．６９ｍＬ、９．３７ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で２時間撹拌した。反応混合物を真空で乾燥するまで濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物を分取ＨＰＬＣ［Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８（２５０ｘ４．６ｍｍ）５ミクロン；１０ｍＭ 酢酸アンモニウム／水、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１６分にわたり、３０－１００％Ｂ、流速：２５ｍＬ／分 ＵＶ：２５０ｎｍ］によって精製し、ジアステレオマー－ＩおよびＩＩを得た。ジアステレオマー－Ｉを、超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ）、５ミクロン；０．２％ ＮＨ４ＯＨ／ＭｅＯＨ、流速：１．２ｍＬ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２４０ｎｍ］によって、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ４．１７分）は、中間体７３Ｂ－Ｉとして表され、灰白色の固形物として得た（０．７５ｇ、２１．３１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.82 － 0.98 (m, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 2.28 (s, 3 H), 2.61 － 2.85 (m, 2 H), 3.01 － 3.14 (m, 1 H), 3.54 － 3.69 (m, 1 H), 3.79 － 3.99 (m, 1 H), 4.53 － 4.67 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 2.69 分、[M－55] 320.2。キラル純度 (方法－XXXII): 保持時間 4.3 分、100% ee。第二溶出化合物（保持時間 ７．８１分）は、中間体７３Ｂ－ＩＩと表され、灰白色の固形物として得た（０．８０ｇ、２２．７３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.82 － 0.98 (m, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 2.28 (s, 3 H), 2.61 － 2.85 (m, 2 H), 3.01 － 3.14 (m, 1 H), 3.54 － 3.69 (m, 1 H), 3.79 － 3.99 (m, 1 H), 4.53 － 4.67 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 2.47 分、[M－55] 320.2。キラル純度 (方法－XXXII): 保持時間 8.43 分、99.50 % ee。

【０３７６】

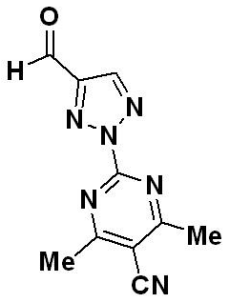
中間体７３－Ｉ：

中間体７３－Ｉは、中間体５２－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体７３Ｂ－Ｉ（０．７５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）および４Ｎ ＨＣｌ／ジオキサン（６ｍＬ、２４．００ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．６０ｇ、９６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.00 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 2.31 (s, 4 H), 2.92 － 3.02 (m, 1 H), 3.07 － 3.17 (m, 3 H), 3.42 － 3.49 (m, 1 H), 3.70 － 3.80 (m, 1 H), 4.81 － 4.91 (m, 1 H), 5.36 － 5.45 (m, 2 H), 7.61 － 7.67 (m, 1 H), 7.72 － 7.77 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.53 分、[M+H] 276.2。

【０３７７】

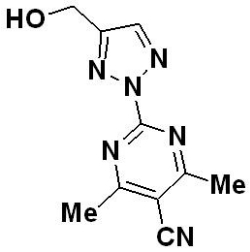
中間体７４：２－（４－ホルミル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボニトリル

【化２３０】



中間体７４Ａ：２－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－５－カルボニトリル

【化２３１】



中間体７４Ａは、中間体４２と同様の合成方法を用いて、中間体２８Ａ（３．５０ｇ、３５．３０ｍｍｏｌ）および中間体４２Ｃ（７．４９ｇ、３５．３０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．８０ｇ、９．８４％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.68 － 2.76 (m, 6 H), 4.69 (s, 2 H), 8.21 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。

【０３７８】

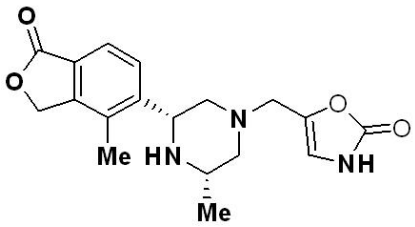
中間体７４：

中間体７４は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体７４Ａ（０．９５ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．８１ｇ、８６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.79 (s, 6 H), 8.79 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.706 分、[M+H] 229.0。

【０３７９】

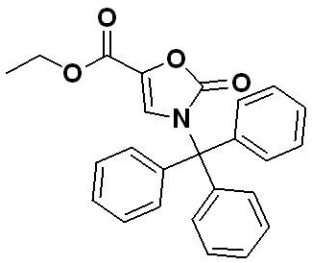
中間体７５：５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化２３２】



中間体７５Ａ：エチル ２－オキソ－３－トリチル－２，３－ジヒドロオキサゾール－５－カルボキシレート

【化２３３】

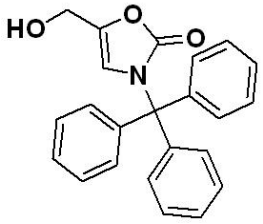


エチル ２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾール－５－カルボキシレート（１．５０ｇ、９．５５ｍｍｏｌ、市販）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＥＡ（３．９９ｍＬ、２８．６ｍｍｏｌ）、次いでトリチルクロライド（２．６６ｇ、９．５５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を環境温度で１４時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、１０－２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体７５Ａ（３．２０ｇ、８４．００％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.22 (t, J = 7.10 Hz, 3 H), 4.22 (q, J = 7.10 Hz, 2 H), 7.22 － 7.42 (m, 15 H), 7.50 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０３８０】

中間体７５Ｂ：５－（ヒドロキシメチル）－３－トリチルオキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化２３４】

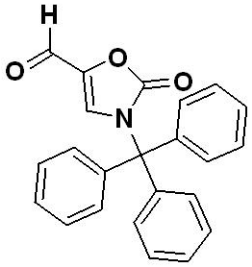


中間体７５Ｂは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体７５Ａ（３．２０ｇ、８．０１ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（１．７０ｇ、５９．４０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.15 (d, J = 4.79 Hz, 2 H), 5.24 (t, J = 5.04 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 7.18 － 7.44 (m, 15 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０３８１】

中間体７５Ｃ：２－オキソ－３－トリチル－２，３－ジヒドロオキサゾール－５－カルボアルデヒド

【化２３５】



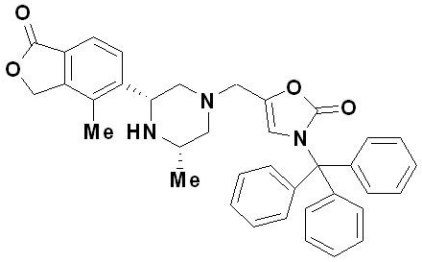
中間体７５Ｃは、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体７５Ｂ（１．７ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（１．００ｇ、５９．２０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.18 - 7.44 (m, 15 H), 8.167 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H). LCMS:

化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０３８２】

中間体７５Ｄ：５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３－トリチルオキサゾール－２（３Ｈ）－オン

【化２３６】



中間体７５Ｄは、中間体４と同様の合成方法を用いて、中間体７５Ｃ（０．５０ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）および中間体５１－Ｉ（０．４５ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．５２ｇ、６３．１０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.95 － 1.04 (m, 3 H), 1.64 － 1.79 (m, 2 H), 2.24 (s, 4 H), 2.61 － 2.74 (m, 3 H), 2.83 － 2.95 (m, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.63 － 6.71 (m, 1 H), 7.13 － 7.38 (m, 15 H), 7.64 － 7.71 (m, 1 H), 7.74 － 7.82 (m, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 3.12、[M+H] 586.6。

【０３８３】

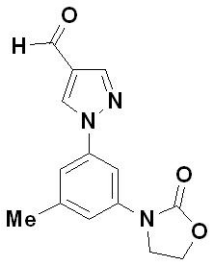
中間体７５：

中間体７５Ｄ（０．５２ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ、３８．９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で２時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、ジエチルエーテル（１００ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させて、（０．３２ｇ、６４．２５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.29 (d, J = 6.53 Hz, 3 H), 2.37 (s, 5 H), 3.02 － 3.14 (m, 2 H), 3.53 (d, J = 4.52 Hz, 2 H), 3.61 － 3.74 (m, 1 H), 4.74 － 4.83 (m, 1 H), 5.47 (d, J = 10.54 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 10.49 － 10.56 (m, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－O): 保持時間 0.57 分、[M+H] 344.4。

【０３８４】

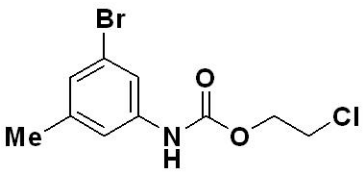
中間体７６：１－（３－メチル－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化２３７】



中間体７６Ａ：２－クロロエチル （３－ブロモ－５－メチルフェニル）カルバメート

【化２３８】

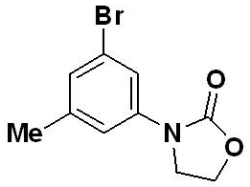


３－ブロモ－５－メチルアニリン（５．００ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の撹拌溶液に、K_2CO_3（１１．１４ｇ、８１ｍｍｏｌ）、次いで２－クロロエチル クロロホルメート（４．１６ｍＬ、４０．３ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を４時間還流した。反応混合物を環境温度に冷却し、５％$NaHCO_3$溶液（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、中間体７６Ａ（７．００ｇ、８９．００％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 3.81 － 3.95 (m, 2 H), 4.32 － 4.42 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.99 分、[M+H] 291.0。

【０３８５】

中間体７６Ｂ：３－（３－ブロモ－５－メチルフェニル）オキサゾリジン－２－オン

【化２３９】



中間体７６Ａ（７．００ｇ、２３．９３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０ｍＬ）中の溶液に、ＮａＨ（２．３９ｇ、５９．８０ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で４時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、５０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体７６Ｂ（４．２０ｇ、６８．５０％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 3.98 － 4.08 (m, 2 H), 4.41 － 4.49 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.29 － 7.36 (m, 1 H), 7.69 (t, J = 1.76 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.37 分、[M+H] 257.4。

【０３８６】

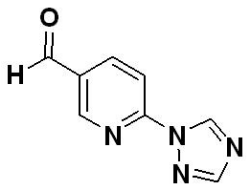
中間体７６：

中間体７６は、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体７６Ｂ（０．９６ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．３０ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０６ｇ、７．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 － 2.43 (m, 3 H), 3.99 － 4.19 (m, 2 H), 4.31 － 4.53 (m, 2 H), 6.47 － 6.62 (m, 1 H), 7.06 － 7.14 (m, 1 H), 7.19 － 7.24 (m, 1 H), 7.41 － 7.58 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.05 分、[M+H] 272.3。

【０３８７】

中間体７７：６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ニコチンアルデヒド

【化２４０】

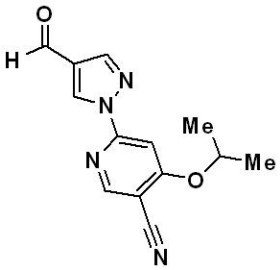


中間体７７は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－ブロモニコチンアルデヒド（０．５０ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）および４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（０．２０４ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３ｇ、４９．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 8.07 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.41 (br. s., 1 H), 8.51 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 9.07 (br. s., 1 H), 9.52 (br. s., 1 H), 10.15 (br. s., 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.62 分、[M+H] 175.2。

【０３８８】

中間体７８：６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－イソプロポキシニコチノニトリル

【化２４１】

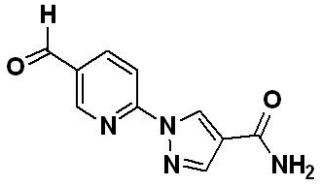


中間体７８は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－クロロ－４－イソプロポキシニコチノニトリル（０．６１ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．３０ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．４５ｇ、５４．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.36 (d, J = 6.05 Hz, 6 H), 5.09 － 5.16 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 9.37 (d, J = 0.55 Hz, 1 H), 9.99 (s, 1 H). LCMS (方法－J): 保持時間 2.36 分、[M+H] 257.2。

【０３８９】

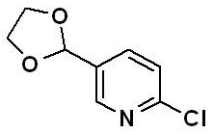
中間体７９：１－（５－ホルミルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化２４２】



中間体７９Ａ：２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン（中間体－Ｉ）

【化２４３】

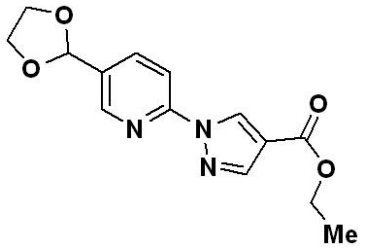


６－クロロニコチンアルデヒド（５．００ｇ、３５．３０ｍｍｏｌ）のトルエン（１００ｍＬ）中の撹拌溶液に、エタン－１，２－ジオール（２．６３ｇ、４２．４ｍｍｏｌ）、ｐ－ＴｓＯＨ（０．６７ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をディーン・スターク条件下で６時間還流した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ３（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、中間体７９Ａ（５．５０ｇ、７７．００％）を黄色の液状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.95 － 4.00 (m, 4 H), 5.85 (s, 1H)、7.56 (m, J = 8.25、0.43 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J = 8.25、2.45 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J = 1.83, 0.49 Hz, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.85 分、[M+H] 188.3。

【０３９０】

中間体７９Ｂ：エチル １－（５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

【化２４４】

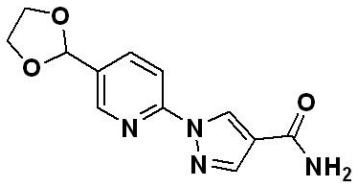


中間体７９Ｂは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体７９Ａ（１．５０ｇ、８．０８ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．２５ｇ、８．８９ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．８０ｇ、２７．４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.31 (t, J = 7.09 Hz, 3 H), 3.98 － 4.02 (m, 2 H), 4.08 － 4.13 (m, 2 H), 4.28 (q, J = 7.09 Hz, 2 H), 5.90 (s, 1 H), 8.01 (dd, J = 8.44, 0.60 Hz, 1 H), 8.08 － 8.11 (m, 1 H), 8.23 (d, J = 0.69 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 2.13 Hz, 1 H), 9.00 (d, J = 0.69 Hz, 1 H). LCMS (方法－J): 保持時間 2.39 分、[M+H] 290.1。

【０３９１】

中間体７９Ｃ：１－（５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化２４５】

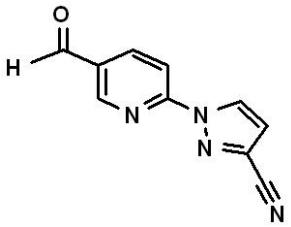


中間体７９Ｂ（０．３５ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、水酸化アンモニウム（１０ｍＬ、２５７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を６０℃で４０時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、乾燥するまで濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、中間体７９Ｃ（０．２０ｇ、５５．３０％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.98 － 4.03 (m, 2 H), 4.09 － 4.13 (m, 2 H), 5.90 (s, 1 H), 7.24 (br. s., 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.98 － 8.01 (m, 1 H), 8.09 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 0.55 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 2.02 Hz, 1 H), 9.15 (d, J = 0.61 Hz, 1 H). LCMS (方法－J): 保持時間 0.60 分、[M+H] 261.1。

【０３９２】

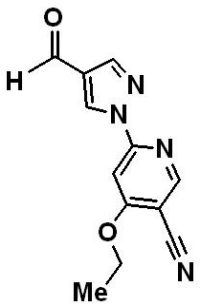
中間体７９：
中間体７９Ｃ（０．２０ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の、トルエン（３ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液に、ｐ－ＴｓＯＨ（０．２２ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を７０℃で１時間加熱した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、水（３０ｍＬ）で希釈し、得られた固体の沈殿物を吸引濾過によって単離し、真空で乾燥させて、中間体７９（０．１２０ｇ、６２．８０％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 7.30 (br. s., 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 8.13 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 0.69 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J = 8.53, 2.20 Hz, 1 H), 9.05 (dd, J = 2.13, 0.69 Hz, 1 H), 9.24 (d, J = 0.69 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H). LCMS (方法－J): 保持時間 0.60 分、[M+H] 216.1。

【０３９３】
中間体８０：１－（５－ホルミルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル
【化２４６】

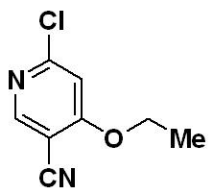


中間体８０は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル（０．０２ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）および６－ブロモニコチンアルデヒド（０．０５ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）から開始して、黄色の固形物として合成した（０．４５ｇ、８４．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 2.40 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.49 － 8.52 (m, 1 H), 8.99 (d, J = 2.40 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 1.20 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.95 分、[M+H] 199.0。

【０３９４】
中間体８１：４－エトキシ－６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル
【化２４７】

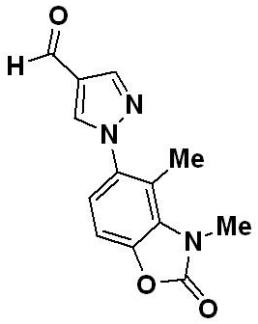


中間体８１Ａ：６－クロロ－４－エトキシニコチノニトリル
【化２４８】

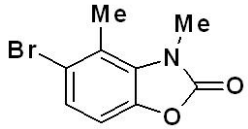


文献方法(PCT 2016091042、2016)に従って合成した。

【０３９５】
中間体８１：
中間体８１は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体８１Ａ（０．３０ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（０．２０ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０ｇ、４１．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.40 (d, J = 7.20 Hz, 3 H), 4.40 (q, J = 7.20 Hz, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.12 分、[M+H] 243.2。
【０３９６】
中間体８２：１－（３，４－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド
【化２４９】

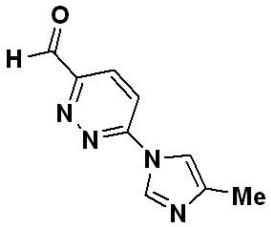


中間体８２Ａ：５－ブロモ－３，４－ジメチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン
【化２５０】



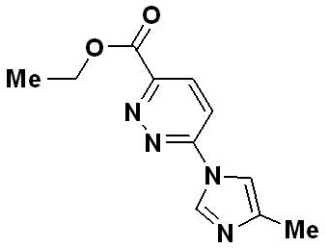
文献方法(PCT2017/001991、2017)に従って合成した。
【０３９７】
中間体８２：
１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．２５ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）および中間体８２Ａ（０．６９ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．９０ｇ、６．５０ｍｍｏｌ）を加え、窒素で５分間脱気した。得られた反応混合物に、ヨウ化銅（Ｉ）（０．２５ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、次いでＮ，Ｎ－ジメチルグリシン（０．１３ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を加え、１１０℃で１６時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、２０－４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、褐色の固形物を得た（０．３５ｇ、４０．８０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 7.42 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H). LCMS: (方法－I) 保持時間: 0.84 分、[M+1]: 258.4。
【０３９８】
中間体８３：６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリダジン－３－カルボアルデヒド

【化２５１】



中間体８３Ａ：エチル ６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレート

【化２５２】

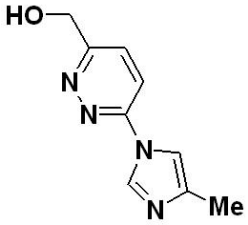


中間体８３Ａは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．１１ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）およびエチル ６－クロロピリダジン－３－カルボキシレート（０．２０ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１８ｇ、７２．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.38 (t, J = 7.12 Hz, 3 H), 2.22 (d, J = 0.94 Hz, 3 H), 4.41－ 4.47 (m, 2 H), 7.86 (t, J = 1.19 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 9.20 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 1.32 Hz, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０３９９】

中間体８３Ｂ：（６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリダジン－３－イル）メタノール

【化２５３】



中間体８３Ａ（０．１０ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（０．１７ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を環境温度で加えた。ＭｅＯＨ（０．２ｍＬ）を滴下して加え、生じた反応混合物を環境温度で２時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応を停止させ、乾燥するまで濃縮し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体８３Ｂ（０．０５ｇ、６１．００％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 4.77 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 5.69 (t, J = 5.95 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 9.07 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 9.11 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０４００】

中間体８３：

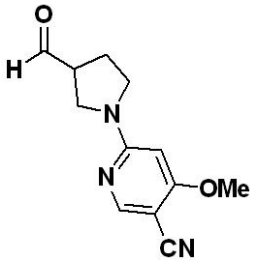
中間体８３は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体８３Ｂ（０．０４ｇ、０．２

１ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０４ｇ、８５．００％）。LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。化合物をさらに精製または特性評価を行うことなく、次のステップに直接用いた。

【０４０１】

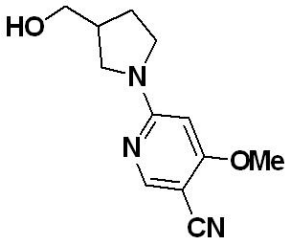
中間体８４：６－（３－ホルミルピロリジン－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化２５４】



中間体８４Ａ：６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化２５５】



中間体８４Ａは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－ブロモ－４－メトキシニコチノニトリル（０．４０ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）およびピロリジン－３－イルメタノール（０．１９ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０ｇ、６８．００％）。LCMS (方法－L): 保持時間 1.26 分、[M+H] 234.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.90－1.92 (m, 1 H), 2.01－2.10 (m, 1 H), 2.32 － 2.35 (m, 1 H), 2.39 － 2.47 (m, 2 H), 2.52 － 2.54 (m, 3 H), 3.37 － 3.49 (m, 1H), 3.92 (s, 3 H) 4.73 － 4.78 (m, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H).

【０４０２】

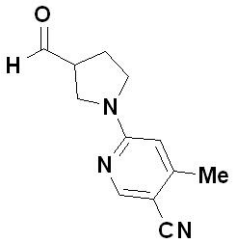
中間体８４：

中間体８４は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体８４Ａ（０．０５ｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．０９ｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０５ｇ、粗製）。LCMS (方法－L): 保持時間 0.47 分、[M+H] 232.1。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

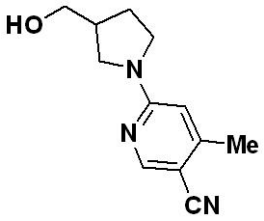
【０４０３】

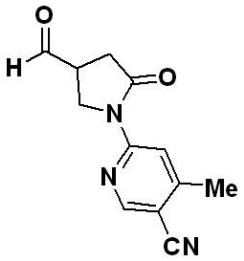
中間体８５：６－（３－ホルミルピロリジン－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

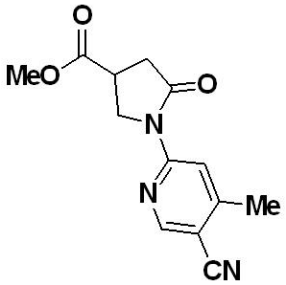
【化２５６】



中間体８５Ａ：６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）－４－メチルニ

コチノニトリル
【化２５７】


中間体８５Ａは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．４０ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）およびピロリジン－３－イルメタノール（０．２０ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０ｇ、２５．００％）。。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.70 － 1.80 (m, 1 H), 1.97 － 2.07 (m, 1H), 2.37 － 2.45 (m, 1 H), 2.55 － 2.58 (m, 1 H), 2.66 － 2.69 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 3.17 － 3.26 (m, 2 H), 3.38 (s, 1 H), 3.50 － 3.60 (m, 2 H), 4.74 (t, J = 4.98 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 7.95 － 7.97 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 1.30 分、[M+H] 218.2。
【０４０４】
中間体８５：
中間体８５は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体８５Ａ（０．０５ｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．１０ｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．５０ｇ、６８．１０％）。LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。
【０４０５】
中間体８６：６－（４－ホルミル－２－オキソピロリジン－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル
【化２５８】


中間体８６Ａ：メチル １－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキシレート
【化２５９】


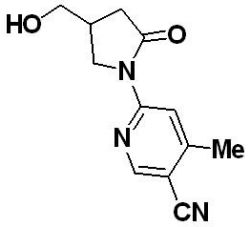
中間体８６Ａは、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．５０ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）およびメチル ５－オキソピロリジン－３

－カルボキシレート（０．３６ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．５０ｇ、７６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.45－2.55 (m, 4 H), 2.82 － 3.00 (m, 2 H), 3.43 － 3.52 (m, 1 H), 3.65－3.72 (m, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 1.03 分、[M+1] 260.1。

【０４０６】

中間体８６Ｂ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－２－オキソピロリジン－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化２６０】



中間体８６Ｂは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体８６Ａ（０．５０ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ$_4$（０．１８ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１０ｇ、２２．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.30 － 2.35 (m, 3 H), 2.70 － 2.80 (m, 2 H), 3.37 － 3.45 (m, 3 H), 3.75 － 3.85 (m, 1 H), 4.00 － 4.10 (m, 1 H), 4.80 － 4.90 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.75 分、[M+H] 232.1。

【０４０７】

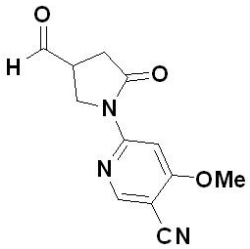
中間体８６：

中間体８６は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体８６Ｂ（０．０８ｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．１５ｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０８ｇ、６８．１０％）。LCMS (方法－L): 保持時間 0.72分、[M+H] 230.2。化合物はさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０４０８】

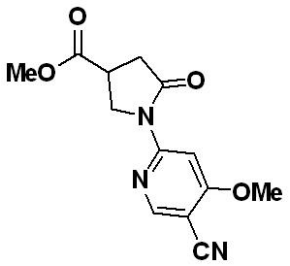
中間体８７：６－（４－ホルミル－２－オキソピロリジン－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化２６１】



中間体８７Ａ：メチル １－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキシレート

【化２６２】

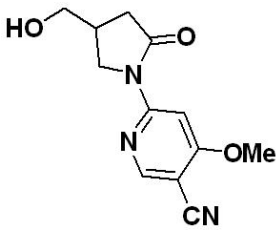


中間体８７Ａは、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、６－ブロモ－４－メトキシニコチノニトリル（０．５０ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）およびメチル ５－オキソピロリジン－３－カルボキシレート（０．３４ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．５０ｇ、５９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.82 － 3.00 (m, 2 H), 3.43 － 3.52 (m, 1 H), 3.70 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.22 － 4.35 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 1.01 分、[M+H] 276.9。

【０４０９】

中間体８７Ｂ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－２－オキソピロリジン－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化２６３】



中間体８７Ｂは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体８７Ａ（０．５０ｇ、１．８２ｍｍｏｌ）および$NaBH_4$（０．１７ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２０ｇ、４４．５０％）。LCMS (方法－L): 保持時間 0.73 分、[M+H] 248.0。化合物はさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０４１０】

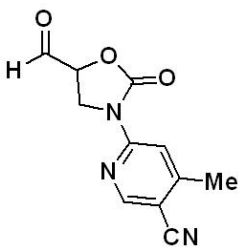
中間体８７：

中間体８７は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体８７Ｂ（０．１８ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．３１ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１５ｇ、６８．１０％）。LCMS (方法－L): 保持時間 0.71 分、[M+H] 246.1。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

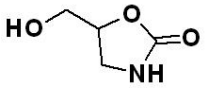
【０４１１】

中間体８８：６－（５－ホルミル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－４－メチルニコチノニトリル

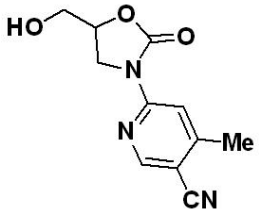
【化２６４】



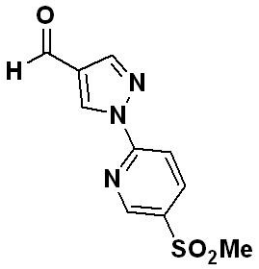
中間体８８Ａ：５－（ヒドロキシメチル）オキサゾリジン－２－オン
【化２６５】



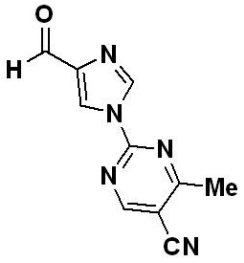
文献方法(US2014/206677 A1, 2014)に従って合成した。
【０４１２】
中間体８８Ｂ：６－（５－（ヒドロキシメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－４－メチルニコチノニトリル
【化２６６】

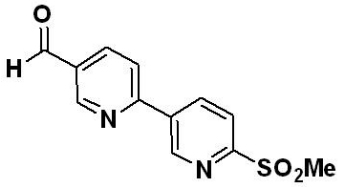


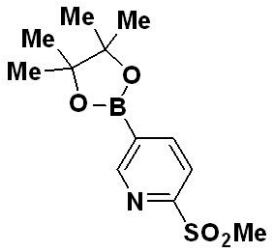
中間体８８Ｂは、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体８８Ａ（０．５０ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．７２ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．３５ｇ、３５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.45 (s, 3 H), 3.53 － 3.61 (m, 1 H), 3.66 － 3.73 (m, 1 H), 3.99 (dd, J = 10.38, 5.93 Hz, 1 H), 4.15 － 4.23 (m, 1 H), 4.72 － 4.79 (m, 1 H), 5.22 (t, J = 5.21 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.82 分、[M+1] 234.2。
【０４１３】
中間体８８：
中間体８８は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体８８Ｂ（０．２５ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．５７ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１６ｇ、６４．００％）。LCMS: 化合物は十分にイオン化されなかった。化合物はさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。
【０４１４】
中間体８９：１－（５－（メチルスルホニル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド
【化２６７】



中間体８９は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、２－ブロモ－５－（メチルスルホニル）ピリジン（０．５０ｇ、２．１２ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．２０ｇ、２．１２ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．４０ｇ、７５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.43 － 3.90 (s, 3 H), 8.20 － 8.22 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.54 － 8.57 (m, 1 H), 9.00 － 9.04 (m, 1 H), 10.00 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.76 分、[M+H] 252.1。
【０４１５】
中間体９０：２－（４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メチルピリミ

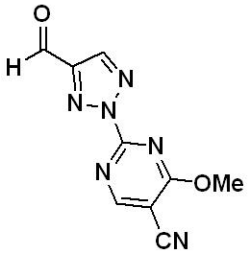
ジン－５－カルボニトリル
【化２６８】


中間体９０は、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体４３Ｃ（０．６２ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）および１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．２５ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．０５ｇ、９．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.70 (s, 3 H), 8.80 (s, 2 H), 9.30 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H). LCMS (方法－Ｏ): 保持時間 0.76 分、[M+H] 214.4。
【０４１６】
中間体９１：６’－（メチルスルホニル）－［２，３’－ビピリジン］－５－カルボアルデヒド
【化２６９】


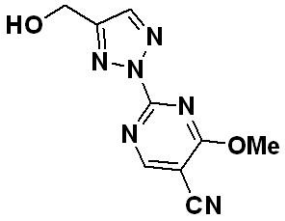
中間体９１Ａ：２－（メチルスルホニル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン
【化２７０】


中間体９１Ａは、中間体２Ｂと同様の合成方法を用いて、５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）ピリジン（０．０５ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコラト）ジボロン（０．０７ｇ、０．２６）から開始して合成した（０．０５ｇ、粗製）。CMS (方法－Ｏ): 保持時間 0.94 分、[M+H] 284.2。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。
【０４１７】
中間体９１：
中間体９１は、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体９１Ａ（０．５０ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）および６－ブロモニコチンアルデヒド（０．３３ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．３０ｇ、６４％）。LCMS (方法－Ｏ): 保持時間 0.94 分、[M+H] 263.2。化合物は、さらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。
【０４１８】
中間体９２：２－（４－ホルミル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－

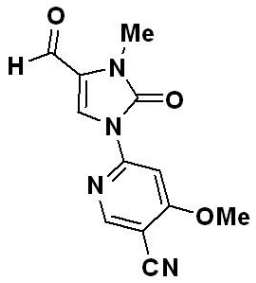
メトキシピリミジン－５－カルボニトリル
【化２７１】



中間体９２Ａ：２－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メトキシピリミジン－５－カルボニトリル
【化２７２】

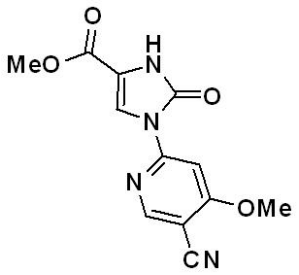


中間体９２Ａは、中間体４２と同様の合成方法を用いて、中間体４５Ａ（１．００ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）および中間体２８Ａ（０．８８ｇ、８．８５ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．９０ｇ、６５．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.18 (s, 3 H), 4.69 (d, J = 5.84 Hz, 2 H), 5.59 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.60 分、[M+H] 233.2。
【０４１９】
中間体９２：
中間体９２は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体９２Ａ（０．０３ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．０６ｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０２ｇ、粗製）。LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。
【０４２０】
中間体９３：６－（４－ホルミル－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル
【化２７３】



中間体９３Ａ：メチル １－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

【化２７４】

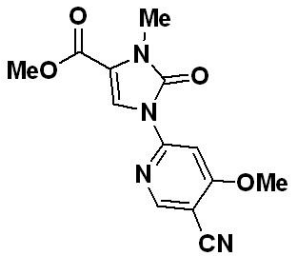


中間体９３Ａは、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、６－クロロ－４－メトキシニコチノニトリル（４．２７ｇ、２５．３ｍｍｏｌ）およびメチル ２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（３．００ｇ、２１．１１ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（４．２０ｇ、７０．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.79 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 7.9 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 1.81 分、[M+1] 275。

【０４２１】

中間体９３Ｂ：メチル １－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

【化２７５】

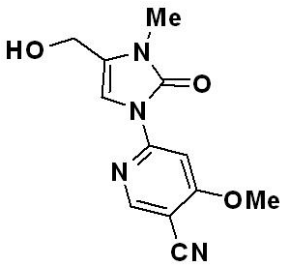


中間体９３Ａ（２．００ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、Cs_2CO_3（４．７５ｇ、１４．５９ｍｍｏｌ）、次いでヨードメタン（０．９１ｍＬ、１４．６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１２時間撹拌した。ＤＭＦを真空で留去し、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿物を濾過し、水（５０ｍＬ）、ジエチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄し、真空で乾燥させ、中間体９３Ｂ（１．７０ｇ、８１．００％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.44 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 8.02 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.34 分、[M+1] 289.2。

【０４２２】

中間体９３Ｃ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化２７６】



中間体９３Ｃは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体９３Ｂ（１．００ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）および$NaBH_4$（０．２６ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）から開始して、

淡黄色の固形物として合成した（０．８５ｇ、９２．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.24 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 4.36 (br. s., 2 H), 5.25 (br. s., 1 H), 7.29 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.24 分、[M+1] 261。

【０４２３】

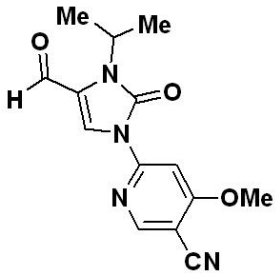
中間体９３：

中間体９３は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体９３Ｃ（０．２０ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．３９ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１００ｇ、５０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.46 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 8.25 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.91 分、[M+1] 259。

【０４２４】

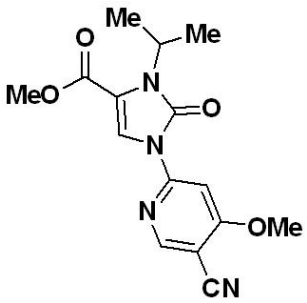
中間体９４：６－（４－ホルミル－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化２７７】



中間体９４Ａ：メチル １－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

【化２７８】

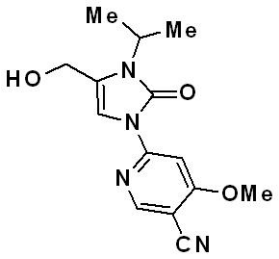


中間体９４Ａは、中間体９３Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体９３Ａ（１．００ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）および２－ヨードプロパン（１．２４ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）から開始して、黄色の固形物として合成した（０．４８ｇ、４１．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.45 (d, J = 8.00 Hz、6 H), 3.8 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 5.0 (t, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.70 分、[M+1] 317.2。

【０４２５】

中間体９４Ｂ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化２７９】



中間体９４Ｂは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体９４Ａ（０．４０ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ４（０．１０ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）から開始して、黄色の固形物として合成した（０．３５ｇ、９６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.45 (d, J = 8.00 Hz, 6 H), 4.01 (s, 3 H), 4.26 － 4.35 (m, 3 H), 5.25 (br. s., 1 H), 7.28 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), LCMS (方法－O): 保持時間 0.9 分、[M+1] 289.2。

【０４２６】

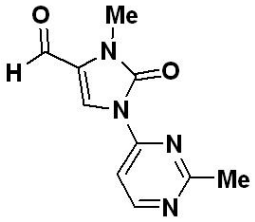
中間体９４：

中間体９４は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体９４Ｂ（０．３８ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．６７ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２５ｇ、４９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.45 (d, J = 8.00 Hz, 6 H), 4.01 (s, 3 H), 5.0 (t, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.3 分、[M+1] 287.2。

【０４２７】

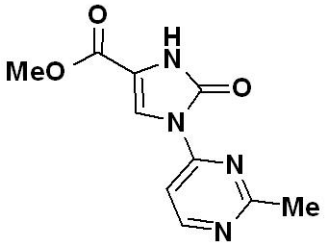
中間体９５：３－メチル－１－（２－メチルピリミジン－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド

【化２８０】



中間体９５Ａ：メチル １－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

【化２８１】



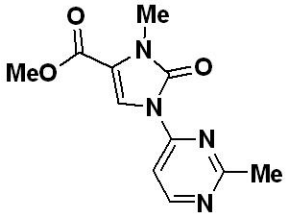
メチル ２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（１．５０ｇ、１０．５５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の溶液に、４－クロロ－２－メチルピリミジン（１．６３ｇ、１２．６７ｍｍｏｌ）、次いでCs_2CO_3（６．８８ｇ、２１．１１ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を１００℃で４時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、乾燥するまで真空で濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈した。

固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させ、中間体９５Ａ（１．２０ｇ、３６．４０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.67 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 8.3 (d, 6.0 Hz, 1 H), 8.6 (d, 6.0 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 1.06 分、[M+1] 235.2。

【０４２８】

中間体９５Ｂ：メチル ３－メチル－１－（２－メチルピリミジン－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

【化２８２】

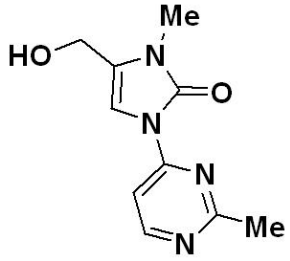


中間体９５Ｂは、中間体９３Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体９５Ａ（１．００ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）および２－ヨードメタン（０．５ｍＬ、８．５４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．５０ｇ、４７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.63 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 8.04 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 6.00 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 6.00 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.54 分、[M+1] 249.2。

【０４２９】

中間体９５Ｃ：４－（ヒドロキシメチル）－３－メチル－１－（２－メチルピリミジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン

【化２８３】



中間体９５Ｃは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体９５Ｂ（０．５０ｇ、２．０１４ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ$_4$（０．１５ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．２０ｇ、４５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 4.36 (d, 5.2 Hz, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 6.00 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 6.00 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.55 分、[M+1] 221.5。

【０４３０】

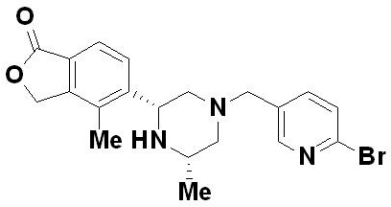
中間体９５：

中間体９５は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体９５Ｃ（０．２０ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．４６ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１３ｇ、６４．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.66 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 8.2 (d, 6.0 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.81 (d, 6.0 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.08 分、[M+1] 219.2。

【０４３１】

中間体９６－Ｉ：５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（６－ブロモピリジン－３－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化２８４】

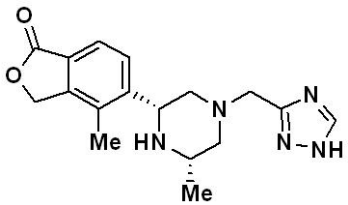


６－ブロモニコチンアルデヒド（０．３００ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、中間体５１－Ｉ（０．４４ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１０分間撹拌し続けた。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．６８ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を４８時間継続した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、６５－７０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製して、中間体９６－Ｉ（０．３２ｇ、４７．００％）を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.01 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 1.70 － 1.79 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.72 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 2.96 (td, J = 6.53, 3.01 Hz, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 4.15 (dd, J = 10.04, 2.51 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.59 － 7.67 (m, 2 H), 7.68 － 7.72 (m, 1 H), 7.80 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 1.95 分、[M+H] 417。

【０４３２】

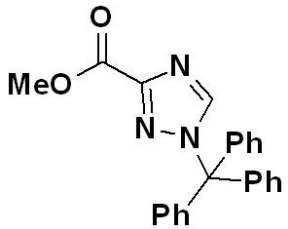
中間体９７：５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化２８５】



中間体９７Ａ：メチル １－トリチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシレート

【化２８６】

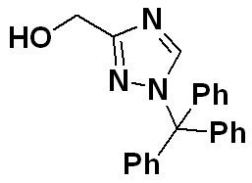


中間体９７Ａは、中間体７５Ａと同様の合成方法を用いて、１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシレート（５．００ｇ、３９．３０ｍｍｏｌ）およびトリチルクロライド（１３．１６ｇ、４７．２０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（８．００ｇ、４５．１０％）。^1H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.83 (s, 3 H), 7.05 － 7.09 (m, 5 H), 7.40 － 7.42 (m, 10 H), 8.38 (s, 1 H), LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０４３３】

中間体９７Ｂ：（１－トリチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メタノール

【化２８７】

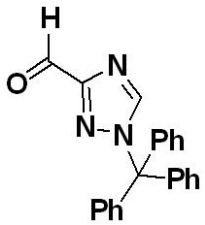


中間体９７Ｂは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体９７Ａ（２．００ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ４（０．６０ｇ、１６．２４ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（１．００ｇ、５０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.45 (d, J = 6.02 Hz, 2 H), 5.30 (t, J = 6.02 Hz, 1 H), 7.05 － 7.09 (m, 5 H), 7.37 － 7.42 (m, 10 H), 8.04 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０４３４】

中間体９７Ｃ：１－トリチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボアルデヒド

【化２８８】

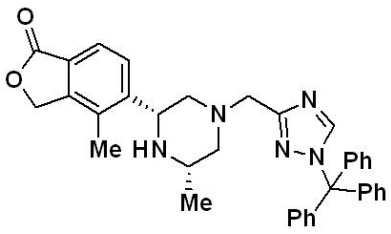


中間体９７Ｃは、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体９７Ｂ（０．８０ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（２．００ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．７５ｇ、９０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 7.05 － 7.09 (m, 5 H), 7.40 － 7.42 (m, 10 H), 8.38 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０４３５】

中間体９７Ｄ：４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－４－（（１－トリチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化２８９】



中間体９７Ｄは、中間体９６－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体９７Ｃ（０．７５ｇ、２．２１ｍｍｏｌ）および中間体５１－Ｉ（０．６０ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.98 (d, J = 6.28 Hz, 3 H), 1.69 － 1.86 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.68 － 2.78 (m, 2 H), 2.90 (br. s., 1 H), 3.60 (s, 2 H), 4.10 (d, J = 7.10 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.01 － 7.07 (m, 6 H), 7.31 － 7.38 (m, 9 H), 7.64 － 7.69 (m, 1 H), 7.75 － 7.79 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 4.045 分、[M+H] 570.4。

【０４３６】

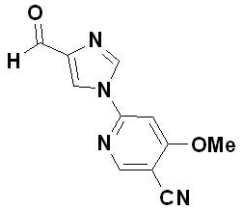
中間体９７：

中間体９７は、中間体４Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体９７Ｄ（１．００ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）および４Ｍ ＨＣｌ／ジオキサン（０．８８ｍｌ、３．５１ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１８ｇ、２８．２０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.00 (d, J = 6.28 Hz, 3 H), 1.72 － 1.85 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.76 (d, J = 10.24 Hz, 2 H), 2.94 (br. s., 1 H), 3.62 (s, 2 H), 4.14 (d, J = 9.25 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.09 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.26 Hz, 1 H), 8.12 (br. s., 1 H), 13.9 (br. s., 1 H). (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 0.63 分、[M+H] 328.2。

【０４３７】

中間体９８：６－（４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化２９０】

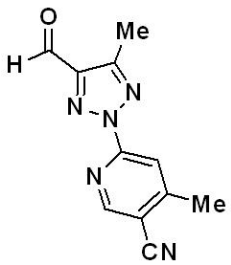


中間体９８は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．５０ｇ、５．２０ｍｍｏｌ）および６－クロロ－４－メトキシニコチノニトリル（１．０５ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０ｇ、２５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.13 (s, 3 H), 7.81 (s, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 8.95 (d, J = 1.19 Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.75 分、[M+H] 229.1。

【０４３８】

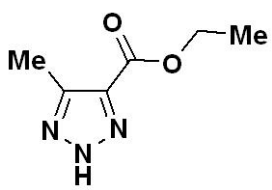
中間体９９：６－（４－ホルミル－５－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化２９１】



中間体９９Ａ：エチル ５－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキシレート

【化２９２】



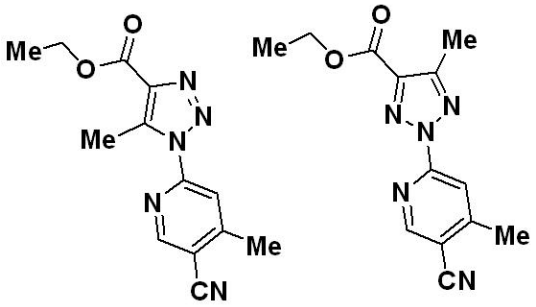
中間体９９Ａは、中間体２８Ａと同様の合成方法を用いて、エチル ブト－２－イノネート（１０．００ｇ、８９．００ｍｍｏｌ）およびアジドトリメチルシラン（１７．７６ｍＬ、１３４．００ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（５．２０ｇ、３５．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.31 (t, J = 7.09 Hz, 3 H),

2.51 (br. s., 3 H), 4.30 (q, J = 6.93 Hz, 2 H), 15.36 (br. s., 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.68 分、[M+H] 156.2。

【０４３９】

中間体９９Ｂ：エチル １－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキシレート、および中間体９９Ｃ：エチル ２－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキシレート

【化２９３】

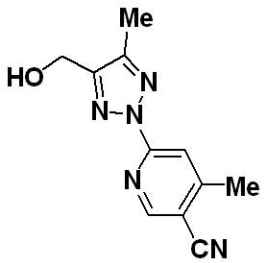


中間体９９Ｂおよび９９Ｃは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体９９Ａ（５．００ｇ、３２．２０ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（７．６２ｇ、３８．７０ｍｍｏｌ）から開始して合成した。位置異性体は、ＨＰＬＣ［ＹＭＣ ｔｒａｉｔ（２５０ｘ２０ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ ＮａＨＣＯ３；溶媒Ｂ：アセトニトリル：ＭｅＯＨ（１：１）、勾配：１５分にわたり、５０－１００％Ｂ、流速：２０ｍＬ／分、ＵＶ：２５４］によって個々の異性体に分離した。第一溶出化合物（保持時間 １０．４２分）は、中間体９９Ｂと表され、灰白色の固形物として得た（０．５０ｇ、５．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.33 － 1.38 (m, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 4.39 (q, J = 7.03 Hz, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.37 分、[M+H] 272.0。第二溶出化合物（保持時間 １１．６５分）は、中間体９９Ｃと表され、灰白色の固形物として得た（３．１０ｇ、２８．４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.33 － 1.38 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 4.39 (q, J = 7.03 Hz, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.45 分、[M+H] 272.0。

【０４４０】

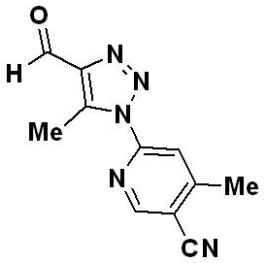
中間体９９Ｄ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化２９４】

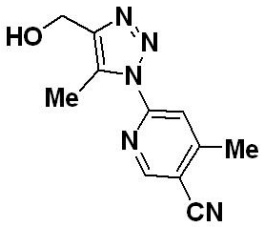


中間体９９Ｄは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体９９Ｃ（０．６０ｇ、２．２１ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ４（０．１７ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．２５ｇ、４８．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 4.62 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 5.39 (t, J = 5.77 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.16 分、[M+H] 230.0。

【０４４１】
中間体９９：
中間体９９は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体９９Ｄ（０．２０ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．７４ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２５ｇ、４８．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 8.24 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.95 分、[M－H] 226.1。
【０４４２】
中間体１００：６－（４－ホルミル－５－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル
【化２９５】

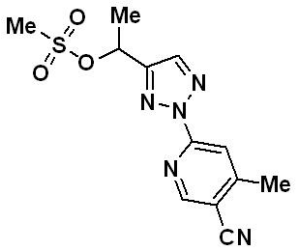


中間体１００Ａ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル
【化２９６】



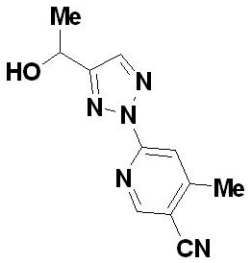
中間体１００Ａは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体９９Ｂ（０．４０ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ$_4$（０．１１ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２８ｇ、７１．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 4.55 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 5.19 (t, J = 5.77 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 9.0 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.22 分、[M+H] 230.2。
【０４４３】
中間体１００：
中間体１００は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１００Ａ（０．２５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．７０ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２０ｇ、５６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.66 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 8.24 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.97 分、[M+H] 228.2。
【０４４４】
中間体１０１：１－（２－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル メタンスルホネート

【化２９７】



中間体１０１Ａ：６－（４－（１－ヒドロキシエチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化２９８】



中間体１０１Ａは、中間体７２Ａと同様の合成方法を用いて、中間体２８（０．８０ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）から開始して、黄色の固形物として合成した（０．７４ｇ、８０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.48 (d, J = 6.53 Hz, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 4.93 － 5.00 (m, 1 H), 5.58 (d, J = 5.02 Hz, 1 H), 8.10 － 8.11 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.05 分、[M+H] 230.0。

【０４４５】

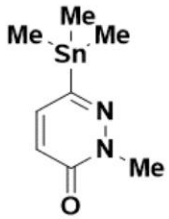
中間体１０１：

中間体１０１Ａは、中間体５９と同様の合成方法を用いて、中間体１０１Ａ（０．２５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）およびメシルクロライド（０．１０２ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．２０ｇ、５６．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.78 (d, J = 6.80 Hz, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 6.03 (q, J = 6.80 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.56 分、[M+H] 308.2。

【０４４６】

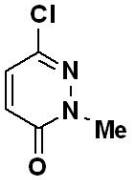
中間体１０２：２－メチル－６－（トリメチルスタンニル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン

【化２９９】



中間体１０２Ａ：６－クロロ－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン

【化３００】



６－クロロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．３５ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．９３ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）、次いでメチルアイオダイド（０．２０ｍＬ、３．２２ｍｍｏｌ）を加え、環境温度で１時間撹拌した。得られた反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、中間体１０２Ａ（０．２５ｇ、５６．１０％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.75 (s, 3 H), 6.92 (d, J = 9.76 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 9.76 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.66 分、[M+1] 145.2。

【０４４７】

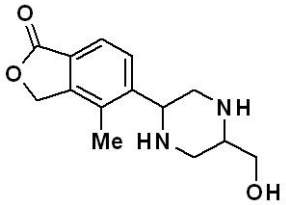
中間体１０２：

中間体１０２は、中間体２３Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１０２Ａ（０．１０ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）および１，１，１，２，２，２－ヘキサメチルジスタンナン（０．１６ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１５ｇ、粗製）。LCMS (方法－O): 保持時間 1.30 分、[M+1] 275.2。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０４４８】

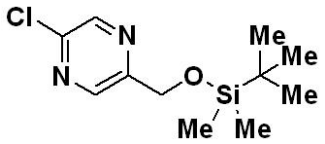
中間体１０３：５－（５－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（ジアステレオマー－Ｉ）

【化３０１】



中間体１０３Ａ：２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－クロロピラジン

【化３０２】

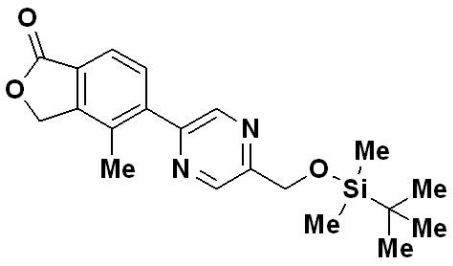


（５－クロロピラジン－２－イル）メタノール（０．５０ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、イミダゾール（０．９４ｇ、１３．８４ｍｍｏｌ）、次いでＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（１．０４ｇ、６．９２ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で１２時間継続した。得られた反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２ｘ４０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、５－１０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１０３Ａ（０．８５ｇ、８９．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.11 (s, 6 H), 0.91 (s, 9 H), 4.84 (s, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 8.75 (d, J = 1.00 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 3.69 分、[M+H] 259。

【０４４９】

中間体１０３Ｂ：５－（５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３０３】

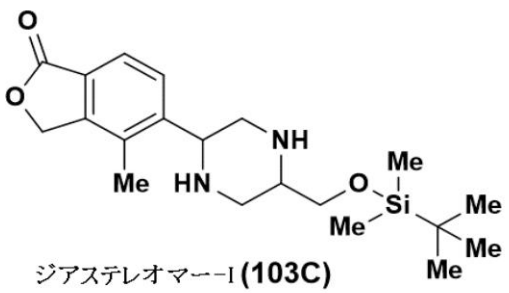


中間体１０３Ｂ（１．８０ｇ、４４．０％）は、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体１０３Ａ（２．８３ｇ、１０．９４ｍｍｏｌ）および中間体２Ｂ（３．００ｇ、１０．９４ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.15 (s, 6 H), 0.94 (s, 9 H), 2.33 (s, 3 H), 4.93 (s, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.8 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.84 (d, J = 1.51 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 3.78 分、[M+H] 371.2。

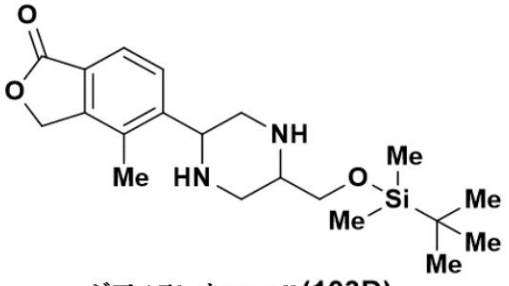
【０４５０】

中間体１０３Ｃおよび１０３Ｄ：５－（５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３０４】



ジアステレオマー-I (103C)



ジアステレオマー-II (103D)

中間体１０３Ｃおよび１０３Ｄは、中間体２－Ｉおよび２－ＩＩと同様の合成方法を用いて、中間体１０３Ｂ（２．３０ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）から開始して合成した。２つのジアステレオマーは、カラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、５－１０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって分離した。第一溶出化合物は、中間体１０３Ｃとして表され、黄色の固形物として得た（０．３５ｇ、３０．４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.06 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 2.29 (s, 3 H), 2.43 (br. s., 2 H), 2.73 － 2.75 (m, 1 H), 2.90 － 2.92 (m, 1 H), 3.02 － 3.07 (m, 1 H), 3.43 － 3.54 (m, 2 H), 3.88 － 3.93 (m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D) 保持時間 2.34 分、[M+H] 377.3。第二溶出化合物は、中間体１０３Ｄとして表され、無色のシロップ状物として得た（０．０８ｇ、７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.08 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 2.26 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.55 － 2.68 (m, 1 H), 2.85 － 2.98 (m, 2 H), 3.78 (dd, J = 9.54, 7.03 Hz, 1 H), 3.90 － 3.99 (m, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D) 保持時間 2.61 分、[M+H] 377.3。

【０４５１】

中間体１０３：

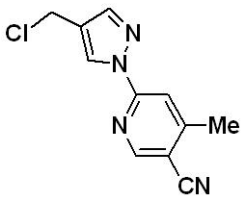
中間体１０３Ｃ（０．１５ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、１．４Ｍ ＨＣｌ／ジオキサン（０．０１１ｍＬ、０．３６２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１６時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで真空で濃縮し、残留物をジエチルエーテル（２ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。得られた固形物をＡＣＮ（３ｍＬ）中に再

溶解させ、K_2CO_3（０．３０ｇ）を加えて、得られた混合物を環境温度で３時間撹拌した。固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させ、中間体１０３（０．０８ｇ、７９．００％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.18 － 2.23 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.86 － 2.92 (m, 1 H), 2.99 － 3.04 (m, 1 H), 3.27 － 3.31 (m, 3 H), 3.89 － 3.93 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.56 Hz, 1 H). (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 0.55 分、[M+H] 263.2。

【０４５２】

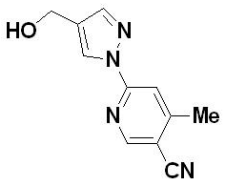
中間体１０４：６－（４－（クロロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化３０５】



中間体１０４Ａ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化３０６】



中間体１０４Ａは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体６（０．５０ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）および$NaBH_4$（０．０９ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．３０ｇ、４１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.6 (s, 3 H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.1 (t, J = 5.60 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.5 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.33 分、[M+H] 215.2。

【０４５３】

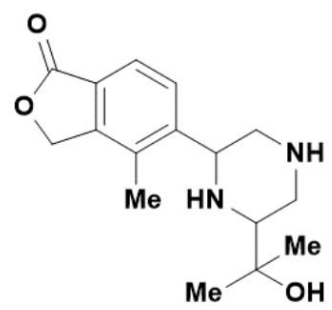
中間体１０４：

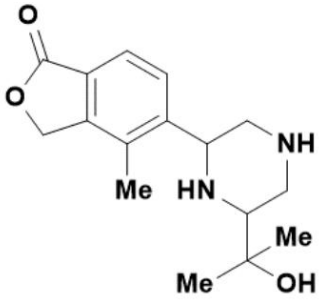
中間体１０４は、中間体５９と同様の合成方法を用いて、中間体１０４Ａ（０．２０ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）およびメシルクロライド（０．０８７ｍＬ、１．１２０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０２ｇ、６９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.6 (s, 3 H), 4.8 (s, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.5 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 1.24 分、[M+ 2] 234.9。

【０４５４】

中間体１０５－Ｉおよび１０５－ＩＩ：５－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３０７】

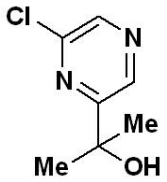




エナンチオマー-I :(105-I)　　エナンチオマー-II :(105-II)

中間体１０５Ａ：２－（６－クロロピラジン－２－イル）プロパン－２－オール

【化３０８】

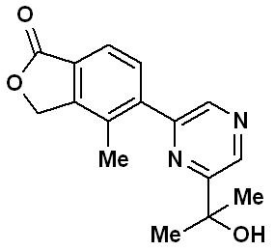


メチル ６－クロロピラジン－２－カルボキシレート（２．５０ｇ、１４．４９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ジエチルエーテル中のメチルマグネシウム ブロマイド ３Ｍ（１２．０７ｍＬ、３６．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を環境温度で３０分撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、０．４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１０５Ａ（０．７０ｇ、２８．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.44 (s, 6 H), 5.58 (br,s 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０４５５】

中間体１０５Ｂ：５－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３０９】



中間体１０５Ｂは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体１０５Ａ（０．５０ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）および中間体２Ｂ（０．８０ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．６５ｇ、７８．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.51 (s, 6 H), 2.27 － 2.37 (m, 3 H), 5.50 (s, 2 H), 5.54 (s, 1 H), 7.71 － 7.77 (m, 1 H), 7.79 － 7.85 (m, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.82 分、[M+H] 285.1。

【０４５６】

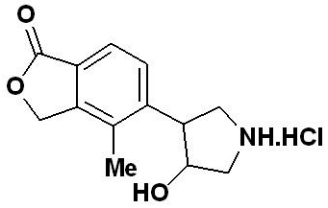
中間体１０５－Ｉおよび１０５－ＩＩ：

中間体１０５－Ｉおよび１０５－ＩＩは、中間体２－Ｉおよび２－ＩＩと同様の合成方法を用いて、中間体１０５Ｂ（０．６５ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）から開始して合成した。粗製残留物を分取ＨＰＬＣ［Ｌｕｘ－セルロース Ｃ５（２５０ｘ３０ｍｍ） ５ミクロン；溶媒：０．１％ ＤＥＡ＋ＡＣＮ：ＩＰＡ（９０：１０）、勾配：１７分にわたり１００％、流速：３０ｍＬ／分、ＵＶ：２５４］によって精製し、純粋なラセミ体を得た。ラセミ混合物を超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤＨ（２５０ｘ２１ｍｍ） ５ミクロン；０．２％ ＮＨ４ＯＨ／ＭｅＯＨ、流速：６０．０ｇ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ５．１６分）は、中間体１０５－Ｉと表され、灰白色の固形物として得た（０．０４ｇ、５．２７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.13 (d, J = 3.01 Hz, 6 H), 2.23 － 2.34 (m, 6 H), 2.55 － 2.72 (m, 2 H), 2.84 (t, J = 9.79 Hz, 2 H), 4.03 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.62 分、[M+H] 291.2。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 3.89 分、100% ee。第二溶出化合物（保持時間 ６．５０分）は、中間体１０５－ＩＩと表され、灰白色の固形物として得た（０．０４ｇ、５．２７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.13 (d, J = 3.01 Hz, 6 H), 2.20 － 2.36 (m, 6 H), 2.57 － 2.70 (m, 2 H), 2.84 (t, J = 8.53 Hz, 2 H), 4.03 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.613 分、[M+H] 291.2。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 4.94 分、100% ee。

【０４５７】

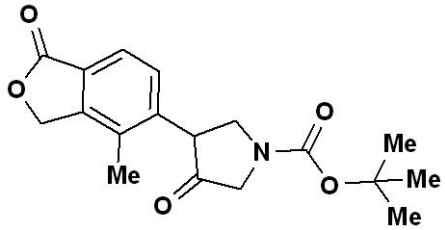
中間体１０６：５－（４－ヒドロキシピロリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン ヒドロクロライド（ジアステレオマー－Ｉ）

【化３１０】



中間体１０６Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル ３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート

【化３１１】

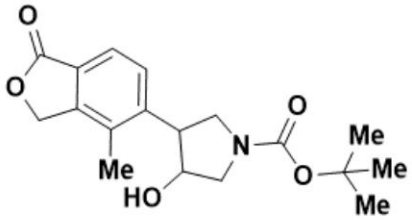


中間体１０６Ａは、中間体４Ａと同様の合成方法を用いて、中間体２Ａ（５．００ｇ、２２．０２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル ３－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（６．９３ｇ、３７．４ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．８０ｇ、１０．９６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.27 － 1.59 (m, 9 H), 2.15 － 2.30 (m, 3 H), 3.62 (dd, J = 10.79、8.78 Hz, 1 H), 3.80 － 3.91 (m, 1 H), 3.94 － 4.09 (m, 1 H), 4.22 － 4.33 (m, 1 H), 4.37 － 4.48 (m, 1 H), 5.32 － 5.41 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.11 分、[M－H] 330.3。

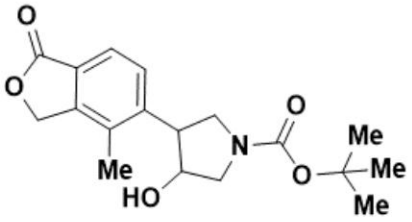
【０４５８】

中間体１０６Ｂおよび１０６Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル ３－ヒドロキシ－４－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化３１２】



ジアステレオマー-I (106B)



ジアステレオマー-II (106C)

中間体１０６Ｂおよび１０６Ｃは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１０６Ａ（０．８０ｇ、２．４１ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ４（０．１８ｇ、４．８３ｍｍｏｌ）から開始して合成した。２つのジアステレオマーを、超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ（２５０ｘ２１ｍｍ） ５ミクロン；０．２％ＮＨ４ＯＨ／ＭｅＯＨ、流速：７０．０ｇ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２４０ｎｍ］によって分離した。第一溶出化合物（保持時間 ４．０８分）は、中間体１０６Ｂと表され、灰白色の固形物として得た（０．２９ｇ、３６．００％）。^{1}H NMR:ジアステレオマー混合物として示された。LCMS (方法－D): 保持時間 1.96 分および2.02 分、[(M－100)+H] 334.1。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 2.44 分、100% ee。第二溶出化合物（保持時間 ７．３１分）は、中間体１０６Ｃとして表され、灰白色の固形物として得た（０．３０ｇ、３７．３０％）。^{1}H NMR: ジアステレオマー混合物として表された。LCMS (方法－D): 保持時間 1.95 分および2.02 分、[(M－100)+H] 334.1。キラル純度 (方法－XII): 保持時間 4.55 分、100% ee。

【０４５９】

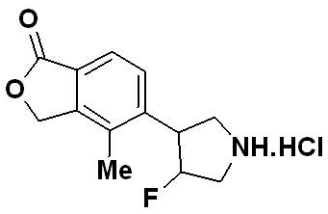
中間体１０６：

中間体１０６は、中間体５２－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１０６Ｂ（０．２５ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．２０ｇ、９９．００％）。LCMS (方法－I): 保持時間 0.46 分、[M+H] 234.1。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０４６０】

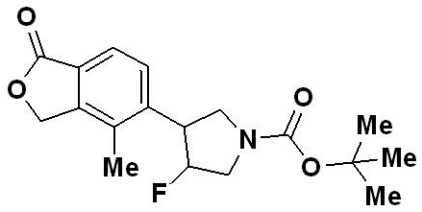
中間体１０７：５－（４－フルオロピロリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン ヒドロクロライド

【化３１３】



中間体１０７Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル ３－フルオロ－４－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化３１４】



中間体１０７は、中間体４Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１０６Ａ（０．３５ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびＤＡＳＴ（０．６９ｍＬ、５．２５ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２２ｇ、粗製）。LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０４６１】

中間体１０７：

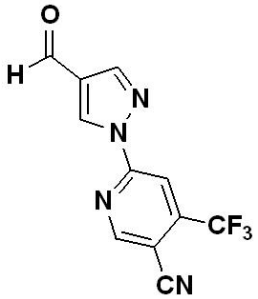
中間体１０７は、中間体５２－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１０８Ａ（０．２５ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１８ｇ、９９．００％）。

LCMS (方法－I): 保持時間 0.47 分および0.57 分、[M+H] 216.5。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０４６２】

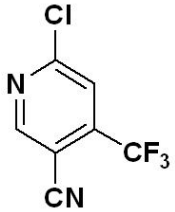
中間体１０８：６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル

【化３１５】



中間体１０８Ａ：６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル

【化３１６】



文献方法(WO2006/68618 A1, 2006)に従って合成した。

【０４６３】

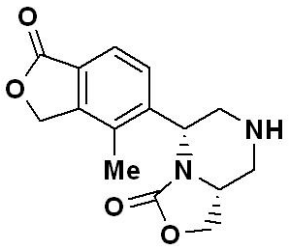
中間体１０８：

中間体１０８は、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体１０７Ａ（０．７７ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．３０ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．４０ｇ、４８．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.35 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０４６４】

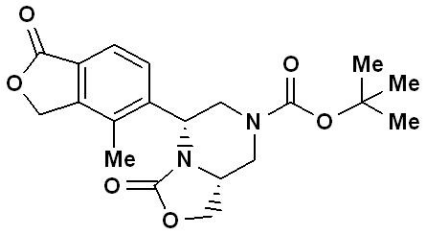
中間体１０９－Ｉ：（５Ｒ，８ａＲ）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ヘキサヒドロ－３Ｈ－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－３－オン

【化３１７】



中間体１０９Ａ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル （５Ｒ，８ａＲ）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－３－オキソテトラヒドロ－３Ｈ－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－７（１Ｈ）－カルボキシレート

【化３１８】



中間体３８Ｄ－Ｉ（０．７５ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の攪拌溶液に、K_2CO_3（０．８６ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）、次いでトリホスゲン（０．６１ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を７０℃で１６時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１２ｇ、５０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１０９Ａ－Ｉ（０．７００ｇ、８７．００％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.15 － 1.23 (m, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.49 (dd, J = 12.00、4.00 Hz, 1 H), 4.01 － 4.11 (m, 3 H), 4.44 － 4.50 (m, 1 H), 4.78 － 4.80 (m, 1 H), 5.15 (d, J = 5.00 Hz, 1 H), 5.35 － 5.41 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 6.50 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 6.50 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.34 分、[M+H] 389.2。

【０４６５】

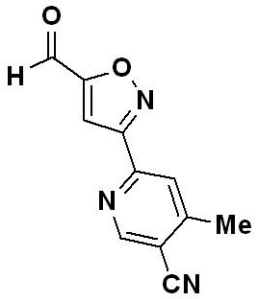
中間体１０９－Ｉ：

中間体１０９－Ｉは、中間体４Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体１０９Ａ－Ｉ（０．７０ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．４０ｇ、７７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.29 － 2.38 (m, 3 H), 3.00 － 3.23 (m, 2 H), 3.34 － 3.44 (m, 1 H), 3.60 (br. s., 2 H), 3.90 － 4.07 (m, 1 H), 4.25 － 4.37 (m, 1 H), 4.43 － 4.54 (m, 1 H), 5.10 (dd, J = 11.55, 3.51 Hz, 1 H), 5.35 － 5.52 (m, 2 H), 7.61 － 7.67 (m, 1 H), 7.67 － 7.76 (m, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.5 分、[M+H] 289.2。

【０４６６】

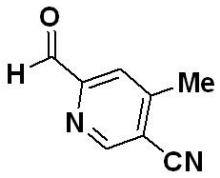
中間体１１０：６－（５－ホルミルイソキサゾール－３－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化３１９】



中間体１１０Ａ：６－ホルミル－４－メチルニコチノニトリル

【化３２０】

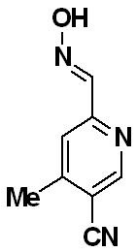


６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（２．００ｇ、１０．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中の撹拌溶液に、窒素雰囲気下、環境温度で固体のNa_2CO_3（１．０８ｇ、１０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を窒素ガスで１０分間脱気し、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド（１．０１ｇ、１２．１８ｍｍｏｌ）、１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン（０．１３ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０７ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（１．１８ｇ、１０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６５℃で５時間加熱し、環境温度に冷却した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体１１０Ａ（０．３０ｇ、２０．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.61 (s, 3 H), 8.01 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.45 分、[M+H] 147.0。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０４６７】

中間体１１０Ｂ：（Ｅ）－６－（（ヒドロキシイミノ）メチル）－４－メチルニコチノニトリル

【化３２１】



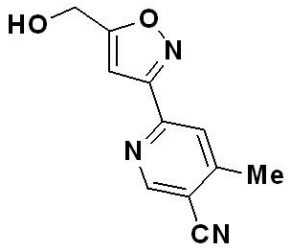
中間体１１０Ａ（０．５０ｇ、３．００ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、窒素雰囲気下、環境温度でヒドロキシルアミン ヒドロクロライド（０．２６ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（０．３０ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を７５℃で２５分間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、水（６０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をＤＣＭ（５ｍＬ）でスラリー化し、固形物を吸引濾過によって回収し、真空で乾燥させて、中間

体１１０Ｂ（０．３０ｇ、６０．００％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.52 (s, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 12.13 (s, 1 H). LCMS (方法 H): 保持時間 0.77 分、[M+H] 162.2。

【０４６８】

中間体１１０Ｃ：６－（５－（ヒドロキシメチル）イソキサゾール－３－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化３２２】



中間体１１０Ｂ（０．２０ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（０．１７ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を５０℃で１時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、プロプ－２－イン－１－オール（０．０７ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、次いでＴＥＡ（０．１７ｍＬ、１．２４ｍｍｏｌ）を加え、３時間攪拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１２ｇ、３０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体１１０Ｃ（０．０８ｇ、３０．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.55 － 2.63 (m, 3 H), 4.67 (dd, J = 6.02, 1.00 Hz, 2 H), 5.76 (t, J = 6.02 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.9 分、[M+H] 216.0。

【０４６９】

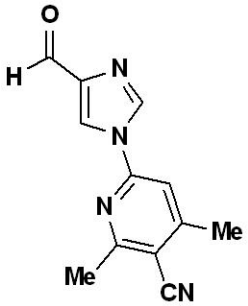
中間体１１０：

中間体１１０は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１１０Ｃ（０．０８ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．２４ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．７５ｇ、９５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.50 － 2.51 (m, 3 H), 7.92 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０４７０】

中間体１１１：６－（４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２，４－ジメチルニコチノニトリル

【化３２３】



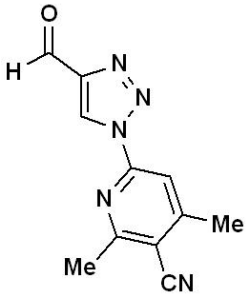
中間体１１１は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－クロロ－２，４－ジメチルニコチノニトリル（０．２０ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）および１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．１２ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として

合成した（０．０８ｇ、２９．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.55 － 2.61 (m, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 7.98 (s, 1 H), 8.76 (d, J = 0.98 Hz, 1 H), 8.81 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 9.88 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.92 分、[M+1] 227.5。

【０４７１】

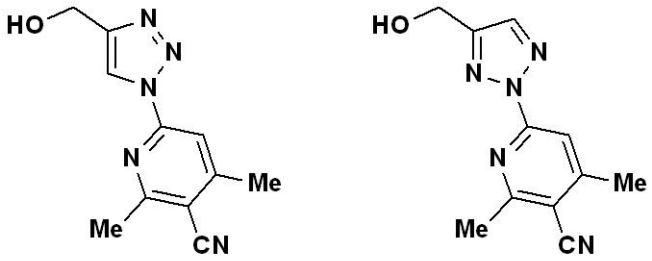
中間体１１２：６－（４－ホルミル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－２，４－ジメチルニコチノニトリル

【化３２４】



中間体１１２Ａ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－２，４－ジメチルニコチノニトリル、および中間体１１２Ｂ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－２，４－ジメチルニコチノニトリル

【化３２５】



112A　　112B

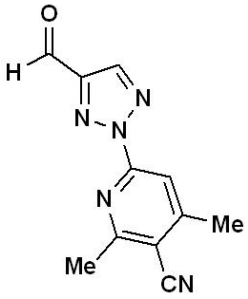
中間体１１２Ａおよび中間体１１２Ｂは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体２８Ａ（１．００ｇ、１０．０９ｍｍｏｌ）および６－クロロ－２，４－ジメチルニコチノニトリル（１．８５ｇ、１１．１０ｍｍｏｌ）から開始して合成した。第一溶出化合物は、中間体１１２Ａと表され、灰白色の固形物として得た（０．３０ｇ、１２．９７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.63 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 4.64 (d, J = 6.00 Hz, 2 H), 5.37 (t, J = 6.00 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.77 分、[M+1] 230.4。第二溶出化合物は、中間体１１２Ｂとして表され、灰白色の固形物として得た（０．３２ｇ、１３．８３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 4.67 (d, J = 6.00 Hz, 2 H), 5.53 (t, J = 6.00 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.74 分、[M+1] 230.4。

【０４７２】

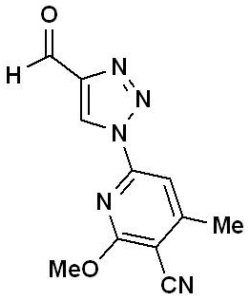
中間体１１２：

中間体１１２は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１１２Ａ（０．３２ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．３０ｇ、６６．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 8.21 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.98 分、[M－1] 228.4。

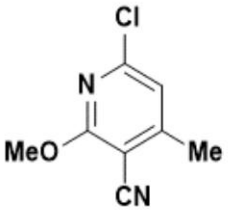
【０４７３】
中間体１１３：６－（４－ホルミル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－２，４－ジメチルニコチノニトリル
【化３２６】



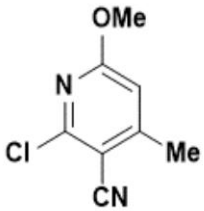
中間体１１３は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１１２Ｂ（０．３２ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．４０ｇ、８６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.64 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 8.11 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.93 分、[M+H] 228.4。
【０４７４】
中間体１１４：６－（４－ホルミル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－２－メトキシ－４－メチルニコチノニトリル
【化３２７】



中間体１１４Ａ：６－クロロ－２－メトキシ－４－メチルニコチノニトリル、および中間体１１４Ｂ：２－クロロ－６－メトキシ－４－メチルニコチノニトリル
【化３２８】



中間体-114A



中間体-114B

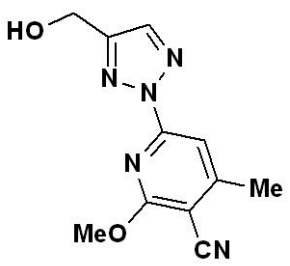
２，６－ジクロロ－４－メチルニコチノニトリル（１５．００ｇ、８０．００ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の撹拌溶液に、ナトリウムメトキシド（１４．８９ｍＬ、８０．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１６時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をＳＦＣ［カラム：Ｌｕｘセルロース－２（５０ｘ２５０ｍｍ）５ミクロン；１０％の０．２％ ＤＥＡ／ＩＰＡ；総流量：１５０ｇ／分；ＵＶ：２２０ｎｍ］で精製し、中間体

１１４Ａ（５．５０ｇ、３２．３０％）を白色の固形物として得た（保持時間： ５．８分）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.43 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 6.94 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.29 分、[M+1] 183.4。

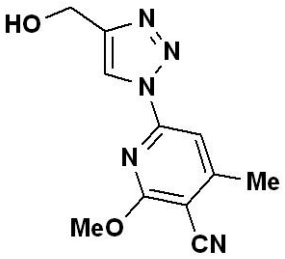
【０４７５】

中間体１１４Ｃ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－２－メトキシ－４－メチルニコチノニトリル、および中間体１１４Ｄ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－２－メトキシ－４－メチルニコチノニトリル

【化３２９】



114C



114D

中間体１１４Ｃおよび中間体１１４Ｄは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体１１４Ａ（２．２１ｇ、１２．１１ｍｍｏｌ）および中間体２８Ａ（１．００ｇ、１０．０９ｍｍｏｌ）から開始して合成した。第一溶出化合物は、中間体１１４Ｃと表され、灰白色の固形物として合成した（０．１５ｇ、５．４５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 4.67 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 5.51 (t, J = 5.77 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.82 分、[M+1] 246.4。第二溶出化合物は、中間体１１４Ｄと表され、灰白色の固形物として得た（０．２５ｇ、９．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.55 － 2.62 (m, 3 H), 4.05 － 4.15 (m, 3 H), 4.61 － 4.72 (m, 2 H), 5.38 (t, J = 5.77 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.81 分、[M+1] 246.4。

【０４７６】

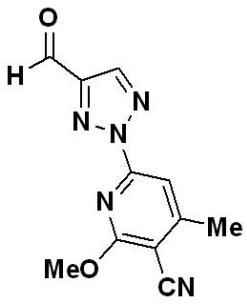
中間体１１４：

中間体１１４は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１１４Ｄ（０．２３ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．０８ｇ、３６．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.67 (s, 3 H), 4.18 (s, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.03 分、[M+1] 244.4。

【０４７７】

中間体１１５：６－（４－ホルミル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－２－メトキシ－４－メチルニコチノニトリル

【化３３０】



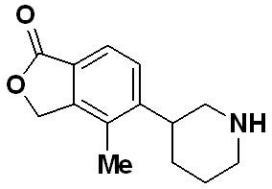
中間体１１５は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１１４Ｃ（０．４０ｇ、１

．６３ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．３８ｇ、８２．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.62 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.06 分、[M+H] 244.0。

【０４７８】

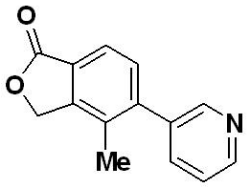
中間体１１６－Ｉおよび１１６－ＩＩ：４－メチル－５－（ピペリジン－３－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３３１】



中間体１１６Ａ：４－メチル－５－（ピリジン－３－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３３２】



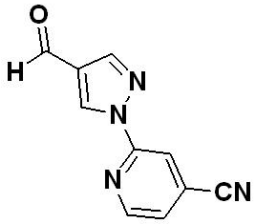
中間体１１６Ａは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体２Ａ（０．５０ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）およびピリジン－３－イルボロン酸（０．２７ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．４２ｇ、８５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 5.45 (s, 2 H), 7.52 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.56 － 7.70 (m, 1 H), 7.83 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.93 (dt, J = 7.91, 1.82 Hz, 1 H), 8.46 － 8.76 (m, 2 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.71 分、[M+H] 226.2。

【０４７９】

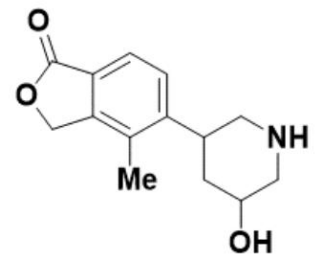
中間体１１６－Ｉおよび１１６－ＩＩ：

中間体１１６Ａ（０．４２ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌ（０．５７ｍＬ、１８．６５ｍｍｏｌ）を加え、窒素で５分間脱気した。酸化白金（ＩＶ）（０．０９ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をH_2ガス雰囲気下、環境温度で１２時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空で留去し、ラセミ体を超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ（２５０ｘ４．６ｍｍ）５．０ミクロン；０．２％ ＤＥＡ／ＭｅＯＨ、流速：１．６ｍＬ／分、温度：２５℃、ＵＶ：２２０ｎｍ］によって２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ８．１８分）は、中間体１１６－Ｉと表され、褐色の固形物として得た（０．１２ｇ、２７．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61 － 2.02 (m, 4 H), 2.26 － 2.47 (m, 3 H), 2.69 － 2.85 (m, 2 H), 3.02 － 3.26 (m, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.29 － 7.60 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 0.47 分、[M+H] 232.2。第二溶出化合物（保持時間 １０．３２分）は、中間体１１６－ＩＩとして表され、褐色の固形物として得た（０．０８ｇ、１８．５５％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62 － 1.79 (m, 2 H), 1.81 － 2.01 (m, 2 H), 2.23 － 2.43 (m, 3 H), 2.59 － 2.84 (m, 2 H), 2.95 － 3.24 (m, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.49 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 0.52 分、[M+H] 232.2。

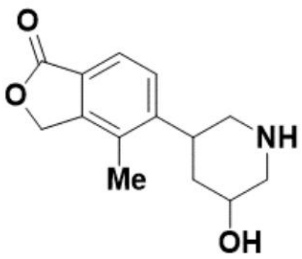
【０４８０】
中間体１１７：２－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）イソニコチノニトリル
【化３３３】



中間体１１７は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．０５ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）および２－ブロモイソニコチノニトリル（０．１０ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０３ｇ、２２．９９％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.51 (dd, J = 4.88, 1.38 Hz, 1 H), 8.09 － 8.38 (m, 2 H), 8.64 (dd, J = 5.00, 0.75 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 0.75 Hz, 1 H), 10.02 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.42 分、[M+H] 199.0。
【０４８１】
中間体１１８Ａおよび１１８Ｂ：５－（５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン
【化３３４】

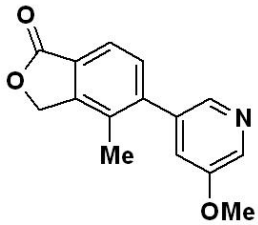


ジアステレオマー－I (118A)



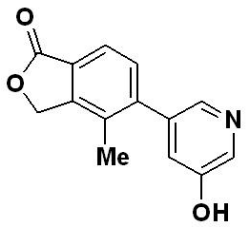
ジアステレオマー－II (118B)

中間体１１８Ｃ：５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン
【化３３５】



中間体１１８Ｃは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体２Ａ（３．１２ｇ、１３．７３ｍｍｏｌ）および（５－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（３．００ｇ、１９．６２ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として得た（１．３０ｇ、２４．１５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 2.23 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 5.47 (s, 2 H), 7.38 － 7.47 (m, 1 H), 7.53 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 3.01 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.58 分、[M+H] 256.2。
【０４８２】
中間体１１８Ｄ：５－（５－ヒドロキシピリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３３６】



中間体１１８Ｃ（１．７０ｇ、６．６６ｍｍｏｌ）の３３％ ＨＢｒ／ＡｃＯＨ（２８．２ｍＬ、１６６ｍｍｏｌ）中の溶液を、１２０℃で２０時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で乾燥するまで濃縮し、中間体１１８Ｄ（１．２０ｇ、３１．４０％）を褐色の固形物として得た。LCMS (方法－I): 保持時間 0.71 分、[M+H] 242.4。化合物をさらに精製または特性評価を行うことなく、直接次のステップに用いた。

【０４８３】

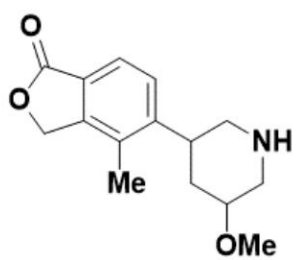
中間体１１８Ａおよび１１８Ｂ：

中間体１１８Ａ（１．２０ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１００ｍＬ）中の溶液を、窒素で5分間脱気した。酸化白金（ＩＶ）（０．０１ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をH_2ガス圧力下（５０ｐｓｉ）、環境温度で２８時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空で留去した。２つのジアステレオマーを、ＨＰＬＣ［Ｘｔｅｒｒａ ＲＰ １８（２５０ｘ４．６ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 重炭酸アンモニウム、溶媒Ｂ：ＡＣＮ＋ＭｅＯＨ（１：１）、勾配：１８分にわたり、０－１００％Ｂ、流速：１ｍＬ／分、ＵＶ：２５４ｎｍ］によって分離した。第一溶出化合物（保持時間 １０．３３分）は、中間体１１８Ａ：Ｄｉａ－Ｉと表され、淡黄色の固形物として得た（０．２０ｇ、１６．２６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.87 － 2.02 (m, 2 H), 2.18 － 2.36 (m, 3 H), 2.81 (d, J = 12.05 Hz, 1 H), 2.94 － 3.08 (m, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 3.45 － 3.58 (m, 1 H), 4.69 (br. s., 1 H), 5.37 (s, 2 H), 6.66 (br. s., 1 H), 7.45 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.49 分、[M+H] 248.1。第二溶出化合物（保持時間 １２．１３分）は、中間体１１８Ｂ：Ｄｉａ－ＩＩと表され、褐色の固形物として得た（０．０７ｇ、５．６９％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.75 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 2.28 － 2.38 (m.、4 H), 2.81 (d, J = 12.05 Hz, 1 H), 3.17 (s, 1 H), 3.61 － 4.21 (m, 2 H), 5.37 (br. s., 2 H), 6.65 (br. s., 1 H), 7.06 － 7.32 (m, 1 H), 7.38 － 7.95 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.50 分、[M+H] 248.2。

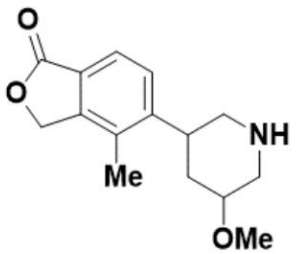
【０４８４】

中間体１１９Ａおよび１１９Ｂ：５－（５－メトキシピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３３７】



ジアステレオマー−I (119A)



ジアステレオマー−II (119B)

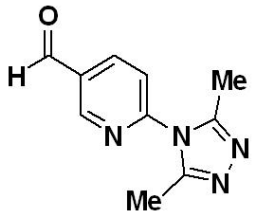
中間体１１９Ａおよび１１９Ｂは、中間体１１８Ａおよび１１８Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１１８Ｃ（１．２７ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）から開始して合成した。２つの

ジアステレオマーは、ＨＰＬＣ［Ｘｔｅｒｒａ ＲＰ １８（２５０ｘ４．６ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 重炭酸アンモニウム、溶媒Ｂ：ＡＣＮ＋ＭｅＯＨ（１：１）、勾配：１８分にわたり、０－１００％Ｂ、流速：１ｍＬ／分、ＵＶ：２５４ｎｍ］によって分離した。第二溶出化合物（保持時間 １４．４８分）は、中間体１１９Ａ：Ｄｉａ－Ｉと表され、淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.35 － 1.85 (m, 5 H), 2.16 － 2.38 (m, 4 H), 3.17 (s, 3 H), 4.09 (d, J = 9.54 Hz, 2 H), 4.46 (br. s., 1 H), 5.39 (d, J = 2.93 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.31 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.78 分、[M+H] 262.2。第二溶出化合物（保持時間 １７．３８分）は、中間体１１９Ｂ：Ｄｉａ－ＩＩと表され、褐色の固形物として得た（０．２０ｇ、１５．３９％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.35 － 1.85 (m, 5 H), 2.16 － 2.38 (m, 4 H), 3.17 (s, 3 H), 4.09 (d, J = 9.54 Hz, 2 H), 4.46 (br. s., 1 H), 5.39 (d, J = 2.93 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.31 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.77 分、[M+H] 262.2。

【０４８５】

中間体１２０：２－（３，５－ジメチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）ピリミジン－５－カルボアルデヒド

【化３３８】

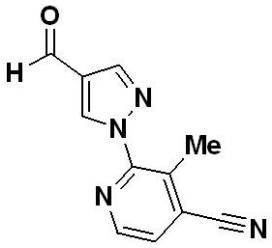


中間体１２０は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、２－ブロモピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．１０ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）および３，５－ジメチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（０．０５ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１０ｇ、粗製）。LCMS (方法－I): 保持時間 0.49 分、[M+H] 204.4。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０４８６】

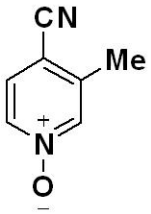
中間体１２１：２－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルイソニコチノニトリル

【化３３９】



中間体１２１Ａ：４－シアノ－３－メチルピリジン １－オキシド

【化３４０】

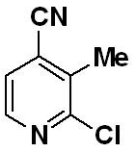


３－メチルイソニコチノニトリル（５．００ｇ、４２．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中の溶液に、３－クロロ過安息香酸（１４．６１ｇ、８５．００ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で１６時間攪拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＮａＨＣＯ３溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２ｘ７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体１２１Ａ（３．５０ｇ、６１．３０％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.38 (s, 3 H), 7.84 － 7.85 (d, J = 6.80 Hz, 1 H), 8.21 － 8.23 (dd, J = 1.20 Hz, 6.80 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.44 分、[M+H] 135.2。

【０４８７】

中間体１２１Ｂ：２－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルイソニコチノニトリル

【化３４１】



中間体１２１Ａ（３．５ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）のＰＯＣｌ３（４８．６ｍＬ、５２ｍｍｏｌ）中の攪拌溶液を、１００℃で３時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、氷水（５０ｍＬ）に注ぎ、１０％ ＮａＨＣＯ３溶液で塩基性にし、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－８０ｇ、０－２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体１２１Ｂ（０．６２ｇ、１５．５７％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.41 － 2.83 (m, 3 H), 7.44 (d, J = 5.00 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J = 5.00, 0.75 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.66 分、[M+H] 153.2。

【０４８８】

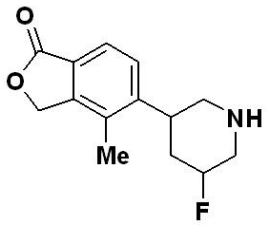
中間体１２１：

中間体１２１は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．０３ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）および中間体１２１Ｂ（０．０５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０３ｇ、３０．２５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.56 － 2.69 (m, 3 H), 7.82 － 8.07 (m, 1 H), 8.12 － 8.40 (m, 1 H), 8.48 － 8.82 (m, 1 H), 8.90 － 9.29 (m, 1 H), 9.99 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.43 分、[M+H] 213.2。

【０４８９】

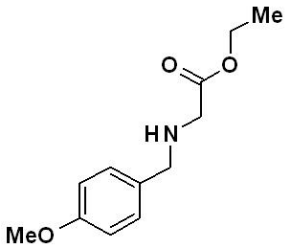
中間体１２２－Ｉ：５－（５－フルオロピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３４２】



中間体１２２Ａ：エチル （４－メトキシベンジル）グリシネート

【化３４３】

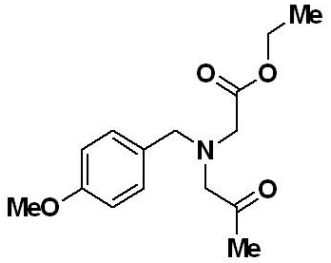


（４－メトキシフェニル）メタンアミン（１９．０５ｍＬ、１４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＥＡ（２０．３２ｍＬ、１４６ｍｍｏｌ）、次いでエチル ブロモアセテート（１６．１３ｍＬ、１４６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２２０ｇ、３５－４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１２２Ａ（２１．００ｇ、６３．９０％）を淡黄色の液状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 － 1.30 (m, 3 H), 3.39 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.19 (q, J = 7.03 Hz, 2 H), 6.68 － 6.96 (m, 2 H), 7.13 － 7.30 (m, 3 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.80 分、[M+H] 224.0。

【０４９０】

中間体１２２Ｂ：エチル Ｎ－（４－メトキシベンジル）－Ｎ－（２－オキソプロピル）グリシネート

【化３４４】

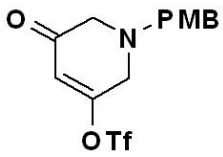


中間体１２２Ａ（２１．００ｇ、７１．９０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、$NaHCO_3$（１１．２９ｇ、１３４ｍｍｏｌ）、次いで１－クロロプロパン－２－オン（１１．０４ｍＬ、１３４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を環境温度で１６時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２２０ｇ、２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体１２２Ｂ（２１．００ｇ、８０．００％）を淡黄色の液状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, J = 7.25 Hz, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 3.44 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.16 (q, J = 7.09 Hz, 2 H), 6.70 － 6.98 (m, 2 H), 7.26 (s, 2 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.19 分、[M+H] 280.2。

【０４９１】

中間体１２２Ｃ：１－（４－メトキシベンジル）－５－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－イル トリフルオロメタンスルホネート

【化３４５】

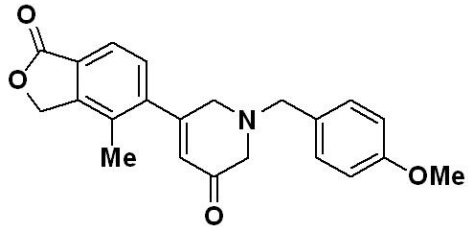


中間体１２２Ｂ（１６．３０ｇ、５８．４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の攪拌溶液に、１Ｍ カリウム ｔｅｒｔ－ブトキシド／ＴＨＦ（５８．４ｍＬ、５８．４ｍｍｏｌ）、次いで２－［ｎ，ｎ－ビス（トリフルオロメタンスルホニル）アミノ］－５－クロロピリジン（２２．９１ｇ、５８．４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で１６時間攪拌した。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ジエチルエーテル（２ｘ７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－８０ｇ、１２－１５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１２２Ｃ（４．４０ｇ、２０．６４％）を淡黄色の液状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.25 (s, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.71 － 4.02 (m, 3 H), 6.15 (t, J = 1.25 Hz, 1 H), 6.74 － 6.96 (m, 2 H), 7.12 － 7.24 (m, 2 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.81 分、[M+H] 366.2。

【０４９２】

中間体１２２Ｄ：１－（４－メトキシベンジル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３（２Ｈ）－オン

【化３４６】

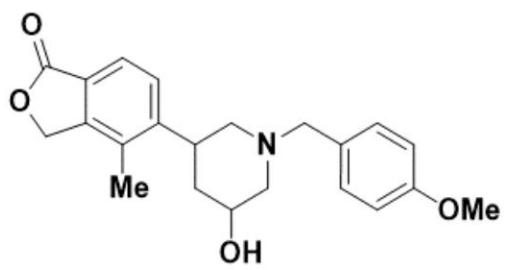


中間体１２２Ｃ（４．２０ｇ、１１．５０ｍｍｏｌ）のジオキサン（１００ｍＬ）中の溶液に、中間体２Ｂ（３．１５ｇ、１１．５０ｍｍｏｌ）、次いでリン酸三カリウム（４．８８ｇ、２２．９９ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物をアルゴンで１５分間脱気した。ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）２ＣＨ２Ｃｌ２（０．４７ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を４０℃で１２時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空で留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、７０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１２２Ｄ（３．２０ｇ、７２．８０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 3.31 (s, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.78 － 3.83 (m, 3 H), 5.08 － 5.34 (m, 2 H), 6.07 (t, J = 1.76 Hz, 1 H), 6.84 － 6.89 (m, 2 H), 7.22 － 7.24 (m, 1 H), 7.25 － 7.29 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.39 分、[M+H] 364.2。

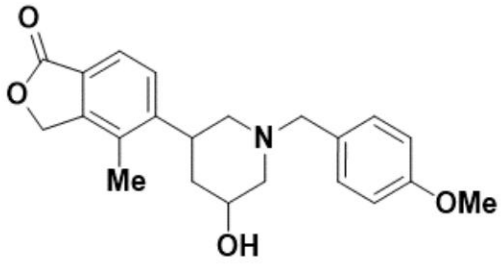
【０４９３】

中間体１２２Ｅおよび１２２Ｆ：５－（５－ヒドロキシ－１－（４－メトキシベンジル）ピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３４７】



ジアステレオマー-I (122E)



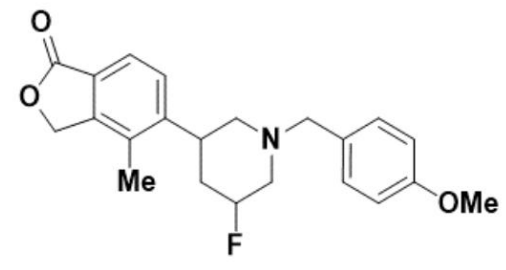
ジアステレオマー-II (122F)

中間体１２２Ｄ（２．００ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の溶液に、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（２．６２ｇ、１１．０１ｍｍｏｌ）、次いでＮａＢＨ４（０．４１６ｇ、１１．０１ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を５０℃で２時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で乾燥するまで濃縮し、１０％ ＮＨ４Ｃｌ溶液（５０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ３（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。ジアステレオマー性混合物を、カラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、１０％ ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ３）によって分離した。第一溶出化合物は、中間体１２２Ｅ：Ｄｉａ－Ｉと表され、淡黄色の固形物として得た（０．７０ｇ、３４．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.59 － 1.80 (m, 4 H), 2.06 － 2.27 (m, 4 H), 3.39 － 3.60 (m, 4 H), 3.63 － 3.78 (s, 3 H), 3.82 (br. s., 1 H), 4.60 (d, J = 5.02 Hz, 1 H), 5.13 － 5.43 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 9.04 Hz, 2 H), 7.13 － 7.36 (m, 2 H), 7.62 (s, 2 H). LCMS (方法－J): 保持時間 1.14 分、[M+H] 368.1。第二溶出化合物は、中間体１２２Ｆ：Ｄｉａ－ＩＩと表され、灰白色の固形物として得た（０．９０ｇ、４４．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.39 (q, J = 12.05 Hz, 1 H), 1.70 － 1.97 (m, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.63 － 2.82 (m, 1 H), 2.98 (d, J = 5.52 Hz, 1 H), 3.04 － 3.21 (m, 1 H), 3.38 － 3.56 (m, 3 H), 3.60 － 3.81 (m, 3 H), 4.82 (d, J = 5.02 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 6.73 － 6.95 (m, 2 H), 7.21 (d, J = 9.04 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.93 分、[M+H] 368.1。

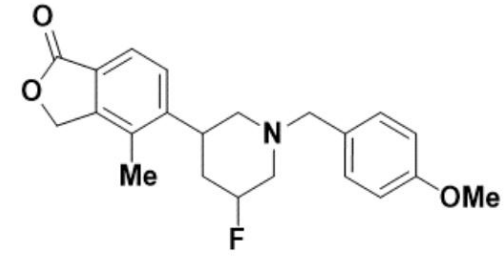
【０４９４】

中間体１２２Ｇ－Ｉおよび１２２Ｇ－ＩＩ：５－（５－フルオロ－１－（４－メトキシベンジル）ピペリジン－３－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３４８】



エナンチオマー-I(122G-I)



エナンチオマー-I (122G-II)

中間体１２２Ｇ－Ｉおよび１２２Ｇ－ＩＩは、中間体４Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１２２Ｅ（０．０３ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）およびＤＡＳＴ（０．４３ｍＬ、３．２７ｍｍｏｌ）から開始して合成した。ラセミ体をＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ） ５．０ミクロン；０．２％ ＮＨ４ＯＨ／ＡＣＮ＋ＭａＯＨ（１：１）、流速：７０．０ｇ／分、温度：３０℃、ＵＶ ２３０ｎｍ］によって、２つの個々の

エナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間５．０分）は、中間体１２２Ｇ－Ｉとして表され、淡黄色の固形物として得た（０．１２０ｇ、２０．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.57 (s, 1 H), 1.72 (t, J = 12.22 Hz, 1 H), 2.00 (t, J = 11.06 Hz, 1 H), 2.12 (td, J = 9.91, 5.28 Hz, 1 H), 2.24 (s, 2 H), 2.26 － 2.32 (m, 1 H), 2.36 (s, 1 H), 2.82 (d, J = 11.23 Hz, 1 H), 3.12 － 3.36 (m, 1 H), 3.50 － 3.63 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.65 － 4.89 (m, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 6.81 － 6.89 (m, 2 H), 7.15 － 7.24 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 7.93 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 7.93 Hz, 1 H). ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm －180.45。LCMS (方法－D): 保持時間 3.09 分、[M+H] 370.2。第二溶出化合物（保持時間７．０分）は、中間体１２２Ｇ－ＩＩと表され、淡黄色の固形物として得た（０．１１０ｇ、１８．２３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.55 (br. s., 1 H), 1.61 － 1.81 (m, 1 H), 2.00 (t, J = 11.29 Hz, 1 H), 2.06 － 2.17 (m, 1 H), 2.24 (s, 2 H), 2.27 (br. s., 1 H), 2.35 (s, 1 H), 2.82 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 3.18 (br. s., 1 H), 3.32 (br. s., 1 H), 3.46 － 3.65 (m, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 4.58 － 4.92 (m, 1 H), 5.15 － 5.28 (m, 2 H), 6.73 － 6.94 (m, 2 H), 7.11 － 7.24 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.91 分、[M+H] 370.5。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm －180.46。

【０４９５】

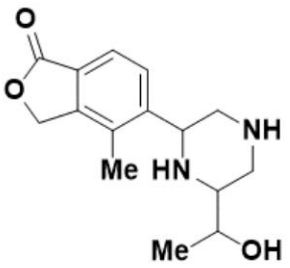
中間体１２２－Ｉ：

中間体１２２Ｇ－Ｉ（０．１２ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液を、窒素で５分間パージした。得られた反応混合物に、２０％ Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（０．０１ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加え、H_2雰囲気で環境温度で１２時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空で濃縮し、$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体１２２－Ｉ（０．０８ｇ、９５．００％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.22 (br. s., 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.31 (s, 1 H), 2.34 (br. s., 1 H), 2.37 (s, 1 H), 2.43 (s, 1 H), 2.82 (d, J = 12.55 Hz, 1 H), 3.10 (t, J = 10.79 Hz, 1 H), 3.24 (d, J = 12.55 Hz, 2 H), 4.48 － 4.77 (m, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.54 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm －175.06。LCMS (方法－D): 保持時間 1.32 分、[M+H] 250.2。

【０４９６】

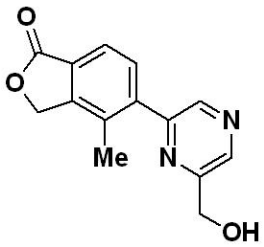
中間体１２３－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ：５－（６－（１－ヒドロキシエチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３４９】



中間体１２３Ａ：５－（６－（ヒドロキシメチル）ピラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３５０】



中間体１２３Ａは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体２Ｂ（７．０２ｇ、２５．６０ｍｍｏｌ）および（６－クロロピラジン－２－イル）メタノール（３．７０ｇ、２５．６０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（６．００ｇ、８７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.98 － 1.23 (m, 2 H), 2.24 － 2.36 (m, 3 H), 5.49 (s, 2 H), 7.42 － 7.60 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 6.53 Hz, 2 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.92 分、[M+H] 257.0。

【０４９７】

中間体１２３Ｂ：６－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピラジン－２－カルボアルデヒド

【化３５１】

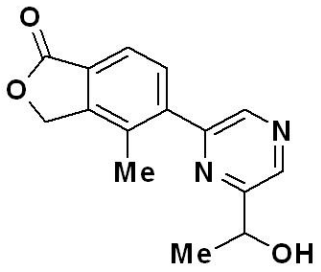


中間体１２３Ｂは、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１２３Ａ（８．００ｇ、３１．２０ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（２６．５０ｇ、６２．４０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（４．４０ｇ、５５．４０％）。^{1}H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.42 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 7.75 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 7.75 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 10.12 － 10.29 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.18 分、[M+H] 255.0。

【０４９８】

中間体１２３Ｃ：５－（６－（１－ヒドロキシエチル）ピラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３５２】



中間体１２３Ｃは、中間体７２Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１２３Ｂ（１．００ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．９５ｇ、８９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.47 (d, J = 6.53 Hz, 3 H), 2.22 － 2.39 (m, 3 H), 4.90 (dd, J = 6.53, 4.52 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.69

(d, J = 4.80 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.82 (s, 2 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.78 分、[M+H] 271.2。

【０４９９】

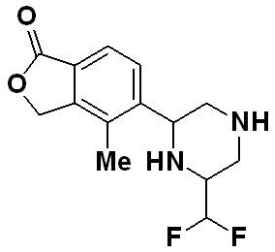
中間体１２３－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ：

中間体１２３－Ｉは、中間体２－Ｉおよび２－ＩＩと同様の合成方法を用いて、中間体１２３Ｃ（０．９０ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）から開始して合成した。ラセミ体をＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ（２５０ｘ４．６ｍｍ） ５．０ミクロン；０．２％ ＮＨ４ＯＨ／ＡＣＮ＋ＭｅＯＨ（１：１）、流速：４．０ｍＬ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって、４つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 １２．４０分）は、中間体１２３－Ｉとして表され、淡黄色の固形物として得た（０．０８ｇ、８．６９％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.01 － 1.11 (m, 3 H), 1.56－1.76 (m, 2 H), 2.15 － 2.27 (m, 3 H), 2.29 － 2.36 (m, 3 H), 2.82 (d, J = 11.74 Hz, 2 H), 3.17 (s, 1 H), 4.00 (dd, J = 9.78, 2.45 Hz, 1 H), 4.66 (br. s., 1 H), 5.28 － 5.44 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.75 － 7.89 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.51 分、[M+H] 277.2。第二溶出化合物（保持時間 １２．８０分）は、中間体１２３－ＩＩと表され、淡黄色の固形物として得た（０．０３ｇ、３．２６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 0.98 － 1.17 (m, 3 H), 1.33 (dt, J = 13.76, 7.18 Hz, 1 H), 2.05 (s, 1 H), 2.12 － 2.25 (m, 2 H), 2.25 － 2.37 (m, 4 H), 2.75 － 2.92 (m, 2 H), 3.82 － 4.13 (m, 2 H), 4.51 － 4.72 (m, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.56 － 7.72 (m, 1 H), 7.82 (dd, J = 7.95, 4.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.51 分、[M+H] 277.2。第三溶出化合物（保持時間 １５．０分）は、中間体１２３－ＩＩＩと表され、淡黄色の固形物として得た（０．１８ｇ、１９．５６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.96 － 1.15 (m, 3 H), 2.10 － 2.37 (m, 4 H), 2.59 － 2.72 (m, 1 H), 2.84 (d, J = 13.05 Hz, 1 H), 2.96 (d, J = 11.04 Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.45 － 3.61 (m, 1 H), 4.04 (dd, J = 9.79, 2.76 Hz, 1 H), 4.46 (br. s., 1 H), 5.19 － 5.49 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.74 － 7.89 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.59 分、[M+H] 277.2。第四溶出化合物（保持時間 １７．４７分）は、中間体１２３－ＩＶとして表され、淡黄色の固形物として得た（０．１５ｇ、１６．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.09 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 2.21 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 2.26 － 2.34 (m, 3 H), 2.57 － 2.70 (m, 1 H), 2.83 (d, J = 12.05 Hz, 1 H), 2.95 (d, J = 10.04 Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 3.51 (d, J = 4.52 Hz, 1 H), 3.91 － 4.18 (m, 1 H), 4.46 (d, J = 4.02 Hz, 1 H), 5.27 － 5.48 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.59 分、[M+H] 277.2。

【０５００】

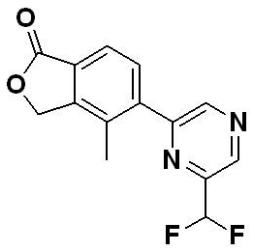
中間体１２４：５－（６－（ジフルオロメチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３５３】



中間体１２４Ａ：５－（６－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３５４】



中間体１２４Ａは、中間体４Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１２３Ｂ（０．１０ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）およびＤＡＳＴ（０．１０ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．０７ｇ、６４．４０％）。^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.39 (s, 3 H), 5.35 (s, 2 H), 6.46 － 6.98 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.79 － 9.07 (m, 2 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.16 分、[M+H] 277.2。

【０５０１】

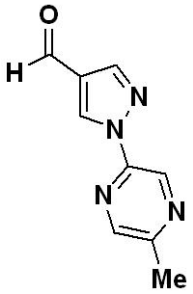
中間体１２４：

中間体１２４は、中間体２－Ｉおよび２－ＩＩと同様の合成方法を用いて、中間体１２４Ａ（０．２８ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．３０ｇ、粗製）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.94 － 1.05 (m, 1 H), 1.84 － 1.95 (m, 3 H), 2.15 － 2.40 (m, 2 H), 2.74 － 3.00 (m, 2 H), 3.06 － 3.22 (m, 2 H), 4.00 － 4.22 (m, 1 H), 5.27 － 5.43 (m, 2 H), 5.67 － 6.02 (m, 1 H), 7.57 － 7.73 (m, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.03, 4.02 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.87 分、[M+H] 283.2。

【０５０２】

中間体１２５：１－（５－メチルピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化３５５】

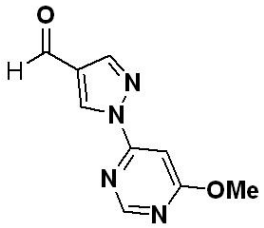


２－クロロ－５－メチルピラジン（２．００ｇ、１５．５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（２．２４ｇ、２３．３４ｍｍｏｌ）、次いでCs_2CO_3（１０．１４ｇ、３１．１０ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を１００℃で６時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、乾燥するまで真空で濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－８０ｇ、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１２５（１．１０ｇ、３７．１０％）を淡黄色の固形物として得た（１．１０ｇ、３７．１０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 8.36 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.25 分、[M+H] 189.2。

【０５０３】

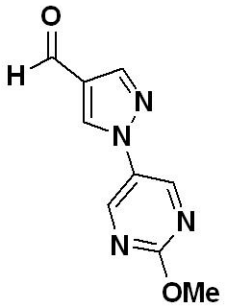
中間体１２６：１－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カ

ルボアルデヒド
【化３５６】



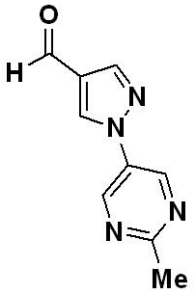
中間体１２６は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、４－クロロ－６－メトキシピリミジン（２．００ｇ、１３．８４ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（１．９９ｇ、２０．７５ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（１．５０ｇ、５３．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.03 (s, 3 H), 7.30 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.60 分、[M+H] 205.2。

【０５０４】
中間体１２７：１－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド
【化３５７】



中間体１２７は、中間体６と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．７６ｇ、７．９４ｍｍｏｌ）および５－ブロモ－２－メトキシピリミジン（１．００ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．２０ｇ、１８．５１％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.99 (s, 3 H), 8.36 (s, 1 H), 9.14 (s, 2 H), 9.22 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.0 分、[M+H] 205.2。

【０５０５】
中間体１２８：１－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド
【化３５８】



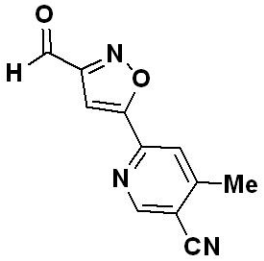
中間体１２８は、中間体６と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．０８ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）および５－ブロモ－２－メチルピリミジン（０．１０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．０

２ｇ、１８．３９％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.62 － 2.89 (m, 3 H), 8.39 (s, 1 H), 9.25 (s, 2 H), 9.34 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.71 分、[M+H] 189.2。

【０５０６】

中間体１２９：６－（３－ホルミルイソキサゾール－５－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化３５９】



中間体１２９Ａ：エチル ５－（トリブチルスタンニル）イソキサゾール－３－カルボキシレート

【化３６０】

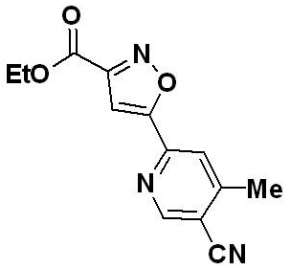


エチル ２－クロロ－２－（ヒドロキシイミノ）アセテート（０．７２ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の、ジエチルエーテル（１５ｍＬ）中の溶液に、トリブチルスタンニルアセチレン（０．９２ｍＬ、３．１７ｍｍｏｌ）、次いでＴＥＡ（０．８８ｍＬ、６．３５ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で１６時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、ジエチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空で留去し、中間体１２９Ａ（０．６０ｇ、４３．９０％）を淡黄色の液状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.76 － 0.95 (m, 12 H), 1.02 － 1.11 (m, 2 H), 1.13 － 1.24 (m, 3 H), 1.24 － 1.35 (m, 5 H), 1.37 － 1.47 (m, 4 H), 1.48 － 1.72 (m, 4 H), 4.27 － 4.58 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.76 分、[M+H] 432.2。

【０５０７】

中間体１２９Ｂ：エチル ５－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）イソキサゾール－３－カルボキシレート

【化３６１】



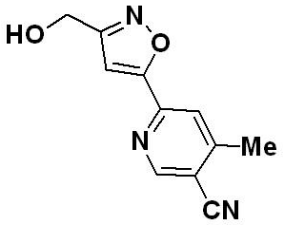
中間体１２９Ａ（０．０６ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．２５ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（１０ｍＬ）中の撹拌溶液を、窒素で２０分間脱気した。撹拌溶液に、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０９ｇ、０．１３ｍｍ

ｏｌ）を加え、再び１０分間脱気した。得られた反応混合物を１１０℃で１６時間加熱し、環境温度に冷却し、セライト（登録商標）で濾過した。得られた濾液を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、１２－１４％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１２９Ｂ（０．０７ｇ、２１．４５％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 － 1.52 (m, 3 H), 2.55 － 2.81 (m, 3 H), 4.35 － 4.67 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.72 － 8.96 (m, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 2.71 分、[M+1] 258.2。

【０５０８】

中間体１２９Ｃ：６－（３－（ヒドロキシメチル）イソキサゾール－５－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化３６２】



中間体１２９Ｃは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１２９Ｂ（０．０２ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ４（０．０９ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０１ｇ、７１．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.55 － 2.64 (m, 3 H), 4.60 (br. s., 2 H), 5.61 (d, J = 4.02 Hz, 1 H), 7.40 － 7.66 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.96 － 9.10 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.79 分、[M+H] 216.2。

【０５０９】

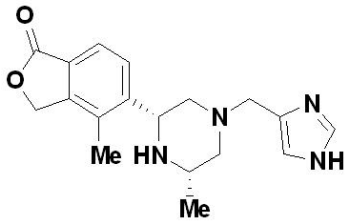
中間体１２９：

中間体１２９は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１２９Ｃ（０．０１ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（２６．５ｇ、６２．４０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０８ｇ、５５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.01 － 2.20 (m, 3 H), 7.39 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.75 分、[M+H] 214.0。

【０５１０】

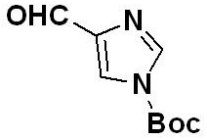
中間体１３０－Ｉ：５－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾ－フラン－１（３Ｈ）－オン

【化３６３】



中間体１３０Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル ４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレート

【化３６４】

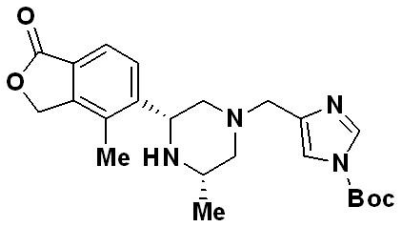


１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（２．００ｇ、２０．８１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（０．６４ｇ、５．２０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５．８０ｍｌ、４１．６０ｍｍｏｌ）、次いでＢｏｃ－無水物（５．８０ｍＬ、２４．９８ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で１８時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで真空で濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させて、中間体１３０Ａ（２．５０ｇ、４９．００％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.59 (s, 9 H), 8.37－8.39 (d, J = 5.40 Hz, 2 H), 9.80 (s., 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.00 分、[M－56] 141.2。

【０５１１】

中間体１３０Ｂ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル ４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレート

【化３６５】



中間体１３０Ｂ－Ｉは、中間体４と同様の合成方法を用いて、中間体５１－Ｉ（１．３０ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）および中間体１３０Ａ（１．２４ｇ、６．３３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．８ｇ、２２．３９％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.60 － 0.62 (d, J = 6.00 Hz, 3 H), 1.59 (s, 9 H), 1.37－1.43 (m, 2 H), 2.29－2.31(m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.94 (s, 2 H), 3.69－3.71 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 6.8 (s, 1 H), 7.05－7.07 (m,1 H), 7.12－7.14 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.51(s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－O): 保持時間 1.17 分、[M+1] 427.3。

【０５１２】

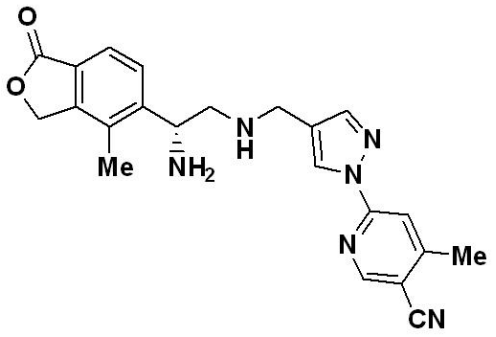
中間体１３０－Ｉ：

中間体１３０－Ｉは、中間体３８－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１３０Ｂ－Ｉ（０．７０ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．６５ｇ、９９．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.40 (d, J = 6.60 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.82 (m, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 3.48 (s, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.9 (br. s., 1 H), 5.40－5.53 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 9.1 (s, 1 H), 10.20 (b.s、2 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.51分、[M+H] 327.4。

【０５１３】

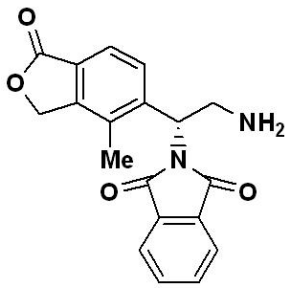
中間体１３Ｉ－Ｉ：（Ｒ）－６－（４－（（（２－アミノ－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化３６６】



中間体１３１Ａ－Ｉ：（Ｒ）－２－（２－アミノ－１－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化３６７】

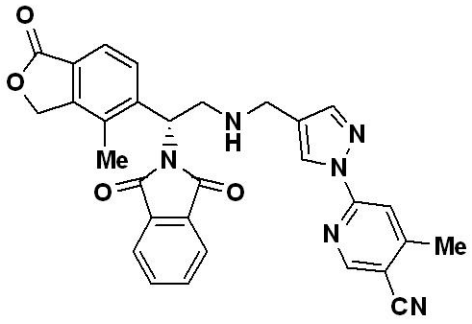


中間体１３１Ａ－Ｉは、中間体１９－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１８Ｃ－Ｉ（０．２０ｇ、０．４５８ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（２ｍＬ、２６．０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１５ｇ、９７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.33 － 2.37 (m, 3 H), 3.16 (dd, J = 13.05, 5.02 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 13.05, 9.54 Hz, 1 H), 5.35 － 5.41 (m, 2 H), 5.50 (dd, J = 9.79, 5.27 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.76 － 7.81 (m, 1 H), 7.82 － 7.89 (m, 4 H). (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 0.81 分、[M+H] 337.3。

【０５１４】

中間体１３１Ｂ－Ｉ：（Ｒ）－６－（４－（（（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）エチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化３６８】



中間体１３１Ｂ－Ｉは、中間体４と同様の合成方法を用いて、中間体１３１Ａ－Ｉ（１．７ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）および６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（０．９８ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（１．１ｇ、４５．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.27 － 2.36 (m, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.13 (dd, J = 12.30, 5.27 Hz, 1 H

), 3.63 － 3.75 (m, 3 H), 5.37 (d, J = 3.01 Hz, 2 H), 5.67 (dd, J = 10.04, 5.02 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.84 (s, 4 H), 7.94 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H). (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 1.46 分、[M+H] 533.5。

【０５１５】

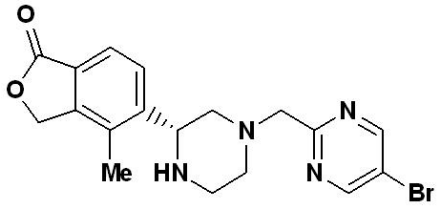
中間体１３１－Ｉ：

中間体１３１－Ｉは、中間体１８－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１３１Ｂ－Ｉ（０．１３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびヒドラジン水和物（０．０６ｍＬ、１．２２ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０３ｇ、５１．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 2.15－2.29 (m, 5 H), 2.32 － 2.38 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.60 － 2.70 (m, 1 H), 3.17 (s, 1 H), 3.59 － 3.76 (m, 2 H), 4.31 (dd, J = 8.56, 4.16 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 7.63 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－R): 保持時間 0.98 分、[M+H] 403.1、純度: 98.53%。(方法－S): 保持時間 1.28 分、[M+H] 403.1、純度: 98.81%。キラル純度 (方法－ XVIII): 保持時間 5.86 分、100% ee。

【０５１６】

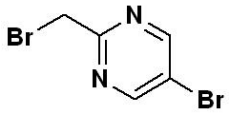
中間体１３２－Ｉ：（Ｒ）－５－（４－（（５－ブロモピリミジン－２－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３６９】



中間体１３２Ａ：５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ピリミジン

【化３７０】



５－ブロモ－２－メチルピリミジン（５．００ｇ、２８．９０ｍｍｏｌ）のCCl_4（４０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＡＩＢＮ（０．４８ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）およびＮ－ブロモスクシンイミド（５．１４ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で４８時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却した。固体の沈殿物を濾去し、濾液を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－８０ｇ、０－１５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１３２Ａ（１．０５ｇ、１２．９８％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.68 (s, 2 H), 9.03 (s, 2 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.03 分、[M+1] 252.9。

【０５１７】

中間体１３２－Ｉ：

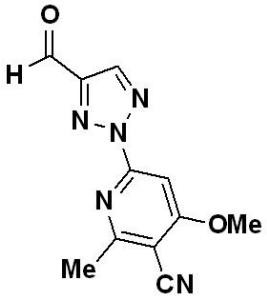
中間体１２３Ａ（０．３８ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）および中間体２－Ｉ（０．４１ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．６９ｍＬ、３．９７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ４０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、２－４％ ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）によって精製し、中間体１３２－Ｉ（０．３２ｇ、２８．４０％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.89 － 2.06 (m, 1 H), 2.20 － 2.36 (

m, 4 H), 2.74 － 3.01 (m, 4 H), 3.74 (s, 2 H), 4.01 － 4.13 (m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.96 (s, 2 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 1.17 分、[M+H] 405.0。

【０５１８】

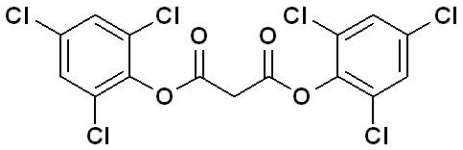
中間体１３３：６－（４－ホルミル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メトキシ－２－メチルニコチノニトリル

【化３７１】



中間体１３３Ａ：ビス（２，４，６－トリクロロフェニル）マロネート

【化３７２】

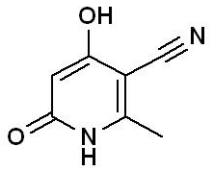


マロン酸（２０．００ｇ、１９２．００ｍｍｏｌ）、２，４，６－トリクロロフェノール（７６．００ｇ、３８４．００ｍｍｏｌ）およびＰＯＣｌ３（５０ｍＬ）の混合物を、１２時間還流した。反応混合物を７０℃に冷却し、氷水に注いだ。固体の沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空で乾燥させて、中間体１３３Ａ（７０．３０ｇ、６７．２０％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.91 － 4.17 (m, 2 H), 7.33 － 7.59 (m, 4 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０５１９】

中間体１３３Ｂ：４－ヒドロキシ－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル

【化３７３】

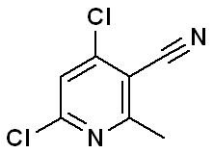


３－アミノアクリロニトリル（１０．２５ｇ、１５１．００ｍｍｏｌ）および中間体１３３Ａ（７０．３０ｇ、１５２．００ｍｍｏｌ）のジグリム（７５ｍＬ）中の混合物を、１２０℃で２．５時間加熱した。混合物を環境温度に冷却し、Ｅｔ２Ｏ（４０ｍＬ）中に注ぎ、濾過した。沈殿物をＥｔ２Ｏ（１５ｍＬ）で洗浄し、中間体１３３Ｂ（１３．５０ｇ、５９．７０％）を暗褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 － 2.41 (m, 3 H), 5.49 (s, 1 H), 11.85 (br. s., 2 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.32 分、[M+1] 151.3。

【０５２０】

中間体１３３Ｃ：４，６－ジクロロ－２－メチルニコチノニトリル

【化３７４】

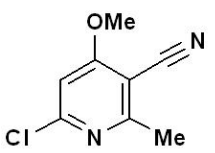


中間体１３３Ｂ（１０．７０ｇ、７１．３０ｍｍｏｌ）のＰＯＣｌ３（６．６４ｍｌ、７１．３ｍｍｏｌ）中の撹拌溶液を、１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈し、固体のＮａ２ＣＯ３で塩基性にし、酢酸エチル（３ｘ２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１２０ｇ、０－５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１３３Ｃ（８．５０ｇ、５７．４０％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.69 (s, 3 H), 8.02 (s, 1 H). LCMS: (方法－I): 保持時間 1.16 分、[M+1] 188.3。

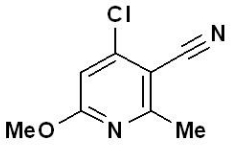
【０５２１】

中間体１３３Ｄ：６－クロロ－４－メトキシ－２－メチルニコチノニトリル、および中間体１３３Ｅ：４－クロロ－６－メトキシ－２－メチルニコチノニトリル

【化３７５】



133D



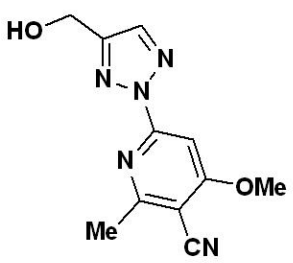
133E

中間体１３３Ｄおよび中間体１３３Ｅは、中間体１１４Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１３３Ｃ（８．５０ｇ、４５．４０ｍｍｏｌ）から開始して合成した。第一溶出化合物は、中間体１３３Ｄとして表され、灰白色の固形物として得た（５．５０ｇ、６６．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 7.35 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.99 分、[M+1] 183.3。第二溶出化合物は、中間体１３３Ｅとして表され、灰白色の固形物として得た（１．５０ｇ、１８．０７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.62 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.24 分、[M+1] 183.3。

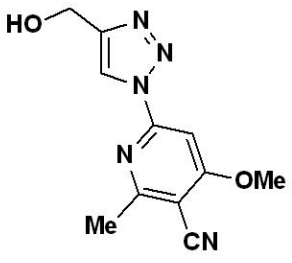
【０５２２】

中間体１３３Ｆ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－メトキシ－２－メチルニコチノニトリル、および中間体１３３Ｇ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メトキシ－２－メチルニコチノニトリル

【化３７６】



133F



133G

中間体１３３Ｆおよび中間体１３３Ｇは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体

１３３Ｄ（１．８４ｇ、１０．０９ｍｍｏｌ）および中間体２８Ａ（１．００ｇ、１０．０９ｍｍｏｌ）から開始して合成した。第一溶出化合物は、中間体１３３Ｆとして表され、灰白色の固形物として得た（０．３７ｇ、１０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.65 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 4.68 (d, J = 5.02 Hz, 2 H), 5.55 (t, J = 5.77 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.75 分、[M+1] 246.1。第二溶出化合物は、中間体１３３Ｇとして表され、灰白色の固形物として得た（０．２７ｇ、９．３３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.67 (s, 3 H), 4.14 (s, 3 H), 4.64 (d, J = 4.02 Hz, 2 H), 5.27 － 5.42 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.80 分、[M+1] 246.1。

【０５２３】

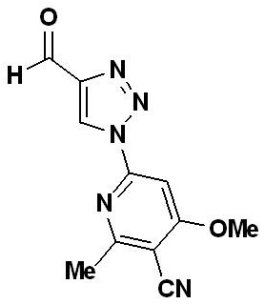
中間体１３３：

中間体１３３は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１３３Ｆ（０．３８ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．３５ｇ、９４．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.70 (s, 3 H), 4.15 (s, 3 H), 7.73 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.92 分、[M+H] 244.1。

【０５２４】

中間体１３４：６－（４－ホルミル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－メトキシ－２－メチルニコチノニトリル

【化３７７】

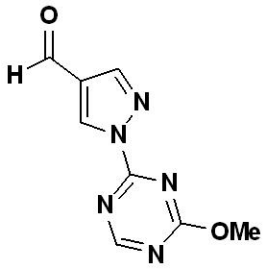


中間体１３４は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１３３Ｇ（０．２８ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．２６ｇ、９５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.70 (s, 3 H), 4.17 (s, 3 H), 7.84 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.00 分、[M－H] 242.1。

【０５２５】

中間体１３５：１－（４－メトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化３７８】



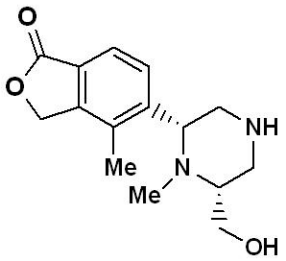
中間体１３５は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（１．００ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）および２－クロロ－４－メトキシ－１，３，５－トリアジン（１．５２ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．７０ｇ、３２．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ p

pm 4.11 (s, 3 H), 8.39 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.62 分、[M+H] 206.2。

【０５２６】

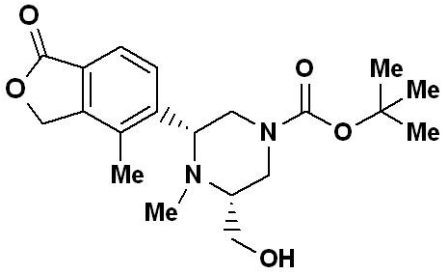
中間体１３６－Ｉ：５－（（２Ｒ，６Ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－１－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化３７９】



中間体１３６Ａ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル （３Ｒ，５Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化３８０】



中間体３８Ｄ－Ｉ（０．１５ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）およびパラホルムアルデヒド（０．０５ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の撹拌溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．５１ｇ、８．１６ｍｍｏｌ）を加え、生じた混合物を環境温度で１６時間攪拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、０－２％ ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ３）によって精製し、中間体１３６Ａ－Ｉ（０．１５ｇ、９６．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (d, J = 2.20 Hz, 9 H), 1.98 (d, J = 2.20 Hz, 3 H), 2.20 (br. s., 1 H), 2.33 (br. s., 3 H), 2.61 － 2.80 (m, 3 H), 3.17 (dd, J = 5.26, 3.06 Hz, 1 H), 3.46 (d, J = 10.52 Hz, 2 H), 3.73 (br. s., 2 H), 4.11 (d, J = 5.38 Hz, 1 H), 4.71 (br. s., 1 H), 5.43 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.06 分、[M+H] 377.3。

【０５２７】

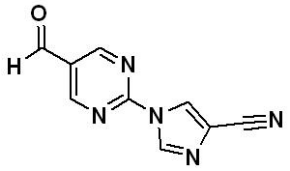
中間体１３６－Ｉ：

中間体１３６－Ｉは、中間体３８－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１３６Ａ－Ｉ（１．００ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）およびジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ（５ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１０ｇ、９１．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.98 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.55 (br. s., 1 H), 2.77 (t, J = 11.86 Hz, 1 H), 2.90 (t, J = 11.98 Hz, 1 H), 3.07 － 3.21 (m, 2 H), 3.36 － 3.53 (m, 2 H), 3.63 － 3.75 (m, 1 H), 3.91 (d, J = 10.27 Hz, 1 H), 4.85 (t, J = 5.14 Hz, 1 H), 5.31 － 5.48 (m, 2 H), 7.73 (s, 2 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.46 分、[M+H] 277.2。

【０５２８】

中間体１３７：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－

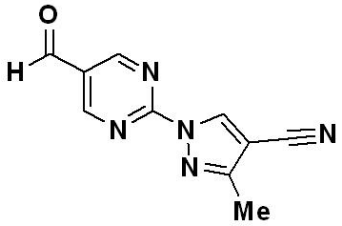
カルボニトリル
【化３８１】



中間体１３７は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（１．００ｇ、５．３８ｍｍｏｌ）および１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニトリルから開始して、灰白色の固形物として合成した（０．４０ｇ、３７．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm、8.90 (s, 2 H), 9.26 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 0.91 分、[M+1] 200.05。
【０５２９】
中間体１３８：２－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボアルデヒド
【化３８２】



２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（３．００ｇ、２１．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中の攪拌溶液に、K_2CO_3（７．２７ｇ、５２．６０ｍｍｏｌ）、次いで４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（２．５９ｇ、３１．６ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を環境温度で３０分間攪拌した。反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、８０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１３８（１．４０ｇ、３４．３０％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 7.72 (t, J = 1.2 Hz 1 H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 9.26 (s, 2 H) 10.09 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.07 分、[M+H] 189.1。
【０５３０】
中間体１３９：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
【化３８３】



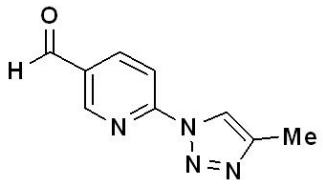
中間体１３９は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．５０ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）および４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル（０．４１ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０ｇ、４０．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.30 (d, J = 1.00 Hz, 3 H), 8.65 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H). LCMS (方

法－D)、保持時間 1.54 分、[M+H] 214.0。

【０５３１】

中間体１４０：６－（４－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチンアルデヒド

【化３８４】

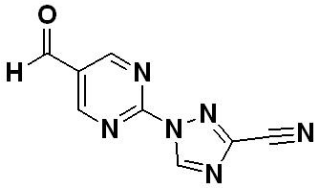


中間体１４０は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－ブロモニコチンアルデヒド（０．５０ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）および４－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（０．３８ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２５ｇ、４６．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.31 － 2.40 (m, 3 H), 8.30 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 8.44 － 8.54 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 9.10 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H). LCMS: (方法－D) 保持時間: 1.119 分、[M+1]: 189.2。

【０５３２】

中間体１４１：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニトリル

【化３８５】

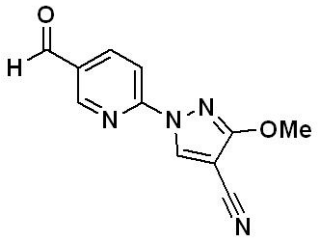


中間体１４１は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．５０ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）および１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニトリル（０．３８ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．２５ｇ、４６．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.14 － 81.6 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 9.13 (s, 2 H), 10.18 (s, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 1.27 分、[M+H] 201.2。

【０５３３】

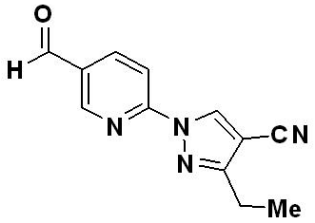
中間体１４２：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

【化３８６】

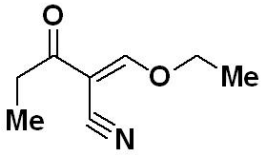


中間体１４２は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－ブロモニコチンアルデヒド（１．００ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）および３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（０．８０ｇ、６．５０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（１．１５ｇ、９３．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.07 (s, 3 H), 7.95 － 8.00 (m, 1 H), 8.45 －8.48 (m, 2 H), 9.37 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.21 分、[M+H] 229.0。

【０５３４】
中間体１４３：３－エチル－１－（５－ホルミルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
【化３８７】



中間体１４３Ａ：（（Ｅ）－２－（エトキシメチレン）－３－オキソペンタンニトリル
【化３８８】

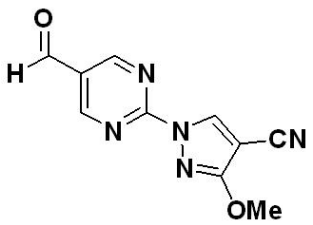


文献方法（Australian Journal of Chemistry, 44, 1263 － 1273, 1991）に従って合成した。
【０５３５】
中間体１４３Ｂ：３－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル
【化３８９】



中間体１４３Ａ（５．００ｇ、３２．６０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の溶液に、ヒドラジン水和物（５．１２ｍＬ、１６３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１時間攪拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。粗生成物をコンビフラッシュ（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、５０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１４３Ｂ（３．１０ｇ、７８．００％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 13.4 (br. s., 1 H). LCMS (方法－L)、保持時間 0.75 分、[M+H] 122.1。
【０５３６】
中間体１４３：
中間体１４３は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体１４３Ｂ（０．１９ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）および６－ブロモニコチンアルデヒド（０．２５ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２２ｇ、６８．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.47(dd, J = 1.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H). LCMS (方法－L)、保持時間 1.18 分、[M+H] 227.1。
【０５３７】
中間体１４４：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

【化３９０】

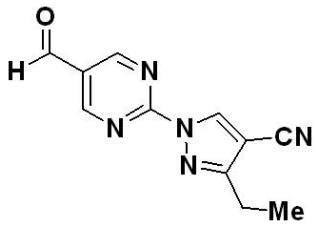


２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．２５ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（０．３２ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）、次いでK_2CO_3（０．３６ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を７０℃で１時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、乾燥するまで真空で濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、０－５０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１４４（０．２４ｇ、６０．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.06 (s, 3 H), 9.29 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０５３８】

中間体１４５：３－エチル－１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

【化３９１】

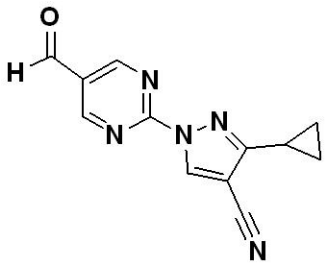


中間体１４５は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体１４３Ｂ（０．３２ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）および２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．２５ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２３ｇ、５７．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 2.82 (q, J = 3.6 Hz, 2 H), 9.34 (s, 2 H), 9.49 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.55 分、[M+18+H] 246.1。

【０５３９】

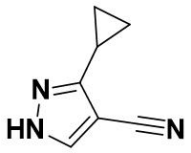
中間体１４６：３－シクロプロピル－１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

【化３９２】



中間体１４６Ａ：３－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

【化３９３】

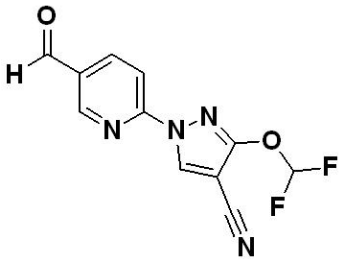


文献法法（ＰＣＴ国際出願第２０１５０５２２６４号）に従って合成した。
中間体１４６は、中間体１４４と同様の合成方法を用いて、２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．２５ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）および中間体１４６Ａ（０．３５ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．２２ｇ、５１．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.99 － 1.06 (m, 2 H), 1.12 (dt, J = 8.53, 3.01 Hz, 2 H), 2.00 － 2.20 (m, 1 H), 9.23 － 9.36 (m, 2 H), 9.46 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.70 分、[M+H] 240.2。

【０５４０】

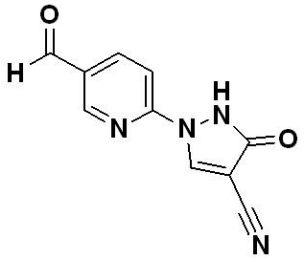
中間体１４７：３－（ジフルオロメトキシ）－１－（５－ホルミルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

【化３９４】



中間体１４７Ａ：１－（５－ホルミルピリジン－２－イル）－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

【化３９５】



中間体１４２（０．６０ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）中の溶液に、ＢＢｒ$_3$（０．７５ｍＬ、７．８９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で乾燥するまで濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させ、中間体１４７Ａ（０．８０ｇ、粗製）を得た。LCMS (方法－L): 保持時間 1.57 分、[M+H] 294.1。固体をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０５４１】

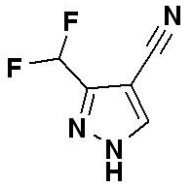
中間体１４７：
中間体１４７Ａ（０．８０ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ナトリウム クロロジフルオロアセテート（０．６２ｇ、４．０７ｍｍｏｌ）、次いでCs_2CO_3（２．６５ｇ、８．１３ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を１００℃で３時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、水（３０ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させ、中間体１２（０．２５ｇ、１６．４１％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 7.33 － 7.86 (m, 1 H),

7.93 － 8.13 (m, 1 H), 8.33 － 8.63 (m, 1 H), 9.03 (dd, J = 17.32, 1.76 Hz, 1 H), 9.29 － 9.59 (m, 1 H), 10.12 (d, J = 9.54 Hz, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 2.20 分、[M+H] 265.2。

【０５４２】

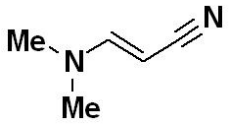
中間体１４８：３－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル

【化３９６】



中間体１４８Ａ：（Ｅ）－３－（ジメチルアミノ）アクリロニトリル

【化３９７】

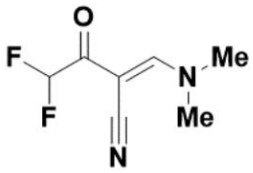


２－シアノ酢酸（５．００ｇ、５８．８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の溶液に、ＤＭＦ－ＤＭＡ（８．６６ｍＬ、６４．７ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で４時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で乾燥するまで濃縮し、中間体１４８Ａ（５．９０ｇ、粗製）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.73 (s, 6 H) 6.89 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H).

【０５４３】

中間体１４８Ｂ：（Ｚ）－２－（（ジメチルアミノ）メチレン）－４，４－ジフルオロ－３－オキソブタンニトリル

【化３９８】



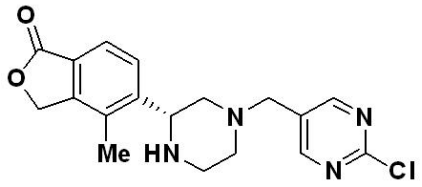
中間体１４８Ａ（２．００ｇ、２０．８１ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）中の溶液に、ＴＥＡ（５．８０ｍＬ、４１．６ｍｍｏｌ）、次いで２，２－ジフルオロ酢酸（１．９９ｇ、２０．８１ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。次いで、２０％ ホスゲン／トルエン（１０ｍＬ、２２．８９ｍｍｏｌ）を加え、生じた反応混合物を環境温度で１．５時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で希釈した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去させ、中間体１４８Ｂ（１．７０ｇ、４６．９０％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.35 (s, 6 H), 6.31 － 6.75 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.62 分、[M－H] 175.3.

【０５４４】

中間体１４８：

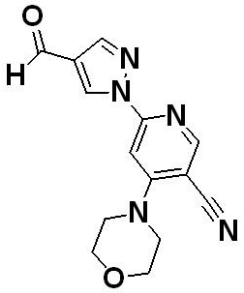
中間体１４８は、中間体１４３Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１４８Ｂ（１．７０ｇ、９．７６ｍｍｏｌ）およびヒドラジン水和物（１．５３ｍＬ、４８．８０ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．６５ｇ、３２．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 6.72 － 7.44 (m, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.11 － 9.87 (m, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 1.28 分、[M－H] 141.9。

【０５４５】
中間体１４９－Ｉ：（Ｒ）－５－（４－（（２－クロロピリミジン－５－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン
【化３９９】

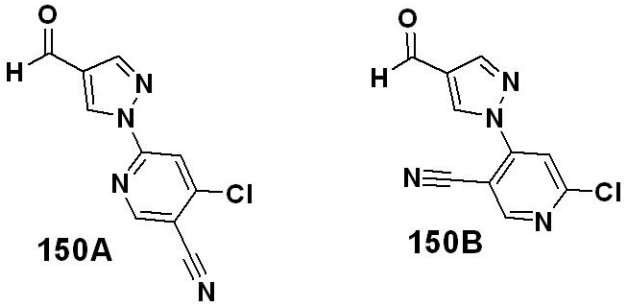


中間体１４９－Ｉは、中間体１４３Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体２－Ｉ（０．２７ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）および２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．２０ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３８ｇ、８０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 － 2.39 (m, 4 H), 2.95 (d, J = 11.98 Hz, 3 H), 3.52 － 3.67 (m, 1 H), 4.17 － 4.39 (m, 1 H), 4.46 － 4.75 (m, 2 H), 4.85 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 5.31 － 5.50 (m, 2 H), 7.67 － 7.81 (m, 1 H), 7.92 (d, J = 6.60 Hz, 1 H), 8.59 － 8.77 (m, 1 H), 8.85 (br. s., 2 H), 9.66 － 9.89 (m, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－D): 保持時間 0.91 分、[M+H] 359.0。

【０５４６】
中間体１５０：６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－モルホリノニコチノニトリル
【化４００】



中間体１５０Ａ：４－クロロ－６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル、および中間体１５０Ｂ：６－クロロ－４－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル
【化４０１】



中間体１５０Ａおよび１５０Ｂは、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、４，６－ジクロロニコチノニトリル（２．５０ｇ、１４．４５ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（１．２６ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）から開始して合成した。第一溶出化合物は、中間体１５０Ａとして表され、淡黄色の固形物として得た（０．６０ｇ、１９．６３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.27 (s, 1 H), 8.41 (s, 1

H), 9.12 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H). 第二溶出化合物は、中間体１５０Ｂとして表され、淡黄色の固形物として得た（０．４０ｇ、１３．０９％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.33 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H).

【０５４７】

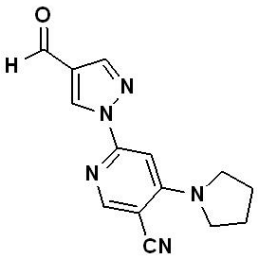
中間体１５０：

中間体１５０Ａ（０．１５ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（０．２２ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）、次いでモルホリン（０．１４ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を１６時間攪拌した。反応混合物を真空で乾燥するまで濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体１５０（０．０５ｇ、３７．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 2.19 － 2.35 (m, 2 H), 2.41 (br. s., 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.77 (d, J = 4.52 Hz, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.89 分、[M+H] 284.0。

【０５４８】

中間体１５１：６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－（ピロリジン－１－イル）ニコチノニトリル

【化４０２】

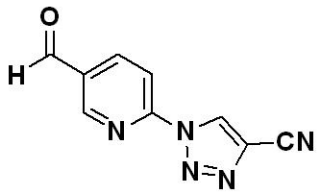


中間体１５１は、中間体１５０と同様の合成方法を用いて、中間体１５０Ａ（０．１５ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）およびピロリジン（０．１２ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．０８ｇ、４６．４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.99 (dt, J = 6.27, 3.39 Hz, 4 H), 3.69 (br. s., 4 H), 7.11 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.09 分、[M+1] 268.4。

【０５４９】

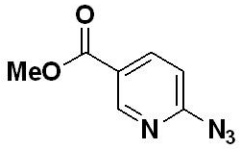
中間体１５２：１－（５－ホルミルピリジン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボニトリル

【化４０３】



中間体１５２Ａ：メチル ６－アジドニコチネート

【化４０４】

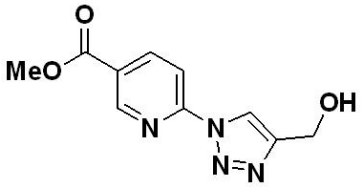


メチル６－フルオロニコチネート（９．００ｇ、５８．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ナトリウムアジド（３．７７ｇ、５８．０ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を７０℃で２時間加熱した。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させ、中間体１５２Ａ（６．８０ｇ、６５．８０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.96 (s, 3 H), 8.20 (dd, J = 9.35, 1.53 Hz, 1 H), 8.30 (m, J = 0.98 Hz, 1 H), 9.89 (t, J = 1.25 Hz, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.73 分、[M+H] 179.1。

【０５５０】

中間体１５２Ｂ：メチル ６－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチネート

【化４０５】

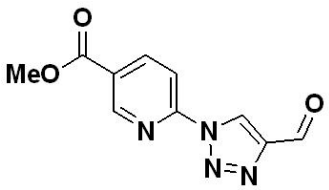


中間体１５２Ａ（３．５０ｇ、１９．６５ｍｍｏｌ）およびプロプ－２－イン－１－オール（３．３０ｇ、５８．９０ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（５０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１２ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（０．３７ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を９０℃で４時間継続した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮して、中間体１５２Ｂ（４．５０ｇ、９８．００％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.93 (s, 3 H), 4.64 (d, J = 5.32 Hz, 2 H), 5.38 (t, J = 5.69 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 8.56, 2.20 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.71 分、[M+H] 235.1。

【０５５１】

中間体１５２Ｃ：メチル ６－（４－ホルミル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチネート

【化４０６】

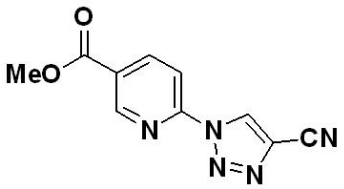


中間体１５２Ｂ（４．５０ｇ、１１．９１ｍｍｏｌ）のアセトン（１００ｍＬ）中の溶液に、二酸化マンガン（１０．３６ｇ、１１９ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で乾燥するまで濃縮し、ＤＣＭ（２５０ｍＬ）で希釈し、セライト（登録商標）を介して濾過した。濾液を真空で留去させ、中間体１５２Ｃ（１．９０ｇ、６８．７０％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.98 (s, 3 H), 8.36 (dd, J = 8.53, 0.76 Hz, 1 H), 9.08 － 9.10 (m, 1 H), 9.13 (dd, J = 2.20, 0.73 Hz, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０５５２】

中間体１５２Ｄ：メチル ６－（４－シアノ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ニコチネート

【化４０７】

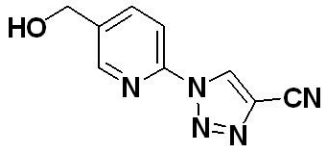


中間体１５２Ｃ（１．９０ｇ、５．７３ｍｍｏｌ）の、ピリジン（１０ｍＬ）および酢酸無水物（１０ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液に、ヒドロキシルアミン ヒドロクロライド（０．５９ｇ、８．５９ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を１１０℃で２時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で乾燥するまで濃縮し、ＮａＨＣＯ３溶液（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去させ、中間体１５２Ｄ（１．００ｇ、７６．００％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.94 (s, 3 H), 8.34 (d, J = 8.50 Hz, 1 H), 8.65 (dd, J = 8.56, 2.20 Hz, 1 H), 9.12 (d, J = 1.77 Hz, 1 H), 9.90 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 1.10 分、[M+H] 230.1。

【０５５３】

中間体１５２Ｅ：１－（５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボニトリル

【化４０８】



中間体１５２Ｅは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１５２Ｄ（１．００ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ４（０．５３ｇ、１３．９６ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．４５ｇ、４６．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.61 － 4.67 (m, 2 H), 5.53 (t, J = 5.59 Hz, 1 H), 8.06 － 8.17 (m, 2 H), 8.58 (m, 1 H), 9.79 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.81 分、[M+H] 202.1。

【０５５４】

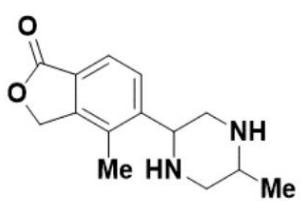
中間体１５２：

中間体１５２は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１５２Ｅ（０．４２ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．５１ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１８ｇ、７４．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.39 (d, J = 8.41 Hz, 1 H), 8.60 (dd, J = 8.44, 2.16 Hz, 1 H), 9.16 (dd, J = 2.13, 0.69 Hz, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 10.19 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

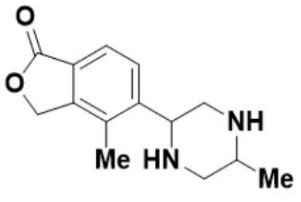
【０５５５】

中間体１５３－Ｉおよび１５３－ＩＩ：４－メチル－５－（５－メチルピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４０９】



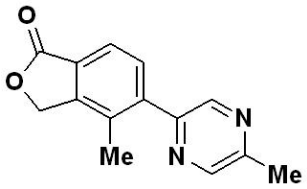
エナンチオマー−I (153-I)



エナンチオマー−II (153-II)

中間体１５３Ａ：５－（５－メチルピラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４１０】



中間体１５３Ａは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体２Ｂ（７．４６ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）および２－クロロ－５－メチルピラジン（３．５０ｇ、２７．２０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（３．２０ｇ、４９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 5.50 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 1.51 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.22 分、[M+H] 241.1。

【０５５６】

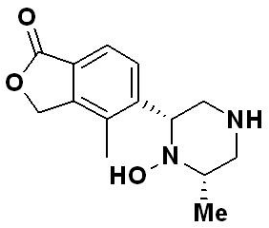
中間体１５３－Ｉおよび１５３－ＩＩ：

中間体１５３－Ｉおよび１５３－ＩＩは、中間体２－Ｉおよび２－ＩＩと同様の合成方法を用いて、中間体１５３Ａ（３．２０ｇ、１３．３２ｍｍｏｌ）から開始して合成した。ラセミ体をＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ） ５ミクロン；０．２％ ＮＨ$_4$ＯＨ／ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（１：１）、流速：１．２ｍＬ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって、２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ３．１分）は、中間体１５３－Ｉと表され、灰白色の固形物として得た（０．６０ｇ、２５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.96 (d, J = 6.36 Hz, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.31 － 2.46 (m, 2 H), 2.66 － 2.74 (m, 1 H), 2.86 (dd, J = 11.74, 2.69 Hz, 1 H), 2.95 (dd, J = 10.88, 2.81 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J = 9.90, 2.81 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 0.56 分、[M+H] 247.2。キラル純度 (方法－XXXII): 保持時間 3.11 分、97.10 % ee。第二溶出化合物（保持時間 ４．５分）は、中間体１５３－ＩＩと表され、灰白色の固形物として得た（０．５５ｇ、２３．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 0.96 (d, J = 6.36 Hz, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.31 － 2.46 (m, 2 H), 2.66 － 2.74 (m, 1 H), 2.86 (dd, J = 11.74, 2.69 Hz, 1 H), 2.95 (dd, J = 10.88, 2.81 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J = 9.90, 2.81 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 0.38 分、[M+H] 247.2。キラル純度 (方法－XXXII): 保持時間 4.82 分、90.00 % ee。

【０５５７】

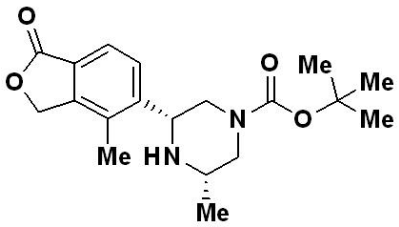
中間体１５４－Ｉ：５－（（２Ｒ，６Ｓ）－１－ヒドロキシ－６－メチルピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４１１】



中間体１５４Ａ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル （３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化４１２】

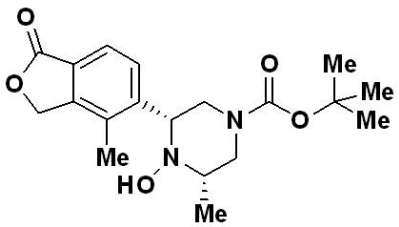


中間体５１－Ｉ（０．２０ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．１７ｍＬ、１．２２ｍｍｏｌ）、次いでＢｏｃ無水物（０．２３ｍＬ、０．９７ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で２時間継続した。反応混合物を１０％ ＮａＯＨ溶液（４０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２ｘ２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、３５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１５４Ａ－Ｉ（０．２０ｇ、７１．１０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.05 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 2.33 (s, 4 H), 2.75 － 2.83 (m, 2 H), 3.82 － 3.92 (br. s., 1 H), 3.94 － 4.01 (m, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.68 － 7.73 (m, 1 H), 7.80 － 7.86 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.42 分、[M+H] 347.2。

【０５５８】

中間体１５４Ｂ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル （３Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化４１３】



中間体１５４Ａ－Ｉ（０．２０ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（０．１０ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で１２時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで真空で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ［ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ（１５０ｘ４．６ｍｍ） ５ミクロン；０．１％ ＮＨ$_4$ＯＨ／水＋ＡＣＮ（１：１）、流速：１．２ｍＬ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって精製し、中間体１５４Ｂ－Ｉ（０．０６ｍｇ、２６．３０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.14 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 2.26 － 2.36 (m, 3 H), 2.68 (d, J = 2.01 Hz, 2 H), 2.72 (br. s., 1 H), 3.80 (d, J = 10.54

Hz, 2 H), 3.93 (br. s., 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.44 分、[M+H] 363.4。

【０５５９】

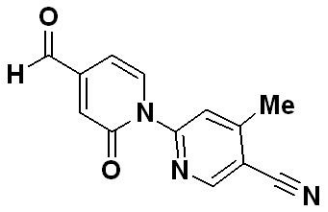
中間体１５４－Ｉ：

中間体１５４Ｂ－Ｉ（０．０３ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の攪拌溶液に、４Ｍ ＨＣｌ／ジオキサン（０．０４ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で２時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。残留物をジエチルエーテル（１００ｍＬ）中に溶解させ、固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させて、中間体１５４－Ｉ（０．０２ｇ、８９．００％）を得た。LCMS (方法－P) 保持時間 0.45 分、[M+H] 263.4。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０５６０】

中間体１５５：４－ホルミル－４’－メチル－２－オキソ－２Ｈ－［１，２’－ビピリジン］－５’－カルボニトリル

【化４１４】

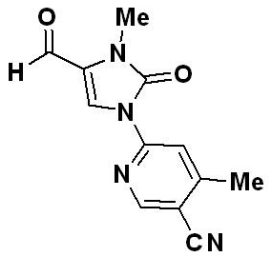


中間体１５５は、中間体６と同様の合成方法を用いて、２－ヒドロキシイソニコチンアルデヒド（０．５０ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．８０ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２５ｇ、２５．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 6.63 － 6.66 (m, 1 H), 7.21 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 8.05 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 9.03 (s, 1 H), 9.95 (s,1 H), LCMS (方法－D): 保持時間 2.44 分、[M－H] 238.0。

【０５６１】

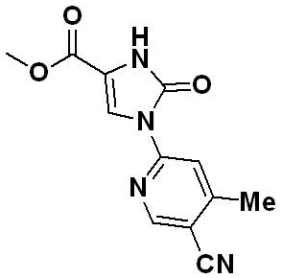
中間体１５６：６－（４－ホルミル－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化４１５】



中間体１５６Ａ：メチル １－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

【化４１６】

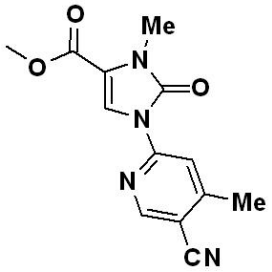


中間体１５６Ａは、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（４．１６ｇ、２１．１１ｍｍｏｌ）およびメチル ２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（３．００ｇ、２１．１１ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（４．３０ｇ、７９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.54 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 7.89 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 11.52 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.88 分、[M+1] 259.1。

【０５６２】

中間体１５６Ｂ：メチル １－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート

【化４１７】

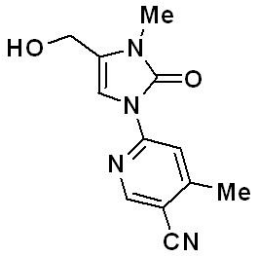


中間体１５６Ｂは、中間体９３Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１５６Ａ（１．１０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（２．６５ｍＬ、４２．６ｍｍｏｌ）から開始して、バーガンディー色の固形物として合成した（１．１５ｇ、９９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 8.01 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.07 分、[M+1] 273.5。

【０５６３】

中間体１５６Ｃ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化４１８】



中間体１５６Ｃは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１５６Ｂ（１．３０ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ$_4$（０．９０ｇ、２３．８７ｍｍｏｌ）から開始して、バーガンディー色の固形物として合成した（０．８０ｇ、６９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 4.36 (br. s., 2 H), 5.25 (br. s., 1 H), 7.28 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.69 分、[M+1] 245.4。

【０５６４】

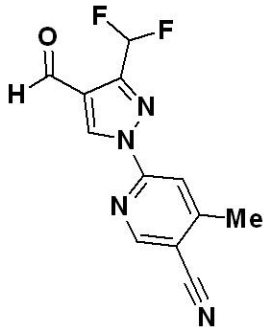
中間体１５６：

中間体１５６は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１５６Ｃ（１．５０ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（０．０７０ｇ、粗製）。LCMS (方法－O): 保持時間 0.92 分、[M+1] 243.5。化合物はさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０５６５】

中間体１５７：６－（３－（ジフルオロメチル）－４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化４１９】



中間体１５７Ａ：（３－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メタノール

【化４２０】



中間体１５７Ａは、中間体６７Ａと同様の合成方法を用いて、エチル ３－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（２．５０ｇ、１３．１５ｍｍｏｌ）およびＤＩＢＡＬ－Ｈ（３９．４０ｍＬ、３９．４０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（１．４０ｇ、７１．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 4.48 (d, J = 5.02 Hz, 2 H), 4.96 (t, J = 5.27 Hz, 1 H), 6.77 － 7.15 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 13.06 (br. s., 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.394 分、[M+H] 149.2。

【０５６６】

中間体１５７Ｂ：３－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化４２１】



中間体１５７Ｂは、中間体１５２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体１５７Ａ（１．００ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）および二酸化マンガン（１．１７ｇ、１３．５０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（１．００ｇ、５０．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 7.01 － 7.38 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 13.94 (br. s., 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 0.54 分、[M－H] 145.0。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm －112.87。

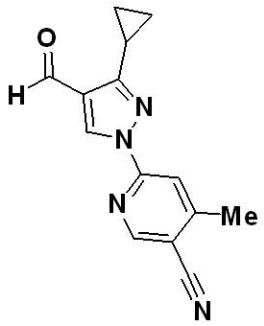
【０５６７】

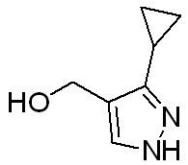
中間体１５７：

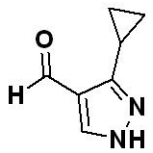
中間体１５７は、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体１５７Ｂ（０．２５ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．３４ｇ、１．７１１ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．５０ｇ、４３．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.66 (s, 3 H), 7.30 － 7.41 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.48 分、[M－H] 261.0。

【０５６８】

中間体１５８：６－（３－シクロプロピル－４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル

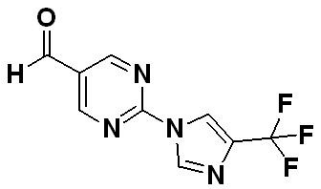
）－４－メチルニコチノニトリル
【化４２２】


中間体１５８Ａ：（３－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メタノール
【化４２３】


中間体１５８Ａは、中間体１５７Ａと同様の合成方法を用いて、エチル ３－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（５．００ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（２．６０ｇ、６７．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 0.78 － 0.90 (m, 4 H), 1.78 － 1.94 (m, 1 H), 4.37 (d, J = 5.14 Hz, 2 H), 4.65 (t, J = 5.26 Hz, 1 H), 7.24 － 7.43 (m, 1 H), 12.16 (br. s., 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 0.54 分、[M+H] 208.2。
【０５６９】
中間体１５８Ｂ：３－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド
【化４２４】


中間体１５８Ｂは、中間体１５７Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１５８Ａ（２．００ｇ、１４．４８ｍｍｏｌ）から開始して合成した（１．２０ｇ、３９．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.78 － 0.90 (m, 4 H), 2.08 － 2.14 (m, 1 H), 7.98 － 8.19 (m, 1 H), 9.90 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 0.57 分、[M+H] 137.1。
【０５７０】
中間体１５８：
中間体１５８は、中間体６と同様の合成方法を用いて、中間体１５８Ｂ（０．０３ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．０４ｇ、１．８３６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０３ｇ、５２．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.93 － 1.12 (m, 4 H), 2.50 － 2.52 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 7.94 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H). LCMS (方法－H): 保持時間 2.72 分、[M+H] 253.1。
【０５７１】
中間体１５９：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化４２５】

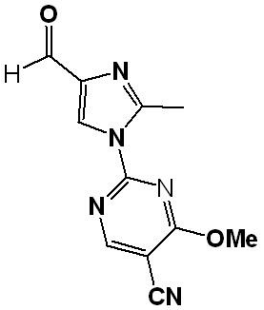


中間体１５９は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．１０ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）および４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（０．１０ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１０ｇ、５８．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.62 (t, J = 1.60 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 9.36 (s, 2 H), 10.16 (s, 1 H). LCMS (方法－J): 保持時間 1.80 分、[M+H] 243.0。

【０５７２】

中間体１６０：２－（４－ホルミル－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシピリミジン－５－カルボニトリル

【化４２６】

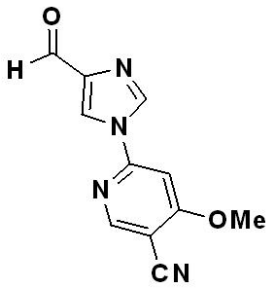


２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．２４ｇ、２．２１ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２５ｍＬ）中の撹拌溶液に、２－クロロ－４－メトキシピリミジン－５－カルボニトリル（０．２５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、次いでK_2CO_3（０．２０ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で１時間継続した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿物を濾過し、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）で洗浄し、真空で乾燥させて、中間体１６０（０．１５ｇ、粗製）を得た。LCMS (方法－O): 保持時間 0.81 分、[M+H] 244.1。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０５７３】

中間体１６１：６－（４－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化４２７】



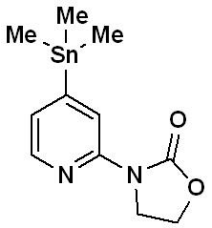
中間体１６１は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．５０ｇ、５．２０ｍｍｏｌ）および６－クロロ－４－メトキシニコチノニトリル（１．０５ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０ｇ、２５．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.13 (s, 3 H), 7.81 (s, 1 H),

8.83 (s, 2 H), 8.95 (d, J = 1.19 Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.75 分、[M+H] 229.1。

【０５７４】

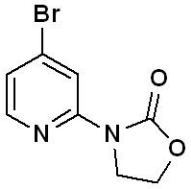
中間体１６２：３－（４－（トリメチルスタンニル）ピリジン－２－イル）オキサゾリジン－２－オン

【化４２８】



中間体１６２Ａ：３－（４－ブロモピリジン－２－イル）オキサゾリジン－２－オン

【化４２９】



４－ブロモピリジン－２－アミン（５．００ｇ、２８．９０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、２－クロロエチル クロロホルメート（４．４７ｍＬ、４３．３０ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１１．９８ｇ、８７．００ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を７０℃で１０時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、真空で乾燥するまで濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、１０－２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１６２Ａ（１．４０ｇ、２０．００％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.13 － 4.20 (m, 2 H), 4.44 － 4.50 (m, 2 H), 7.41 (dd, J = 5.27, 1.76 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 5.52 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 1.51 Hz, 1 H). LCMS (方法－D)、保持時間 1.86 分、[M+H] 243。

【０５７５】

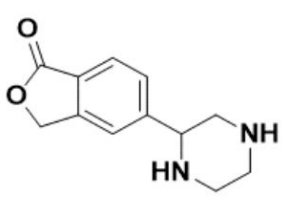
中間体１６２：

中間体１６２は、中間体２３Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１６２Ａ（０．１５ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１５ｇ、粗製）。LCMS (方法－O): 保持時間 1.30 分、[M+1] 328.2。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

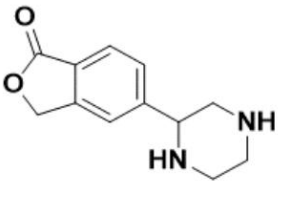
【０５７６】

中間体１６３－Ｉおよび１６３－ＩＩ：５－（ピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４３０】



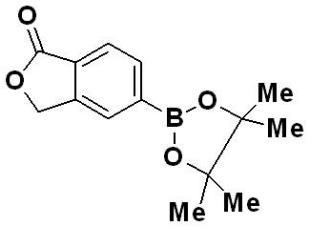
エナンチオマー-I (163-I)



エナンチオマー-II (163-II)

中間体１６３Ａ：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４３１】

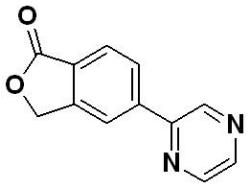


文献方法（ＰＣＴ国際出願第２０１２０３７１３２号）に従って合成した。

【０５７７】

中間体１６３Ｂ：５－（ピラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４３２】



中間体１６３Ｂは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体１６３Ａ（２０．４４ｇ、７９．００ｍｍｏｌ）および２－クロロピラジン（９．００ｇ、７９．００ｍｍｏｌ）から開始して合成した（３．２０ｇ、４９．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 5.51 (s, 2 H), 8.00 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J = 8.03, 1.51 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 8.81 (dd, J = 2.51, 1.51 Hz, 1 H), 9.38 (d, J = 1.51 Hz, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.11 分、[M+H] 213.0。

【０５７８】

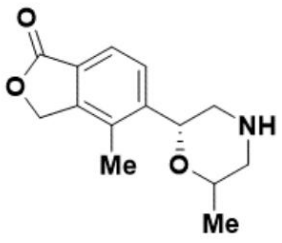
中間体１６３－Ｉおよび１６３－ＩＩ：

中間体１６３－Ｉおよび１６３－ＩＩは、中間体２－Ｉおよび２－ＩＩと同様の合成方法を用いて、中間体１６３Ｂ（５．５０ｇ、２５．９０ｍｍｏｌ）から開始して合成した。ラセミ体は、ＳＦＣ［Ｌｕｘ Ａｍｙｌｏｓｅ－２（２５０ｘ４．６ｍｍ） ５ミクロン；０．４％ ＤＥＡ／ＥｔＯＨ、流速：３．０ｇ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２３０ｎｍ］によって２つの個々のエナンチオマーに分離した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.43 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 2.61 － 2.69 (m, 1 H), 2.72 － 2.86 (m, 2 H), 2.92 (d, J = 11.55 Hz, 2 H), 3.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.58 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－D): 保持時間 0.39 分、[M+H] 219.1。キラル純度 (方法－XVI): 保持時間 3.11 分、95.80% ee。第二溶出化合物（保持時間 ２．４０分）は、中間体１６３－ＩＩとして表され、灰白色の固形物として得た（０．７０ｇ、２３．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.43 (d, J = 11.55 Hz, 1 H), 2.61 － 2.69 (m, 1 H), 2.72 － 2.86 (m, 2 H), 2.92 (d, J = 11.55 Hz, 2 H), 3.81 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.58 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D) 保持時間 0.53 分、[M+H] 219.1。キラル純度 (方法－XVI): 保持時間 4.82 分、90.00% ee。

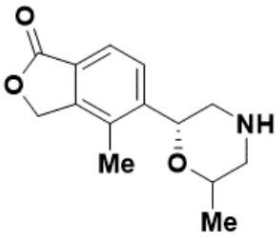
【０５７９】

中間体１６４－Ｉおよび１６４－ＩＩ：４－メチル－５－（（２Ｒ）－６－メチルモルホリン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４３３】



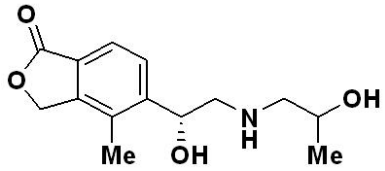
ジアステレオマー-I (164-I)



ジアステレオマー-II (164-II)

中間体１６４Ａ－Ｉ：５－（（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－（（２－ヒドロキシプロピル）アミノ）エチル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４３４】



中間体１－Ｉ（１０．００ｇ、５２．６０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）中の攪拌溶液に、１－アミノプロパン－２－オール（１１．８５ｇ、１５８．０ｍｍｏｌ）を加え、攪拌を５０℃で１６時間継続した。反応混合物を真空で濃縮し、ジエチルエーテル（５０ｍＬ）で希釈した。固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させて、中間体１６４Ａ－Ｉ（８．００ｇ、５７．４０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.96 － 1.05 (m, 3 H), 1.98 (br. s., 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.31 － 2.43 (m, 1 H), 2.55 － 2.69 (m, 1 H), 3.47 (br. s., 1 H), 4.46 (br. s., 1 H), 4.97 (br. s., 1 H), 5.38 (d, J = 2.01 Hz, 2 H), 5.42 (br. s., 1 H), 7.65 － 7.70 (m, 2 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－O): 保持時間 0.43 分、[M+H] 266.5。

【０５８０】

中間体１６４－Ｉおよび１６４－ＩＩ：

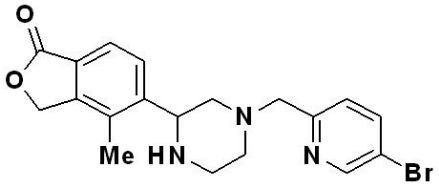
中間体１６４Ａ－Ｉ（５．００ｇ、１８．８５ｍｍｏｌ）の６３％ ＨＢｒ（５０ｍＬ、９２１ｍｍｏｌ）／水中の攪拌溶液を、９０℃で１６時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、１０％ ＮａＯＨ溶液（１００ｍＬ）で希釈し、１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２ｘ２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。ジアステレオマーをＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ（２５０ｘ４．６ｍｍ） ５ミクロン；０．２％ ＮＨ$_4$ＯＨ／ＭｅＯＨ、流速：４．０ｇ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって個々の異性体に分離した。第一溶出化合物（保持時間 ６．２０分）は、中間体１６４－Ｉと表され、得られた（０．８０ｇ、３２．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.15 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.97 － 3.09 (m, 2 H), 3.32 (br. s., 2 H), 3.83 (ddd, J = 10.42, 6.15, 2.51 Hz, 1 H), 4.89 (dd, J = 10.29, 2.26 Hz, 1 H), 5.40 (d, J = 3.51 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－D) 保持時間 0.83 分、[M+H] 248.2。キラル純度 (XXXII): 保持時間 6.00 分、99.00% ee。第二溶出化合物（保持時間 ７．８０分）は、中間体１６４－ＩＩと表され、灰白色の固形物として得られた（１．００ｇ、４０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.15 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.97 － 3.09 (m, 2 H), 3.32 (br. s., 2 H), 3.83 (ddd, J = 10.42, 6.15, 2.51 Hz, 1 H), 4.89 (dd, J = 10.29, 2.26 Hz, 1 H), 5.40 (d, J = 3.51 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), (１つの交

換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D) 保持時間 0.80 分、[M+H] 248.2。キラル純度 (方法－XXXII): 保持時間 7.62 分、95.00% ee。

【０５８１】

中間体１６５：５－（４－（（５－ブロモピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４３５】

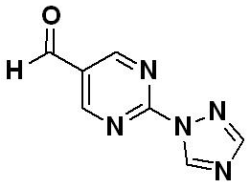


中間体１６５は、中間体４と同様の合成方法を用いて、中間体２－Ｉ（０．１９ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）および５－ブロモピコリンアルデヒド（０．１５ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１８ｇ、１５．５４％）。LCMS (方法－D): 保持時間 1.416 分、[M+2H] 404.0。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０５８２】

中間体１６６：２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリミジン－５－カルボアルデヒド

【化４３６】

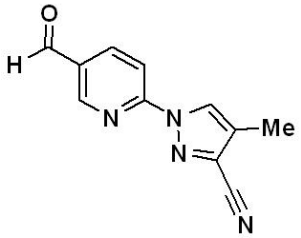


中間体１６６は、中間体１４４と同様の合成方法を用いて、２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．５０ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）および４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（０．２６６ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０ｇ、３３．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.42 (s, 1 H), 9.38 (s, 2 H), 9.58 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.43 分、[M+H] 174.2。

【０５８３】

中間体１６７：１－（５－ホルミルピリジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化４３７】

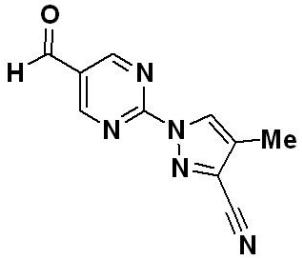


中間体１６７は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－ブロモニコチンアルデヒド（０．３０ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）および４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル（０．１９ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（１．１５ｇ、５２．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 (d, J = 1.00 Hz, 3 H), 8.15 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 8.45 － 8.50 (m, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 9.03 － 9.07 (m, 1 H), 10.14 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.164 分、[M+H] 213.2。

【０５８４】

中間体１６８：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化４３８】

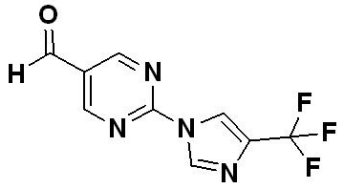


中間体１６８は、中間体１４４と同様の合成方法を用いて、２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．５０ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）および４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル（０．４１ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０ｇ、４０．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.23 (d, J = 1.00 Hz, 3 H), 8.85 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.54 分、[M+H] 214.0。

【０５８５】

中間体１６９：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化４３９】

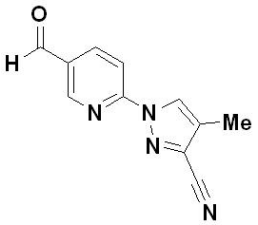


中間体１６９は、中間体１４４と同様の合成方法を用いて、２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．１０ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）および４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（０．１１ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１０ｇ、５８．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 8.62 (t, J = 1.60 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 9.36 (s, 2 H), 10.16 (s, 1 H). LCMS (方法－J): 保持時間 1.80 分、[M+H] 243.0。

【０５８６】

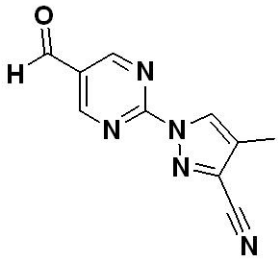
中間体１７０：１－（５－ホルミルピリジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化４４０】

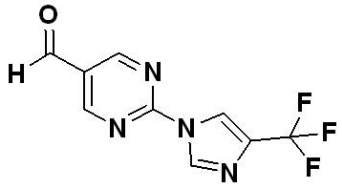


中間体１７０は、中間体２０と同様の合成方法を用いて、６－ブロモニコチンアルデヒド（０．３ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）および４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル（０．１９ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２０ｇ、５８．４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 (d, J = 1.00 Hz, 3 H), 8.15 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 8.45 － 8.50 (m, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 9.03 － 9.07 (m, 1 H), 10.14 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.16 分、[M+H] 213.2。

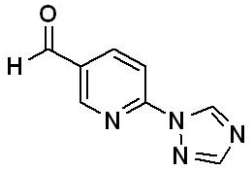
【０５８７】
中間体１７１：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル
【化４４１】



中間体１７１は、中間体１４４と同様の合成方法を用いて、４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル（０．４１３ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）中の２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．５０ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０、４０．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 2.23 (d, J = 1.00 Hz, 3 H), 8.85 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.54 分、[M+H] 214.0。
【０５８８】
中間体１７２：１－（５－ホルミルピリミジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル
【化４４２】



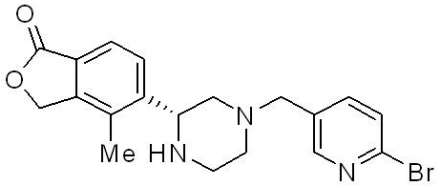
中間体１７２は、中間体１４４と同様の合成方法を用いて、２－クロロピリミジン－５－カルボアルデヒド（０．１０ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）および４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（０．１０ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１０ｇ、５８．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.62 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 9.36 (s, 2 H), 10.16 (s, 1 H). LCMS (方法－J)、保持時間 1.80 分、[M+H] 243.0。
【０５８９】
中間体１７３：６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ニコチンアルデヒド
【化４４３】



中間体１７３は、中間体１３８と同様の合成方法を用いて、６－ブロモニコチンアルデヒド（０．５０ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）および４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（０．２０４ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．３０ｇ、４９．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.07 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.41 (br. s., 1 H), 8.51 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 9.07 (br. s., 1 H), 9.52 (br. s., 1 H), 10.15 (br. s., 1 H), LCMS (方法－O): 保持時間 0.62 分、[M+H] 175.2。
【０５９０】

中間体１７４－Ｉ：（Ｒ）－５－（４－（（６－ブロモピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４４４】

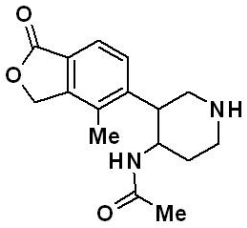


中間体１７４－Ｉは、中間体４と同様の合成方法を用いて、中間体２－Ｉ（０．１８ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）および５－ブロモピコリンアルデヒド（０．１２ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．２２ｇ、２４．５０％）。LCMS (方法－D): 保持時間 1.02 分、[M+2H] 404.4。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０５９１】

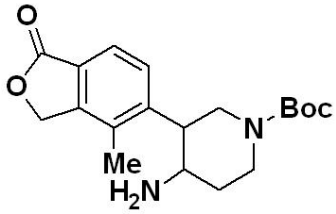
中間体１７５：Ｎ－（３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド

【化４４５】



中間体１７５Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル ４－アミノ－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４４６】

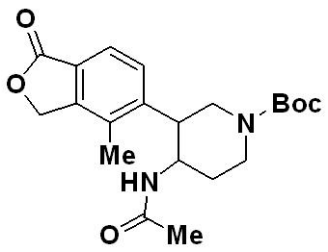


中間体４Ａ（０．２０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、酢酸アンモニウム（０．１３ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で１２時間継続した。得られた溶液に、ＮａＣＮＢＨ４（０．０７ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を環境温度で８時間継続した。反応混合物を真空で乾燥するまで濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）中に取り込み、固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させて、中間体１７５Ａ（０．２０１ｇ、９９．１０％）を得た。残留物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）中に取り込み、固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させて、中間体１７５Ａ（０．２０１ｇ、９９．１０％）を得た。LCMS (方法－I): 保持時間 0.91 分、[Ｍ－Ｈ] 291.5。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０５９２】

中間体１７５Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル ４－アセトアミド－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４４７】



中間体１７５Ａ（０．１８ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．２２ｍＬ、１．５６ｍｍｏｌ）、次いでアセチルクロライド（０．０６ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で２時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をジエチルエーテル（２０ｍＬ）中に取り込み、固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させて、中間体１７５Ｂ（０．２０ｇ、９９．００％）を黄色の固形物として得た。LCMS (方法－I): 保持時間 1.19 分、[M+1] 387.4。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０５９３】

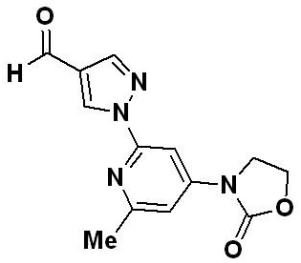
中間体１７５：

中間体１７５は、中間体１９－Ｉと同様の合成方法によって、中間体１７５Ｂ（０．１５ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．３００ｍＬ、３．８６ｍｍｏｌ）から開始して、黄色の固形物として合成した（０．１６０ｇ、粗製）。LCMS (方法－I): 保持時間 0.38 分、[M+1] 289.6。化合物はさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０５９４】

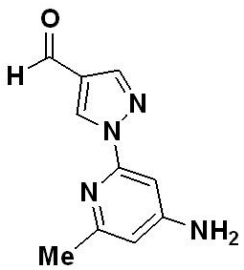
中間体１７６：１－（６－メチル－４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化４４８】



中間体１７６Ａ：１－（４－アミノ－６－メチルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化４４９】



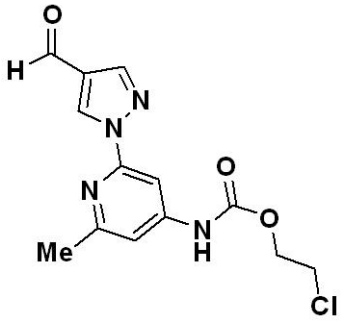
中間体１７６は、中間体６と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（１．５４ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－６－メチルピリジン－

４－アミン（３．００ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（２．１０ｇ、６４．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 6.21 － 6.26 (m, 2 H), 6.97 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.74 分、[M+1] 203.4。

【０５９５】

中間体１７６Ｂ：２－クロロエチル （２－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－６－メチルピリジン－４－イル）カルバメート

【化４５０】



中間体１７６Ｂは、中間体７６Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１７６Ａ（１．００ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）および２－クロロエチル カルボノクロライド（０．７０ｍＬ、６．４３ｍｍｏｌ）から開始して合成した（１．１０ｇ、７２．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.52 (s, 3 H), 3.90 － 3.93 (m, 2 H), 4.41 － 4.43 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 10.59 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.14 分、[M+1] 309.2。

【０５９６】

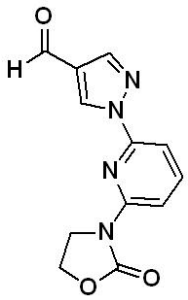
中間体１７６：

中間体１７６は、中間体７６Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１７６Ｂ（１．００ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（０．２６ｇ、６．４８ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．６０ｇ、６８．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.54 (s, 3 H), 4.14 (dd, J = 9.04, 7.03 Hz, 2 H), 4.52 (dd, J = 9.04, 7.03 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.90 分、[M+1] 273.1。

【０５９７】

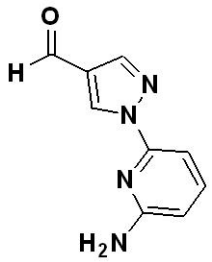
中間体１７７：１－（６－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化４５１】



中間体１７７Ａ：１－（６－アミノピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化４５２】

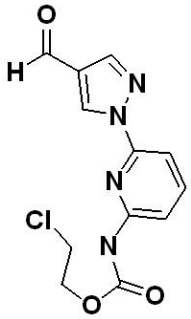


中間体１７７Ａは、中間体６と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（２．００ｇ、２０．８１ｍｍｏｌ）および６－ブロモピリジン－２－アミン（３．６０ｇ、２０．８１ｍｍｏｌ）から開始して合成した（２．００ｇ、５１．１０％）。LCMS (方法－I) 保持時間 0.72 分、[M+H] 189.4。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０５９８】

中間体１７７Ｂ：２－クロロエチル （６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【化４５３】



中間体１７７Ｂは、中間体７６Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１７７Ａ（０．０５ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）および２－クロロエチル カルボノクロライド（０．０４ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）から開始して、黄色の固形物として合成した（０．０９ｇ、６０．００％）。LCMS (方法－I): 保持時間 1.06 分、[M+1] 295.4。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０５９９】

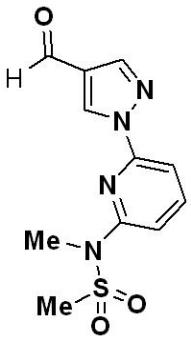
中間体１７７：

中間体１７７Ｂは、中間体７６Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１７７Ｂ（０．０８ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（０．０２ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）から開始して、黄色の固形物として合成した（０．０１ｇ、９９．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.20 － 4.41 (m, 2 H), 4.43 － 4.68 (m, 2 H), 7.69 (dd, J = 6.53, 2.01 Hz, 1 H), 7.87 － 8.16 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.92 分、[M+1] 259.2。

【０６００】

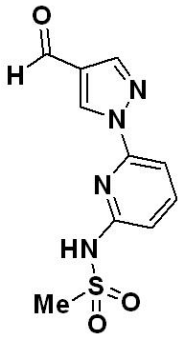
中間体１７８：Ｎ－（６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－メチルメタンスルホンアミド

【化４５４】



中間体１７８Ａ：Ｎ－（６－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド

【化４５５】



中間体１７８Ａは、中間体５９と同様の合成方法を用いて、中間体１７７Ａ（０．４０ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）およびメシル－Ｃｌ（０．２３ｍＬ、２．７６ｍｍｏｌ）から開始して、黄色の固形物として合成した（０．５２ｇ、９２．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.76 (s, 3 H), 7.82 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 9.04 Hz, 1 H), 8.25 － 8.32 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 0.94 分、[M－1] 265.2。

【０６０１】

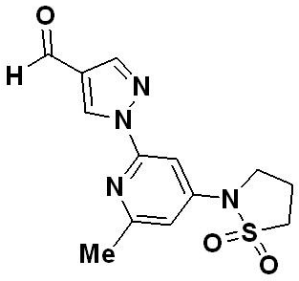
中間体１７８：

中間体１７８は、中間体９３Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１７８Ａ（０．２０ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１．０７ｇ、７．５１ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．１５０ｇ、７１．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.10 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 7.48 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.08 (t, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.93 分、[M+1] 281.1。

【０６０２】

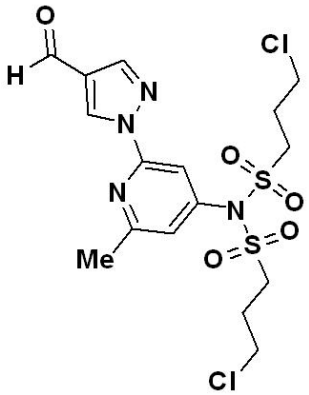
中間体１７９：１－（４－（１，１－ジオキシドイソチアゾリジン－２－イル）－６－メチルピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化４５６】



中間体１７９Ａ：３－クロロ－Ｎ－（（３－クロロプロピル）スルホニル）－Ｎ－（２－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－６－メチルピリジン－４－イル）プロパン－１－スルホンアミド

【化４５７】

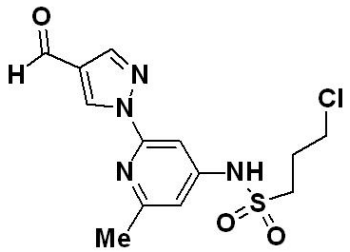


中間体１７９Ａは、中間体５９と同様の合成方法を用いて、中間体１７６Ａ（０．４０ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）および３－クロロプロパン－１－スルホニルクロライド（０．７０ｇ、３．９６ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．８５ｇ、５３．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.17 (t, J = 7.28 Hz, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 3.71 － 3.82 (m, 4 H), 3.86 － 3.96 (m, 4 H), 7.62 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.69 分、[M+2H] 485.2。

【０６０３】

中間体１７９Ｂ：３－クロロ－Ｎ－（２－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－６－メチルピリジン－４－イル）プロパン－１－スルホンアミド

【化４５８】



中間体１７９Ａ（０．８５ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の溶液に、ＮａＨ（０．１４１ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を４時間攪拌した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）でトリチュレートし、真空で乾燥させて、中間体１７９Ｂ（０．５０ｇ、８３．００％）を黄色の固形物とし

て得た。LCMS (方法－I): 保持時間 1.11 分、[M+H] 343.2。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。

【０６０４】

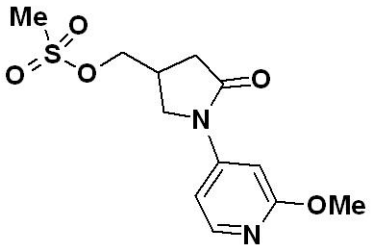
中間体１７９：

中間体１７９は、中間体７６Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１７９Ｂ（０．５０ｇ、１．４６ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（０．１２ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．３５ｇ、７９．５４％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.40 － 2.49 (m, 3 H), 3.60 － 3.69 (m, 3 H), 3.83 － 3.92 (m, 3 H), 7.00 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.13 分、[M+H] 307.2。

【０６０５】

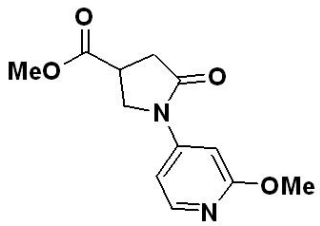
中間体１８０：（１－（２－メトキシピリジン－４－イル）－５－オキソピロリジン－３－イル）メチル メタンスルホネート

【化４５９】



中間体１８０Ａ：メチル １－（２－メトキシピリジン－４－イル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキシレート

【化４６０】

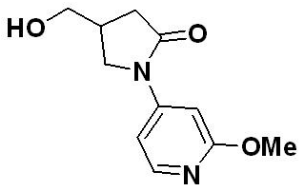


中間体１８０Ａは、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、４－ブロモ－２－メトキシピリジン（１．３１ｇ、６．９９ｍｍｏｌ）およびメチル ５－オキソピロリジン－３－カルボキシレート（１．００ｇ、６．９９ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（１．５０ｇ、８６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.71 － 2.90 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.97 (dd, J = 10.04, 5.52 Hz, 2 H), 4.03 － 4.13 (m, 1 H), 7.05 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 6.02, 2.01 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 5.52 Hz, 1 H). LCMS (方法－I) 保持時間 0.90 分、[M+H] 251.4。

【０６０６】

中間体１８０Ｂ：４－（ヒドロキシメチル）－１－（２－メトキシピリジン－４－イル）ピロリジン－２－オン

【化４６１】



中間体１８０Ｂは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１８０Ａ（１．００ｇ、４．００ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ$_4$（０．４５ｇ、１１．９９ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．８５ｇ、９６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.48 (dd, J = 16.56, 6.02 Hz, 1 H), 2.61 － 2.80 (m, 2 H), 3.55 － 3.69 (m, 2 H), 3.73 (dd, J = 10.04, 5.52 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.00 (dd, J = 9.54, 8.03 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.25 － 7.47 (m, 1 H), 8.06 (d, J = 6.02 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－I): 保持時間 0.58 分、[M+H] 223.3。

【０６０７】

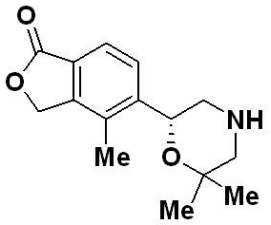
中間体１８０：

中間体１８０Ｂは、中間体５９と同様の合成方法を用いて、中間体１８０Ｂ（０．４０ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）およびメシルクロライド（０．１７ｍＬ、２．１６ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．４５ｇ、８３．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.44 (dd, J = 17.32, 6.78 Hz, 1 H), 2.69 － 2.80 (m, 1 H), 2.83 － 2.95 (m, 1 H), 3.02 － 3.14 (m, 1 H), 3.16 － 3.26 (m, 3 H), 3.64 (dd, J = 10.04, 6.02 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.98 (dd, J = 10.04, 8.03 Hz, 1 H), 4.12 － 4.44 (m, 1 H), 7.05 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.24 － 7.54 (m, 1 H), 8.10 (d, J = 5.52 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.84 分、[M+H] 301.3。

【０６０８】

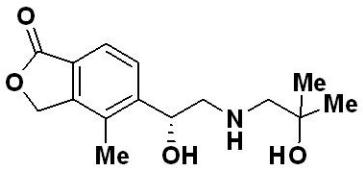
中間体Ｉ８１：（Ｒ）－５－（６，６－ジメチルモルホリン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４６２】



中間体Ｉ８１Ａ－Ｉ：（Ｒ）－５－（１－ヒドロキシ－２－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）エチル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４６３】

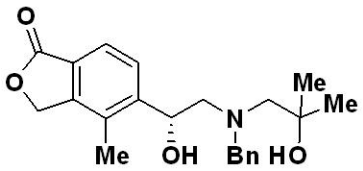


中間体１８１Ａ－Ｉは、中間体１６４Ａ－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１－Ｉ（１．００ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）および１－アミノ－２－メチルプロパン－２－オール（１．００ｇ、１１．２２ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（１．００、３４．７０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.98 － 1.19 (m, 6 H), 2.21 － 2.32 (s, 3 H), 2.60 － 2.67 (m, 2 H), 2.70 － 2.75 (m, 2 H), 4.14 － 4.31 (m, 1 H), 4.97 － 5.12 (m, 1 H), 5.34 － 5.40 (m, 2 H), 5.42 － 5.48 (m,1 H), 7.53－7.80 (m, 2 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－O): 保持時間 0.57 分、[M+H] 280.0。

【０６０９】

中間体Ｉ８１Ｂ－Ｉ：（Ｒ）－５－（２－（ベンジル（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－１－ヒドロキシエチル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４６４】

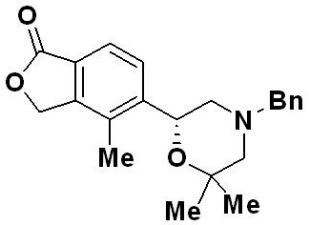


中間体１８１Ｂ－Ｉは、中間体４と同様の合成方法を用いて、中間体１８１Ａ－Ｉ（２．００ｇ、７．１６ｍｍｏｌ）およびベンズアルデヒド（０．９１ｇ、８．５９ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（１．３０ｇ、３８．３０％）。LCMS (方法－L): 保持時間 0.78 分、[M+1] 370。

【０６１０】

中間体Ｉ８１Ｃ－Ｉ：（Ｒ）－５－（４－ベンジル－６，６－ジメチルモルホリン－２－イル）－４－メチルイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【化４６５】



中間体１８１Ｃ－Ｉは、中間体１６４－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１８１Ｂ－Ｉ（１．３０ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．４５ｇ、２６．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.20 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.75 － 1.86 (m, 1 H), 1.88 － 2.01 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.56 － 2.70 (m, 1 H), 2.75 － 2.97 (m, 1 H), 3.43 － 3.66 (m, 2 H), 4.97 － 5.15 (m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.33 － 7.35 (m, 5 H), 7.61 － 7.65 (m, 2 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.67 分、[M+1] 352.4。

【０６１１】

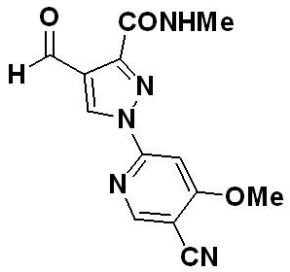
中間体１８１－Ｉ：

中間体１８１Ｂ－Ｉ（０．４０ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）の混合物中の溶液を、窒素で２分間パージした。１０％ Ｐｄ／Ｃ（０．１００ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えて、反応混合物をH_2雰囲気下、環境温度で１６時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物をジエチルエーテル（５０ｍＬ）でトリチュレートし、真空で乾燥させて、中間体１８１－Ｉ（０．３５０ｇ、９９．００％）を淡褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.17 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.50 － 2.57 (m, 2 H), 2.68 － 2.71 (m, 1 H), 2.95 (dd, J = 12.80、2.26 Hz, 1 H), 4.97 (dd, J = 10.54、2.51 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.50 － 7.80 (m, 2 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－O): 保持時間 0.81 分、[M+1] 262.4。

【０６１２】

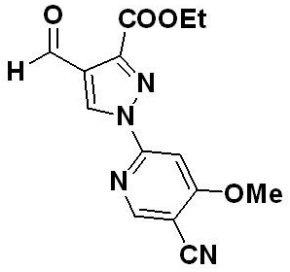
中間体１８２：１－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－４－ホルミル－Ｎ－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド

【化４６６】



中間体１８２Ａ：エチル １－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート

【化４６７】

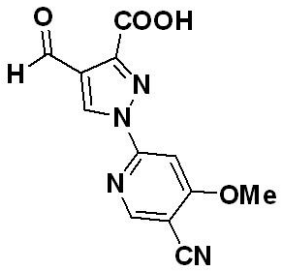


中間体１８２Ａは、中間体６と同様の合成方法を用いて、６－クロロ－４－メトキシニコチノニトリル（１．００ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）およびエチル ４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート（１．４９ｇ、８．９０ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．５０ｇ、２１．０５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.35 (d, J = 7.60 Hz, 3 H), 4.18 (s, 3 H), 4.43 (q, J = 7.20 Hz, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 10.26 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 1.11 分、[M+1] 301.4。

【０６１３】

中間体１８２Ｂ：１－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸

【化４６８】



中間体１８２Ａ（０．３０ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の、水（５ｍＬ）およびＴＨＦ（１５ｍＬ）の混合物中の溶液に、ＬｉＯＨ（０．４８ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を環境温度で４時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、水（３０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ ＨＣｌ溶液で酸性化し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体１８２Ｂ（０．３０ｇ、５６．３０％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.11 (s, 3 H), 7.65 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－L): 保持時間 1.03 分、[M+1] 273.1。

【０６１４】

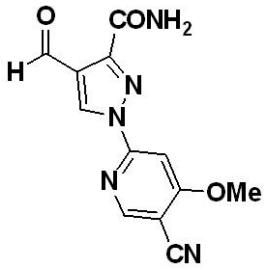
中間体１８２：

中間体１８２Ｂ（０．１０ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２８０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、メタンアミン ＨＣｌ（０．１２ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、次いでＴＥＡ（０．２６ｍｌ、１．８４ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で１６時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、中間体１８２（０．２０ｇ、５１．５０％）を褐色の固形物として得た。LCMS (方法－O): 保持時間 0.87 分、[M+1] 286.4。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０６１５】

中間体１８３：１－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド

【化４６９】

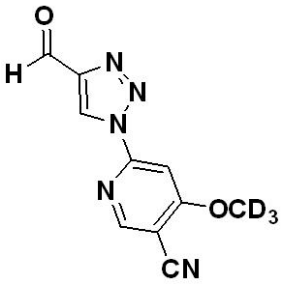


中間体１８３は、中間体１８２と同様の合成方法を用いて、中間体１８２Ｂ（０．２０ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）および塩化アンモニウム（０．３９ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．３０ｇ、１５．０５％）。LCMS (方法－O): 保持時間 0.78 分、[M+1] 272。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０６１６】

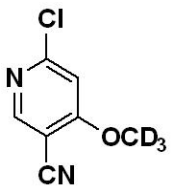
中間体１８４：６－（４－ホルミル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－（メトキシ－ｄ３）ニコチノニトリル

【化４７０】



中間体１８４Ａ：６－クロロ－４－（メトキシ－ｄ３）ニコチノニトリル

【化４７１】



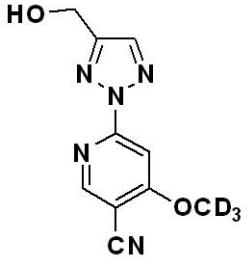
ＣＤ３ＯＤ（０．２０ｍＬ、５．７８ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（０．１１６ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＤＭＡ（２０ｍＬ）中の４，６－ジクロロニコチノニトリル（１．００ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた反応混合物を環境温度で２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチ

ル（２ｘ７５ｍＬ）で希釈した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、０－１００％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１８４Ａ（０．２５ｇ、２５．２０％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.26 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 1.09 分、[M+1] 173.1。

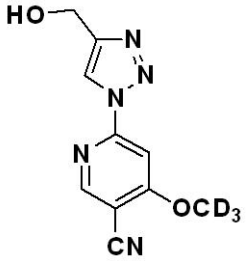
【０６１７】

中間体１８４Ｂ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）－４－（メトキシ－ｄ３）ニコチノニトリル、および中間体１８４Ｃ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－４－（メトキシ－ｄ３）ニコチノニトリル

【化４７２】



184B



184C

中間体１８４Ｂおよび１８４Ｃは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体１８４Ａ（０．２２ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）および中間体２８Ａ（０．２５ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）から開始して合成した。第一溶出化合物は、中間体１８４Ｂと表され、灰白色の固形物として得た（０．１２ｇ、４０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.68 (s, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.70 分、[M+1] 235.5。第二溶出化合物は、中間体１８４Ｃと表され、淡黄色の固形物として得た（０．０６ｇ、１９．９８％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.63 (s, 2 H), 5.40 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.70 分、[M+1] 235.5。

【０６１８】

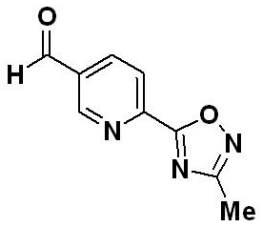
中間体１８４：

中間体１８４は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１８４Ｂ（０．０５ｇ、０．２１ｍｍ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．１８ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．０５ｇ、９９．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.01 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０６１９】

中間体１８５：６－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ニコチンアルデヒド

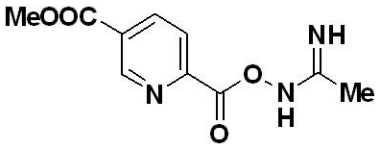
【化４７３】



中間体１８５Ａ：メチル ６－（（（（１－アミノエチル）アミノ）オキシ）カルボニル）

ニコチネート

【化４７４】

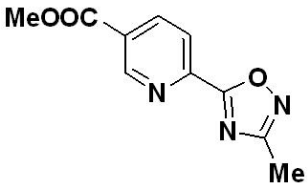


５－（メトキシカルボニル）ピコリン酸（０．６０ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の溶液に、塩化オキサリル（０．５８０ｍＬ、６．６２ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で１時間撹拌した。反応液を真空で留去した。残留物をＴＨＦ（２０ｍＬ）中に再溶解させ、ＴＥＡ（２．３１ｍｌ、１６．５６ｍｍｏｌ）、次いで（Ｅ）－Ｎ’－ヒドロキシアセトイミドアミド（０．３７ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を環境温度で２時間撹拌した。得られた反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、０－１００％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１８５Ａ（０．１８ｇ、２２．７２％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d) δ ppm 1.83 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 6.47 (br. s., 2 H), 8.29 (dd, J = 0.80, 8.40 Hz, 1 H), 8.42 (dd, J = 2.00, 8.00 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.61 分、[M+1] 238.1。

【０６２０】

中間体１８５Ｂ：メチル ６－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ニコチネート

【化４７５】

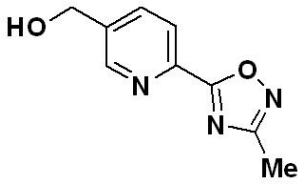


中間体１８５（０．１５ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の撹拌溶液に、１Ｍ ＴＢＡＦのＴＨＦ溶液（１．２６ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ）を加え、生じた反応混合物を環境温度で１８時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－１２ｇ、０－４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１８５Ｂ（０．１４ｇ、１００％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 8.26 (dd, J = 0.80, 8.40 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J = 2.00, 8.00 Hz, 1 H), 9.38 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 0.93 分、[M+1] 220.1。

【０６２１】

中間体１８５Ｃ：（６－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）メタノール

【化４７６】



中間体１８５Ｃは、中間体６０Ｂと同様の合成方法によって、中間体１８５Ｂ（０．１２ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ４（０．０４ｇ、１．００ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１０ｇ、９６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.44 (s, 3 H), 4.65 (d, J = 5.60, 2 H), 5.54 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 6.80 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H). LCMS (方法－I) 保持時間 0.74 分、[M－H] 192.2。

【０６２２】

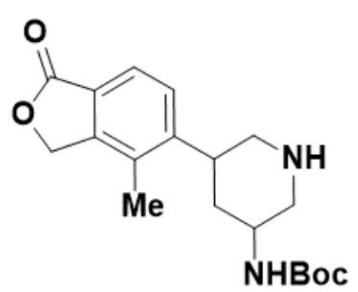
中間体１８５：

中間体１８５は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１８５Ｃ（０．０７ｇ、０．３７ｍｍ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．３１ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．１０ｇ、３９．００％）。LCMS (方法－L): 保持時間 0.78 分、[M+1] 190.0。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

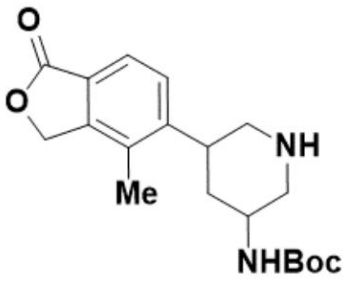
【０６２３】

中間体１８６Ａおよび１８６Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル （５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート

【化４７７】



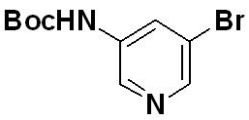
ジアステレオマー-I (186A)



ジアステレオマー-I (186B)

中間体１８６Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル （５－ブロモピリジン－３－イル）カルバメート

【化４７８】

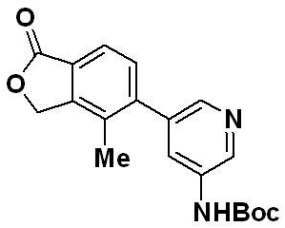


５－ブロモニコチン酸 ＨＣｌ塩（４．００ｇ、１９．８０ｍｍｏｌ）のトルエン（２５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＥＡ（１３．８０ｍＬ、９９ｍｍｏｌ）、次いでジフェニルホスホリルアジド（６．５４ｇ、２３．７６ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６０℃で２時間加熱した。ｔ－ブタノール（２５ｍＬ）を加えた後、反応混合物を１００℃で１８時間加熱した。得られた反応混合物を真空で留去し、１０％ ＮａＨＣＯ３溶液で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、４０－８０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１８６Ｃ（４．００ｇ、７４．００％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.49 (s, 9 H), 8.17 (s, 1 H), 8.29 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 9.82 (s, 1 H). LCMS (方法－L): 保持時間 1.32 分、[M+2] 274.7。

【０６２４】

中間体１８６Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル （５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピリジン－３－イル）カルバメート

【化４７９】



中間体１８６Ｃ（４．００ｇ、１４．６５ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（１００ｍＬ）および水（１０ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液に、中間体２Ｂ（４．８２ｇ、１７．５７ｍｍｏｌ）およびＣｓ２ＣＯ３（９．５４ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を窒素で１０分間パージし、Ｐｄ（Ｐｈ３Ｐ）４（０．８６ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を１００℃で１８時間加熱し、環境温度に冷却した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、０－４０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１８６Ｄ（５．００ｇ、９４．００％）を淡褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.49 (s, 9 H), 2.22 (s, 3 H), 5.47 (s, 2 H), 7.47 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.93(d, J = 2.00 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－O): 保持時間 1.12 分、[M+1] 341.5。

【０６２５】

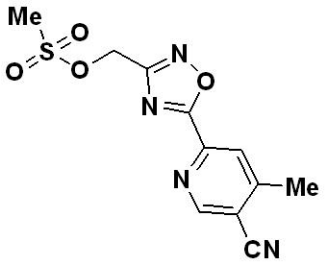
中間体１８６Ａおよび１８６Ｂ：

中間体１８６は、中間体１１８Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１８６Ｄ（５．００ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した。２つのジアステレオマーをＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤＨ（２５０ｘ４．６ｍｍ） ５ミクロン；０．２％ ＮＨ４ＯＨ／ＭｅＯＨ、流速：１．２ｍＬ／分、温度：２７℃、ＵＶ：２１０ｎｍ］によって分離した。第一溶出化合物（保持時間 ４．０８分）は、中間体１８６Ａ：Ｄｉａ－Ｉと表され、淡黄色の固形物として得た（０．１５ｇ、２．９６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.38 (s, 9 H), 1.45 －1.50 (m, 1 H), 1.81 － 1.96 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.40 － 2.45 (m, 2 H), 2.78 － 2.89 (m, 1 H), 2.94 － 3.11 (m, 2 H), 3.36 － 3.50 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 6.73 － 6.75 (m, 1 H), 7.38 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.30 Hz, 1 H). (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－O): 保持時間 0.84 分、[M+1] 347.6。第二溶出化合物（保持時間 ７．９９分）は、中間体１８６Ｂ：Ｄｉａ－ＩＩと表され、淡黄色の固形物として得た（０．１２ｇ、２．３７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.38 (s, 9 H), 1.45 －1.50 (m, 1 H), 1.81 － 1.96 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.40 － 2.45 (m, 2 H), 2.78 － 2.89 (m, 1 H), 2.94 － 3.11 (m, 2 H), 3.36 － 3.50 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 6.73－6.75 (m, 1 H), 7.38 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－O): 保持時間 0.86 分、[M+1] 347.6。

【０６２６】

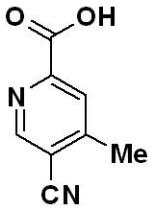
中間体１８７：（５－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メチル メタンスルホネート

【化４８０】



中間体１８７Ａ：５－シアノ－４－メチルピコリン酸

【化４８１】

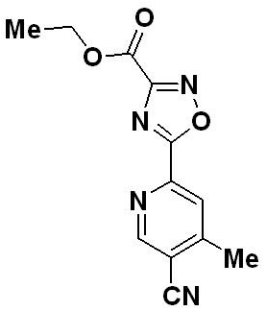


中間体１８７Ａは、中間体１８２Ｂと同様の合成方法を用いて、メチル ５－シアノ－４－メチルピコリネート（１．００ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（０．２７ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．７０ｇ、７６．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS: (方法－I) 保持時間: 0.41 分、[M+1]: 163.3。

【０６２７】

中間体１８７Ｂ：エチル ５－（５－シアノ－４－メチルピリジン－２－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキシレート

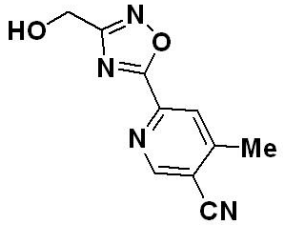
【化４８２】

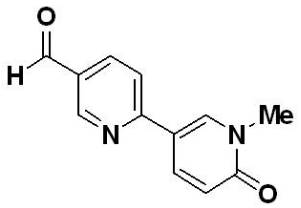


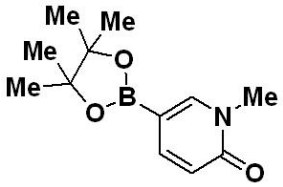
中間体１８７Ａ（０．７０ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中の攪拌溶液に、ＴＥＡ（２．４１ｍＬ、１７．２７ｍｍｏｌ）、エチル （Ｚ）－２－アミノ－２－（ヒドロキシイミノ）アセテート（０．０７ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）、次いで１－プロパンホスホン無水物（５．４９ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を７０℃で１８時間加熱した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、３５％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１８７Ｂ（０．５０ｇ、４４．９０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.51 (t, J = 7.03 Hz, 3 H), 2.66 － 2.77 (s, 3 H), 4.59 (q, J = 7.36 Hz, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H). LCMS (方法－I) 保持時間 1.39 分、[M+H] 259.3。

【０６２８】

中間体１８７Ｃ：６－（３－（ヒドロキシメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５

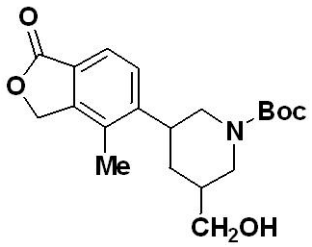
－イル）－４－メチルニコチノニトリル
【化４８３】


中間体１８７Ｃは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１８７Ｂ（０．７０ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ４（０．２０ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．２５ｇ、４２．７０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.62 (s, 3 H), 4.67 (d, J = 4.60 Hz, 2 H), 5.83 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H). LCMS (方法－I) 保持時間 0.74 分、[M－H] 217.0。
【０６２９】
中間体１８７：
中間体１８７は、中間体５９と同様の合成方法を用いて、中間体１８７Ｃ（０．２５ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）およびメシルクロライド（０．０９ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１５ｇ、６．６１％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.37 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 5.01 (s, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.76 (d, J = 4.80 Hz, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 1.08 分、[M+1] 295.2。
【０６３０】
中間体１８８：１’－メチル－６’－オキソ－１’，６’－ジヒドロ－［２，３’－ビピリジン］－５－カルボアルデヒド
【化４８４】


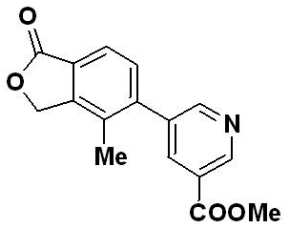
中間体１８８Ａ：１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン
【化４８５】


中間体１８８Ａは、中間体２Ｂと同様の合成方法を用いて、５－ブロモ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（０．１０ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．７５ｇ、６０．００％）。LCMS (方法－H): 保持時間 1.08 分、[M+1] 252.2。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。
【０６３１】
中間体１８８：
中間体１８８は、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体１８８Ａ（０．６１ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）および６－ブロモニコチンアルデヒドから開始して、褐色の固形物として合成した（０．２５ｇ、２４．２７％）。LCMS (方法－O): 保持時間 0.55 分、[M+

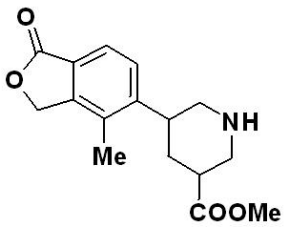
1] 215。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、次のステップに直接用いた。
【０６３２】
中間体１８９－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶ：ｔｅｒｔ－ブチル ３－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【化４８６】



中間体１８９Ａ：メチル ５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ニコチネート
【化４８７】



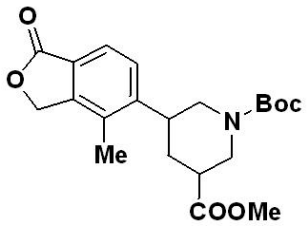
中間体１８９Ａは、中間体２Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体２Ｂ（２．００ｇ、７．３０ｍｍｏｌ）およびメチル ５－ブロモニコチネート（１．５０ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（１．３０ｇ、６３．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 7.43 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.68 分、[M+1] 284.1。
【０６３３】
中間体１８９Ｂ：メチル ５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート
【化４８８】



中間体１８９Ｂは、中間体１１８Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１８９Ａ（１．３０ｇ、４．５９ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（１．３０ｇ、９８．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.97 － 2.06 (m, 1 H), 2.08 － 2.16 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.68 － 2.73 (m, 1 H), 2.75 － 2.81 (m, 1 H), 2.83 － 2.92 (m, 1 H), 2.97 － 3.08 (m, 1 H), 3.11 － 3.23 (m, 1 H), 3.28 － 3.35 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.52 (d, J = 8.00 Hz, 1 H) 7.62 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－O): 保持時間 0.65 分、[M+1] 290.1。
【０６３４】

中間体１８９Ｃ：１－（ｔｅｒｔ－ブチル） ３－メチル ５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート

【化４８９】



中間体１８９Ｃは、中間体１５４Ａ－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１８９Ｂ（１．３０ｇ、４．５０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（１．００ｇ、７０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 1.97 － 2.06 (m, 1 H), 2.08 － 2.16 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.68 － 2.73 (m, 1 H), 2.75 － 2.81 (m, 1 H), 2.83 － 2.92 (m, 1 H), 2.97 － 3.08 (m, 1 H), 3.11 － 3.23 (m, 1 H), 3.28 － 3.35 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 7.52 (d, J = 8.00 Hz, 1 H) 7.62 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), LCMS (方法－I): 保持時間 1.28 分、[M+H] 390.3。

【０６３５】

中間体１８９－Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶ：

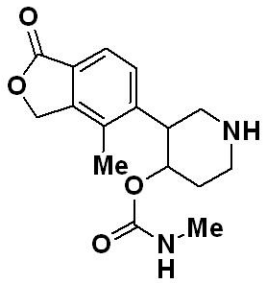
中間体１８９Ｃ（２．００ｇ、５．１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、２Ｍ ＬｉＢＨ$_4$のＴＨＦ中の溶液（１２．８４ｍＬ、２５．７０ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を７０℃で１８時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、１０％ ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。ラセミ体をＳＦＣ［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤＨ（２５０ｘ４．６ｍｍ） ５ミクロン；０．２％ ＮＨ$_4$ＯＨ／ＭｅＯＨ、流速：１．２ｍＬ／分、温度：２７℃、ＵＶ：２１０ｎｍ］によって個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ６．１２分）は、中間体１８９－Ｉとして表され、淡黄色の固形物として得た（０．１２ｇ、６．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 1.70 － 1.79 (m, 1 H), 1.77 (br. s., 1 H), 1.80 (br. s., 1 H), 2.29 (s, 3 H) 2.64 － 2.78 (m, 1 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.39 － 3.47 (m, 3 H), 4.00 (br. s., 1 H), 4.20 (br. s., 1 H), 4.70 (br. s., 1 H), 5.29 － 5.51 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.30 Hz, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.04 分、[M+1] 362.4。第二溶出化合物（保持時間 ６．３７分）は、中間体１８９－ＩＩとして表され、淡黄色の固形物として得た（０．０４ｇ、２．１６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 1.70 － 1.79 (m, 1 H), 1.80－1.86 (m.、2 H), 2.32 (s, 3 H) 2.64 － 2.78 (m, 1 H), 2.96 － 2.99 (m.、1 H), 3.39 － 3.47 (m, 3 H), 3.82－3.90 (m.、1 H), 3.94 － 4.16 (m.、1 H), 4.63 (br. s., 1 H), 5.40 － 5.44 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.30 Hz, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.07 分、[M+1] 362.4。第三溶出化合物（保持時間 ７．７分）は、中間体１８９－ＩＩＩとして表され、淡黄色の固形物として得た（０．０８ｇ、４．３３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 1.77－1.92 (m.、3 H), 2.29 (s, 3 H) 2.64 － 2.78 (m, 1 H), 3.05 － 3.20 (m, 2 H), 3.42－ 3.52 (m, 2 H), 3.80 － 4.00 (m, 2 H), 4.55 (br. s., 1 H), 5.4 (s, 2 H), 7.50 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.30 Hz, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.04 分、[M+1] 362.4。第四溶出化合物（保持時間 ８．３８分）は、中間体１８９－ＩＶとして表され、淡黄色の固形物として得た（０．０３ｇ、１．６２％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 1.77 － 1.92 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H) 2.64 － 2.78 (m, 1 H), 3.05 － 3.20 (m, 2 H), 3.42 － 3.52 (m, 2 H), 3.80 － 4.00 (m.、2 H), 4.55 (br. s., 1 H), 5.4

(s, 2 H), 7.50 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.30 Hz, 1 H). LCMS (方法－O) : 保持時間 1.07 分、[M+1] 362.4。

【０６３６】

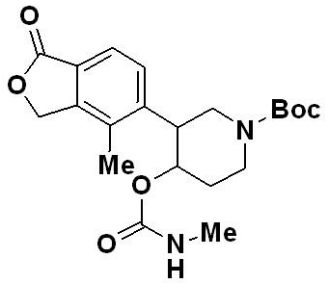
中間体１９０：３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－４－イル メチルカルバメート

【化４９０】



中間体１９０Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル ３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－４－（（メチルカルバモイル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４９１】



中間体５２Ａ（０．３０ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍｌ）中の撹拌溶液に、ＮａＨ（４１．６ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、次いでＣＤＩ（０．２１ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を環境温度で１０分間撹拌した。得られた反応混合物に、メチルアミン ヒドロクロライド（０．２３ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）を加え、環境温度で撹拌を１８時間継続した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、０－８０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）で精製し、中間体１９０Ａ（０．１５ｇ、４３．００％）を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 2.04 － 2.13 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.77 － 3.17 (m, 3 H), 3.69 － 3.95 (m, 1 H), 3.98 － 4.19 (m, 2 H), 5.07 － 5.30 (m, 1 H), 5.40 (d, J = 5.02 Hz, 2 H), 6.57 － 6.90 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.53 Hz, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.16 分、[M－56] 349.5。

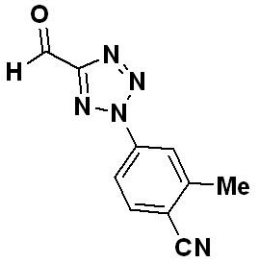
中間体１９０：

中間体１９０は、中間体３８－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１９０Ａ（０．１５ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．８０ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.04 － 2.13 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.77 － 3.17 (m, 3 H), 3.69 － 3.95 (m, 1 H), 3.98 － 4.19 (m, 2 H), 5.07 － 5.30 (m, 1 H), 5.40 (d, J = 5.02 Hz, 2 H), 6.57 － 6.90 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－O): 保持時間 0.44 分、[M+1] 305.5。

【０６３７】

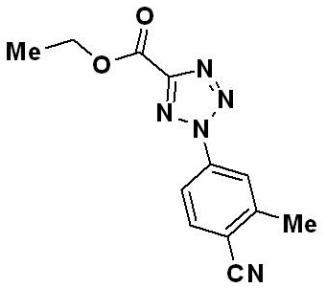
中間体１９１：４－（５－ホルミル－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－２－メチルベンゾニトリル

【化４９２】



中間体１９１Ａ：エチル ２－（４－シアノ－３－メチルフェニル）－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキシレート

【化４９３】

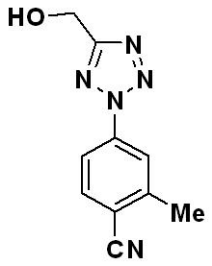


４－アミノ－２－メチルベンゾニトリル（１．００ｇ、７．５７ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液に、０℃で、濃縮ＨＣｌ（４．６０ｍＬ、１５１ｍｍｏｌ）および亜硝酸ナトリウム（１．０４ｇ、１５．１３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を０℃で２０分間撹拌した。他の５０ｍＬ丸底フラスコに、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）、ベンゼンスルホノヒドラジド（１．３０ｇ、７．５７ｍｍｏｌ）、次いでエチル ２－オキソアセテート（１．５４５ｇ、１５．１３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で１時間撹拌した。反応混合物を真空で留去し、（エチル（Ｅ）－２－（２－（フェニルスルホニル）ヒドラゾノ）アセテートを得て、これをピリジン（１２．２４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）中に溶解させ、反応（ジアゾ化）の第一セットを含む反応混合物に加えた。得られた反応混合物を環境温度で１８時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで真空で濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、３５－５５％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１９１Ａ（０．１５ｇ、７．７１％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.48 (t, J = 7.20 Hz, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 4.55 (q, J = 6.90 Hz, 2 H), 8.0 (d, J = 8.40 Hz, 1 H), 8.22 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H). LCMS (方法－I) 保持時間 1.60 分、[M+H] 258.1。

【０６３８】

中間体１９１Ｂ：４－（５－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－２－メチルベンゾニトリル

【化４９４】



中間体１９１Ｂは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１９１Ａ（０．１５ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．１２ｇ、８３．００％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.50 (s, 3 H), 4.81 (d, J = 6.00 Hz, 2 H), 5.81 (t, J = 6.00 Hz, 1 H), 8.09 (s, 2 H) 8.25 (s, 1 H). LCMS (方法－I) 保持時間 0.97 分、[M+H] 216.4。

【０６３９】

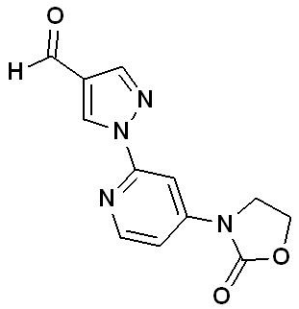
中間体１９１：

中間体１９１は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１９１Ｂ（０．１２ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．３５ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０８ｇ、６７．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.66 (s, 3 H), 8.11 － 8.16 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.87 分、[M－H] 212.0。

【０６４０】

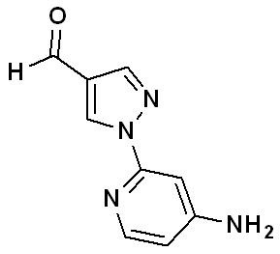
中間体１９２：１－（４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化４９５】



中間体１９２Ａ：１－（４－アミノピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド

【化４９６】



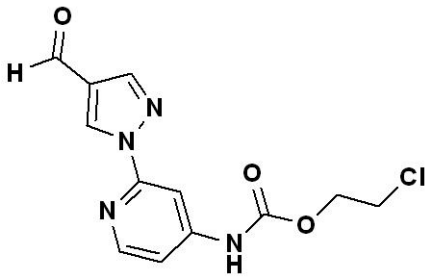
中間体１９２Ａは、中間体６と同様の合成方法を用いて、１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（０．８０ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）および２－ブロモピリジン－４－アミン（１．４４ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）から開始し、淡黄色の固形物として合成した（０．４０ｇ、２６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 6.49 － 6.53 (m, 3 H), 7.12 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 5.52 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 1.00 Hz,

1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 0.73 分、[M+H] 189.1。

【０６４１】

中間体１９２Ｂ：２－クロロエチル （２－（４－ホルミル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－４－イル）カルバメート

【化４９７】



中間体１９２Ｂは、中間体７６Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１９２Ａ（０．３０ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）および２－クロロエチル クロロホルメート（０．２７ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）から開始し、淡黄色の固形物として合成した（０．２０ｇ、４３．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.89 － 3.93 (m, 2 H), 4.41 － 4.45 (m, 2 H), 7.47 (dd, J = 5.52, 2.01 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 6.02 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.92 分、[M+H] 295。

【０６４２】

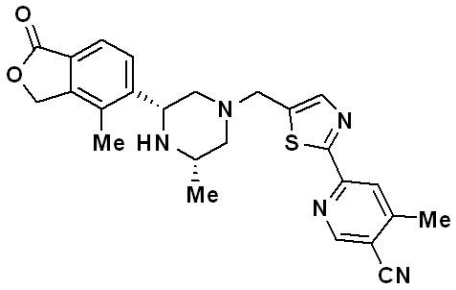
中間体１９２：

中間体１９２は、中間体７６Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１９２Ｂ（０．１５ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（０．０２ｇ、１．０１８ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．１０ｇ、５６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.16 (dd, J = 8.93、6.97 Hz, 2 H), 4.50 － 4.55 (m, 2 H), 7.52 (dd, J = 5.75、2.08 Hz, 1 H), 8.31 (s, 2 H), 8.47 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.20 分、[M+H] 259.1。

【０６４３】

実施例１１３－Ｉ：４，４－メチル－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）チアゾール－２－イル）ニコチノニトリル

【化４９８】



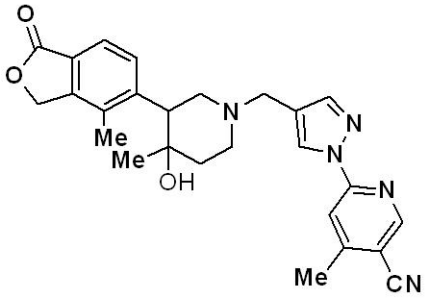
実施例１１３－Ｉは、中間体２３Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体５５－Ｉ（０．２０ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）および中間体５３（０．２６ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（０．０２ｇ、３２．３０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.20 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.60 (br. s., 2 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.71 － 3.96 (m, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.37 (br. s., 2 H), 7.65 (m, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS/HPLC (方法－S): 保持時間 1.69 分、[M+H] 460.2、純度: 100%。(方

法－R): 保持時間 1.25 分、［M+H］460.2、純度: 96.09%。

【０６４４】

実施例１１４－Ｉ：６－（４－（（４－ヒドロキシ－４－メチル－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化４９９】

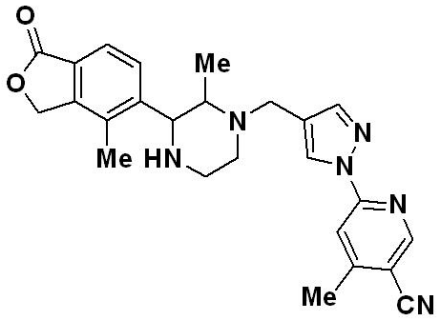


実施例１１４－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体７２（０．０２ｇ、０．９１９ｍｍｏｌ）および中間体６（０．０２ｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）から開始して合成した。ラセミ体をＳＦＣ［Ｌｕｘセルロース－２（２５０ｘ２１．５ｍｍ） ５ミクロン；０．１％ ＤＥＡ／ＩＰＡ＋ＡＣＮ（１０：９０）、流速：１．０ｇ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２３５ｎｍ］によって個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ７．３４分）は、実施例１１４－Ｉとして表され、灰白色の固形物として得た（０．０１ｇ、３．８６%）。^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 1.62 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 1.79 (td, J = 12.80, 4.3 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.46 －2.39 (m, 1H), 2.59 － 2.54 (m, 4 H), 2.64 － 2.60 (m, 1 H), 2.71 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 3.12 (dd, J = 11.20, 3.4 Hz, 1 H), 3.58 － 3.50 (m, 2 H), 4.34 (br. s., 1 H), 5.45 － 5.23 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.88 － 7.75 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H). HPLC/ LCMS (方法－R): 保持時間 1.14 分、[M+H] 458.2、純度: 100%。(方法－S): 保持時間 1.46 分、[M+H] 458.2、純度: 100%。キラル純度 (方法－XXVIII): 保持時間 7.34 分、100% ee。

【０６４５】

実施例１１５－Ｉ：４－メチル－６－（４－（（２－メチル－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化５００】



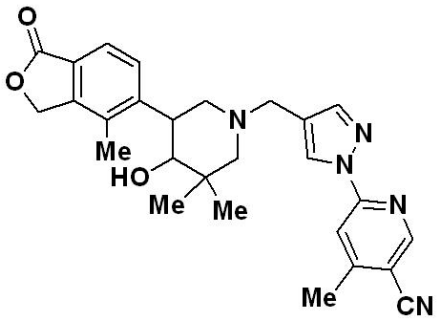
実施例１１５－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体７１－Ｉ（０．１５ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）および中間体６（０．１０ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０１ｇ、５．８６%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.67 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.66 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 3.08 － 2.86 (m, 3 H), 3.17 (d, J = 5.10 Hz, 1 H), 3.61 (br. s., 2 H), 4.31 (br. s., 1 H), 5.35 (s, 2 H), 7.66 (s, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS/HPLC (方

法－R): 保持時間 1.04 分、[M+H] 443.2、純度: 98.77%。(方法－S): 保持時間 1.46 分、[M+H] 443.2、純度: 98.63%。キラル純度 (方法－V): 保持時間 7.99 分、97.93% ee。

【０６４６】

実施例１１６－Ｉ：６－（４－（（４－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル

【化５０１】

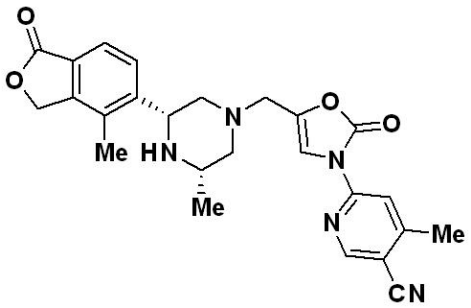


実施例１１６－Ｉは、実施例１－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体７３－Ｉ（０．０２ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）および中間体６（０．０３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０１ｇ、１５．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.90 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.24 (s, 1 H), 2.03(t, J = 11.10 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.64 － 2.56 (m, 4 H), 2.78 (d, J = 10.30 Hz, 1 H), 3.29 (d, J = 4.20 Hz, 1 H), 3.54 － 3.38 (m, 3 H), 4.42 (d, J = 6.10 Hz, 1 H), 5.44 － 5.29 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H). HPLC/LCMS (方法－R): 保持時間 1.12 分、[M+H] 472.3、純度: 96.20%。(方法－S): 保持時間 1.82 分、[M+H] 472.3、純度: 94.72%。キラル純度 (方法－V): 保持時間 4.17 分、100% ee。

【０６４７】

実施例１１７－Ｉ：４－メチル－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２－オキソオキサゾール－３（２Ｈ）－イル）ニコチノニトリル

【化５０２】



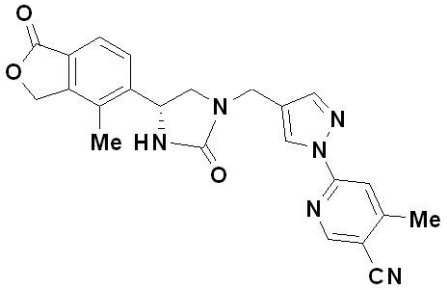
実施例１１７－Ｉは、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体７５（０．０７ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．０５ｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０２ｇ、２１．１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.04 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.24 (s, 1 H), 1.95 － 1.74 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.61 － 2.53 (m, 3 H), 2.83 (d, J = 10.3 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.48 (s, 2 H), 4.16 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.46 － 5.30 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.24 － 8.15 (m, 1 H), 8.84 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－R): 保持時間 0.93 分、[M+H]

460.2、純度: 97.01%。(方法－S): 保持時間 1.42 分、[M+H] 460.2、純度: 95.11%。

【０６４８】

実施例１１８－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（４－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化５０３】

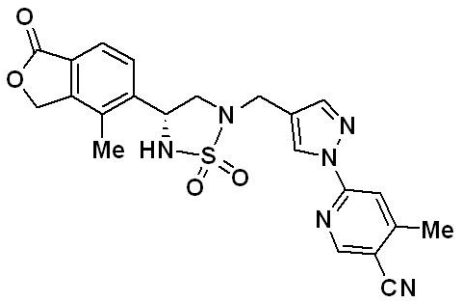


中間体１３１－Ｉ（０．０５ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．０３ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）、次いでＣＤＩ（０．０３ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を７０℃で１時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をＨＰＬＣ［ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（１９ｘ１５０ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：０．１％ ＴＦＡ；溶媒Ｂ：アセトニトリル；勾配：２５分にわたり、１０－４０％Ｂ、流速：１５ｍＬ／分、保持時間 １３．７２分、ＵＶ：２４０ｎｍ］によって精製し、実施例１１８－Ｉ（０．０１２ｇ、２０．４１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.93 (dd, J = 8.93, 6.48 Hz, 1 H), 3.87 (t, J = 8.93 Hz, 1 H), 4.13 － 4.34 (m, 2 H), 5.06 (t, J = 7.09 Hz, 1 H), 5.31 － 5.45 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H). LCMS/HPLC (方法－S): 保持時間 1.60 分、[M+H] 429.1、純度: 96.70%。(方法－R): 保持時間 1.61 分、[M+H] 429.1、純度: 97.92%。キラル純度 (方法－XVIII:): 保持時間 13.72 分、95.00% ee。

【０６４９】

実施例１１９－Ｉ：（Ｒ）－４－メチル－６－（４－（（４－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－１，１－ジオキシド－１，２，５－チアジアゾリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化５０４】



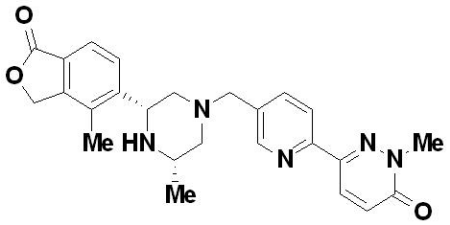
中間体１３１－Ｉ（０．０６ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のピリジン（０．５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、スルファミド（０．３０ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を１２５℃で１６時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をＨＰＬＣ［Ｓｕｎ

ｆｉｒｅ ＯＢＤ－Ｃ１８（３０ｘ２５０ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；溶媒Ｂ：アセトニトリル；勾配：１２分にわたり、２０－５０％Ｂ、流速：２５ｍＬ／分、保持時間 １７．５５分、ＵＶ：２４０ｎｍ］によって精製し、実施例１１９－Ｉ（０．０２ｇ、２４．５５％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.94 (dd, J = 9.90, 7.70 Hz, 1 H), 3.92 － 4.08 (m, 2 H), 4.20 (d, J = 14.43 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 7.42 Hz, 1 H), 5.30 － 5.43 (m, 2 H), 7.65 － 7.78 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 7.09 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), LCMS/HPLC (方法－S): 保持時間 1.42 分、［M+H］465.1、純度: 100%。(方法－R): 保持時間 1.41 分、［M+H］465.1、純度: 100 %。［M+H］465.1、キラル純度 (方法－XVIII): 保持時間 17.55 分、97.25% ee。

【０６５０】

実施例１２０－Ｉ：２－メチル－６－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピリジン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン

【化５０５】

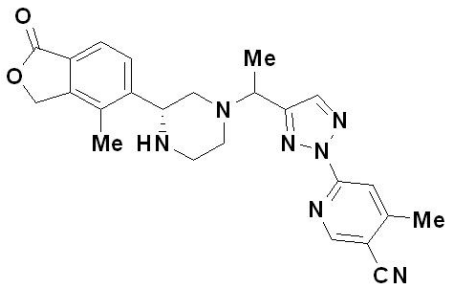


実施例１２０－Ｉは、中間体２３Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体９６－Ｉ（０．１５ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）および中間体１０２（０．０１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０２ｇ、１１．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 5.90 Hz, 3 H), 1.68 － 1.82 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.76 (t, J = 10.00 Hz, 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.52 － 3.65 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.17 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.27 － 5.46 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 9.80 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.20 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 9.80 Hz, 1 H), 8.57 (br. s., 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS/HPLC (方法－S): 保持時間 1.17 分、[M+H] 446.2、純度: 100%。(方法－R): 保持時間 0.60 分、[M+H] 446.2、純度: 99.60%。キラル純度 (方法－ XI): 保持時間 12.50 分、100% ee。

【０６５１】

実施例１２１－Ｉ：４－メチル－６－（４－（１－（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル（Ｄｉａ－Ｉ：Ｅｎａ－Ｉ）、および実施例１２１－Ｉ：４－メチル－６－（４－（１－（（Ｒ）－３－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル（Ｄｉａ－ＩＩ：Ｅｎａ－Ｉ）

【化５０６】

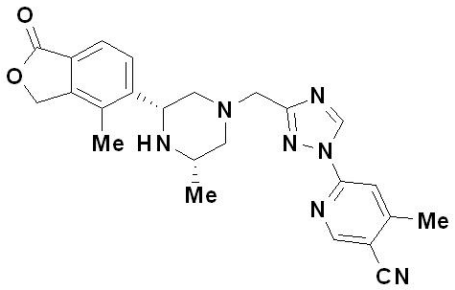


中間体１０１（０．１００ｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（６ｍＬ）中の撹拌溶液に、中間体２－Ｉ（０．０８ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、次いでK_2CO_3（０．０９ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で４時間撹拌した。反応混合物をＡＣＮ（２０ｍＬ）で希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を真空で留去して、残留物をＨＰＬＣ［Ｓｕｎｆｉｒｅ ＯＢＤ（２５０ｘ３０ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１５．５分にわたり、３０－１００％Ｂ、保持時間－１２．０７、ＵＶ：２５４ｎｍ］によって精製し、ラセミ体を得て、これを超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）［Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＯＪ－Ｈ（２５０ｘ２１ｍｍ） ５ミクロン；０．２％ NH_4OH／ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（１：１）、流速：７０．０ｍＬ／分。温度：３０℃、ＵＶ：２９０ｎｍ］によって２つの個々のエナンチオマーに分離した。第一溶出化合物（保持時間 ５．９分）は、実施例１２１－Ｉとして表され、白色の固形物として得た（０．０２ｇ、１２．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.43 (d, J = 7.00 Hz, 3 H), 1.87 (t, J = 10.30 Hz, 1 H), 2.12 － 2.20 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.75 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 2.83 － 2.92 (m, 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 4.07 (d, J = 7.00 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。HPLC (方法－P): 保持時間 7.92 分、純度: 97.9 %。(方法－Q): 保持時間 6.98 分、純度: 98.0 %。LCMS (方法－D): 保持時間 1.73 分、[M+H] 444.2。キラル純度 (方法－XX): 保持時間 4.79 分、99.5 % ee。第二溶出化合物（保持時間 ７．７０分）は、実施例１２１－ＩＩとして表され、白色の固形物として得た（０．０２ｇ、１２．９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.43 (d, J = 7.00 Hz, 3 H), 1.87 (t, J = 10.30 Hz, 1 H), 2.12 － 2.20 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.75 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 2.83 － 2.92 (m, 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 4.07 (d, J = 7.00 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。HPLC (方法－P): 保持時間 7.83 分、純度: 98.20 %。(方法－Q): 保持時間 7.02 分、純度: 98.8%。LCMS (方法－D): 保持時間 1.84 分、[M+H] 444.2。キラル純度 (方法－XX): 保持時間 6.34 分、98.60 % ee。

【０６５２】

実施例１２２－Ｉ：４－メチル－６－（３－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ニコチノニトリル

【化５０７】

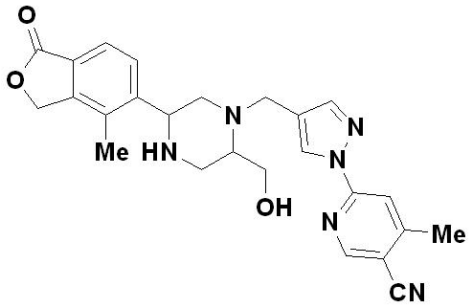


実施例１２２－Ｉは、中間体２０と同様の合成方法を用いて、中間体９７（０．０３ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）および６－ブロモ－４－メチルニコチノニトリル（０．０２ｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０２ｇ、２８．４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.21 －1.35 (m, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.59 － 2.70 (m, 4 H), 3.14 － 3.26 (m, 3 H), 3.93 (s., 3 H), 4.78 (br. s., 1 H), 5.38 － 5.56 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.93 － 8.00 (m, 1 H), 8.92 － 8.99 (m, 1 H), 9.59 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS/HPLC (方法－S): 保持時間 1.86 分、[M+H] 444.2、純度: 96.60%。(方法－R): 保持時間 1.19 分、[M+H] 444.2、純度: 93.30%。キラル純度 (方法－VIII): 保持時間 4.64 分、100% ee。

【０６５３】

実施例１２３－Ｉ：６－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（Ｄｉａ－Ｉ：Ｅｎａ－Ｉ）、および実施例１２３－ＩＩ：６－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルニコチノニトリル（Ｄｉａ－Ｉ：Ｅｎａ－ＩＩ）

【化５０８】



１０３（ジアステレオマー－Ｉ）（０．０６ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（５ｍＬ）中の溶液に、中間体１０４（０．０８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、次いでK_2CO_3（０．１３ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を６０℃で１２時間加熱した。反応混合物をＡＣＮ（２０ｍＬ）で希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を真空で留去し、残留物をＨＰＬＣ［Ｉｎｔｅｒｓｉｌ ＯＤＳ（２５０ｘ２０ｍｍ） ５ミクロン；溶媒Ａ：１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：１６分にわたり、２０－１００％Ｂ、保持時間：１１．８、ＵＶ：２２０］によって精製し、ラセミ混合物を得て、これを超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）［Ｌｕｘ ａｍｙｌｏｓｅ－２（２５０ｘ２１ｍｍ） ５ミクロン；０．２％NH_4OH／ＭｅＯＨ＋アセトニトリル（１：１）、流速：７０．０ｍＬ／分、温度：３０℃、ＵＶ：２４０ｎｍ］によって２つの個々のエナンチオマーによって分離した。第一溶出化合物（保持時間 ６．３８）は、実施例１２３－Ｉとして表され、灰白色の固形物として得た（０．００５ｇ、４．６０％）。^{1}H N

MR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.84 － 1.90 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.58 (s, 4 H), 2.60 － 2.62 (m, 1 H), 2.75 (dd, J = 10.79, 2.26 Hz, 1 H), 3.13 (dd, J = 11.55, 3.01 Hz, 1 H), 3.44 － 3.49 (m, 1 H), 3.68 － 3.73 (m, 1 H), 3.78 － 3.83 (m, 1 H), 3.87 (d, J = 15.06 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 4.70 (t, J = 5.27 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.59 － 7.63 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), （１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。HPLC (方法－P): 保持時間 9.77 分、純度: 98.80%。(方法－Q): 保持時間 7.95 分、純度: 97.0%。LCMS (方法－D): 保持時間 1.55 分、[M+H] 459.2。キラル純度 (方法－XIII) 保持時間 7.20 分、100% ee。第二溶出化合物（保持時間 ９．２０分）は、実施例１２３－ＩＩとして表され、灰白色の固形物として得た（０．００５ｇ、４．６０%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.84 － 1.90 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.58 (s, 4 H), 2.60 － 2.62 (m, 1 H), 2.75 (dd, J = 10.79, 2.26 Hz, 1 H), 3.13 (dd, J = 11.55, 3.01 Hz, 1 H), 3.44 － 3.49 (m, 1 H), 3.68 － 3.73 (m, 1 H), 3.78 － 3.83 (m, 1 H), 3.87 (d, J = 15.06 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 4.70 (t, J = 5.27 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.59 － 7.63 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), （１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。HPLC (方法－P): 保持時間 9.96 分、純度: 99.30%。(方法－Q): 保持時間 8.13 分、 純度: 98.70%。LCMS (方法－D): 保持時間 1.55 分、[M+H] 459.2。キラル純度 (方法－XIII) 保持時間 10.25 分、100% ee。

【０６５４】

表３の実施例は、実施例１－Ｉから２４－Ｉ、８１－Ｉから８４－Ｉ、および１１３－Ｉから１２３－Ｉの方法を用いて合成した。

【表５５】

表3

実施例	構造	名前	LCMS (M+H)+	HPLC/LCMS 方法: RT(分)、純度	NMR
125-I		6-(5-(((3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-4-メチルニコチノニトリル	461.2	S: 1.52, 93.70 % R: 1.03, 94.16 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 (br. s., 1 H), 1.92 (br. s., 1 H), 2.15 (t, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.32 (d, J = 14.20 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.76 (d, J = 9.40 Hz, 1 H), 2.97 (d, J = 11.80 Hz, 1 H), 3.08 (t, J = 8.80 Hz, 1 H), 3.76 (br. s., 1 H), 3.80 - 3.96 (m, 2 H), 4.62 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 5.26 - 5.47 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H).

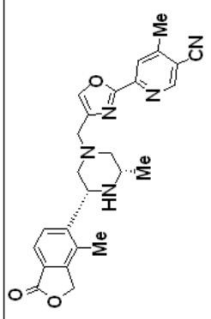
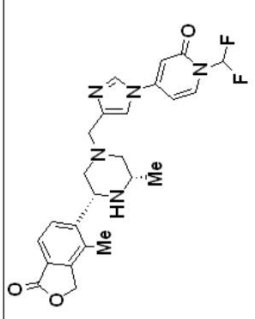
【表５６】

126-I		5-((2R,6S)-4-((1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-6-メチルピペラジン-2-イル)-4-メチルインベンゾフラン-1(3H)-オン	434.2	S: 1.20、98.20 % R: 0.78、99.82 % V: 5.73、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.78 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.47 (br. s., 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.18 (br. s., 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.19 (d, J = 1.70 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 2.00、6.00 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.73 - 7.88 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
127-I		5-((2R,6S)-4-((1-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-6-メチルピペラジン-2-イル)-4-メチルインベンゾフラン-1(3H)-オン	454.2	S: 1.29、96.29 % R: 0.72、97.83 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.00 Hz, 3 H), 1.64 - 1.81 (m, 2 H), 2.15 - 2.32 (m, 3 H), 2.81 (d, J = 11.20 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.49 (s, 2 H), 4.17 (d, J = 9.30 Hz, 1 H), 5.28 - 5.47 (m, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.72 - 7.88 (m, 2 H), 8.01 (d, J = 5.00 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 1.80 Hz, 1 H), 8.61 - 8.82 (m, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -115.9.

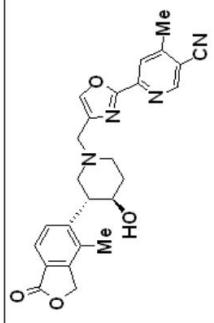
【表５７】

128-I		4-メチル-5-((2R,6S)-6-メチル-4-((1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	472.2	S: 1.16、96.16 % R: 0.92、96.93 % IX: 4.77、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J = 5.60 Hz, 3 H), 1.75 (br. s., 2 H), 2.15 - 2.31 (m, 3 H), 2.82 (d, J = 8.30 Hz, 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.50 (br. s., 2 H), 4.19 (br. s., 1 H), 5.25 - 5.49 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.14 (dd, J = 2.20, 5.60 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 2.00 Hz, 1 H), 8.72 - 8.88 (m, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 66.70.
129-I		1-(ジフルオロメチル)-4-(4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2(1H)-オン	470.2	S: 1.19、94.05 % R: 0.68、100 % XIV: 2.70、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (br. s., 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 2 H), 2.85 - 3.13 (m, 1 H), 3.48 (br. s., 2 H), 4.17 (br. s., 1 H), 5.31 - 5.49 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 2.00 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 2.00, 8.00 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.50 Hz, 1 H), 7.73 - 7.89 (m, 3 H), 7.89 - 8.05 (m, 1 H), 8.54 - 8.66 (m, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -102.9.

【表５８】

130-I		1-(5-(((3R,5R)-3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	444.2	S: 1.31、100 % R: 0.99、100 %	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.40 Hz, 3 H), 1.72 - 1.88 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.85 (d, J = 10.80 Hz, 2 H), 2.98 (d, J = 10.50 Hz, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 4.16 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 2.20 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
131-I		1-(ジフルオロメチル)-4-(4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2(1H)-オン	470.2	S: 1.08、100 % R: 0.77、100 % V: 2.77、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.66 - 1.85 (m, 2 H), 2.19 - 2.33 (m, 3 H), 2.83 (d, J = 11.00 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.45 (s, 2 H), 4.16 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.29 - 5.45 (m, 2 H), 6.81 - 6.93 (m, 1 H), 6.97 (dd, J = 2.20, 7.80 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 1.20 Hz, 1 H), 7.55- 7.72 (m, 1 H), 7.75 - 7.91 (m, 2 H), 7.99 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -114.90.

【表５９】

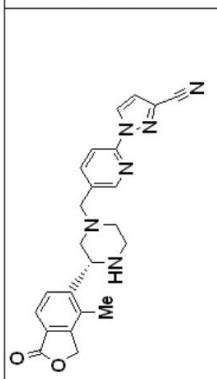
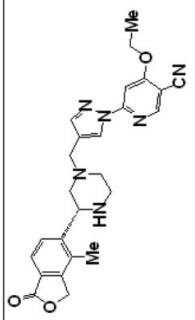
132－I		6－(4－(((3R,4R)－4－ヒドロキシ－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)オキサゾール－2－イル)－4－メチルニコチノニトリル	445.2	S: 1.25、97.81 % R: 0.95 95.67 % V: 4.37、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.58 － 1.70 (m, 1 H), 1.88 － 1.97 (m, 1 H), 2.16 (t, J = 11.1 Hz, 1 H), 2.21 － 2.32 (m, 4 H), 2.55 (m, 3 H), 2.80 (d, J = 11.70 Hz, 1 H), 3.08 (td, J = 3.40, 10.20 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.72 (td, J = 5.20, 9.8 Hz, 1 H), 4.58 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 5.25 － 5.46 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H).
133－I		4－メチル－6－(5－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)オキサゾール－2－イル)ニコチノニトリル	444.2	S: 1.51、100 % R: 1.19、98.32 % XI: 6.58 96.51 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.04 (br. s., 3 H), 1.84 (br. s., 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.76 (br. s., 2 H), 4.17 (br. s., 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.67 (br。s.,1 H), 7.79 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。

【０６５５】

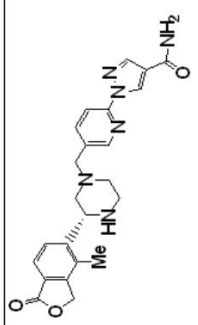
【表６０】

134-I		5-((2R,6S)-4-((1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-6-メチルピペラジン-2-イル)-4-メチルインベンゾフラン-1(3H)-オン	454.2	S: 1.15、100 % R: 0.78、100 % VII : 7.80 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.82 (br. s., 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.87 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.49 (s, 2 H), 4.18 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.72 - 7.92 (m, 3 H), 8.31 (dd, J = 2.70, 8.60 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 1.50 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.70 Hz, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。
135-I		(R)-3,4-ジメチル-5-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	474.1	S: 1.31、98.71 % R: 1.02、99.80 % XIV: 9.78、98.00 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 - 1.80 (m, 1 H), 1.91 (br. s., 1 H), 2.10 (t, J = 9.66 Hz, 1 H), 2.24 (d, J = 4.16 Hz, 6 H), 2.77 - 3.06 (m, 4 H), 3.41 - 3.52 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 4.06 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.08 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 2 H), 7.76 - 7.83 (m, 2 H).

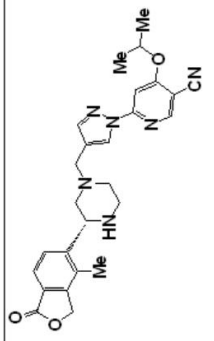
【表６１】

136-I		(R)-1-(5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	415.1	S: 1.70、98.44 % R: 1.36、99.60 % XVIII: 11.56、98.10 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 (t, J = 10.76 Hz, 1 H), 2.12 - 2.29 (m, 4 H), 2.71 - 2.85 (m, 2 H), 2.86 - 3.05 (m, 2 H), 3.57 - 3.71 (m, 2 H), 4.10 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 5.33 - 5.41 (m, 2 H), 7.27 (d, J = 2.69 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.95 - 8.07 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.85 (d, J = 2.69 Hz, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
137-I		(R)-4-エトキシ-6-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	459.1	S: 1.74、97.53 % R: 1.39、97.64 % XVIII: 16.38、99.23 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (t, J = 6.97 Hz, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 10.03 Hz, 2 H), 2.87 - 3.07 (m, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 4.10 (br. s., 1 H), 4.41 (q, J = 7.09 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

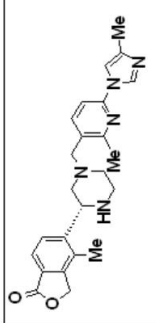
【表６２】

138－I		(R)－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド	433.1	S: 1.18、100 % R: 1.00、100 % XVIII: 13.07、98.77 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.87 (t, J = 10.52 Hz, 1 H), 2.13 － 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.78 (dd, J = 17.12, 11.25 Hz, 2 H), 2.87 － 3.04 (m, 2 H), 3.61 (q, J = 13.37 Hz, 2 H), 4.03 － 4.14 (m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 7.21 (br. s., 1 H), 7.65 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.75 － 7.85 (m, 2 H), 7.89 － 8.01 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
139－I		(R)－5－(4－((2－(2,4－ジメチル－1H－イミダゾール－1－イル)ピリミジン－5－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)－4－メチルイソベンゾフラン－1(3H)－オン	419.2	S: 1.08、97.08 % R: 0.63、96.86 % XVIII: 14.89、96.79 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.85 － 1.92 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.12 － 2.20 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.60 － 2.71 (m, 3 H), 2.78 (t, J = 9.41 Hz, 2 H), 2.85 － 3.03 (m, 2 H), 3.55 － 3.66 (m, 2 H), 4.08 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 5.36 (d, J = 3.18 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 0.98 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.70 － 8.80 (m, 2 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表６３】

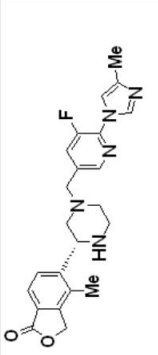
140－I		(R)－4－イソプロポキシ－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ニコチノニトリル	473.3	S: 1.44、98.04 % R: 1.35、96.80 % XIV: 7.60 99.25 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.39 (d, J = 6.1 Hz, 7 H), 1.80 (t, J = 10.1 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 11.03 Hz, 2 H), 2.89 (d, J = 11.03 Hz, 1 H), 2.96 － 3.03 (m, 1 H), 3.47 － 3.57 (m, 2 H), 4.07 (d, J = 10.07 Hz, 1 H), 5.06 (dt, J = 12.0 、6.0 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
141－I		(R)－4－メチル－5－(4－((4－メチル－6－(4－メチル－1H－イミダゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)イソベンゾフラン－1(3H)－オン	418.1	R: 0.99、100 % S: 1.49、99.12 % V: 6.57 99.43 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.91 (s, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.70 － 2.77 (m, 3 H), 2.85 － 2.88 (m, 1 H), 2.96 － 3.02 (m, 1 H), 3.52 (d, J = 7.09 Hz, 2 H), 4.00 － 4.05 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.62 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表６４】

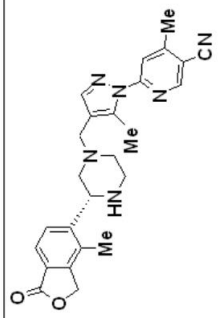
142-I		(R)-4-メチル-5-(4-((2-メチル-6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	418.1	R: 1.01、99.50 % S: 1.55、99.05 % V: 6.65 100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.67 - 2.69 (m, 1 H), 2.70 - 2.77 (m, 3 H), 2.85 - 2.92 (m, 1 H), 2.96 - 3.04 (m, 1 H), 3.48 - 3.55 (m, 2 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 7.77 - 7.84 (m, 2 H), 8.31 - 8.42 (m, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
143-I		(R)-4,6'-ジメトキシ-5'-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-[2,2'-ビピリジン]-5-カルボニトリル	486.1	R: 1.52、98.06 % S: 1.98、95.85 % V: 8.55、98.56 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.80 (t, J = 9.90 Hz, 2 H), 2.93 - 3.03 (m, 2 H), 3.57 (d, J = 3.18 Hz, 2 H), 4.03 (s, 4 H), 4.10 - 4.16 (m, 5 H), 5.36 (d, J = 2.45 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０６５６】

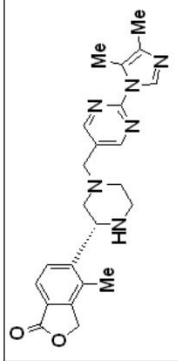
【表６５】

144-I		(R)-5-(4-((5-フルオロ-6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)-4-メチルイソベンゾフラン-1(3H)-オン	422.1	R: 0.95、100 % S: 1.47、98.31 % XVIII: 14.16、98.50 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 2 H), 2.31 - 2.34 (m, 1 H), 2.64 - 2.70 (m, 2 H), 2.73 - 2.82 (m, 2 H), 2.88 - 2.96 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 3.62 (d, J = 3.42 Hz, 2 H), 4.08 - 4.13 (m, 1 H), 5.37 (d, J = 3.42 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.92 - 7.97 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -130.24.
145-I		(R)-4-メチル-6-(3-メチル-4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	443.2	R: 1.06、96.45 % S: 1.46、97.52 % V: 8.08、98.28 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83 (t, J = 10.10 Hz, 1 H), 2.17 - 2.07 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.32 - 2.27 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.79 (t, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.92 - 2.84 (m, 1 H), 3.00 (d, J = 11.70 Hz, 1 H), 3.51 - 3.39 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 4.06 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.80 Hz,1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.41-8.78 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表６６】

146-I		(R)-4-メチル-6-(5-メチル-4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	443.2	R: 1.09、100 % S: 1.46、97.73 % V: 8.16、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.95 - 1.82 (m, 1 H), 2.14 (d, J = 13.00 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.30 (s,3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.82 (t, J = 10.00 Hz, 2 H), 2.91 (d, J = 14.20 Hz, 1 H), 3.04 (d, J = 11.50 Hz, 1 H), 3.54 - 3.42 (m, 2 H), 4.12 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.46 - 5.27 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.10 Hz,1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
147-I		(R)-4-メチル-5-(4-((6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	472.1	R: 0.80、95.13 % S: 1.48、95.42 % V: 5.82、98.48 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.35 (m, 2 H), 2.84 (d, J = 13.40 Hz, 1 H), 3.08 (s, 2 H), 3.16 (br. s., 2 H), 3.82 - 3.69 (m, 2 H), 5.47 - 5.31 (m, 2 H), 7.76 - 7.70 (m, 1 H), 7.83 - 7.76 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 59.25、- 60.50、- 61.47.

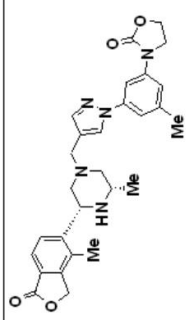
【表６７】

148-I		(R)-5-(4-((2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)-4-メチルイソベンゾフラン-1(3H)-オン	419.2	R: 0.68、94.87 % S: 1.17、95.02 % V: 8.32、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 - 1.87 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.20 - 2.13 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.79 (t, J = 9.70 Hz, 2 H), 2.95 - 2.86 (m, 1 H), 3.03 - 2.96 (m, 1 H), 3.64 - 3.53 (m, 2 H), 4.08 (d, J = 9.30 Hz, 1 H), 5.43 - 5.30 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.77 (s, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
149-I		(R)-5-(4-((4-メトキシ-6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)-4-メチルイソベンゾフラン-1(3H)-オン	434.2	R: 0.64、100 % S: 1.08、100 % XII: 2.71、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 - 1.85 (m, 1 H), 2.17 (s, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 10.30 Hz, 2 H), 2.91 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 3.01 - 2.95 (m, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.07 (br. s., 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表６８】

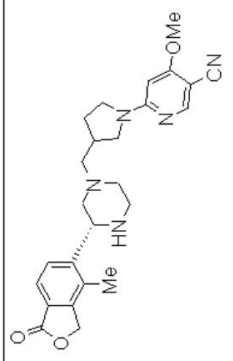
150－I		(R)－5－(4－((2－(5－(ジフルオロメチル)－4－メチル－1H－イミダゾール－1－イル)ピリミジン－5－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)－4－メチルイソベンゾフラン－1(3H)－オン	455.3	S: 1.23、97.70 % R: 0.95、99.03 % XVIII: 6.04、 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.37 － 2.33 (m, 3 H), 2.59 － 2.53 (m, 2 H), 2.63 (t, J = 2.10 Hz, 3 H), 3.08 (d, J = 10.50 Hz, 2 H), 3.43 (br. s., 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.73 (br. s., 1 H), 5.42 (s, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 7.14 － 7.00 (m, 1 H), 7.77 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.89 (s, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm －110.99.
151－I		4,6－ジメチル－2－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリミジン－5－カルボニトリル	459.2	R : 0.95、97.35 % S: 1.19、100 % XXV: 7.12、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.04 (d, J = 5.60 Hz, 3 H), 1.82 (br. s., 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.76 － 2.66 (m, 6 H), 2.81 (br. s., 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.78 (s, 2 H), 4.19 (br. s., 1 H), 5.46 － 5.30 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表６９】

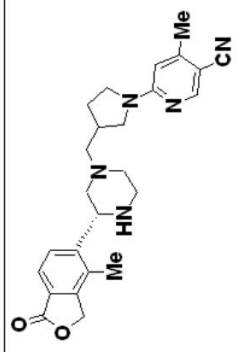
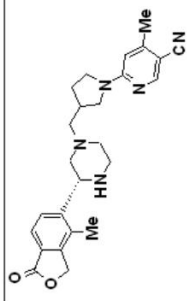
152－I		3－(3－メチル－5－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)フェニル)オキサゾリジン－2－オン	502.2	S: 1.42、100 % R: 0.90、100 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.50 Hz, 3 H), 1.79 － 1.64 (m, 2 H), 2.32 － 2.18 (m, 3 H), 2.43 － 2.35 (m, 3 H), 2.81 (d, J = 11.00 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.48 (s, 2 H), 4.24 － 4.03 (m, 3 H), 4.56 － 4.40 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.69 － 7.58 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.90 － 7.84 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
153－I		(R)－4－メチル－5－(4－((6－(4－メチル－1H－イミダゾール－1－イル)ピリダジン－3－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)イソベンゾフラン－1(3H)－オン	405.4	S: 1.13、95.04 % R: 0.75、95.90 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.90 － 2.01 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.27 － 2.34 (m, 2 H), 2.73 － 2.80 (m, 2 H), 2.89 － 3.03 (m, 2 H), 3.85 (d, J = 5.32 Hz, 2 H), 4.05 － 4.10 (m, 1 H), 5.31 － 5.41 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.13 Hz, 1 H), 7.74 － 7.80 (m, 2 H), 7.93 (d, J = 8.93 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H).

【０６５７】

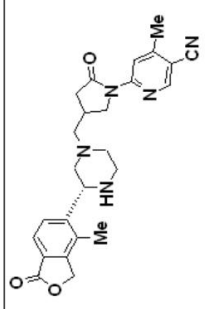
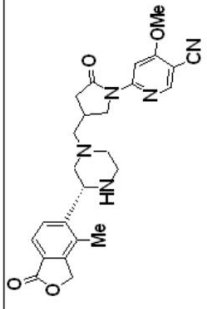
【表７０】

154－I		4－メトキシ－6－(3－(((R)－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピロリジン－1－イル)ニコチノニトリル（ジアステレオマー－I)	448.2	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.00 － 1.06 (m, 1 H), 1.73 － 1.81 (m, 2 H), 2.04 － 2.14 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.34 － 2.40 (m, 3 H), 2.44 － 2.48 (m, 2 H), 2.53 － 2.62 (m, 1 H), 2.78 － 3.02 (m, 4 H), 3.92 (s, 3 H), 4.03 － 4.10 (m, 1 H), 5.38 (d, J = 5.77 Hz, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.09 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.55 － 8.56 (m, 1 H).	G: 9.96、95.87 % F: 8.77、96.16 % XIII: 3.39、100 % ee
155－I		4－メトキシ－6－(3－(((R)－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピロリジン－1－イル)ニコチノニトリル（ジアステレオマー－II)	448.2	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.79 － 1.86 (m, 2 H), 2.02 － 2.08 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.34 － 2.39 (m, 4 H), 2.76 － 2.81 (m, 2 H), 2.84 － 2.93 (m, 5 H), 2.95 － 3.01 (m, 1 H), 3.39 － 3.46 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.07 (d, J = 9.79 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 4.14 Hz, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.09 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H).	F: 8.09 96.88 % G: 10.05、96.44 % XIII: 4.72、97.82 % ee

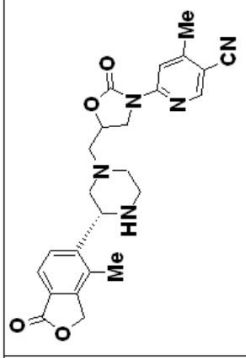
【表７１】

156－I		4－メチル－6－(3－(((R)－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピロリジン－1－イル)ニコチノニトリル(ジアステレオマー－I)	432.2	F: 9.61 96.97 % G: 10.62、 97.28 % XIII: 3.05、 99.92 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.79 － 1.86 (m, 2 H), 2.00 － 2.14 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.33 (m, 4 H), 2.34 － 2.39 (m, 2 H), 2.53 － 2.61 (m, 1 H), 2.77 － 2.93 (m, 4 H), 2.94 － 3.01 (m, 1 H), 3.35 － 3.46 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 5.96 Hz, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 7.97 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H).
157－I		4－メチル－6－(3－(((R)－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピロリジン－1－イル)ニコチノニトリル(ジアステレオマー－II)	432.2	F: 9.60 97.43 % G: 10.59、 97.53 % XIII: 3.86、 95.66 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.10 － 1.16 (m, 1 H), 1.79 － 1.87 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.33 (m, 5 H), 2.33 － 2.37 (m, 3 H), 2.53 － 2.61 (m, 1 H), 2.77 － 2.93 (m, 4 H), 2.94 － 3.01 (m, 1 H), 3.08 － 3.15 (m, 1 H), 3.35 － 3.46 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 3.95 Hz, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H).

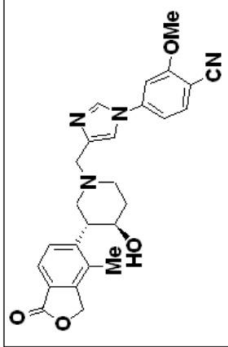
【表７２】

158－I		4－メチル－6－(4－(((R)－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2－オキソピロリジン－1－イル)ニコチノニトリル (ジアステレオマー－II)	446.2	F: 9.97 95.67 % G: 12.43、 96.68 % XIII: 4.57、 98.7 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.12－1.20 (m, 1 H), 1.80 － 1.90 (m, 1 H), 2.00 － 2.10 (m, 1 H), 2.29 － 2.35 (m, 3 H), 2.45 － 2.58 (m, 2 H), 2.54 － 2.58 (m, 5 H), 2.65 － 2.90 (m, 5 H), 3.70 － 3.80 (m, 1 H), 4.05 － 4.15 (m, 2 H), 5.39 (d, J = 4.65 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.13 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H).
159－I		4－メトキシ－6－(4－(((R)－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2－オキソピロリジン－1－イル)ニコチノニトリル (ジアステレオマー－I)	462.3	S: 1.22 97.06 % R: 0.97、 96.87 % XIII: 5.20、 97.50 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.85 － 1.93 (m, 1 H), 2.07 － 2.11 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.37 － 2.45 (m, 2 H), 2.69 － 2.81 (m, 3 H), 2.84 － 2.96 (m, 2 H), 2.98 － 3.05 (m, 3 H), 3.47 － 3.57 (m, 2 H), 3.72 － 3.78 (m, 3 H), 4.07 － 4.15 (m, 1 H), 5.38 (d, J = 3.91 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.01 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H).

【表７３】

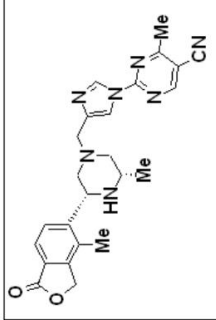
160-I		4-メチル-6-(5-(((R)-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ニコチノニトリル (ジアステレオマー-II)	448.2	Q: 8.61、94.33 % D: 1.67、99.28 %	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.46 - 2.48 (m, 3 H), 2.59 - 2.62 (m, 2 H), 2.71 - 2.75 (m, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 4 H), 3.80 - 3.89 (m, 1 H), 3.90 - 3.96 (m, 1 H), 4.23 - 4.29 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 7.72 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H).
161-I		4-メチル-5-((2R,6S)-6-メチル-4-((1-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	482.2	S: 1.26、95.63%。 R: 0.85、96.50% XVIII: 17.07 、 100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.74 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 8.30 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.55 (br. s., 2 H), 4.18 (br. s., 1 H), 5.46 -5.27 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J = 8.80、2.40 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.93 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)

【表７４】

162-I		4-(4-(((3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾニトリル	459.2	S: 1.19、100 % R: 0.97、100 % XXIX: 3.00、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.96 (br. s., 1 H), 2.13 -2.43 (m, 4 H), 2.74 (m, 1 H), 2.79-3.07 (m, 2 H), 3.07-3.20 (m, 2 H), 3.82 (br. s., 1 H), 3.94 - 4.12 (m, 4 H), 4.68 (br. s., 1 H), 5.36 (br. s., 2 H), 7.46 -7.56 (m, 4 H), 7.61-7.79 (m, 2 H), 7.94-8.13 (m, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
163-I		6-(4-(((3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル	444.5	P: 4.27、98.40 % Q: 5.59、98.86 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 - 1.80 (m, 1 H), 1.92 - 1.97 (m, 1 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 2.35 (S、3 H), 2.76 - 2.91 (m, 3 H), 2.95 - 3.16 (m, 2 H), 3.44 - 3.61 (m, 2 H), 3.65 - 3.80 (m, 2 H), 4.51 (s, 1 H), 5.37 (d, J = 6.40 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 2 H), 8.55 (br. s., 1 H), 8.86 (s, 1 H).

【０６５８】

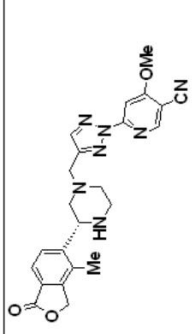
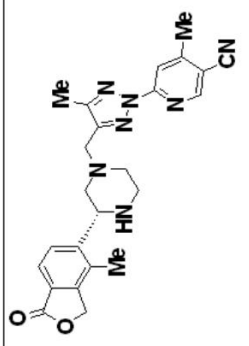
【表７５】

164－I		4－メチル－2－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－イミダゾール－1－イル)ピリミジン－5－カルボニトリル	444.3	S: 1.32、100 % R: 0.98、96.43 % XXIX:3.45、93.48 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.88 － 1.71 (m, 2 H), 2.20－2.32 (m, 3 H), 2.67－2.74 (m, 3 H), 2.76－2.88 (m, 2 H), 2.96 (ddd, J = 9.60, 6.50、2.70 Hz, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 4.16 (dd, J = 10.00、2.20 Hz, 1 H), 5.47 － 5.29 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.89 － 7.75 (m, 2 H), 8.56 (d, J = 1.20 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
165－I		4－メチル－5－((2R,6S)－6－メチル－4－((6' －(メチルスルホニル)－[2,3' －ビピリジン]－5－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)イソベンゾフラン－1(3H)－オン	493.2	S: 1.27、99.27 % R: 0.81、98.46 % XXIX: 9.99、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.40 Hz, 3 H), 1.64－1.88 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.99 (br. s., 2 H), 2.79 (d, J = 10.30 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 4.19 (d, J = 9.50 Hz, 1 H), 5.46 － 5.28 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 8.10, 2.00 Hz, 1 H), 8.09 － 8.25 (m, 2 H), 8.70 (d, J = 1.70 Hz, 1 H), 8.78 (dd, J = 8.10、2.20 Hz, 1 H), 9.39－9.49 (m, 1H)

【表７６】

166－I		4－メトキシ－2－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリミジン－5－カルボニトリル	461.3	P: 6.75、95.94 % Q: 8.64、96.38 % V: 5.85、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.21 Hz, 3 H), 1.77 － 1.87 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 10.60 Hz, 2 H), 2.94 － 3.01 (m, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 4.17 － 4.19 (m, 4 H), 5.37 (d, J = 3.01 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 7.97 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.97 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H),（1つの交換可能なプロトンは観測されなかった）.
167－I		4－メトキシ－2－(2－メチル－4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－イミダゾール－1－イル)ピリミジン－5－カルボニトリル	474.3	Q: 9.51、99.30 % P: 5.20、99.42 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.73 － 1.84 (m, 3 H), 1.91 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.54 － 2.58 (m, 2 H), 2.66 － 2.69 (m, 1 H), 2.72 (s, 1 H), 2.79 － 2.88 (m, 3 H), 2.92 － 2.99 (m, 2 H), 4.15 (m, 4 H), 4.16 － 5.38 (d, J = 1.51 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 7.84 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H).

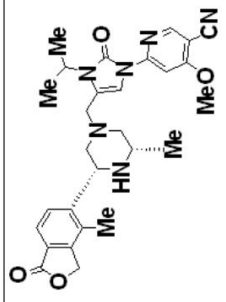
【表７７】

168-I		(R)-4-メトキシ-6-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル	446.2	E: 8.07、 99.40 % G: 9.30、 99.10 % XIV: 9.58、 99.00 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 (t, J = 10.39 Hz, 1 H), 2.21 (d, J = 2.93 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.79 - 2.94 (m, 3 H), 2.96 - 3.03 (m, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 4.09 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 5.38 (d, J = 2.45 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
169-I		(R)-4-メチル-6-(4-メチル-5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル	444.3	S: 1.29、 97.2 % R: 1.05、 98.06 % XIV: 6.83、 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 11.20 Hz, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 1 H), 2.96 - 3.04 (m, 1 H), 3.63 - 3.77 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表７８】

170-I		4-メトキシ-6-(4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル (ジアステレオマー-I)	476.3	S: 1.49、100 % R: 1.07、99.06 % XXXI: 4.36、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.74 (t, J = 9.80 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.33 - 2.48 (m, 3 H), 2.64 - 2.89 (m, 4 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.77 (dd, J = 11.0, 5.40 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.12 (dd, J = 11.40、7.70 Hz, 2 H), 5.31 - 5.50 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
171-I		6-(4-(((3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メトキシニコチノニトリル	490.2	P: 9.20、99.40 % Q: 5.03、98.10 % XXVII: 5.46、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 - 1.66 (m, 1 H), 1.91 - 1.98 (m, 1 H), 2.07 - 2.15 (m, 1 H), 2.25 (s, 4 H), 2.74 - 2.81 (m, 1 H), 2.92 - 2.99 (m, 1 H), 3.01 - 3.08 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.43 (d, J = 9.04 Hz, 2 H), 3.71 - 3.80 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.60 (d, J = 5.52 Hz, 1 H), 5.36 (d, J = 8.53 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.63 - 7.66 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H).

【表７９】

172－I		6－(3－イソプロピル－4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2－オキソ－2,3－ジヒドロ－1H－イミダゾール－1－イル)－4－メトキシニコチノニトリル	517.3	S: 1.88、98.00 % R: 1.35、98.45 % XXX: 6.78、96.70 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.05 (d, J = 6.40 Hz, 3 H), 1.51 (d, J = 6.80 Hz, 3 H), 1.50 (d, J = 6.60 Hz, 3 H), 1.67 － 1.79 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.63 (br. s., 1 H), 2.72 － 2.80 (m, 1 H), 2.85 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 2.88 － 2.99 (m, 1 H), 3.45 (d, J = 14.20 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.10 (d, J = 9.30 Hz, 1 H), 4.36 － 4.48 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
173－I		3－メチル－4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロインベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1－(2－メチルピリミジン－4－イル)－1,3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－オン	449.3	S: 1.29、98.42 % R: 0.78、97.30 % VI: 12.32、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.04 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.84 － 1.64 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.83 (t, J = 8.40 Hz, 2 H), 2.87 － 2.99 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.40 (s, 2 H), 4.12 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 8.66 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０６５９】

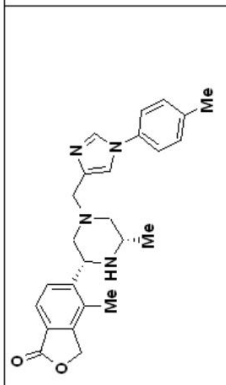
【表８０】

174－I		3－(5－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－[2,4'－ビピリジン]－2'－イル)オキサゾリジン－2－オン	500.3	S: 1.37、98.95 %R: 0.66、98.40 %XVII: 11.04、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.04 (br. s., 3 H), 1.78 (d, J = 13.00 Hz, 2 H), 1.92 (s, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.61 (br. s., 2 H), 4.07 － 4.30 (m, 3 H), 4.42 － 4.54 (m, 2 H), 5.29 － 5.47 (m, 2 H), 7.47 － 7.56 (m, 1 H), 7.59 － 7.75 (m, 1 H), 7.75 － 7.88 (m, 2 H), 7.94 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
175－I		6－(4－((3,3－ジメチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－5－メチル－2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)－4－メチルニコチノニトリル(エナンチオマー－I)	472.3	S: 1.96、98.70 %R: 1.41、98.60 %VIII: 3.60100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.07 (s, 3 H), 1.20 － 1.41 (m, 3 H), 1.82 (t, J = 9.00 Hz, 1 H), 1.93 (d, J = 9.80 Hz, 1 H), 2.06 (d, J = 13.20 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.54 － 2.64 (m, 3 H), 2.79 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 4.38 (d, J = 9.50 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

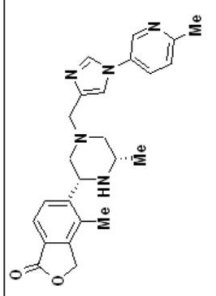
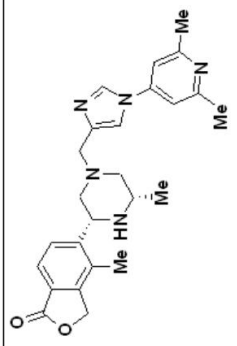
【表８１】

176-I		4-メチル-6-(5-メチル-4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ニコチノニトリル	458.3	S: 1.69、96.05 % R: 1.09、96.40 % VIII: 10.08 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.73 - 1.90 (m, 2 H), 2.21 - 2.31 (m, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.75 - 2.87 (m, 2 H), 2.95 (br. s., 1 H), 3.61 - 3.74 (m, 2 H), 4.15 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 5.31 - 5.43 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
177-I		(R)-4-メチル-5-(4-((1-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)モルホリン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	444.2	A:1.41、98.80 % B: 0.95、98.40 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 3.15 - 3.20 (m, 2 H), 3.50 - 3.90 (m, 2 H), 3.90 - 3.40 (m, 5 H), 4.40 (br. s., 2 H), 5.10 (br. s., 1 H), 5.40 - 5.50 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 5.20 Hz, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.0 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H).

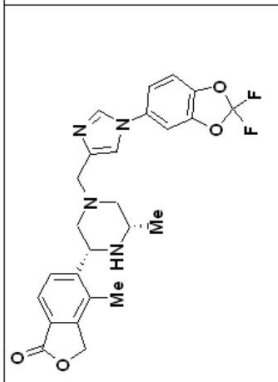
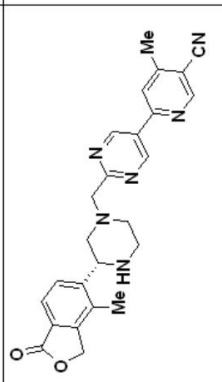
【表８２】

178－I		4－メチル－5－((2R,6S)－6－メチル－4－((1－(p－トリル)－1H－イミダゾール－4－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)イソベンゾフラン－1(3H)－オン	417.3	A:1.35、97.80 % B: 0.79、99.10 %	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 1.72 － 1.83 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H), 2.85 (d, J = 11.55 Hz, 2 H), 2.90 － 3.00 (m, 1 H), 3.45 (s, 2 H), 4.15 (dd, J = 10.04, 2.01 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.30 (d, J = 8.53 Hz, 2 H), 7.49 － 7.56 (m, 3 H), 7.65 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.06 － 8.07 (m, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
179－I		4－メチル－5－((2R,6S)－6－メチル－4－((1－(3－メチルピリジン－4－イル)－1H－イミダゾール－4－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)イソベンゾフラン－1(3H)－オン	418.2	A: 0.97、96.90 % B: 0.53、94.90 %	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 1.72 － 1.83 (m, 2 H), 2.24 － 2.31 (m, 6 H), 2.85 (d, J = 11.55 Hz, 2 H), 2.90 － 3.00 (m, 1 H), 3.45 (s, 2 H), 4.15 (dd, J = 10.04, 2.01 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.30 (d, J = 8.53 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 5.20 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表８３】

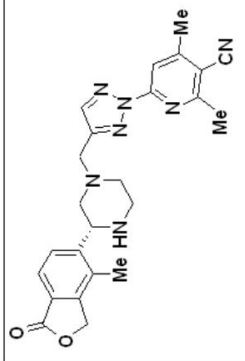
180-I		4-メチル-5-((2R,6S)-6-メチル-4-((1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	418.2	A: 1.00、98.60 % B: 0.59、95.40 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.02 Hz, 3 H), 1.69 - 1.85 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.85 (br. s., 2 H), 2.95 (d, J = 3.51 Hz, 1 H), 3.43 - 3.50 (m, 2 H), 4.15 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.39 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.12 - 8.32 (m, 1 H), 8.77 (d, J = 2.51 Hz, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
181-I		5-((2R,6S)-4-((1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-6-メチルピペラジン-2-イル)-4-メチルイソベンゾフラン-1(3H)-オン	432.3	A: 0.99、99.50 % B: 0.79、94.90 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 - 1.07 (m, 3 H), 1.74 - 1.82 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.46 (s, 6 H), 2.83 (d, J = 10.80 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.39 - 3.41 (m, 2 H), 4.15 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 5.38 (br. s., 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.64 - 7.66 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.95 - 7.97 (m, 1 H), 8.80 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表８４】

182－I		5－((2R,6S)－4－((1－(2,2－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－5－イル)－1H－イミダゾール－4－イル)メチル)－6－メチルピペラジン－2－イル)－4－メチルイソベンゾフラン－1(3H)－オン	483.3	A: 1.48、97.10 % B: 0.92、97.80 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.96 － 1.06 (m, 3 H), 1.80 (br. s., 2 H), 2.27 (s., 3 H), 2.80 － 2.90 (m, 3 H), 3.40 (br. s., 2 H), 4.10 (br. s., 1 H), 5.32 － 5.45 (m, 2 H), 7.50 － 7.60 (m, 3 H), 7.70 － 7.75 (m, 2 H), 7.85 － 7.90 (m, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。
183－I		(R)－4－メチル－6－(2－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリミジン－5－イル)ニコチノニトリル	441.2	A: 0.93、97.97 % B: 1.12、100 % XVIII: 23.32、95.58 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.03 (t, J = 10.40 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.32 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.81 － 3.05 (m, 4 H), 3.84 (s, 2 H), 4.10 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 9.44 (s, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。

【０６６０】

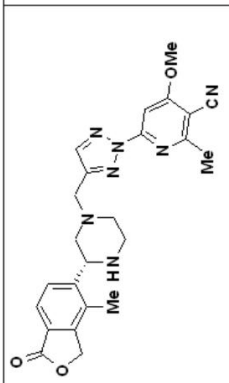
【表８５】

184－I		(R)－2,4－ジメチル－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ニコチノニトリル	444.2	A: 1.04、100 % B: 1.27、99.69 % XIV: 10.30 98.57 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.84 － 1.97 (m, 1 H), 2.16 － 2.24 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.69 － 2.73 (m, 3 H), 2.82 (d, J = 10.0 Hz, 2 H), 2.88 － 2.95 (m, 1 H), 2.97 － 3.05 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.10 (d, J = 9.30 Hz, 1 H), 5.31 － 5.48 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
185－I		(R)－3－(2－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ピリジン－4－イル)オキサゾリジン－2－オン	475.1	S: 1.35、100 % R : 1.11 、100 % XIV: 15.72、98.00 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.79 (t, J = 10.15 Hz, 1 H), 2.07 － 2.15 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.77 － 3.01 (m, 3 H), 3.17 (d, J = 5.14 Hz, 1 H), 3.46 － 3.56 (m, 2 H), 4.04 － 4.17 (m, 3 H), 4.47 － 4.54 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.42 (dd, J = 5.87、2.20 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.72 － 7.79 (m, 2 H), 8.16 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表８６】

186－I		(R)－2,4－ジメチル－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)ニコチノニトリル	444.2	C: 6.15、98.53 % G: 6.95、99.21 % V: 11.71、99.21 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.87 (t, J = 10.39 Hz, 1 H), 2.12 － 2.22 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.69 － 2.75 (m, 3 H), 2.78 － 2.92 (m, 3 H), 2.95 － 3.02 (m, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 4.06 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
187－I		(R)－4－メトキシ－2－メチル－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)ニコチノニトリル	460.3	R: 1.06、100 % S: 1.27、99.47 % V: 10.37、98.87 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.87 － 1.98 (m, 1 H), 2.14 － 2.24 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.64 － 2.69 (m, 3 H), 2.85 (t, J = 9.50 Hz, 2 H), 2.92 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 2.97 － 3.05 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.04 － 4.19 (m, 4 H), 5.31 － 5.46 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

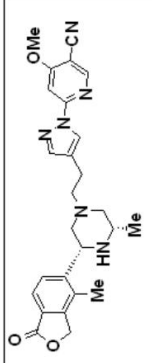
【表８７】

188－I		(R)－4－メトキシ－2－メチル－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ニコチノニトリル	460.3	R: 1.02、100 % S: 1.20、98.54 % V: 8.18、99.14 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.91 (t, J = 10.30 Hz, 1 H), 2.13 － 2.25 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 11.20 Hz, 2 H), 2.90 (t, J = 11.20 Hz, 1 H), 3.00 (d, J = 12.0 0Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.03 － 4.17 (m, 4 H), 5.27 － 5.46 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
189－I		(R)－2－メトキシ－4－メチル－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)ニコチノニトリル	460.3	R: 1.13、100 % S: 1.35、100 % VI: 14.78、98.24 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.87 － 1.98 (m, 1 H), 2.14 － 2.24 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.85 (t, J = 9.50 Hz, 2 H), 2.91 (br. s., 2 H), 3.78 (br. s., 2 H), 4.11 (s, 4 H), 5.39 (d, J = 3.70 Hz, 2 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.80 － 7.74 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表８８】

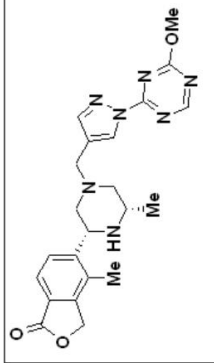
190-I		6-(4-((3,3-ジメチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-4-メトキシニコチノニトリル (エナンチオマー-I)	474.3	R: 1.10、97.63 % S: 1.53、96.84 % XVIII: 17.70、 100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.85 (t, J = 10.40 Hz, 1 H), 1.93 (d, J = 10.50 Hz, 1 H), 2.04 (br. s., 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.57 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 2.88 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 3.65 - 3.88 (m, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 4.42 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.32 - 5.47 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H).
191-I		4-メチル-6-(5-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ニコチノニトリル	445.2	A: 0.95、100 % B: 1.26、100 % XIV: 8.77、100 %	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (d, J = 6.40 Hz, 3 H), 1.87 - 2.03 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.78 - 2.93 (m, 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 4.00 (s, 2 H), 4.19 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表８９】

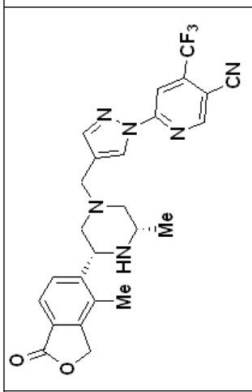
192-I		4-メトキシ-6-(4-(2-((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	433.3	R: 0.54、100 % S: 1.26、94.95 % XV: 6.26、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.24 (s, 1 H), 1.65 - 1.82 (m, 2 H), 2.27 - 2.34 (m, 3 H), 2.56 (d, J = 7.10 Hz, 1 H), 2.59 - 2.65 (m, 3 H), 2.65 - 2.74 (m, 2 H), 2.88 (d, J = 10.30 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 4.16 (d, J = 9.80 Hz, 1 H), 5.32 - 5.47 (m, 2 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H), 7.78 - 7.90 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
193-I		6-(5-(((3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)イソキサゾール-3-イル)-4-メチルニコチノニトリル	445.3	R: 1.17、100 % S: 1.58、100 % XVIII: 5.84、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 - 1.70 (m, 1 H), 1.94 (d, J = 9.50 Hz, 1 H), 2.16 - 2.41 (m, 5 H), 2.59 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 11.20 Hz, 1 H), 2.95 (d, J = 10.30 Hz, 1 H), 3.09 (t, J = 10.40 Hz, 1 H), 3.64 - 3.77 (m, 1 H), 3.86 (br. s., 2 H), 4.61 (d, J = 5.40 Hz, 1 H), 5.30 - 5.49 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H).

【０６６１】

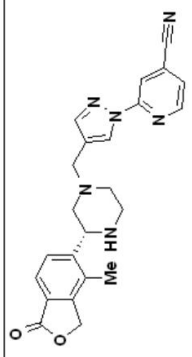
【表９０】

194-I		5-((2R,6S)-4-((1-(4-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-6-メチルピペラジン-2-イル)-4-メチルイソベンゾフラン-1(3H)-オン	436.2	R: 0.76、100 % S: 1.09、100 % VIII: 9.06、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 - 1.11 (m, 3 H), 1.73 (td, J = 10.6, 4.3 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 10.80 Hz, 2 H), 2.94 - 3.02 (m, 1 H), 3.45 - 3.58 (m, 2 H), 3.98 - 4.11 (m, 3 H), 4.13 - 4.21 (m, 1 H), 5.31 - 5.47 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.95 - 7.86 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
195-I		6-(4-(((3R,5R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル	473.3	R: 1.10、96.00 % S: 1.47、95.73 % XV: 4.2Z、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.88 (br. s., 1 H), 1.93 - 2.08 (m, 4 H), 2.27 (br. s., 3 H), 2.36 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.72 (d, J = 11.70 Hz, 1 H), 3.09 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 3.18 (d, J = 4.60 Hz, 1 H), 3.43 - 3.54 (m, 2 H), 3.58 - 3.73 (m, 2 H), 4.55 (br. s., 1 H), 5.30 - 5.47 (m, 2 H), 7.59 - 7.73 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H).

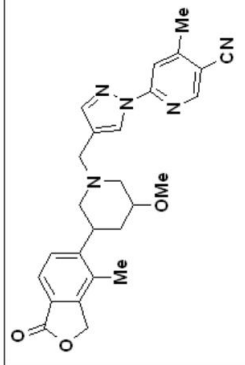
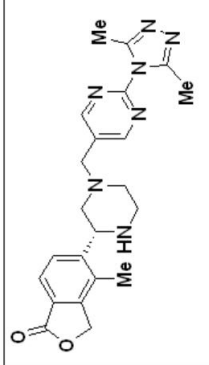
【表９１】

196－I		6－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－4－(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル	497.3	R: 1.91、100 % S: 2.07、100 % XXVIII: 4.19、96.40 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.64 － 1.81 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 9.80 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.55 (s, 2 H), 4.17 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.28 － 5.46 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm － 63.47.
197－I		4－メチル－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ニコチノニトリル (エナンチオマー－I)	428.1	S: 1.98、98.50 % R: 1.40、94.37 % V: 11.03、97.37 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.51 (br. s., 1 H), 1.75 (br. s., 3 H), 2.04 (br. s., 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.54 － 2.62 (m, 3 H), 2.73 － 3.00 (m, 2 H), 3.04 － 3.24 (m, 1 H), 3.53 (br. s., 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.49 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.09 Hz, 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H), 8.83 (s, 1 H).

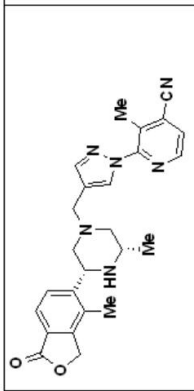
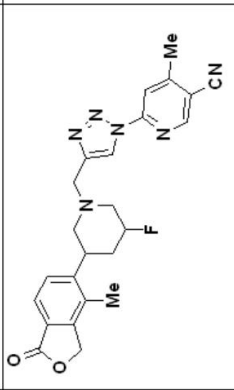
【表９２】

198-I		(R)-2-(4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチノニトリル	415.1	S: 1.20、100 % R: 0.87、100 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83 (t, J = 10.90 Hz, 1 H), 2.14 (t, J = 9.80 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 8.10 Hz, 2 H), 2.94 - 2.86 (m, 1 H), 3.05 - 2.97 (m, 1 H), 3.59 - 3.45 (m, 2 H), 4.10 (d, J = 9.30 Hz, 1 H), 5.45 - 5.30 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 - 7.70 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 5.10 Hz, 1H)、(1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
199-IV		6-(4-((3-ヒドロキシ-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル（エナンチオマー-IV)	459.3	S: 1.42、97.51 % R: 1.01、96.70 % XVIII：19.33、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (br. s., 2 H), 2.25 (s, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.77 (br. s., 2 H), 3.57 (br. s., 3 H), 3.86 (br. s., 1 H), 4.63 (br. s., 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.67 - 7.52 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H)、(1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表９３】

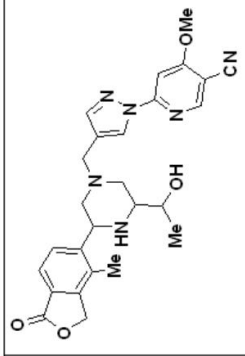
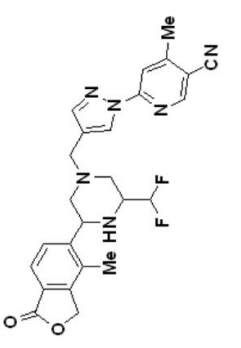
200-II		6-(4-((3-メトキシ-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル (エナンチオマー-II)	458.2	S: 1.66、97.24 % R: 1.13、97.40 % XVIII : 18.01、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41-1.30 (m, 1 H), 1.84 (t, J = 10.60 Hz, 1 H), 1.95 (t, J = 10.80 Hz, 1 H), 2.14 (s, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 11.70 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 11.20 Hz, 1 H), 3.24 (d, J = 6.10 Hz, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.48 (s, 1 H), 3.69 - 3.55 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.48 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H).
201-I		(R)-5-(4-((2-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)-4-メチルイソベンゾフラン-1(3H)-オン	420.2	S: 0.88、97.02 % R: 0.70、96.77 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.95 - 1.83 (m, 1 H), 2.23 - 2.08 (m, 2 H), 2.32 - 2.24 (m, 6 H), 2.70 (s, 3 H), 2.80 (t, J = 10.90 Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 10.30 Hz, 1 H), 3.07 - 2.98 (m, 1 H), 3.73 - 3.54 (m, 2 H), 4.11 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 5.48 - 5.29 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.86 (s, 2 H).

【表９４】

202－I		3－メチル－2－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)イソニコチノニトリル	443.3	S: 1.41、99.79 %R: 0.94、99.70 %XVIII：8.45、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.17 (t, J = 7.20 Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.99 － 2.87 (m, 2 H), 3.15 (br. s., 2 H), 3.64 (br. s., 1 H), 3.76 (br. s., 1 H), 3.84 (s, 1 H), 4.75 (br. s., 1 H), 5.60 － 5.37 (m, 2 H), 7.87 － 7.73 (m, 3 H), 7.90 (d, J = 4.90 Hz, 1 H), 8.32 (br. s., 1 H), 8.42 (br. s., 1 H), 8.59 (d, J = 4.60 Hz, 1 H).
203－I		6－(4－((3－フルオロ－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)－4－メチルニコチノニトリル(エナンチオマー－I)	447.2	S: 1.66、100 %R: 1.17、100 %XXVIII：6.53、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.79 － 1.65 (m, 1 H), 2.24 － 2.03 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.67 － 2.60 (m, 3 H), 2.86 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 3.21 (t, J = 10.80 Hz, 1 H), 3.31 (d, J = 3.90 Hz, 1 H), 3.96 － 3.79 (m, 2 H), 4.95 － 4.68 (m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.54 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm － 178.31.

【０６６２】

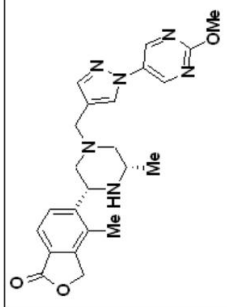
【表９５】

204－I		6－(4－((3－(1－ヒドロキシエチル)－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－4－メトキシニコチノニトリル(エナンチオマー－I)	489.3	S: 1.38、99.33 %R:1.05、97.87 %XXVIII：5.73、95.11 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.77 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 3.01 (br. s., 1 H), 3.54 (br. s., 3 H), 4.11 (s, 3 H), 4.15 (br. s., 1 H), 4.54 (br. s., 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 6.40 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H), 8.75 (s, 1 H).
205－I		6－(4－((3－(ジフルオロメチル)－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－4－メチルニコチノニトリル(エナンチオマー－I)	479.2	S: 1.80、94.40 %R: 1.23、94.62 %X：4.29、89.07 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.77 (br. s., 1 H), 2.01 (br. s., 1 H), 2.14 － 2.08 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.94 (br. s., 1 H), 3.62 (br. s., 2 H), 4.24 (br. s., 1 H), 5.49 － 5.30 (m, 2 H), 5.96 (br. s., 1 H), 7.67 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.57 (br. s., 1 H), 8.84 (s, 1 H). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm －126.20、－126.07.

【表９６】

206－I		4－メチル－5－((2R,6S)－6－メチル－4－((1－(5－メチルピラジン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)イソベンゾフラン－1(3H)－オン	419.3	R: 0.63、94.20 % S: 1.40、95.10 % VIII: 5.80、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.73 (br. s., 2 H), 2.31 － 2.18 (m, 3 H), 2.56 － 2.52 (m, 4 H), 2.81 (d, J = 10.30 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.53 (s, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.37 (d, J = 2.00 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.88 － 7.74 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 9.05 (d, J = 1.50 Hz, 1 H).
207－I		5－((2R,6S)－4－((1－(6－メトキシピリミジン－4－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)メチル)－6－メチルピペラジン－2－イル)－4－メチルイソベンゾフラン－1(3H)－オン	435.2	S: 1.34、99.14 % R: 0.73、100 % XXV: 13.93、98.14 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.80 － 1.61 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 10.30 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.18 (d, J = 5.40 Hz, 1 H), 3.51 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.15 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 5.47 － 5.29 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.88 － 7.81 (m, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.71 (d, J =1.00 Hz, 1 H).

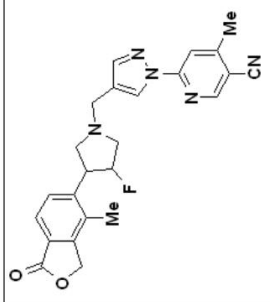
【表９７】

208－I		5－((2R,6S)－4－((1－(2－メトキシピリミジン－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)メチル)－6－メチルピペラジン－2－イル)－4－メチルイソベンゾフラン－1(3H)－オン	435.3	S: 1.07、95.74 % R: 0.55、98.67 % XIV: 5.56、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 5.60 Hz, 3 H), 1.73 (d, J = 10.30 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 10.30 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.48 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.18 (br. s., 1 H), 5.47 － 5.28 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.05 (s, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
209－I		4－メチル－5－((2R,6S)－6－メチル－4－((1－(2－メチルピリミジン－5－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)イソベンゾフラン－1(3H)－オン	419.2	S: 0.98、93.79 % R: 0.50、98.28 % XXVI: 9.79、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.04 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 2.33 － 2.14 (m, 3 H), 2.70 － 2.60 (m, 3 H), 2.82 (d, J = 8.60 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.49 (s, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.45 － 5.30 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.22 － 9.09 (m, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表９８】

210-I		4-メチル-6-(3-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾール-5-イル)ニコチノニトリル	444.2	R: 1.50、94.28 % S: 1.13、95.39 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.94 - 1.80 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.64 - 2.54 (m, 4 H), 2.82 (d, J = 10.30 Hz, 2 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.72 (s, 2 H), 4.19 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1H)、9.04 (s, 1 H).
211-I		6-(4-((3-ヒドロキシ-4-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル (ジアステレオマー-I: エナンチオマー-I)	430.2	R: 0.99、100 % S: 1.25、100 % XVIII: 16.83、99.40 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ □ppm 2.26 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.84 - 3.03 (m, 2 H), 3.19 (dd, J = 10.10、5.70 Hz, 1 H), 3.51 - 3.63 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 4.38 - 4.48 (m, 1 H), 4.51 (d, J = 4.90 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.54 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表９９】

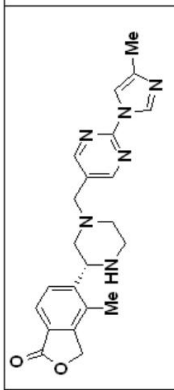
212-II		6-(4-((3-フルオロ-4-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル (ジアステレオマー-I: エナンチオマー-II)	432.2	R: 1.12、94.07 % S: 1.80、93.34 % VIII: 4.92、99.73 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 3.05 (br. s., 1 H), 3.24 - 3.29 (m, 1 H), 3.39 (d, J = 6.10 Hz, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.74 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.53 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -164.03.
213-I		6-(4-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル (エナンチオマー-I)	487.3	R: 1.18、93.00 % S: 1.61、93.00 % XXV: 6.47、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.14 (d, J = 3.90 Hz, 6 H), 1.71 (t, J = 10.40 Hz, 1 H), 1.82 (t, J = 10.50 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.73 - 2.85 (m, 2 H), 2.92 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 3.51 (d, J = 13.90 Hz, 1 H), 3.59 (d, J = 13.70 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 4.40 (br. s., 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０６６３】

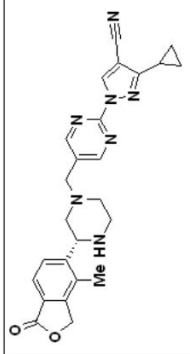
【表１００】

214-I		4-メチル-6-(5-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾール-3-イル)ニコチノニトリル	444.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.10 Hz, 3H), 1.86 (dt, J = 13.60, 10.5 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3H), 2.55 - 2.65 (m, 4 H), 2.83 (d, J = 10.80 Hz, 2 H), 2.93 - 3.04 (m, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 4.17 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.73 - 7.83 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H).	R: 1.16、97.73 %、S: 1.56、97.61 %、XVIII: 5.63、100 % ee
215-I		(R)-4-メチル-5-(4-((2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	416.20	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.87 - 1.96 (m, 1 H), 2.12 - 2.17 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 2.94 (d, J = 12.96 Hz, 1 H), 3.02 (d, J = 11.98 Hz, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 4.12 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.31 - 5.43 (m, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.77 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.75 (s, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).	A : 1.07、99.60 %、B: 1.32、98.32 %、XVIII: 16.98、98.00 % ee

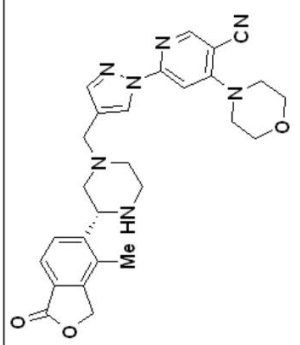
【表１０１】

216－I		(R)－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリミジン－2－イル)－1H－イミダゾール－4－カルボニトリル	405.20	E:7.08、97.55 % G: 8.03、98.45 % XIV: 7.18、98.01 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.87 － 1.96 (m, 1 H), 2.12 － 2.17 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.75 － 2.85 (m, 2 H), 2.94 (d, J = 12.96 Hz, 1 H), 3.02 (d, J = 11.98 Hz, 1 H), 3.54 － 3.65 (m, 2 H), 4.12 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.31 － 5.43 (m, 2 H), 7.62 － 7.69 (m, 2 H), 7.77 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.75 (s, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
217－I		(R)－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリミジン－2－イル)－1H－1,2,4－トリアゾール－3－カルボニトリル	417.5	S：1.14、98.53 % R: 1.34、99.21 % XVIII: 24.93、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.92 (t, J = 10.64 Hz, 1 H), 2.15 － 2.22 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.80 (t, J = 9.05 Hz, 2 H), 2.87 － 2.96 (m, 1 H), 2.96 － 3.05 (m, 1 H), 3.58 － 3.74 (m, 2 H), 4.11 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.28 － 5.43 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.94 (s, 2 H), 9.78 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

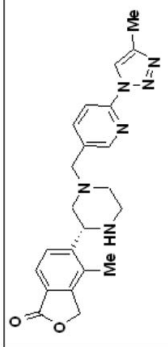
【表１０２】

218-I		(R)-3-シクロプロピル-1-(5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロインベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	456.5	S: 1.08、99.41 % R: 1.32、99.66 % XVIII: 19.26、98.54 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 0.88 (m, 2 H), 1.17 - 1.04 (m, 2 H), 1.87 (t, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.11 - 2.02 (m, 1 H), 2.20 - 2.11 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.77 (t, J = 12.00 Hz, 2 H), 2.94 - 2.84 (m, 1 H), 3.07 - 2.96 (m, 1 H), 3.74 - 3.50 (m, 2 H), 4.07 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 5.48 - 5.24 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.81 (s, 2 H), 9.32 (s, 1 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
219-I		(R)-3-(ジフルオロメトキシ)-1-(5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロインベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	481.3	S: 1.29、99.02 % R: 1.60、99.41 % XVIII: 7.03、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.16 (t, J = 7.20 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.93 (dd, J = 12.20, 7.1 Hz, 2 H), 3.03 (br. s., 2 H), 3.42 (br. s., 2 H), 3.78 (br. s., 2 H), 4.73 (br. s., 1 H), 5.43 (d, J = 14.20 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 53.50 Hz, 1 H), 7.80 - 7.67 (m, 1 H), 7.90 - 7.81 (m, 1 H), 8.06 (dd, J = 8.40、2.10 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 1.70 Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 84.69.

【表１０３】

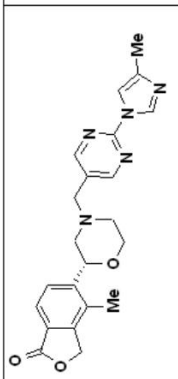
220－I		(R)－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－4－モルホリノニコチノニトリル	500.2	S: 0.96、99.62 % R: 1.27、97.76 % XIV: 10.79、99.64 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 2.33 (s, 3 H), 2.60 (br. s., 1 H), 3.16 (br. s., 2 H), 3.21 (br. s., 1 H), 3.48 － 3.34 (m, 2 H), 3.60 － 3.54 (m, 4 H), 3.80 － 3.74 (m, 4 H), 3.83 (br. s., 2 H), 4.74 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 5.52 － 5.39 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 7.80 Hz,1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
221－I		(R)－3－メチル－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリミジン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボニトリル	430.20	G:11.37、97.70 % F: 10.57、97.50 % XVIII: 18.61、98.90 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.91 (s, 1 H), 2.15 － 2.23 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.72 － 2.85 (m, 2 H), 2.94 (d, J = 10.52 Hz, 1 H), 3.01 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 3.57 － 3.71 (m, 2 H), 4.11 (d, J = 9.54 Hz, 1 H), 5.29 － 5.43 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 9.34 (s, 1 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)

【表１０４】

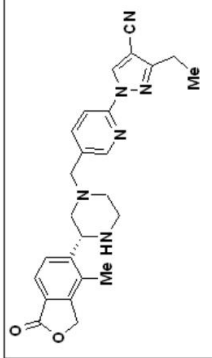
222－I		(R)－4－メチル－5－(4－((6－(4－メチル－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)イソベンゾフラン－1(3H)－オン	405.00	B: 1.42、100 % A: 1.18、100 % XIV: 7.16、98.10 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.93 (br. s., 1 H), 2.15 － 2.22 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H), 2.80 (t, J = 12.47 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 3.57 － 3.71 (m, 2 H), 4.17 (br. s., 1 H), 5.28 － 5.43 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7.34 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.01 － 8.14 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H). (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
223－I		(R)－3－メトキシ－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボニトリル	445.10	B: 1.81、100 % A: 1.48、100 % XIV: 7.96、98.66 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.85 (t, J = 10.52 Hz, 1 H), 2.09 － 2.20 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H) 2.71 － 2.81 (m, 2 H), 2.92 (d, J = 10.03 Hz, 1 H), 2.96 － 3.03 (m, 1 H), 3.51 － 3.66 (m, 2 H), 4.04 (m, 4 H), 4.08 (d, J = 9.29 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 1.22 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.73 － 7.83 (m, 1 H), 7.95 － 8.02 (m, 1 H), 8.39 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H). (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０６６４】

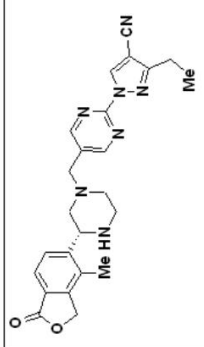
【表１０５】

224－I		(R)－4－メチル－5－(4－((2－(4－メチル－1H－イミダゾール－1－イル)ピリミジン－5－イル)メチル)モルホリン－2－イル)インベンゾフラン－1(3H)－オン	406.3	C: 7.89、98.69 % G: 8.99、98.54 % XVIII: 20.31、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.95 － 2.04 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.23 － 2.36 (m, 1 H), 2.70 (d, J = 9.60 Hz, 1 H), 2.90 (d, J = 12.00 Hz, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 3.65 － 3.77 (m, 1 H), 3.97 (d, J = 7.20 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 5.26 － 5.45 (m, 2 H), 7.61 － 7.68 (m, 3 H), 8.47 (dd, J = 8.31、2.20 Hz, 1 H), 8.78 (s, 2 H).
225－I		(R)－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロインベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリジン－2－イル)－1H－1,2,3－トリアゾール－4－カルボニトリル	416.2	B: 1.24、100 % A: 0.99、100 % XIV: 7.96、97.30 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.95 － 1.84 (m, 1 H), 2.21 － 2.14 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.78 (t, J = 9.80 Hz, 2 H), 2.92 (d, J = 9.80 Hz, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 3.61 －3.73 (m, 2 H), 4.10 (d, J = 10.50 Hz, 1 H), 5.43 － 5.29 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.21 － 8.08 (m, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

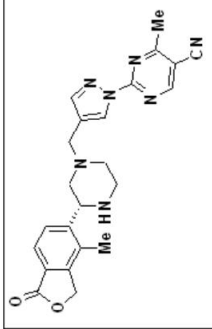
【表１０６】

226－I		(R)－3－エチル－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボニトリル	443.2	B: 1.67、100 % A: 1.25、98.15 % XIV: 7.78、99.0 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.30 (t, J = 7.60 Hz, 3 H), 1.85 (t, J = 10.30 Hz, 1 H), 2.10 － 2.20 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.70－2.85 (m, 4 H), 2.94 － 2.85 (m, 1 H), 3.06 － 2.95 (m, 1 H), 3.60 (q, J = 13.50 Hz, 2 H), 4.08 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 5.24 －5.48 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 8.40、2.1 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 2.00 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
227－I		(R)－3－メトキシ－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリミジン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボニトリル	446.2	B: 1.17、95.59 % A: 0.97、94.45 % XVIII: 18.87、97.5 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.87 (t, J = 10.50 Hz, 1 H), 2.11－2.20 (m, 2 H), 2.21－2.30 (m, 3 H), 2.77 (t, J = 12.30 Hz, 2 H), 2.84 －2.94 (m, 1 H), 2.95 －3.06 (m, 1 H), 3.53 －3.74 (m, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 4.07 (d, J = 7.50 Hz, 1 H), 5.27 －5.50 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.80 (s, 2 H), 9.30 (s, 1 H).

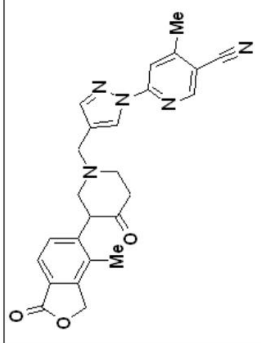
【表１０７】

228-I		(R)-3-エチル-1-(5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	444.3	B: 1.24、 99.34 % A: 1.04、 100 % XVIII: 18.45 、 98.08 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 5.47 - 5.26 (m, 2 H), 4.11 (d, J = 9.30 Hz, 1 H), 3.73 - 3.52 (m, 2 H), 3.08 - 2.97 (m, 1 H), 2.96 - 2.87 (m, 1 H), 2.85 - 2.71 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.22 - 2.12 (m, 1 H), 1.90 (t, J = 10.30 Hz, 1 H), 1.29 (t, J = 7.60 Hz, 3 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
229-I		(R)-3-(ジフルオロメチル)-1-(5-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	466.3	B: 1.25、 95.14 % A: 1.02、 96.07 % XIV: 10.12、 98.00 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 (t, J = 9.80 Hz, 1 H), 2.09 - 2.22 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.79 (t, J = 11.00 Hz, 2 H), 2.92 (d, J = 9.80 Hz, 1 H), 2.96 - 3.05 (m, 1 H), 3.59 - 3.76 (m, 2 H), 4.09 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.21-5.48 (m, 2 H), 7.23-7.49 (t, J = 52.80 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1H)、8.90 (s, 2 H), 9.62 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -114.59.

【表１０８】

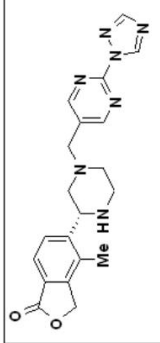
230－I		(R)－4－メチル－2－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ピリミジン－5－カルボニトリル	430.2	B: 1.05、98.55 % A: 0.76、97.72 % XVIII: 18.27、 99.00 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.91 (s, 1 H), 2.27 (s, 4 H), 2.70 (s, 3 H), 2.86 (br. s., 2 H), 2.99 (s, 1 H), 3.08 (br. s., 1 H), 3.56 (br. s., 2 H), 4.23 (br. s., 1 H), 5.22 －5.50 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.30 Hz,1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), (9.20 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)
231－I		(R)－2－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－5－(ピロリジン－1－イル)イソニコチノニトリル	484.3	B: 1.45、99.72 % A: 1.09、100 % XVIII: 15.10、 100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.97 －2.01 (m, 4 H), 2.34 (s, 4 H), 3.05 (d, J = 10.30 Hz, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 3.40 (br. s., 1 H), 3.67 (br. s., 5 H), 4.72 (br. s., 1 H), 5.45 (d, J = 12.70 Hz, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.69－7.76 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

【表１０９】

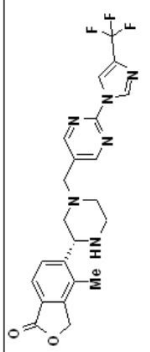
232－I		4－メチル－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)－4－オキソピペリジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ニコチノニトリル	442.2	R: 1.34、62.00 % S: 1.86、100 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.15 (s, 3 H), 2.35 (d, J = 14.43 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.62 － 2.71 (m, 2 H), 2.73 － 2.89 (m, 1 H), 3.20 (br. s., 2 H), 3.75 (s, 2 H), 4.27 (dd, J = 11.37、5.50 Hz, 1 H), 5.30 － 5.44 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H).
233－I		(R)－6－(3－(ジフルオロメチル)－4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－4－メチルニコチノニトリル	479.1	R: 1.59、99.30 % S: 1.94、98.00 % XVIII: 10.70、 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.89 (br. s., 1 H), 2.19 (br. s., 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.76 － 2.89 (m, 2 H), 2.94 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 3.51 － 3.67 (m, 2 H), 4.12 (br. s., 1 H), 5.36 (d, J = 3.18 Hz, 2 H), 7.08 － 7.39 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm －114.2。

【０６６５】

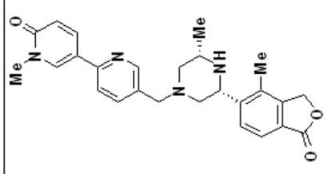
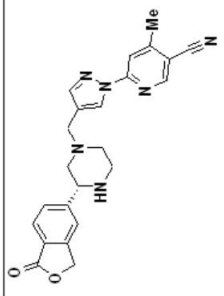
【表１１０】

234－I		(R)－5－(4－((2－(1H－1,2,4－トリアゾール－1－イル)ピリミジン－5－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)－4－メチルイソベンゾフラン－1(3H)－オン	392.1	R: 0.93、97.00 % S: 1.06、93.50 % XIV: 7.53、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.86 － 1.95 (m, 1 H), 2.13 － 2.22 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.64 － 2.84 (m, 2 H), 2.86 － 3.05 (m, 2 H), 3.65 (d, J = 8.07 Hz, 2 H), 4.09 (d, J = 4.40 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.87 (s, 2 H), 9.43 (s, 1 H).（1つの交換可能なプロトンは観測されなかった）.
235－I		(R)－5－(4－((6－(4 (ジフルオロメチル)－1H－イミダゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)－4－メチルイソベンゾフラン－1(3H)－オン	440.1	R: 1.19、95.40 % S: 1.45、98.40 % XIV: 6.79、88.00 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.79 － 1.90 (m, 1 H), 2.09 － 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.72 － 2.80 (m, 2 H), 2.86 － 2.93 (m, 1 H), 2.94 － 3.03 (m, 1 H), 3.49 － 3.53 (m, 2 H), 4.07 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 6.82 － 7.14 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 8.31、2.20 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H).（1つの交換可能なプロトンは観測されなかった）。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d$_6$) δ ppm － 112.0.

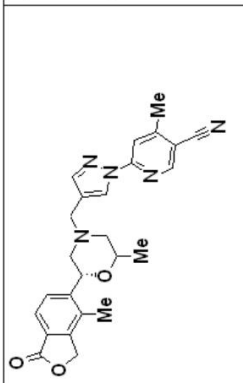
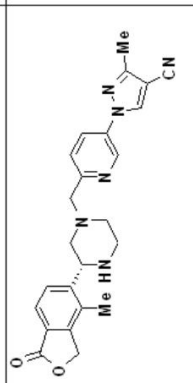
【表１１１】

236-I		(R)-4-メチル-5-(4-((2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペラジン-2-イル)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	459.1	A: 1.34、96.60 % B: 1.65、97.40 % XIV: 6.82、97.00 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (br. s., 1 H), 2.21 (br. s., 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.82 (br. s., 2 H), 2.91 - 3.08 (m, 2 H), 3.66 (d, J = 5.87 Hz, 2 H), 4.13 (br. s., 1 H), 5.37 (d, J = 6.36 Hz, 2 H), 7.67 (d, J,= 8.31 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.86 (s, 2 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 61.7.
237-I		(R)-6-(3-シクロプロピル-4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル	469.1	R: 1.57、97.90 % S: 2.03、98.00 % XVII: 8.49、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.89 - 0.99 (m, 4 H), 1.84 (t, J = 10.03 Hz, 1 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.76 - 2.95 (m, 3 H), 3.01 (d, J = 12.23 Hz, 1 H), 3.54 (d, J = 9.78 Hz, 2 H), 4.08 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

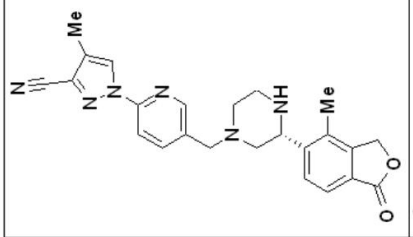
【表１１２】

238-I		1'-メチル-5-(((3S、5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-[2,3'-ビピリジン]-6'(1'H)-オン	445.2	R: 0.46、100 % S: 1.02、96.10 %	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 - 1.24 (m, 3 H), 2.20 - 2.24 (m, 4 H), 2.52 - 2.55 (m, 2 H), 2.96 (br. s., 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.68 (br. s., 2 H), 5.54 - 5.31 (m, 2 H), 6.50 (d, J = 9.30 Hz, 1 H), 7.79 (s, 4 H), 8.16 (dd, J = 9.40、2.60 Hz, 1 H), (8.53 (d, J = 2.70 Hz, 2 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
239-I		(R)-4-メチル-6-(4-((3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル	415.2	R: 0.93、95.50 % S: 1.23、95.40 %	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83-1.97 (m, 1 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.75 - 2.92 (m, 3 H), 3.00 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 3.53 (s, 2H)、3.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表１１３】

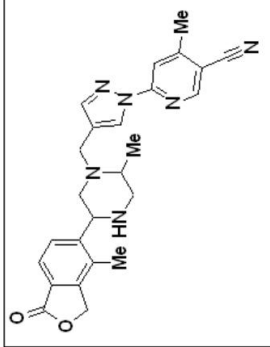
240-I		4-メチル-6-(4-(((6R)-2-メチル-6-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル（ジアステレオマー-I）	444.2	R: 1.16、100 % S:1.78、94.30 % XVIII: 14.40 、 98.00 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.86 (br. s., 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.88 (d, J = 11.50 Hz, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 3.84 (br. s., 1 H), 4.87 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 5.49 - 5.26 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H), 8.83 (s, 1 H).
241-I		(R)-3-メチル-1-(6-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	429.1	R: 0.94、98.10 % S: 1.18、94.30 %	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.60 (d, J = 13.00 Hz, 2 H), 3.09 (d, J = 12.50 Hz, 2 H), 3.42 (br. s., 2 H), 3.89 (br. s., 2 H), 4.78 (br. s., 1 H), 5.54 - 5.34 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.24 (dd, J = 8.60, 2.4 Hz, 1 H), 9.01 (d, J = 2.20 Hz, 2 H), 9.29 (s, 1 H).

【表１１４】

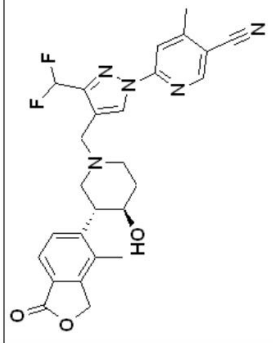
242－I		(R)－4－メチル－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－3－カルボニトリル	429.1	R: 1.54、97.80 % S: 1.89、95.10 % XVIII: 14.07、 100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.85 (t, J = 9.66 Hz, 1 H), 2.11 － 2.19 (m, 1 H), 2.23 (d, J = 4.16 Hz, 6 H), 2.71 － 2.82 (m, 2 H), 2.90 (t, J = 11.37 Hz, 1 H), 2.99 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 3.54 － 3.68 (m, 2 H), 4.08 (d, J = 7.34 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.91 － 7.96 (m, 1 H), 7.98 － 8.03 (m, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H). (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
243－I		(R)－4－メチル－1－(5－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピリミジン－2－イル)－1H－ピラゾール－3－カルボニトリル	431.0	R: 1.00、98.90 % S: 1.24、99.30 % XVIII: 9.09、 100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.97 － 1.82 (m, 1 H), 2.13 － 2.21 (m, 1 H), 2.22 － 2.29 (m, 6 H), 2.80 (t, J = 11.60 Hz, 2 H), 2.88 － 2.96 (m, 1 H), 2.97 － 3.05 (m, 1 H), 3.55 － 3.74 (m, 2 H), 4.10 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 5.26 － 5.48 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 0.70 Hz, 1 H), 8.86 (s, 2 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０６６６】

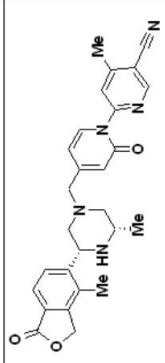
【表１１５】

244－II		4－メチル－6－(4－((2－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ニコチノニトリル (エナンチオマー－II)	443.2	R: 1.35、100 % S: 1.73、100 % XVIII: 9.09、 100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.32 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 2.30 － 2.33 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.79 (br. s., 1 H), 3.06 － 3.15 (m, 3 H), 3.89 (d, J = 14.40 Hz, 2 H), 3.99 (d, J = 14.90 Hz, 1 H), 4.70 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.50 － 5.39 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

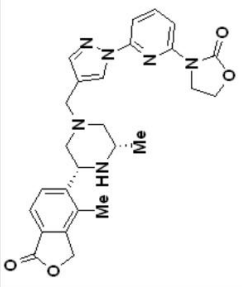
【表１１６】

245-I		6-(3-(ジフルオロメチル)-4-(((3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル	494.2	R: 1.18、100 % S: 1.71、98.90 % XXVI: 4.36、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 (d, J = 9.30 Hz, 1 H), 1.92 (br. s., 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.23 (s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.58 - 2.66 (m, 1 H), 2.72 (d, J = 11.70 Hz, 1 H), 2.95 (d, J =10.30 Hz, 1 H), 3.01 - 3.14 (m, 1 H), 3.46 - 3.67 (m, 2 H), 3.75 (br. s., 1 H), 4.60 (d, J = 5.40 Hz, 1 H), 5.48 - 5.24 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 114.00
246-I		6-(4-(((3S,5R)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-4-メチルニコチノニトリル	460.3	R: 0.76、97.20 % S: 1.30、93.30 % XXV: 15.22、98.00 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 - 1.11 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.30 - 2.33 (m, 1 H) 2.55 - 2.66 (m, 4 H), 2.74 (s, 1 H), 2.80 (br. s., 1 H), 4.25 (br. s., 3 H), 5.31 - 5.49 (m, 2 H), 7.72 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.96 - 8.22 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 8.92 - 9.05 (m, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

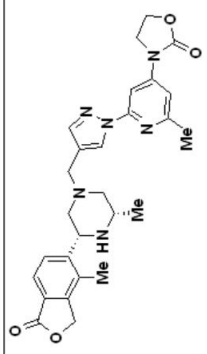
【表１１７】

247－I		4’－メチル－4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2－オキソ－2H－[1,2’－ビピリジン]－5’－カルボニトリル	470.2	R: 1.18、96.30 % S: 1.52、100 % XIV: 3.45、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.04 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 2.32 － 2.25 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.75 － 2.72 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 11.50 Hz, 2 H), 2.90 (s, 1 H), 3.01 (br. s., 1 H), 3.42 (s, 2 H), 4.20 (d, J = 10.30 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 6.51 － 6.39 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 7.30 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
248－I		N－(1－((1－(5－シアノ－4－メチルピリジン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)メチル)－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペリジン－4－イル)アセトアミド(ジアステレオマー－II エナンチオマー－I)	485.3	S: 1.28、100 % R: 0.94、100 % XXV: 4.99、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 1.65 － 1.57 (m, 1 H), 1.98 － 1.79 (m, 2 H), 2.18 (t, J = 11.70 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.98 － 2.85 (m, 2 H), 3.22 － 3.13 (m, 2 H), 4.13 － 4.04 (m, 1 H), 4.17 (d, J = 4.60 Hz, 1 H), 5.42 － 5.23 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H).

【表１１８】

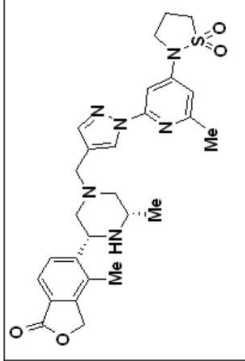
249-I		3-(6-(4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オン	489.3	S: 1.41、93.18 % R: 1.01、94.16 % VIII: 5.38、 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.72-1.75 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.50 - 3.48 (m., 2 H), 4.17 (d, J = 9.80 Hz, 1 H), 4.39 - 4.23 (m, 2 H), 4.61 - 4.39 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.59 (dd, J = 7.10、1.70 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.09 - 7.91 (m, 2 H), 8.47 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
250-I		6-(4-(((3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル	474.4	S: 1.44、100 % R: 0.95、100 % VIII: 5.92、 100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (s, 2 H), 1.69 - 1.54 (m, 1 H), 2.03 - 1.87 (m, 1 H), 2.11 (t, J = 11.40 Hz, 1 H), 2.31 - 2.16 (m, 4 H), 2.78 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 2.97 (d, J = 12.50 Hz, 1 H), 3.05 (td, J = 10.40, 3.40 Hz, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.50 - 3.36 (m, 2 H), 3.81 - 3.70 (m, 1 H), 4.60 (d, J = 5.40 Hz, 1 H), 5.45 - 5.24 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表１１９】

251－I		3－(2－メチル－6－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ピリジン－4－イル)オキサゾリジン－2－オン	503.2	S: 1.39、100 % R: 0.95、100 % XV: 4.95、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.04 (d, J = 4.40 Hz, 3 H), 1.73 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.48 (s, 4 H), 2.81 (d, J = 9.00 Hz, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.52 (br. s., 2 H), 4.26 － 4.03 (m, 3 H), 4.57 － 4.44 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.27 (d, J = 1.70 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H).
252－I		N－メチル－N－(6－(4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ピリジン－2－イル)メタンスルホンアミド	511.3	S: 1.42、97.31 % R: 1.00、97.44 % XV: 3.94、98.52 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.73 (br. s., 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.74 (s, 1 H), 2.82 (d, J = 9.80 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.26 － 3.22 (m, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.55 － 3.46 (m, 2 H), 4.17 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 5.44 － 5.29 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.70 － 7.60 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.04 －7.95 (m, 1 H), 8.44 (s, 1 H).

【０６６７】

【表１２０】

253-I		5-((2R,6S)-4-((1-(4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-6-メチルピペラジン-2-イル)-4-メチルイソベンゾフラン-1(3H)-オン	537.3	S: 1.41、96.07% R: 0.99、97.18 % XVII: 8.82、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.40 Hz, 3 H), 1.24-1.20 (s, 2 H), 1.71 (t, J = 10.10 Hz, 2 H), 2.48 - 2.40 (m, 6 H), 2.80 (d, J = 10.80 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.56 - 3.44 (m, 2 H), 3.64 (t, J = 7.20 Hz, 2 H), 3.86 (t, J = 6.60 Hz, 2 H), 4.16 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 6.87 (d, J = 1.70 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 1.70 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表１２１】

254－I		1－(2－メトキシピリジン－4－イル)－4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピロリジン－2－オン (ジアステレオマー－I)	451.3	S: 1.23、100 % R: 0.47、100 % XXV: 7.16、97.00 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.09 (d, J = 4.40 Hz, 3 H), 1.73 (q, J = 10.60 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.43 － 2.32 (m, 3 H), 2.75 － 2.59 (m, 2 H), 2.81 (t, J = 11.50 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.55 (dd, J = 9.80, 5.60 Hz, 1 H), 3.87 － 3.77 (m, 3 H), 3.92 (dd, J = 9.70, 7.70 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 5.48 － 5.30 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 1.50 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 6.00, 1.80 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 5.90 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
255－I		(R)－4－メトキシ－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)ニコチノニトリル	446.2	G: 12.33、99.40 % E: 10.51、98.80 % XVIII: 20.06、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.84 － 1.94 (m, 1 H), 2.13 － 2.22 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.78 － 2.92 (m, 3 H), 2.93 － 3.01 (m, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 4.03 － 4.09 (m, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

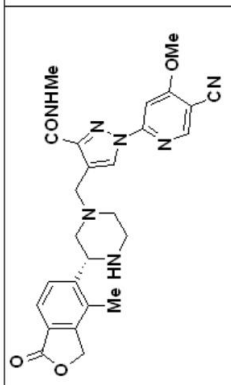
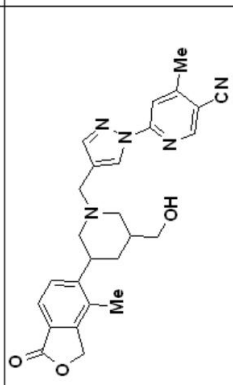
【表１２２】

256-II		6-(4-((2,2-ジメチル-6-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)モルホリノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル(エナンチオマー-II)	458.0	G: 14.03、95.39 % C: 12.55、95.71 % XIII: 3.82、95.27 % ee	'H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.87 - 1.93 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.69-2.72 (m, 1 H), 2.93-2.96 (m, 1 H), 3.42 - 3.67 (m, 2 H), 5.08 (d, J = 8.69 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.64 (q, J = 7.93 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 2.40 Hz 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 2.40 Hz 1 H), 8.84 (s, 1 H).
257-I		N-(1-((1-(5-シアノ-4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド(エナンチオマー-I)	485.1	R: 1.08、100 % S: 1.43、100 % XXI: 2.38、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.37 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.88 (d, J = 12.00 Hz, 1 H), 1.98 (t, J = 10.90 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.86 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 3.02 (br. s., 1 H), 3.21 (s, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.42 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表１２３】

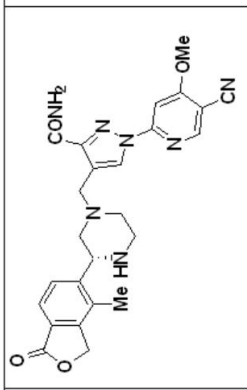
258-I		1-((1-(5-シアノ-4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-4-イル メチルカルバメート(エナンチオマー-I)	501.5	R: 1.10、95.00 % S: 1.55、96.00 % XRII: 6.23、94.05 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 (d, J = 11.70 Hz, 1 H), 2.20 - 1.99 (m, 2 H), 2.33 - 2.23 (m, 4 H), 2.42 (d, J = 4.60 Hz, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.84 (d, J = 9.50 Hz, 1 H), 2.97 (d, J = 11.00 Hz, 1 H), 3.50 -3.68 (m, 2 H), 5.00 - 4.75 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 6.73 (d, J = 4.40 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
259-I		4-メチル-6-(3-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ニコチノニトリル	445.2	R: 1.05、100 % S: 1.35、99.10 %	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 - 0.93 (m, 3 H), 1.94 (dt, J = 17.20、10.40 Hz, 2 H), 2.23 -2.34 (m, 3 H), 2.68 - 2.60 (m, 3 H), 2.88 (t, J = 12.00 Hz, 2 H), 3.05 - 2.93 (m, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 4.17 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 5.47 - 5.32 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H), 9.15 (s, 1 H).

【表１２４】

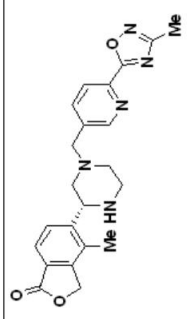
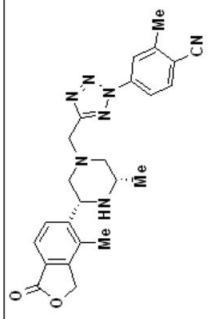
260-I		(R)-1-(5-シアノ-4-メトキシピリジン-2-イル)-N-メチル-4-((3-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	502.2	R: 0.94、100 % S: 1.22、98.74 % XIV: 9.16、98.74 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.95 (br. s., 1 H), 2.21 (br. s., 1 H), 2.27 (s, 4 H), 2.96 - 2.77 (m, 6 H), 3.04 (br. s., 1 H), 3.76 (br. s., 2 H), 4.14 (s, 3 H), 5.42 - 5.33 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7.30 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.17 (br. s., 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
261-II		6-(4-((3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルニコチノニトリル (ジアステレオマー-II: エナンチオマー-II)	458.2	R: 1.08、100 % S: 1.44、100 % XXVII: 4.90、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 - 1.45 (m, 1 H), 1.78 (d, J = 12.20 Hz, 1 H), 2.14 (br. s., 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.59 - 2.54 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 3.11 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 3.37 - 3.28 (m, 2 H), 3.56 - 3.46 (m, 1 H), 3.37-3.43 (m, 2 H), 4.39 (br. s., 2 H), 4.88 (br. s., 1 H), 5.41 (s, 2 H), 7.53 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 9.01 - 8.86 (m, 2 H).

【０６６８】

【表１２５】

262－I		(R)－1－(5－シアノ－4－メトキシピリジン－2－イル)－4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－ピラゾール－3－カルボキサミド	488.2	R: 0.86、100 % S: 1.13、100 % XIV: 9.31、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 2.34 (s, 4 H), 2.93 (dd, J = 12.20、6.40 Hz, 1 H), 3.11 (d, J = 11.70 Hz, 2 H), 3.97 (br. s., 2 H), 4.13 (s, 3 H), 4.74 (br. s., 1 H), 5.57 － 5.28 (m, 2 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.72 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.11 (br. s., 1 H), 8.65 (br. s., 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.87 (br. s., 1 H), 9.37 (br. s., 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
263－I		(R)－4－(メトキシ－d3)－6－(4－((3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)ニコチノニトリル	449.2	R: 0.95、100 %、 S: 1.3、98.70 %	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.91 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.45 (br. s., 1 H), 2.86 (br. s., 3 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.12 (br. s., 1 H), 5.44 － 5.31 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

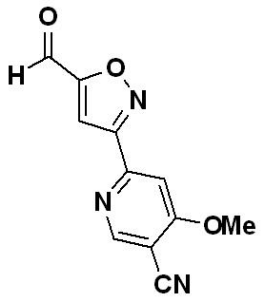
【表１２６】

264－I		(R)－4－メチル－5－(4－((6－(3－メチル－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル)ピリジン－3－イル)メチル)ピペラジン－2－イル)イソベンゾフラン－1(3H)－オン	406.2	R: 0.85、98.08 % S: 1.07、100 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.99 (br. s., 1 H), 2.25 (s, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.81 (t, J = 12.80 Hz, 2 H), 3.11 － 2.95 (m, 2 H), 3.63 －3.78 － (m, 2 H), 4.20 (br. s., 1 H), 5.44 － 5.30 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.10, 2.00 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 1.50 Hz, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
265－I		2－メチル－4－(5－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2H－テトラゾール－2－イル)ベンゾニトリル	444.2	R: 1.23、97.88 % S: 1.63、100 % VIII: 4.75、98.84 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 5.90 Hz, 3 H), 2.00 － 1.78 (m, 2 H), 2.32 － 2.21 (m, 3 H), 2.66 － 2.56 (m, 3 H), 3.05 － 2.79 (m, 3 H), 4.04 － 3.86 (m, 2 H), 4.17 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.15 － 7.99 (m, 2 H), 8.23 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０６６９】

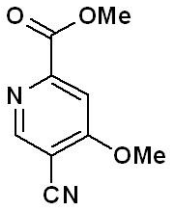
中間体１９３：６－（５－ホルミルイソキサゾール－３－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化５０９】



中間体１９３Ａ：メチル ５－シアノ－４－メトキシピコリネート

【化５１０】

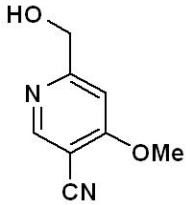


中間体１９３Ａは、中間体１６Ａと同様の合成方法を用いて、６－クロロ－４－メトキシニコチノニトリル（１０．００ｇ、５９．３０ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（６．００ｇ、５２．６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.93 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 7.82 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.79 分、[M+H] 192.9。

【０６７０】

中間体１９３Ｂ：６－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化５１１】

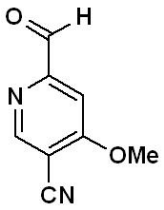


メチル ５－シアノ－４－メトキシピコリネート（３．００ｇ、１５．６１ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（５０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（５０ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液に、塩化カルシウム（４．３３ｇ、３９．００ｍｍｏｌ）、次いでＮａＢＨ$_4$（２．３６ｇ、６２．４０ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度で１６時間撹拌した。反応混合物を真空で乾燥するまで濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去して、中間体１９３Ｂ（１．８０ｇ、７０．２０％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.02 (s, 3 H), 4.60 (d, J = 3.00 Hz, 2 H), 5.72 (t, J = 3.50 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.56 分、[M+H] 164.9。

【０６７１】

中間体１９３Ｃ：６－ホルミル－４－メトキシニコチノニトリル

【化５１２】

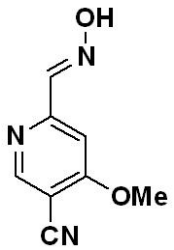


中間体１９３Ｃは、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１９３Ｂ（１．８０ｇ、１０．９６ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（６．９８ｇ、１６．４５ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（１．７０ｇ、９６．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.12 (s, 3 H), 7.70 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０６７２】

中間体１９３Ｄ：（Ｅ）－６－（（ヒドロキシイミノ）メチル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化５１３】

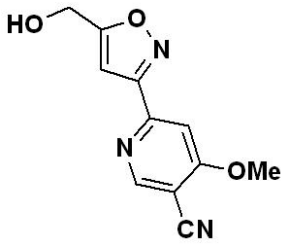


中間体１９３Ｄは、中間体１１０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１９３Ｃ（１．０５ｇ、６．４８ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン ヒドロクロライド（０．５４ｇ、７．７７ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．９０ｇ、７８．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.04 (s, 3 H), 7.50 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 12.14 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.73 分、[M+H] 177.9。

【０６７３】

中間体１９３Ｅ：６－（５－（ヒドロキシメチル）イソキサゾール－３－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化５１４】



中間体１９３Ｅは、中間体１１０Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体１９３Ｄ（０．７７ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）およびプロプ－２－イン－１－オール（０．１４ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１５ｇ、２５．５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.12 (s, 3 H), 4.66 (d, J = 5.00 Hz, 2 H), 5.77 (t, J = 5.00 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H). LCMS (方法－I): 保持時間 0.84 分、[M+H] 232.0。

【０６７４】

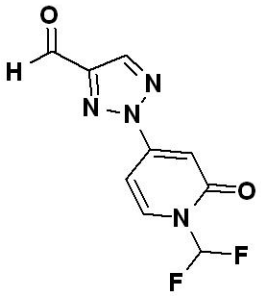
中間体１９３：

中間体１９３は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１９３Ｅ（０．１９ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．５２ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．１７ｇ、９０．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.12 (s, 3 H), 7.94 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０６７５】

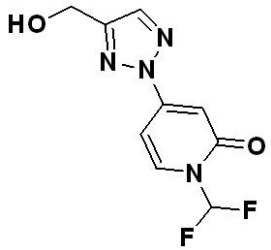
中間体１９４：２－（１－（ジフルオロメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボアルデヒド

【化５１５】



中間体１９４Ａ：１－（ジフルオロメチル）－４－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン

【化５１６】



中間体１９４Ａは、中間体４２と同様の合成方法を用いて、中間体２８Ａ（０．１３ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）および中間体５８Ａ（０．３０ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）から開始して、灰白色の固形物として合成した（０．２０ｇ、６１．７０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.62 (d, J = 5.52 Hz, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 7.16 － 7.21 (m, 1 H), 7.85 － 8.04 (m, 1 H), 8.07 (d, J = 7.53 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm － 101.0。LCMS (方法－D): 保持時間 0.54 分、[M+H] 243.0。

【０６７６】

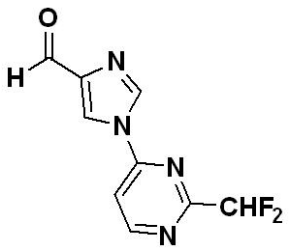
中間体１９４：

中間体１９４は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１９４Ａ（０．２０ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．７０ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０８ｇ、４０．４０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 7.16 － 7.23 (m, 1 H), 7.24 － 7.27 (m, 1 H), 7.70 － 8.07 (m, 1 H), 8.12 － 8.18 (m, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H). LCMS (方法－J): 保持時間 0.98 分、[M+H] 241.0。

【０６７７】

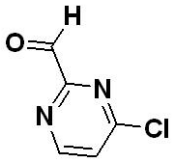
中間体１９５：１－（２－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド

【化５１７】



中間体１９５Ａ：４－クロロピリミジン－２－カルボアルデヒド

【化５１８】

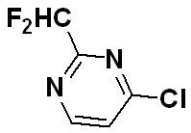


４－クロロピリミジン－２－カルボニトリル（０．２５ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、１Ｍ ＤＩＢＡＬ－Ｈ／ヘプタン（１．７９ｍＬ、１．７９ｍｍｏｌ）を－７８℃で加え，得られた反応混合物を環境温度で３時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（２０ｍＬ）で希釈し、１０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２０ｍＬ）で希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去し、中間体１９５Ａ（０．１００ｇ、粗製）を得た。LCMS (方法－D): 保持時間 0.42 分 [M+H] 143.2。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０６７８】

中間体１９５Ｂ：４－クロロ－２－（ジフルオロメチル）ピリミジン

【化５１９】



中間体１９５Ｂは、中間体４Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１９５Ａ（１．７０ｇ、１１．９３ｍｍｏｌ）およびＤＡＳＴ（３．１５ｍＬ、２３．８５ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．８０ｇ、３６．７０％）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.44 － 6.80 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 5.40 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 5.40 Hz, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm －118.95。化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０６７９】

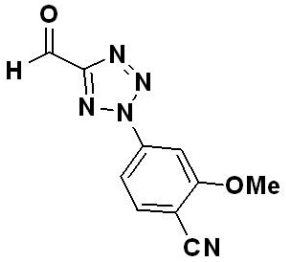
中間体１９５：

中間体１９５Ｂ（０．０１ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、K_2CO_3（０．０２ｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）、次いで１Ｈ－イミダゾール－４－カルボアルデヒド（０．０１ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空で留去して、中間体１９５（０．００５ｇ、３６．７０％）を得た。LCMS (方法－D): 保持時間 0.92 分、[M+H] 225.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.54 － 6.81 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 9.02 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 10.01 (s, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm －119.25。

【０６８０】

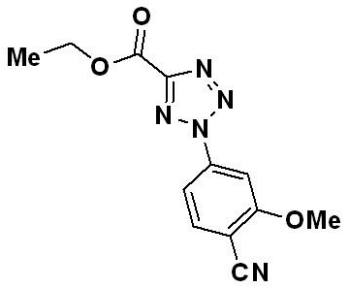
中間体１９６：４－（５－ホルミル－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－２－メトキシベンゾニトリル

【化５２０】



中間体１９６Ａ：エチル ２－（４－シアノ－３－メトキシフェニル）－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキシレート

【化５２１】

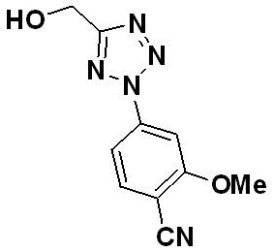


中間体１９６Ａは、中間体１９１Ａと同様の合成方法を用いて、４－アミノ－２－メトキシベンゾニトリル（１．００ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）から開始して、褐色の固形物として合成した（０．１５ｇ、７．７１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 － 1.52 (t, J = 6.80 Hz, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 4.56 － 4.62 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 8.40 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 7.91 － 7.94 (m, 1 H). LCMS (方法－I) 保持時間 1.60 分、[M+H] 274.2。

【０６８１】

中間体１９６Ｂ：４－（５－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－２－メトキシベンゾニトリル

【化５２２】



中間体１９６Ｂは、中間体６０Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１９６Ａ（０．１３ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ$_4$（０．０７ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０６ｇ、５４．５０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 4.07 (s, 3 H), 4.82 (d, J = 7.20 Hz, 2 H), 5.84 (t, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.80 － 7.86 (m, 2 H), 8.06 (m, 1 H). LCMS (方法－I) 保持時間 1.52 分、[M+H] 232.2。

【０６８２】

中間体１９６：

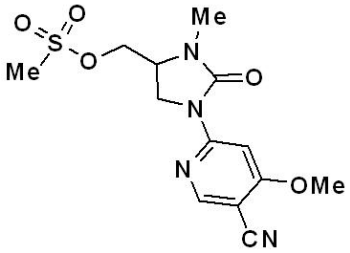
中間体１９６は、中間体９と同様の合成方法を用いて、中間体１９６Ｂ（０．１０ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（０．３７ｇ、０．８６ｍｍｏ

ｌ）から開始して合成した（０．９５ｇ、粗製）。LCMS (方法－I): 保持時間 1.29 分、[Ｍ－Ｈ] 228.2。化合物をさらに精製または特性評価を行わず、直接次のステップに用いた。

【０６８３】

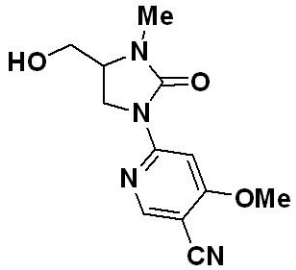
中間体１９７：（１－（５－シアノ－４－メトキシピリジン－２－イル）－３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－４－イル）メチル メタンスルホネート

【化５２３】



中間体１９７Ａ：６－（４－（ヒドロキシメチル）－３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－４－メトキシニコチノニトリル

【化５２４】



中間体９３Ｃ（０．５０ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２０ｍＬ）中の溶液を窒素で２分間パージした。１０％ Ｐｄ／Ｃ（０．１０ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をＨ$_2$雰囲気下、環境温度で２０時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮し、中間体１９７Ａ（０．２５ｇ、４７．１０％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.83 (s, 3 H), 3.46 － 3.53 (m, 1 H), 3.62 － 3.73 (m, 2 H), 3.79 (dd, J = 10.79, 5.27 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.97 － 4.04 (m, 1 H), 4.98 (t, J = 5.52 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.22 分、[M+H] 263.2。

【０６８４】

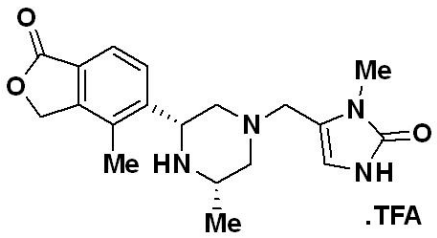
中間体１９７：

中間体１９７は、中間体５９と同様の合成方法を用いて、中間体１９７Ａ（０．２０ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）およびメシルクロライド（０．０７ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．２４ｇ、８１．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.87 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 3.80 (dd, J = 10.79, 4.77 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.02 － 4.09 (m, 1 H), 4.10 － 4.16 (m, 1 H), 4.36 (dd, J = 11.04, 3.51 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J = 11.04, 3.01 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.69 分、[M+H] 340.9。

【０６８５】

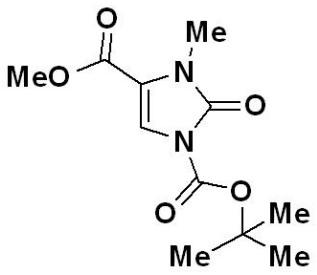
中間体１９８：１－メチル－５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン ＴＦＡ塩

【化５２５】



中間体１９８Ａ：１－（ｔｅｒｔ－ブチル） ４－メチル ３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－１，４－ジカルボキシレート

【化５２６】

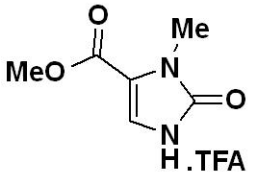


メチル ２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（５．００ｇ、３５．２０mmｏｌ）のＭｅＣＮ（２５mＬ）中の溶液に、K_2CO_3（４．８６ｇ、３５．２０mmｏｌ）、次いでBOC_2O（８．１７mＬ、３５．２mmｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で１４時間撹拌した。反応混合物をＭｅＣＮ（５０mＬ）で希釈し、K_2CO_3（１４．５５ｇ、１０５．００mmｏｌ）、ヨードメタン（６．５８mＬ、１０５．００mmｏｌ）を加え、得られた反応混合物を環境温度でさらに１４時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、１０－２０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１９８Ａ（３．７０ｇ、４１．１０％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.53 (s, 9 H), 3.30 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 7.40 (s, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.17 分、[M－55] 201.2。

【０６８６】

中間体１９８Ｂ：メチル ３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート ＴＦＡ塩

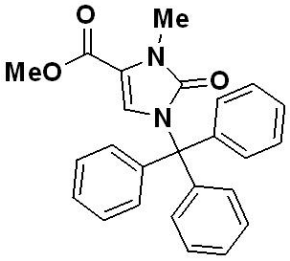
【化５２７】

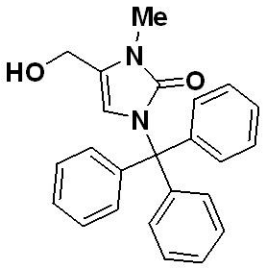


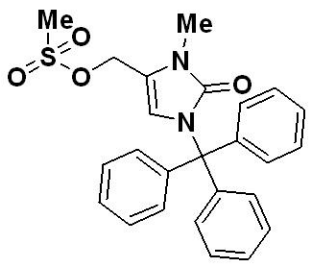
中間体１９８Ａ（３．７０ｇ、１４．４４mmｏｌ）のＤＣＭ（２０mＬ）中の撹拌溶液に、０℃でＴＦＡ（１０mＬ、１３０mmｏｌ）を加え、得られた混合物を環境温度で２時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。残留物をジエチルエーテル（５０mＬ）に溶解させ、固体の沈殿物を濾過し、真空で乾燥させて、中間体１９８Ｂ（０．２２ｇ、９８．００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.30 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 5.33 (br. s., 1 H), 7.38 (s, 1 H), 10.96 (br. s., 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 0.16 分、[M+H] 156.9

【０６８７】

中間体１９８Ｃ：メチル ３－メチル－２－オキソ－１－トリチル－２，３－ジヒドロ－１

Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート
【化５２８】


中間体１９８Ｃは、中間体７５Ａと同様の合成方法を用いて、中間体１９８Ｂ（２．００ｇ、１２．８１ｍｍｏｌ）およびトリチルクロライド（４．２９ｇ、１５．３７ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（２．９０ｇ、５６．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.27 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 7.11－7.40 (m, 16 H). LCMS (方法－D): 保持時間 3.28 分、[M+H] 399.2。
【０６８８】
中間体１９８Ｄ：４－（ヒドロキシメチル）－３－メチル－１－トリチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン
【化５２９】


中間体１９８Ｃ（５．００ｇ、１２．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＬｉＢＨ$_4$／ＴＨＦの２Ｍ 溶液（１８．８２ｍＬ、３７．６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を環境温度で１４時間攪拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、５０－８０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体１９８Ｄ（３．３０ｇ、７１．００％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.06 (s, 3 H), 4.21 (d, J = 6.80, 2 H), 5.03 (t, J = 14.00, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 7.09－7.17 (m, 6 H), 7.22 － 7.37 (m, 9 H). LCMS (方法－D): 保持時間 2.42 分、[M+H] 371.2。
【０６８９】
中間体１９８Ｅ：（３－メチル－２－オキソ－１－トリチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル メタンスルホネート
【化５３０】


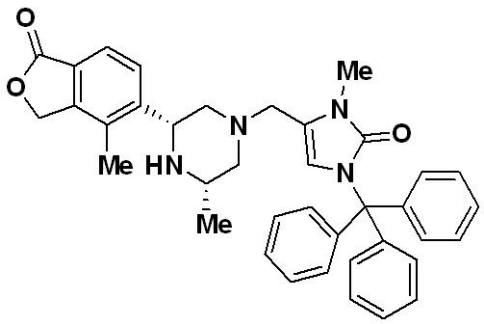
中間体１９８Ｅは、中間体５９と同様の合成方法を用いて、中間体１９８Ｄ（２．００ｇ

、５．４０ｍｍｏｌ）およびメシル－Ｃｌ（０．５０ｍＬ、６．４８ｍｍｏｌ）から開始して合成した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 3.04－3.13 (s, 3 H), 3.16－3.28 (s, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 7.20－7.38 (m, 15 H). LCMS: 化合物は十分にイオン化されていなかった。

【０６９０】

中間体１９８Ｆ－Ｉ：３－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１－トリチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン

【化５３１】



中間体５１－Ｉ（０．５０ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（４０ｍＬ）中の撹拌溶液に、中間体１９８Ｅ（０．７０ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（０．２３４ｇ、１．５６１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．６４７ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）、次いで４－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．１８ｇ、２．２１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６５℃で４時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライト（登録商標）を介して濾過し、濾液を真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、５－１０％ ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）によって精製し、中間体１９８Ｆ－Ｉ（０．３０ｇ、３２．１０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 0.98－1.11 (m, 3 H), 2.16 － 2.28 (m, 3 H), 2.34 － 2.47 (m, 1 H), 2.54 － 2.62 (m, 2 H), 2.63 － 2.79 (m, 3 H), 2.87 (br. s., 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.17 － 3.30 (m, 1 H), 4.04 (d, J = 14.00, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 7.10－7.32 (m, 15 H), 7.67 (d, J = 10.80, 1 H), 7.80 (d, J = 10.40, 1 H). LCMS (方法－O): 保持時間 1.87 分、[M+H] 599.3。

【０６９１】

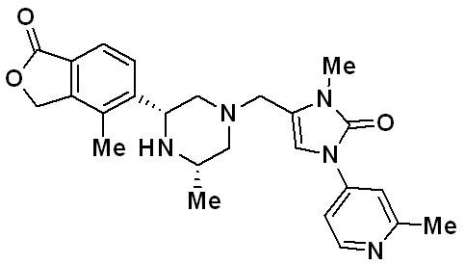
中間体１９８－Ｉ：

中間体１９８－Ｉは、中間体１９８Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１９８Ｆ－Ｉ（１．００ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（５ｍＬ、６４．９０ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．５５ｇ　９３．２０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.28 (d, J = 3.00、3 H), 2.17 － 2.45 (m, 3 H), 2.96 － 3.26 (m, 5 H), 3.27 － 3.44 (m, 5 H), 4.70 (br. s., 1 H), 5.39 － 5.53 (m, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 7.29－7.33 (m, 1 H), 7.79 － 7.91 (m, 2 H), 8.49 － 8.84 (m, 1H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。 LCMS (方法－O): 保持時間 0.57 分、[M+H] 357.1.

【０６９２】

実施例２６６－Ｉ：３－メチル－４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１－（２－メチルピリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン

【化５３２】



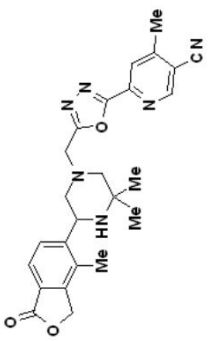
実施例２６６－Ｉは、中間体１５Ｃと同様の合成方法を用いて、中間体１９８－Ｉ（０．０８ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－２－メチルピリジン（０．０５ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から開始して合成した（０．０２ｇ、１８．７３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.06 (d, J = 4.90 Hz, 3 H), 1.75 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.87 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.28 (s, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 4.18 (br. s., 1 H), 5.52 － 5.29 (m, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.78 － 7.54 (m, 3 H), 7.82 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 5.40 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS/HPLC (方法－R): 保持時間 0.83 分、[M+H] 448.3、純度: 97.78%。(方法－S): 保持時間 1.34 分、[M+H] 448.3、純度: 97.09%。キラル純度 (方法－XVIII:): 保持時間 13.72 分、95.00% ee。

【０６９３】

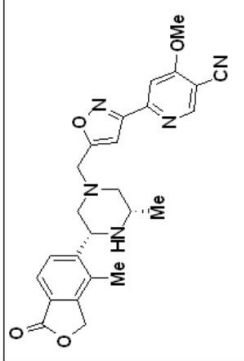
表４の実施例は、実施例１－Ｉから２４－Ｉ、８１－Ｉから８４－Ｉ、１１３－Ｉから１２３－Ｉ、および２６６－Ｉの方法を用いて合成した。

【表１２７】

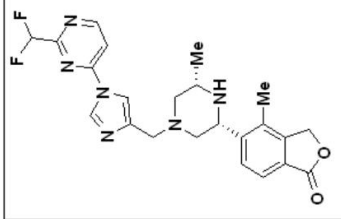
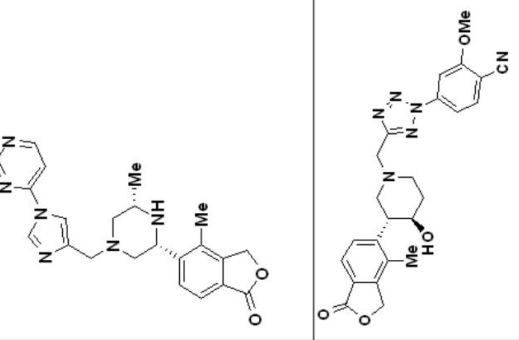
表4

実施例	構造	名前	LCMS (M+H)+	HPLC/LCMS 方法: RT(分)、純度	NMR
267-I		6-(5-((3,3-ジメチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-メチルニコチノニトリル (エナンチオマー-I)	459.3	R: 1.20、100 % S: 1.62、100 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.89 - 1.99 (m, 1 H), 2.06 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.63 (s, 4 H), 2.95 (d, J = 10.00 Hz, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 4.40 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
268-I		6-(5-((3,3-ジメチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾール-3-イル)-4-メチルニコチノニトリル (エナンチオマー-I)	458.2	R: 1.46、100 % S: 1.98、100 % XV: 8.87、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.88 (t, J = 10.60 Hz, 1 H), 1.97 (d, J = 10.30 Hz, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 3 H), 2.54 - 2.65 (m, 4 H), 2.88 (d, J = 9.50 Hz, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 4.40 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

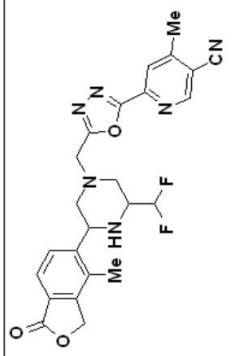
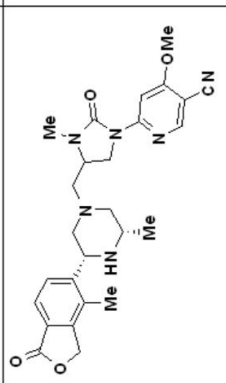
【表１２８】

269-I		460.3	R: 1.30、96.82 % S: 1.67、96.12 % VIII: 6.79、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.74 - 1.94 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.83 (br. s., 2 H), 2.99 (br. s., 1 H), 3.86 (s, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 4.18 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.89 - 7.72 - 7.89 (m, 2 H), 8.94 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
270-I		471.1	R: 1.10、100 % S: 1.55、100 % XXIX: 3.35、100 % ee	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 7.90, 2.30 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 5.47 - 5.27 (m, 2 H), 4.18 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 2.81 (d, J = 9.80 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.83 (d, J = 9.00 Hz, 2 H), 1.03 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった) 。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 103.0.

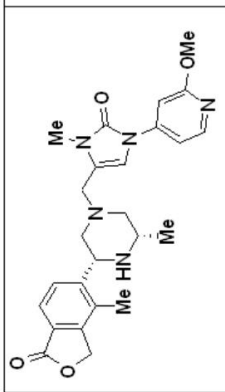
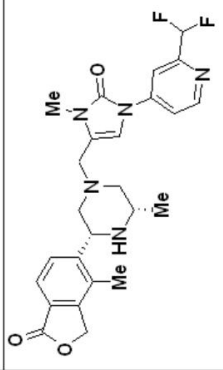
【表１２９】

271－I		5－((2R,6S)－4－((1－(2－(ジフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－1H－イミダゾール－4－イル)メチル)－6－メチルピペラジン－2－イル)－4－メチルイソベンゾフラン－1(3H)－オン	455.3	S: 1.31、100 % R: 0.98、100 % VIII: 3.83、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.10 Hz, 3 H), 1.80 (q, J = 10.00 Hz, 2 H), 2.31 － 2.18 (m, 3 H), 2.91 － 2.69 (m, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.51 (s, 2 H), 4.16 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.49 － 5.26 (m, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.05 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm － 119.33
272－I		4－(5－(((3R,4R)－4－ヒドロキシ－3－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－2H－テトラゾール－2－イル)－2－メトキシベンゾニトリル	461.2	S: 1.60、100 % R: 1.22、100 %	'H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ ppm 1.68 － 1.56 (m, 1 H), 1.99 － 1.85 (m, 2 H), 2.31 － 2.19 (m, 4 H), 2.41 － 2.31 (m, 1 H), 2.85 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 2.98 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 3.13 － 3.04 (m, 1 H), 3.17 (s, 1 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.59 (d, J = 5.40 Hz, 1 H), 5.47 － 5.28 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.60 Hz, 1 H).

【表１３０】

273－I		6－(5－((3－(ジフルオロメチル)－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1,3,4－オキサジアゾール－2－イル)－4－メチルニコチノニトリル(エナンチオマー－I)	481.2	S: 1.67、100 %R: 1.27、100 %	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 2.02 (t, J = 10.50 Hz, 1 H), 2.33 － 2.15 (m, 4 H), 2.63 (s, 3 H), 2.88 (br. s., 1 H), 2.95 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 3.02 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 3.31 (br. s., 1 H), 4.10 (s, 2 H), 4.24 (d, J = 9.80 Hz, 1 H), 5.45 － 5.37 (m, 2 H), 5.96 (d, J = 4.40 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H)
274－I		4－メトキシ－6－(3－メチル－4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)ニコチノニトリル(ジアステレオマー－I)	491.2	P: 8.11、99.10 %Q: 7.37、99.30 %XXXIII: 14.00、100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 6.53 Hz, 3 H), 1.75 － 1.84 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.60 － 2.66 (m, 2 H), 2.82 (d, J = 10.54 Hz, 2 H), 2.86 － 2.93 (m, 4 H), 3.78 (dd, J = 10.79, 5.27 Hz, 1 H), 3.85 － 3.92 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.02 － 4.14 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H) (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

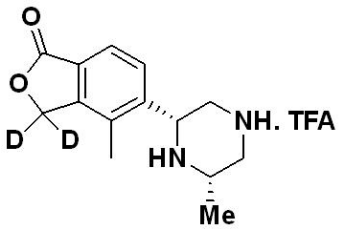
【表１３１】

275－I		1－(2－メトキシピリジン－4－イル)－3－メチル－4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1,3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－オン	464.3	R: 1.00、96.14 % S: 1.50、97.76 %	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.06 (br. s., 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.85 (br. s., 3 H), 2.95 (br. s., 3 H), 3.28 (s, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.14 (br. s., 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 1.70 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 5.90, 2.00 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7.30 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 5.90 Hz, 1 H).
276－I		1－(2－(ジフルオロメチル)ピリジン－4－イル)－3－メチル－4－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル)ピペラジン－1－イル)メチル)－1,3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－オン	484.3	R: 1.14、98.10 % S: 1.52、96.63 % XV: 8.55 100 % ee	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.05 (d, J = 5.10 Hz, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.86 (br. s., 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 4.14 (br. s., 1 H), 5.46 － 5.27 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 4.60 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 5.60 Hz, 1H)

【０６９４】

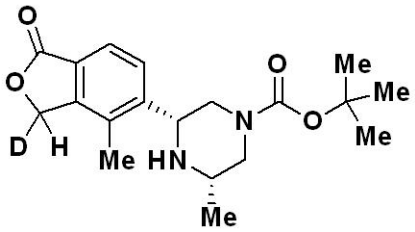
中間体１９９－Ｉ：４－メチル－５－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペラジン－２－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン－３，３－ｄ２　ＴＦＡ塩

【化５３３】



中間体１９９Ａ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル （３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル－３－ｄ）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化５３４】

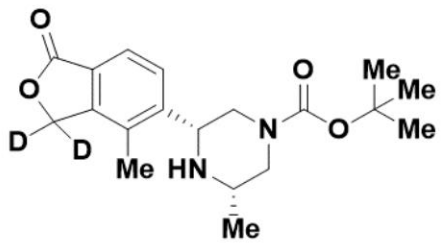


中間体５１－Ｉ（１．５０ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、１Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ（２１．６５ｍＬ、２１．６５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を環境温度で３０分間撹拌した。得られた反応混合物にD_2O（５．０９ｍＬ、２８１ｍｍｏｌ）を加え、環境温度で撹拌を１５分間継続した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－４０ｇ、６０－８０％ ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製し、中間体Ｉ９９Ａ－Ｉ（１．００ｇ、３３．２０％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.05 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 2.42 (br s, 1 H), 2.70 － 2.88 (m, 2 H), 3.91 － 4.04 (m, 3 H), 5.37 － 5.44 (m, 1 H), 7.69 (d, J = 7.90 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.90 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 2.46 分、[M+H] 348.2。

【０６９５】

中間体１９９Ｂ－Ｉおよび１９９Ｃ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル （３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル－３，３－ｄ２）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化５３５】



199B-I: モノ-D およびジ-D 同位体比 **28:72**

199C-I: モノ-D およびジ-D 同位体比 **17:83**

中間体１９９Ｂ－Ｉは、中間体１９９Ｂ－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体Ｉ９９Ａ－Ｉ（１．００ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）および１Ｍ ＬｉＨＭＤＳ（１４．３９ｍＬ、１４

．３９ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（０．４０ｇ、３９．８０％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.05 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 2.42 (br s、1 H), 2.70 － 2.88 (m, 2 H), 3.91 － 4.04 (m, 3 H), 7.69 (d, J = 7.90 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.90 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 2.47 分、[M+H] 349.2。モノＤおよびジＤの同位体比を^{1}Ｈ ＮＭＲによって決定した。

【０６９６】

中間体１９９Ｃ－Ｉは、中間体１９９Ａと同様の合成方法を用いて、中間体Ｉ９９Ｂ－Ｉ（０．４０ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）および１Ｍ ＬｉＨＭＤＳ（５．７６ｍＬ、５．７６ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（０．２０ｇ、１９．８８％）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.05 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 2.42 (br.、s.、1 H), 2.70 － 2.88 (m, 2 H), 3.91 － 4.04 (m, 3 H), 7.69 (d, J = 7.90 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.90 Hz, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－D): 保持時間 2.47 分、[M+H] 349.2。モノＤおよびジＤの同位体比（１７：８３）は、^{1}Ｈ ＮＭＲによって決定した。

【０６９７】

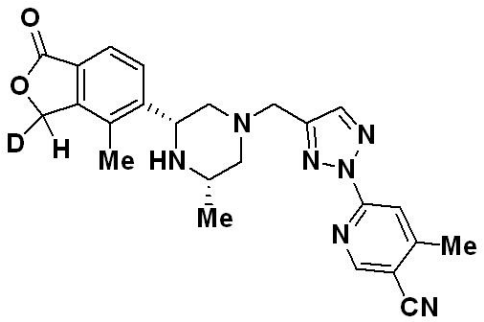
中間体１９９－Ｉ：

中間体１９９－Ｉは、中間体１９８Ｂと同様の合成方法を用いて、中間体１９９Ｃ－Ｉ（０．２０ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．８８ｍＬ、１１．４８ｍｍｏｌ）から開始して、淡黄色の固形物として合成した（０．１８ｇ、８７．００％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.29 (d, J = 6.00 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.0 － 3.20 (m, 2 H), 3.55 － 3.68 (m, 3 H), 4.86 (br.、s.、1 H), 7.88 － 7.82 (m, 2 H), (２つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。LCMS (方法－J): 保持時間 0.40 分、[M+H] 249.2。

【０６９８】

中間体２００－Ｉ：４－メチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル－３－ｄ）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル

【化５３６】



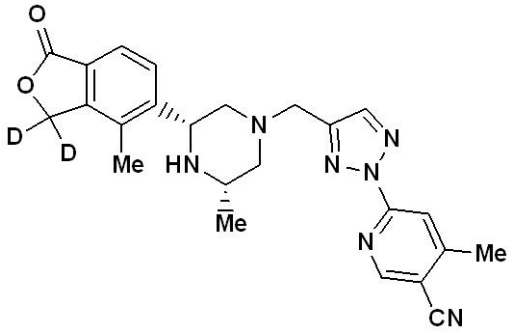
実施例８３－Ｉ（０．１０ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、－５０℃で、１Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ（１．１３ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）をお加え、反応混合物を同じ温度で１０分間撹拌した。得られた反応溶液に、D_2O（２．０ｍＬ、１１３ｍｍｏｌ）を加え、－５０℃で撹拌を１０分間継続した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Ｒｅｄｉｓｅｐ－２４ｇ、３－４％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、中間体２００－Ｉ（０．０４５ｇ、４０．００％）を灰白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 5.60 Hz, 3 H), 1.75 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.38 － 2.41 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.75 － 2.86 (m, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 4.05 － 4.29 (m, 1 H), 5.34 － 5.37 (m, 1 H), 7.50 (d, J = 8.00

Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.07 － 8.26 (m, 2 H), 8.87 － 9.03 (m, 1 H). LCMS (方法－D): 保持時間 1.15 分、[M+H] 445.0。モノＤおよびジＤの同位体比（２７：７３）を、^{1}Ｈ ＮＭＲによって決定した。

【０６９９】

実施例２７７－Ｉ：４－メチル－６－（４－（（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（４－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル－３，３－ｄ２）ピペラジン－１－イル）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル

【化５３７】



実施例２７７－Ｉは、中間体９６－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体１９９－Ｉ（０．０５ｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）および中間体２８（０．０４ｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（０．０１ｇ、１４．８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 5.60 Hz, 3 H), 1.75 － 1.88 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.74 － 2.86 (m, 2 H), 2.92 － 3.04 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.14 － 4.18 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。HPLC (方法－P): 保持時間 7.71 分、純度: 98.20%、(方法－Q): 保持時間 5.65 分、純度: 98.17%。LCMS (方法 D): 保持時間 1.93 分、[M+H] 446.2。モノＤおよびジＤの同位体比（１７：８３）は^{1}Ｈ ＮＭＲによって決定した。

【０７００】

実施例２７７－Ｉについての別の方法：

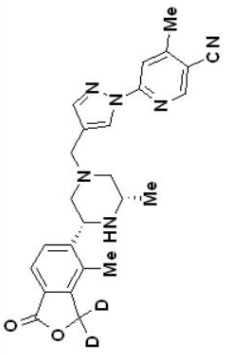
実施例２７７－Ｉは、中間体１９９Ａ－Ｉと同様の合成方法を用いて、中間体２００－Ｉ（０．０４ｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）および１Ｍ ＬｉＨＭＤＳ（０．５０ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）から開始して、白色の固形物として合成した（０．００１ｇ、２．８２％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.02 (d, J = 5.60 Hz, 3 H), 1.75 － 1.88 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.74 － 2.86 (m, 2 H), 2.92 － 3.04 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.14 － 4.18 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.10 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。HPLC (方法－P): 保持時間 7.49 分、純度: 92.50%、(方法－Q): 保持時間 6.54 分、純度: 93.04%。LCMS (方法－D): 保持時間 1.84 分、[M+H] 446.2。キラル純度 (方法－VIII): 保持時間 4.99 分、100 % ee。モノＤおよびジＤの同位体比（５：９５）を^{1}Ｈ ＮＭＲによって決定した。

【０７０１】

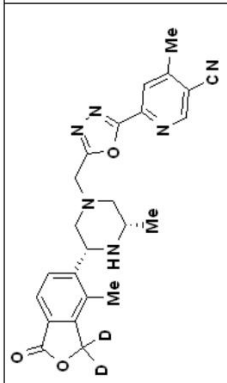
表５の実施例は、実施例１－Ｉから２４－Ｉ、８１－Ｉから８４－Ｉ、１１３－Ｉから１２３－Ｉ、２６６－Ｉおよび２７７－Ｉの方法を用いて合成した。

【表１３２】

表5

実施例	構造	名前	LCMS (M+H)+	HPLC/LCMS 方法: RT(分)、純度	NMR
278-I		4-メチル-6-(4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル-3,3-d2)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチノニトリル (モノDおよびジDの同位体比: 17:83)	445.2	P: 4.83、96.00 % Q: 6.29、97.80 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (d, J = 6.00 Hz, 3 H), 1.69 (br., s., 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.77 (d, J = 9.50 Hz, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 4.13 (d, J = 8.50 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 7.50 Hz, 1 H), 7.70 - 7.89 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
279-I		4-メチル-6-(4-(((3S,5R)-3-メチル-5-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル-3,3-d2)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ニコチノニトリル (モノDおよびジDの同位体比: 17:83)	446.2	P: 8.22、97.00 % Q: 9.50、96.30 %	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 (d, J = 6.00 Hz, 3 H), 1.66 - 1.87 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.82 (t, J = 8.80 Hz, 2 H), 2.95 (br., s., 1 H), 3.73 (s, 2 H), 4.14 (d, J = 7.50 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【表１３３】

280－I		4－メチル－6－(5－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル－3,3－d2)ピペラジン－1－イル)メチル)－1,3,4－オキサジアゾール－2－イル)ニコチノニトリル (モノDおよびジDの同位体比：22:78)	447.2	T: 5.26、94.27 % S:12.13、95.10 %	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.50 Hz, 3 H), 1.84 － 2.08 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.80 － 3.94 (m, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.18 (d, J = 8.00 Hz, 3 H), 7.50 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).
281－I		4－メトキシ－6－(5－(((3S,5R)－3－メチル－5－(4－メチル－1－オキソ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル－3,3－d2)ピペラジン－1－イル)メチル)イソキサゾール－3－イル)ニコチノニトリル (モノDおよびジDの同位体比：22:78)	462.2	P: 4.53、90.04 % R: 5.64、90.00%	'H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ ppm 1.03 (d, J = 6.50 Hz, 3 H), 1.75 － 1.85 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.81 － 2.90 (m, 2 H), 2.95 － 3.0 (m, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 4.01 － 4.23 (m, 4 H), 7.01 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.73 － 7.85 (m, 2 H), 8.94 (s, 1 H), (１つの交換可能なプロトンは観測されなかった).

【０７０２】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の薬理学的性質は、多くの生物学的アッセイによって確認されうる。以下の例示的な生物学的アッセイを、本発明の化合物と共に行った。特定の化合物についての任意の特定の試験において、１つより多いデータ点が生じている場合、表には平均として表される。

【０７０３】

タリウム・フラックス・アッセイ

溶液および試薬：タリウム・フラックス・アッセイは、ＦｌｕｘＯＲキット(F10017、Li

fe Technologies)を用いて行った。添加緩衝液、アッセイ緩衝液、および刺激緩衝液は、キットの構成要素を用いて調製した。ＨＢＳＳ（ハンクス平衡塩溶液、Cat#14025－092）は別途、Life Technologiesから購入した。

【０７０４】

１０ｍｌの添加緩衝液の調製：１０μｌのＦｌｕｘＯＲ色素（ＤＭＳＯ中で再構成した）を最初に、１００μｌのパワーロード濃縮物（powerload concentrate）に加え、この混合物を次いで、１００μｌのプロベネシド（１００Ｘ）と共に、９．７９ｍｌのＨＢＳＳに加えた。アッセイ緩衝液（１０ｍｌ）は、２ｍｌのＦｌｕｘＯＲ クロライドフリー緩衝液（５Ｘ）、１００μｌのプロベネシド（１００Ｘ）、および０．２ｍｌのウアバイン（１３．７７ｍＭ）を、７．７ｍｌの脱イオン水に加えることによって調製した。刺激緩衝液は、ＦｌｕｘＯＲ クロライドフリー緩衝液中の１５ｍＭ Tl_2SO_4、０．７５ｍＭ K_2SO_4（脱イオン水を用いて１Ｘに希釈）から成る。アッセイプレート中の Tl_2SO_4 および K_2SO_4 の最終濃度は、それぞれ３ｍＭおよび０．１５ｍＭであった。

【０７０５】

細胞の播種および誘導：ＣＨＯ Ｔ－Ｒｅｘ ｈＲＯＭＫ（ヒト Ｋｉｒ１．１）安定細胞株を、１０％ ＦＢＳ、１％ ペニシリン－ストレプトマイシン、５００μｇ／ｍｌ ゼオシンおよび１０μｇ／ｍｌ ブラストサイジンを補充したＨａｍ’ｓ Ｆ１２培地中、３７℃で、５％ CO_2 インキュベーターにおいて維持した。実験の１日前に、細胞をバーゼン溶液（15040－066、Life Technologies）と共に、３７℃で１０分間インキュベートして解離させ、次いで成長培地を加えた。細胞懸濁液を１２００ｒｐｍで５分間遠心分離した。上清を捨てた後、細胞を新たな成長培地中に再懸濁させ、細胞濃度を血球計数器を用いて決定した。次に、０．５μｇ／ｍｌのドキシサイクリンを細胞懸濁液に加え、ｈＲＯＭＫチャネル発現を誘導し、５０μｌ（１０，０００細胞／ウェル）の細胞懸濁液を、ポリＤリシンコート、３８４ウェル、黒色、光学透明底プレート(6007718、Perkin Elmer)のそれぞれのウェルに加えた。アッセイプレートを５％ CO_2 インキュベーター中に３７℃で維持した。

【０７０６】

アッセイプロトコル：実験の日に、培地を除去し、添加緩衝液をアッセイプレートに加えた（３０μｌ／ウェル）。細胞を添加緩衝液中で、３０分間、３７℃でインキュベートした。添加緩衝液を次いで、アッセイ緩衝液（３０μｌ／ウェル）に置き換え、次いで試験化合物または対象化合物を加えた。細胞を化合物と共に３０分間インキュベートし、プレートを次いで、それぞれ４８８および５２５ｎｍの励起および発光波長を用いた蛍光読み出しのために、FlexStation（Molecular Devices）に搭載させた。それぞれのウェルを２秒間の感覚で９０秒間にわたり読み出し、ベースラインの記録の２０秒後に、刺激緩衝液を加えた。最終ＤＭＳＯ濃度は、アッセイプレート中０．５または１％のいずれかであった。陽性および陰性対照は、試験化合物の代わりにウェルに、それぞれＤＭＳＯまたは３μＭの標準的なＲＯＭＫ阻害剤を加えることによって決定した。

【０７０７】

データ解析：刺激緩衝液が添加された後の蛍光増加の勾配（１５秒間）は、ＳｏｆｔＭａｘ Ｐｒｏから特注のソフトウェアにエクスポートされ、そこで％阻害に変換した。１０点の濃度応答曲線を用いて、試験化合物のＩＣ５０値を推定した。表６のデータは、２つの有意な値を報告する。

【表１３４】

表6

特許実施例番号	ヒト ROMK Th Flux IC50 (nM)
1-I	14
2-I	15
3-I	210
4	640
5	270
6-I	40
7-I	1000
8-I	280
9-I	44
10-I	620
11-I	30
12-I	530
13-I	110
14-I	36
15-I	84
16-I	33
17-I	900
18-I	870
19-I	180
20-I	490
21-I	93
22-I	26
23-I	30
24-I	500
1-II	800
25-I	51
26-I	69
27-I	32
28-I	85
29-I	120
30-I	260
31-I	190
32-I	24
33-I	690
34-I	190
35-I	120
36-I	680
37-I	16

特許実施例番号	ヒト ROMK Th Flux IC50 (nM)
38-I	3400
39-I	770
40-I	27
41-I	980
42-I	490
43-I	110
44-I	200
45-I	370
46-I	26
47-I	49
48-I	62
49-I	23
50-I	670
51-I	29
52-I	2.8
53-I	370
2-II	1200
54-I	110
55-I	86
56-I	150
57-I	59
58-I	60
59-I	20
61-I	57
62-I	170
63-I	60
64-I	8.8
65-I	14
66-I	33
67-I	110
68-I	1700
69-I	900
70-I	59
71-I	800
72-I	550
73-I	150
74-I	570
75-I	680

【表１３５】

特許実施例番号	ヒト ROMK Th Flux IC50 (nM)	特許実施例番号	ヒト ROMK Th Flux IC50 (nM)
76-I	300	114-I	32
77-I	820	115-I	23
78-I	810	116-I	39
79-I	320	117-I	34
80-I	490	118-I	290
81-I	22	119-I	140
82-I	13	120-I	160
83-I	23	121-I	31
84-I	52	122-I	50
85-I	45	123-I	74
86-I	64	125-I	30
87-III	62	126-I	34
88-III	36	127-I	21
89-III	30	128-I	66
90-I	49	129-I	26
91-I	56	130-I	52
92-I	35	131-I	75
93-I	44	132-I	170
94-I	39	133-I	84
95-I	26	134-I	43
96-I	27	135-I	170
97-I	28	136-I	28
98-I	45	137-I	26
99-I	33	138-I	670
100-I	40	139-I	36
101-I	26	140-I	26
102-I	48	141-I	69
103-I	25	142-I	76
104-I	36	143-I	63
105-I	26	144-I	24
106-I	57	145-I	15
107-I	26	146-I	25
108-I	30	147-I	87
109-I	56	148-I	27
110-I	25	149-I	52
111-I	23	150-I	100
112-I	18	151-I	43
113-I	25	152-I	490

【表１３６】

特許実施例番号	ヒト ROMK Th Flux IC50 (nM)
153-I	84
154-I	12
155-I	11
156-I	14
157-I	12
158-I	36
159-I	16
160-I	130
161-I	170
162-I	260
163-I	29
164-I	31
165-I	67
166-I	30
167-I	26
168-I	20
169-I	23
170-I	39
171-I	27
172-I	160
173-I	55
174-I	220
175-I	31
176-I	120
177-I	500
178-I	220
179-I	360
180-I	77
181-I	150
182-I	260
183-I	180
184-I	30
185-I	100
186-I	18
187-I	43
188-I	37
189-I	25
190-I	17

特許実施例番号	ヒト ROMK Th Flux IC50 (nM)
191-I	29
192-I	16
193-I	44
194-I	60
195-I	66
196-I	35
197-I	15
198-I	83
199-IV	16
200-II	64
201-I	190
202-I	140
203-I	43
204-I	220
205-I	71
206-I	82
207-I	53
208-I	190
209-I	100
210-I	41
211-I	30
212-II	97
213-I	1200
214-I	6.6
215-I	11
216-I	25
217-I	24
218-I	33
219-I	21
220-I	29
221-I	22
222-I	60
223-I	18
224-I	27
225-I	19
226-I	14
227-I	28
228-I	14

【表１３７】

特許実施例番号	ヒト ROMK Th Flux IC50 (nM)
229-I	21
230-I	32
231-I	240
232-I	480
233-I	22
234-I	78
235-I	83
236-I	75
237-I	69
238-I	470
239-I	63
240-I	42
241-I	41
242-I	10
243-I	13
244-II	17
245-I	18
246-I	870
247-I	330
248-I	1500
249-I	120
250-I	27
251-I	61
252-I	72
253-I	400
254-I	1600
255-I	33
256-II	57
257-I	1400
258-I	250
259-I	53
260-I	430
261-II	27
262-I	120
263-I	23
264-I	580
265-I	22
266-I	36

特許実施例番号	ヒト ROMK Th Flux IC50 (nM)
267-I	16
268-I	20
269-I	24
270-I	580
271-I	100
272-I	65
273-I	720
274-I	58
275-I	42
276-I	35
277-I	38

【０７０８】

ＲＯＭＫマニュアル・パッチクランプアッセイ

細胞培養条件：細胞をタリウム・フラックス・アッセイと同様の条件で維持した。ｈＲＯＭＫチャネル発現は、実験の１６～２４時間前に、０．６μｇ／ｍｌのドキシサイクリンを添加することによって誘導した。実験の日に、バーゼン溶液を用いて細胞を解離させ、成長培地中に再懸濁させ、使用の１５分前にカバーガラス上に置いた

【０７０９】

電気生理学：細胞を置いたカバーガラスを、１３５ ＮａＣｌ、５ ＫＣｌ、２ $CaCl_2$、１ $MgCl_2$、１０ ＨＥＰＥＳ、５ グルコース（ｐＨ ７．４）（ｍＭ）から成る浴溶液を灌流させた実験チャンバーに設置した。１３５ ＫＣｌ、１ ＥＧＴＡ、１ $MgCl_2$

、１０ ＨＥＰＥＳ、２ Na_2ＡＴＰ（ｐＨ ７．３）（ｍＭ）を含む溶液で満たした場合、２～５メガオームの抵抗を有するパッチピペットを用いて、ギガシールを形成させた。pClamp Software (Molecular Devices)によって制御される、Axopatch 200bまたはMulticlamp 700b (Molecular Devices) 増幅器を用いて、全細胞配置において－７５ｍＶで細胞を電圧固定した。１０秒ごとに－１２０ｍＶの電圧段階を用いて、電流を記録した。それぞれの化合物について、４～６個の濃度を最も低い濃度から始めて連続的に、３～８分間適用した。実験の最後に、細胞に２ｍＭ Ba^{2+}を含む浴溶液を灌流させ、ｈＲＯＭＫ電流の寄与を分離させた。

【０７１０】

データ解析：生の電流値（対象、異なる化合物濃度、およびBa^{2+}処理群のそれぞれについて５トレース）を、ClampfitからMicrosoft Excelにエクスポートし、Ba^{2+}処理後に残存する電流を、生の電流値から引き算して、ｈＲＯＭＫ特異的電流を得た。これらのｈＲＯＭＫ電流値（それぞれの群について、５トレースの平均）を次いで、特注のテンプレートにインポートし、濃度応答曲線を生成し、その後４つのパラメーターの方程式に適合させて、試験化合物のＩＣ５０値を計算した。

【０７１１】

表７のデータは、有意な２つの値を報告する。

【表１３８】

表7

特許実施例番号	ROMK EP IC50 (nM)	特許実施例番号	ROMK EP IC50 (nM)
1-I	11	96-I	12
2-I	5.7	97-I	43
3-I	44	98-I	23
14-I	51	99-I	29
16-I	11	100-I	25
22-I	25	101-I	34
23-I	4.9	102-I	17
37-I	22	103-I	29
59-I	4.8	105-I	11
61-I	40	106-I	10
65-I	9.8	107-I	18
66-I	4.7	108-I	21
67-I	29	109-I	54
82-I	7.9	110-I	16
83-I	6.8	111-I	62
84-I	57	121-I	740
87-III	57	126-I	17
90-I	74	127-I	14
92-I	23	130-I	20
94-I	14	139-I	30

【表１３９】

特許実施例番号	ROMK EP IC50 (nM)
148-I	19
151-I	64
164-I	30
165-I	39
166-I	13
167-I	18
168-I	29
171-I	26
173-I	21
175-I	17
184-I	10
187-I	25
188-I	18
189-I	17
190-I	13
191-I	21
193-I	20
195-I	79
207-I	18
210-I	20

特許実施例番号	ROMK EP IC50 (nM)
216-I	14
221-I	13
228-I	20
230-I	19
240-I	34
244-II	22
255-I	9.1
263-I	23
267-I	17

【０７１２】
ｈＥＲＧマニュアル・パッチクランプアッセイ
ｈＥＲＧ電気生理学アッセイ：実験化合物は、パッチクランプ技術を用いて、ｈＥＲＧチャネルを安定的に発現するＨＥＫ２９３細胞において、ｈＥＲＧ活性について評価した。ｈＥＲＧ発現細胞を置いたカバーガラスを、実験チャンバーに設置し、１４０ ＮａＣｌ、４ ＫＣｌ、１．８ $CaCl_2$、１ $MgCl_2$、１０ グルコース、１０ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ ７．４、ＮａＯＨ）（ｍＭ）から成る溶液を室温で灌流させた。ホウケイ酸パッチピペットは、１３０ ＫＣｌ、１ $MgCl_2$、１ $CaCl_2$、１０ ＥＧＴＡ、１０ ＨＥＰＥＳ、５ ＡＴＰ－K_2（ｐＨ ７．２、ＫＯＨ）を含む内部溶液で満たした場合に、２～４Ｍオームの先端抵抗を有する。pClamp (Axon instruments)ソフトウェアによって制御される、Axopatch 200B (Axon instruments、Union City、CA)パッチクランプ増幅器を用いて、全細胞配置において、－８０ｍＶで細胞を固定した。ギガシールが形成された後、以下の電圧プロトコルを繰り返し適用して（０．０５Ｈｚ）、テール電流を記録した：２秒間、－８０ｍＶから＋２０ｍＶの脱分極ステップ、次いでテール電流を誘発ｓルウための－６５ｍＶ（３秒間）の過分極ステップ。最初に、細胞外液のみの存在下（対象）、次いで上昇する化合物濃度を含む細胞外液の存在下で、テール電流を記録した。各化合物濃度を２～５分間適用した。それぞれの濃度における阻害率を、対象溶液の存在下で記録されたピークテール電流に対するピークテール電流の減少として計算した。データ解析を特注のテンプレートにおいて行った。異なる濃度における阻害率をプロットして濃度応答曲線を得て、その後これを４つのパラメーターの方程式に適合させて、ｈＥＲＧ ＩＣ５０値を計算した。
【０７１３】
本発明のいくつかの化合物を、ｈＥＲＧアッセイにおいて試験した。好ましい化合物は、低いｈＥＲＧ阻害または高いＩＣ５０を有する。

【表１４０】

表8

特許実施例番号	hERG EP %Inh @ 1uM	特許実施例番号	hERG EP %Inh @ 1uM
1_I	26	47_I	49
2_I	19	48-I	78
3_I	26	49-I	27
6_I	38	51-I	43
9_I	47	52-I	72
11_I	40	57-I	26
14_I	1.7	59-I	15
15_I	5.8	63-I	23
16_I	7.3	64-I	45
21_I	8.5	65-I	21
22_I	6.0	66-I	0
23_I	12	67-I	7.1
25_I	8.7	70-I	8.4
26_I	20	81-I	7.7
27_I	11	82-I	7.1
28_I	15	83-I	11
32_I	6.2	84-I	6.7
35_I	20	85-I	11
37_I	6.2	86-I	8.8
40_I	54	87-III	4.9
46_I	43	88-III	8.3

【表１４１】

特許実施例番号	hERG EP %Inh @ 1uM	特許実施例番号	hERG EP %Inh @ 1uM
89-III	14	111-I	5.1
90-I	2.6	112-I	22
91-I	0	114-I	4.2
92-I	5.2	115-I	45
93-I	23	116-I	6.4
94-I	4.3	121-I	10
95-I	13	122-I	6.6
96-I	9.6	123-I	7.2
98-I	9.3	125-I	8.3
99-I	9.6	126-I	7.8
100-I	3.6	127-I	16
101-I	3.0	128-I	19
102-I	5.6	129-I	32
103-I	14	130-I	8.4
104-I	3.4	134-I	22
105-I	9.7	136-I	29
106-I	0.98	137-I	23
107-I	13	139-I	6.6
108-I	8.7	140-I	49
109-I	3.6	141-I	7.1
110-I	9.2	142-I	8.5

【表１４２】

特許実施例番号	hERG EP %Inh @ 1uM	特許実施例番号	hERG EP %Inh @ 1uM
143-I	49	169-I	12
144-I	7.8	170-I	26
145-I	25	171-I	16
146-I	16	173-I	4.0
148-I	8.8	175-I	15
149-I	7.6	184-I	6.1
150-I	14	185-I	9.6
151-I	5.1	187-I	11
153-I	10	188-I	18
154-I	43	189-I	8.9
155-I	26	190-I	9.1
156-I	51	191-I	4.3
157-I	40	192-I	46
158-I	20	193-I	14
159-I	21	194-I	11
163-I	4.5	195-I	5.9
164-I	6.0	196-I	18
165-I	5.4	197-I	75
166-I	6.0	198-I	0
167-I	11	199-IV	22
168-I	22	200-II	27

【表１４３】

特許実施例番号	hERG EP %Inh @ 1uM	特許実施例番号	hERG EP %Inh @ 1uM
203-I	16	233-I	31
205-I	10	236-I	20
207-I	10	237-I	37
210-I	5.2	239-I	18
211-I	58	240-I	8.3
214-I	22	241-I	18
215-I	29	242-I	36
216-I	5.6	243-I	9.8
217-I	16	245-I	17
218-I	39	249-I	9.1
219-I	75	250-I	20
220-I	30	251-I	7.6
221-I	5.4	252-I	8.8
222-I	12	255-I	9.5
223-I	56	256-II	13
225-I	39	259-I	8.6
226-I	33	261-II	44
227-I	18	263-I	10
228-I	16	265-I	20
229-I	25	266-I	3.1
230-I	2.2	267-I	9.9

【表１４４】

特許実施例番号	hERG EP %Inh @ 1uM
268-I	9.0
269-I	9.5
272-I	5.2
274-I	43
275-I	8.4
276-I	5.4
277-I	7.0

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
Ａ６１Ｐ	*9/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ａ６１Ｐ	*13/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/02	
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ａ６１Ｋ	*31/4545(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545	
Ｃ０７Ｄ	*417/14 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/14	
Ａ６１Ｋ	*31/444(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/444	
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ	*31/4439(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439	
Ａ６１Ｋ	*31/454(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454	
Ａ６１Ｋ	*31/53 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/53	

(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)

弁理士　釜平 双美
(74)代理人　100156155
弁理士　水原 正弘
(72)発明者　ナブナト・ドニャノバ・ヤダブ
インド５６０　０９９カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　ラジーブ・エス・ビデ
アメリカ合衆国０８５５０ニュージャージー州プリンストン・ジャンクション、ホーソーン・ドライブ２２番
(72)発明者　ラジェシュ・オンカルダス・ボラ
インド５６０　０９９カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
(72)発明者　プラシャンタ・グナガ
インド５６０　０９９カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド
(72)発明者　マノランジャン・パンダ
インド５６０　０９９カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー２アンド３、シンジーン・インターナショナル・リミテッド
(72)発明者　エルドン・スコット・プリーストリー
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ジェレミー・リヒター
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
審査官　東 裕子

(56)参考文献　国際公開第２０１３／０３９８０２（WO，Ａ１）
国際公開第２０１５／０６５８６６（WO，Ａ１）
特表２０１４－５２１７５１（ＪＰ，Ａ）

国際公開第２０１３／０９０２７１（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／０９９６３３（WO，Ａ２）
DEORAZIO, Russell J.，Synthetic Communications，2011年，41，3551-3555，Entry 6 compound
ARETZ, Christopher D.，Journal of Medicinal Chemistry，2019年，62，8682-8694

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）